

核准日期：2023 年 08 月 01 日

修改日期：2023 年 12 月 09 日

2024 年 03 月 08 日

2024 年 10 月 24 日

2025 年 04 月 15 日

2025 年 04 月 25 日

2026 年 01 月 22 日

## 甲磺酸贝舒地尔片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：甲磺酸贝舒地尔片

商品名称：易来克/REZUROCK

英文名称：Belumosudil Mesylate Tablets

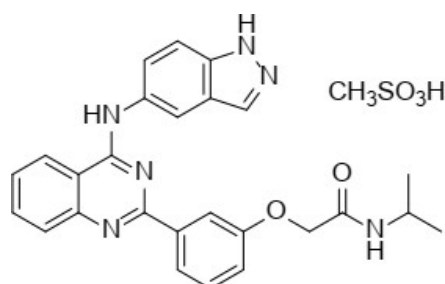
汉语拼音：Jiahuangsuan Beishudi'er Pian

### 【成份】

活性成份：甲磺酸贝舒地尔

化学名称：2-[3-[4-[1*H*-吡唑-5-基氨基]喹唑啉-2-基]苯氧基]-*N*-异丙基乙酰胺甲磺酸盐

化学结构式：



分子式：C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>（游离碱）

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> • CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H（甲磺酸盐）

分子量：452.52（游离碱）

548.62（甲磺酸盐）

辅料：微晶纤维素，羟丙甲纤维素（LV），交联羧甲基纤维素钠，胶态二氧化硅，硬脂酸镁（Code 5712），薄膜包衣预混剂（胃溶型）

#### 【性状】

本品为椭圆形薄膜衣片，除去包衣后显淡黄色至黄色；一面刻有“KDM”，另一面刻有“200”。

#### 【适应症】

用于治疗对糖皮质激素或其他系统治疗应答不充分的 12 岁及以上慢性移植物抗宿主病患者。

#### 【规格】

0.2 g（按 C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 计）

#### 【用法用量】

##### **推荐剂量**

口服，每次 0.2 g，每日 1 次，直至慢性移植物抗宿主病病情出现进展需要新的系统性治疗为止。

对患者进行以下用药指导：

- 整片吞服，请勿切割、压碎或咀嚼本品。
- 每天在大致相同的时间随餐服用本品（见【临床药理】）。
- 如果发生本品漏服的情况，请勿服用额外的剂量来弥补药物漏服。

不建议对轻度或中度肾功能损害患者调整剂量。尚未在重度肾功能损害的患者中开展甲磺酸贝舒地尔片的研究。重度肾功能损害的患者，在开始甲磺酸贝舒地尔片治疗前请慎重斟酌相关风险和潜在获益（见【临床药理】）。

##### **针对不良反应的给药调整**

至少每月监测一次总胆红素、天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶。

根据表1 针对不良反应进行剂量调整。

表1：针对不良反应的剂量调整

不良反应	严重程度*	剂量调整
肝脏毒性（见【不良反应】）	3级AST或ALT（5×至20×ULN）或 2级胆红素（1.5×至3×ULN）	暂停使用甲磺酸贝舒地尔片直至胆红素、AST和ALT恢复至0-1级，然后以推荐剂量恢复甲磺酸贝舒地尔片用药。
	4级AST或ALT（超过20×ULN）或 ≥3级胆红素（超过3×ULN）	永久停用甲磺酸贝舒地尔片。
其他不良反应（见【不良反应】）	3级	暂停使用甲磺酸贝舒地尔片直至恢复至0-1级，然后以推荐剂量恢复甲磺酸贝舒地尔片用药。
	4级	永久停用甲磺酸贝舒地尔片。

\* 根据CTCAE v 4.03

\* 缩略语：AST：天门冬氨酸氨基转移酶；ALT：丙氨酸氨基转移酶；ULN：正常值上限。

针对药物相互作用的剂量调整

强效 CYP3A 诱导剂

当与强效CYP3A 诱导剂联合用药时，将甲磺酸贝舒地尔片的剂量增加至 0.2 g，每日 2 次（见【药物相互作用】）。

质子泵抑制剂

当与质子泵抑制剂联合用药时，将甲磺酸贝舒地尔片的剂量增加至 0.2 g，每日 2 次（见【药物相互作用】）。

肝功能损害患者的推荐剂量

没有肝 GVHD 的中度肝功能损害（Child-Pugh B）或重度肝功能损害（Child-Pugh C）患者避免使用（见【临床药理】）。轻度肝功能损害患者使用甲磺酸贝舒地尔片时，不建议调整剂量（见【临床药理】）。

密切监测患者的不良反应。

【不良反应】

临床试验经验

由于临床试验的条件各异，不同药物临床试验中观察到的不良反应发生率没有直接可比性，也可能无法反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

在两项针对慢性移植物抗宿主病（cGVHD）的临床试验（研究 KD025-213 和研究 KD025-208）中，83 例 cGVHD 成人患者接受了甲磺酸贝舒地尔片 0.2 g 每日 1 次的治疗（见【临床试验】）。中位治疗持续时间为 9.2 个月（范围：0.5-44.7 个月）。

1 例患者报告致命性不良反应，包括重度恶心、呕吐、腹泻和多器官衰竭。

18%的患者因不良反应而永久停用甲磺酸贝舒地尔片。发生在 3%以上患者的导致永久停用甲磺酸贝舒地尔片的不良反应为恶心（4%）。29%的患者因不良反应而暂停给药。发生在2%或以上患者的导致暂停给药的不良反应包括感染（11%）、腹泻（4%）以及乏力、呼吸困难、出血、低血压、肝功能检查异常、恶心、发热、水肿和肾衰（各 2%）。

最常见（≥20%）的不良反应（包括实验室检查结果异常）为感染、乏力、恶心、腹泻、呼吸困难、咳嗽、水肿、出血、腹痛、骨骼肌肉疼痛、头痛、血磷降低、γ-谷氨酰转移酶升高、淋巴细胞计数降低和高血压。

表2总结了甲磺酸贝舒地尔片治疗患者中除实验室检查异常外的常见不良反应。

表2：接受甲磺酸贝舒地尔片治疗的cGVHD患者中发生率≥10%的非实验室检查异常的不良反应

不良反应	甲磺酸贝舒地尔片 0.2 g，每日一次 (N=83)	
	所有级别 (%)	3-4级 (%)
感染及侵染类疾病		
感染（未指明病原） <sup>1</sup>	53	16
病毒感染 <sup>2</sup>	19	4

不良反应	甲磺酸贝舒地尔片 0.2 g，每日一次 (N=83)	
	所有级别 (%)	3-4级 (%)
细菌感染 <sup>3</sup>	16	4
全身性疾病及给药部位各种反应		
乏力 <sup>4</sup>	46	4
水肿 <sup>5</sup>	27	1
发热	18	1
胃肠系统疾病		
恶心 <sup>6</sup>	42	4
腹泻	35	5
腹痛 <sup>7</sup>	22	1
吞咽困难	16	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
呼吸困难 <sup>8</sup>	33	5
咳嗽 <sup>9</sup>	30	0
鼻充血	12	0
血管和淋巴管类疾病		
出血 <sup>10</sup>	23	5
高血压	21	7
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
骨骼肌肉疼痛 <sup>11</sup>	22	4

不良反应	<b>甲磺酸贝舒地尔片</b> <b>0.2 g，每日一次</b> <b>(N=83)</b>	
	所有级别 (%)	3-4级 (%)
肌痉挛	17	0
关节痛	15	2
<b>各类神经系统疾病</b>		
头痛 <sup>12</sup>	21	0
<b>代谢及营养类疾病</b>		
食欲减退	17	1
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
皮疹 <sup>13</sup>	12	0
瘙痒 <sup>14</sup>	11	0

1.感染（未指明病原）包括急性鼻窦炎、装置相关感染、耳部感染、毛囊炎、胃肠炎、胃肠道感染、睑腺炎、感染性结肠炎、肺部感染、皮肤感染、牙齿感染、尿路感染、伤口感染、上呼吸道感染、感染性肺炎、结膜炎、鼻窦炎、呼吸道感染、支气管炎、脓毒症、感染性休克。

2.包括流行性感冒、鼻病毒感染、肠胃炎病毒、病毒性上呼吸道感染、病毒性支气管炎、EB病毒血症、EB病毒感染、副流感病毒感染、水痘带状疱疹病毒感染、病毒感染。

3.包括蜂窝织炎、螺杆菌感染、葡萄球菌菌血症、置管部位蜂窝织炎、艰难梭状芽胞杆菌性结肠炎、埃希氏菌性尿路感染、大肠埃希菌性胃肠炎、假单胞菌感染、尿路细菌感染。

4.包括疲劳、乏力、难受。

5.包括外周水肿，全身水肿，面部水肿，局部水肿，水肿。

6.包括恶心、呕吐。

7.包括腹痛、上腹痛、下腹痛。

8.包括呼吸困难、劳力性呼吸困难、呼吸暂停、端坐呼吸、睡眠呼吸暂停综合征。

9.包括咳嗽、咳痰。

10.包括挫伤、血肿、鼻衄、青肿趋向增加、结膜出血、便血、口腔出血、插管部位出血、血尿、胸腔积血、紫癜。

11.包括肢体疼痛，背痛，腰肋疼痛，肢体不适，胸部肌肉骨骼疼痛，颈痛，骨骼肌肉疼痛。

12.包括头痛、偏头痛。

13.包括皮疹、斑丘疹、红斑性发疹、全身性皮炎、剥脱性皮炎。

14.包括瘙痒、全身性瘙痒。

表3总结了甲磺酸贝舒地尔片治疗患者中的实验室检查异常。

**表3：接受甲磺酸贝舒地尔片治疗的cGVHD患者中发生的实验室检查异常**

参数	甲磺酸贝舒地尔片		
	0.2 g，每日一次		
	0-1级	2-4级	3-4级
	基线 例数	最高级别 %	最高级别 %
<b>血生化指标</b>			
血磷降低	76	28	7
γ-谷氨酰转移酶升高	47	21	11
血钙降低	82	12	1
血碱性磷酸酶升高	80	9	0
血钾升高	82	7	1
丙氨酸氨基转移酶升高	83	7	2
血肌酐升高	83	4	0
<b>血常规指标</b>			
淋巴细胞计数降低	62	29	13
血红蛋白降低	79	11	1
血小板计数降低	82	10	5

中性粒细胞计数降低	83	8	4
-----------	----	---	---

中国BN101-201研究30例cGVHD成人患者接受甲磺酸贝舒地尔片口服0.2 g每日1次治疗。中位（范围）药物暴露时间为10.25（0.5-18.4）个月。安全性结果与甲磺酸贝舒地尔片的已知安全性特征基本一致。

## 【禁忌】

对本品中任何成份过敏者禁用。

## 【注意事项】

### 胚胎-胎儿毒性

基于甲磺酸贝舒地尔的动物研究结果及其作用机制，孕妇使用本品时可能对胎儿造成伤害。动物生殖研究中，妊娠大鼠和家兔在胎仔器官发生期给予甲磺酸贝舒地尔，在母体暴露量（AUC）低于患者推荐剂量下暴露量的条件下，观察到该药物可导致不良发育结果，包括胚胎-胎仔死亡和畸形。应告知孕妇本品对胎儿的潜在风险。建议有生育能力的女性患者和其女性伴侣具有生育能力的男性患者在甲磺酸贝舒地尔片治疗期间和末次给药后至少1周内采取有效的避孕措施（见【孕妇与哺乳期妇女用药】和【临床药理】）。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 妊娠

基于甲磺酸贝舒地尔的动物研究结果及其作用机制（见【临床药理】），孕妇使用本品时可对胎儿造成伤害。目前尚无有关孕妇使用甲磺酸贝舒地尔的人体数据进行药物相关风险的评价。不建议孕妇使用甲磺酸贝舒地尔。动物生殖研究中，妊娠大鼠和家兔在器官发生期接受甲磺酸贝舒地尔给药，在母体暴露量（AUC）约为临床推荐剂量下人体暴露量（AUC）的 $\geq 1.4$ 倍（大鼠）和 $\geq 0.08$ 倍（兔）条件下，观察到该药物导致的不良发育结果，包括生长改变、胚胎-胎仔死亡和胚胎-胎仔畸形（见【药理毒理】）。应告知孕妇和有生育能力的女性本品对胎儿的潜在风险。

### 哺乳

目前尚无关于人乳汁中是否存在甲磺酸贝舒地尔或其代谢物的数据，也无关于其对于母乳喂养婴儿或乳汁生成影响的数据，关于在母乳喂养期间使用甲磺酸贝舒



地尔是否安全，目前尚无法得出结论。由于母乳喂养婴儿可能因甲磺酸贝舒地尔而发生严重不良反应，建议哺乳期女性在甲磺酸贝舒地尔片治疗期间和末次给药后至少1周内停止哺乳。

### **有生育能力的女性和男性**

有生育能力的女性在开始接受甲磺酸贝舒地尔片治疗前，应核实其妊娠状态。

建议有生育能力的女性在甲磺酸贝舒地尔片治疗期间和甲磺酸贝舒地尔片末次给药后至少1周内采取有效的避孕措施。如果患者在妊娠期间使用本品，或患者在使用本品期间妊娠，应告知患者本品对胎儿的潜在危害。建议女性伴侣具有生育能力的男性在甲磺酸贝舒地尔片治疗期间和甲磺酸贝舒地尔片末次给药后至少1周内采取有效的避孕措施。

基于大鼠和犬的研究结果，甲磺酸贝舒地尔片可能对男性或女性生育力造成损害（见【药理毒理】）。

### **【儿童用药】**

12 岁及以上儿童患者使用甲磺酸贝舒地尔片的安全性和有效性已确定。已在成人中进行充分且有良好对照的甲磺酸贝舒地尔片临床研究并获得证据，额外的群体药代动力学数据表明年龄和体重不会对本品的药代动力学造成有临床意义的影响，预期 12 岁及以上儿童患者与成人患者的药物暴露情况相似，而且儿童与成人患者的病程足够相似，足以允许将成人的数据外推至儿童患者，以上证据共同支持在该年龄组中使用甲磺酸贝舒地尔片。

尚未确定 12 岁以下儿童患者使用甲磺酸贝舒地尔片的安全性和有效性。

### **【老年用药】**

在甲磺酸贝舒地尔片临床研究的 186 例 cGVHD 患者中，65 岁及以上患者占 26%。与年轻患者相比，该人群中未观察到具有临床意义的甲磺酸贝舒地尔片安全性或有效性差异。

### **【药物相互作用】**

#### **其它药物对甲磺酸贝舒地尔的影响**

##### **强效CYP3A诱导剂**

甲磺酸贝舒地尔片与强效CYP3A诱导剂联合用药可降低甲磺酸贝舒地尔片的暴露量（见【临床药理】），这可能会降低甲磺酸贝舒地尔片的疗效。当与强效

CYP3A诱导剂联合用药时，应增加甲磺酸贝舒地尔片的剂量（见【用法用量】）。

#### 质子泵抑制剂

甲磺酸贝舒地尔片与质子泵抑制剂联合用药可降低甲磺酸贝舒地尔片的暴露量（见【临床药理】），这可能会降低甲磺酸贝舒地尔片的疗效。当与质子泵抑制剂联合用药时，应增加甲磺酸贝舒地尔片的剂量（见【用法用量】）。

#### **甲磺酸贝舒地尔对其他药物的影响**

##### 特定UGT1A1底物

避免甲磺酸贝舒地尔片与UGT1A1底物联合给药，因为极小的浓度变化可能导致严重毒性。如果无法避免联合给药，则根据相应的处方信息减少UGT1A1底物剂量。

甲磺酸贝舒地尔片是UGT1A1的抑制剂。甲磺酸贝舒地尔片与UGT1A1底物联合给药会降低葡萄糖苷酸代谢物的血浆浓度（见【临床药理】），这可能会增加与UGT1A1敏感底物相关的不良反应风险。

##### 特定P-gp、OATP1B1和BCRP底物

避免甲磺酸贝舒地尔片与P-gp、OATP1B1和BCRP底物联合给药，因为极小的浓度变化可能导致严重毒性。如果无法避免联合给药，则根据相应的处方信息减少P-gp、OATP1B1和BCRP底物剂量。

甲磺酸贝舒地尔片是P-gp、OATP1B1和BCRP的抑制剂。甲磺酸贝舒地尔片与P-gp、OATP1B1和BCRP底物联合给药可增加其血浆浓度（见【临床药理】），这可能会增加与这些底物相关的不良反应风险。

#### **【药物过量】**

尚无已知的甲磺酸贝舒地尔片药物过量的解毒剂。在健康志愿者中，连续7天给药剂量为1 g时，尚可耐受。如果发生药物过量，医护人员应采取适当的支持治疗。

#### **【临床药理】**

##### **药效学**

尚未建立甲磺酸贝舒地尔的量效关系和药效学反应的时间过程。

全面QT研究（KD025-110研究）显示，在治疗剂量下使用甲磺酸贝舒地尔片不

会导致QT/QTc间期延长。

### 心脏电生理学

在批准的推荐剂量的最大暴露量的 2.4 倍时，甲磺酸贝舒地尔片不会将 QT 间期延长至任何临床相关程度。

### **药代动力学**

除非另有说明，否则以下所列均为cGVHD患者接受甲磺酸贝舒地尔片0.2 g每日一次给药的药代动力学参数。甲磺酸贝舒地尔片的平均（%变异系数，%CV）稳态AUC和C<sub>max</sub>分别为22700（48%）h•ng/mL和2390（44%）ng/mL。在0.2 g和0.4 g（每日一次推荐剂量的1-2倍）剂量范围内，甲磺酸贝舒地尔片C<sub>max</sub>和AUC以近似成比例的方式增加。甲磺酸贝舒地尔片的蓄积比为1.4。

### 吸收

患者接受0.2 g每日一次或每日两次给药后，甲磺酸贝舒地尔片的稳态中位T<sub>max</sub>为1.26-2.53小时。健康受试者接受甲磺酸贝舒地尔片单次给药后的平均（%CV）生物利用度为64%（17%）。

### 食物效应

与健康受试者空腹状态相比，在高脂高热量餐（800-1,000卡路里，约50%的膳食总卡路里含量来自脂肪）条件下单次服用甲磺酸贝舒地尔片后，甲磺酸贝舒地尔片的C<sub>max</sub>和AUC分别增加2.2倍和2倍。中位T<sub>max</sub>延迟0.5小时。

### 分布

健康受试者接受甲磺酸贝舒地尔片单次给药后的几何平均分布容积为184 L（几何CV% 67.7%）。

甲磺酸贝舒地尔片在体外与人血清白蛋白和人 α1-酸性糖蛋白的结合率分别为99.9%和98.6%。

### 消除

患者中甲磺酸贝舒地尔片的平均（%CV）消除半衰期为19小时（39%），清除率为9.83 L/h（46%）。

### 代谢

体外代谢研究表明甲磺酸贝舒地尔片主要由CYP3A4代谢，少量经CYP2C8、

CYP2D6和UGT1A9代谢。

排泄

健康受试者单次口服放射性标记的甲磺酸贝舒地尔片后，85%的放射性在粪便中回收（30%为原型药），不到5%的放射性在尿液中回收。

特殊人群

在年龄（18-77岁）、性别、体重（38.6-143 kg）以及轻度至中度肾功能损害（ $eGFR \geq 60$ 且 $< 90$  mL/min/1.72m<sup>2</sup>至 $eGFR \geq 30$ 且 $< 60$  mL/min/1.72m<sup>2</sup>）方面，均未观察到甲磺酸贝舒地尔片的药代动力学存在有临床意义的显著性差异。尚未研究重度肾功能损害对甲磺酸贝舒地尔片药代动力学的影响。

肝功能损害患者

单剂量200 mg贝舒地尔给药后，根据Child-Pugh评分，相对于肝功能正常的受试者，不同程度肝功能损害受试者的贝舒地尔暴露量变化见表4。

表4：不同程度的肝功能损害对贝舒地尔暴露量的影响

肝功能损害类别	与肝功能正常的受试者相比，肝功能损害受试者的贝舒地尔暴露量变化			
	总（游离+结合）浓度		游离浓度	
	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>max</sub>	AUC
轻度（Child-Pugh A）	增加 1.2 倍	增加 1.4 倍	减少 14%	减少 19%
中度（Child-Pugh B）	减少 6%	增加 1.5 倍	减少 12%	增加 1.4 倍
重度（Child-Pugh C）	增加 1.3 倍	增加 4.2 倍	增加 5.4 倍	增加 16 倍

中国人群的PK/PD

在中国健康受试者中进行的一项临床研究结果显示，单次口服0.2 g甲磺酸贝舒地尔片后中位（范围）T<sub>max</sub>为1.5小时（0.5-2.0小时），中位消除半衰期为10.35小时，平均C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-24</sub>分别为2355.02 ng/mL和9040.44 ng•h/mL。0.2 g和0.4 g单次给药时，C<sub>max</sub>相似，AUC<sub>0-24</sub>随剂量升高稍有升高，但低于剂量比例。

药物相互作用研究

临床研究和模型引导方法

### 其他药物对甲磺酸贝舒地尔片的影响

强效细胞色素P450（CYP）3A抑制剂：在健康受试者中，与伊曲康唑联合用药时，甲磺酸贝舒地尔片的暴露量未见具有临床意义的影响。

强效CYP3A诱导剂：在健康受试者中，与利福平联合用药时，甲磺酸贝舒地尔片的C<sub>max</sub>和AUC分别降低59%和72%。

中效CYP3A诱导剂：在健康受试者中，与依法韦伦联合用药时，甲磺酸贝舒地尔片的C<sub>max</sub>和AUC预计分别降低19%和35%。

质子泵抑制剂：在健康受试者中，与雷贝拉唑联合用药时，甲磺酸贝舒地尔片的C<sub>max</sub>和AUC分别降低87%和80%，与奥美拉唑联合用药时，甲磺酸贝舒地尔片的C<sub>max</sub>和AUC分别降低68%和47%。

### 甲磺酸贝舒地尔片对其他药物的影响

CYP3A底物：与甲磺酸贝舒地尔片联合用药预计可使咪达唑仑（一种敏感的CYP3A底物）的C<sub>max</sub>和AUC分别增加至约1.3倍和1.5倍。

CYP2C9底物：与甲磺酸贝舒地尔片联合用药预期不会对CYP2C9底物（如华法林）的暴露量产生有临床意义的影响。

CYP2C8底物：与甲磺酸贝舒地尔片联合用药预期不会对非OATP1B1底物的CYP2C8底物的暴露量产生有临床意义的影响。

UGT1A1底物：与甲磺酸贝舒地尔片联合用药可使雷替拉韦葡萄糖苷酸（通过UGT1A1途径形成的代谢物）C<sub>max</sub>降低42%，AUC降低40%。

### 转运系统

OATP1B1/BCRP底物：与甲磺酸贝舒地尔片联合用药可使瑞舒伐他汀（OATP1B1和BCRP底物）的C<sub>max</sub>和AUC分别增加3.6倍和4.6倍。

P-糖蛋白（P-gp）底物：与甲磺酸贝舒地尔片联合用药可使达比加群（P-gp 底物）C<sub>max</sub>和AUC增加2倍。

### 体外研究

转运蛋白系统：甲磺酸贝舒地尔片是P-gp的底物。甲磺酸贝舒地尔片可在临床相关浓度下抑制BCRP、P-gp和OATP1B1。

酶系统：甲磺酸贝舒地尔片是CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1和

UGT1A9的抑制剂。

遗传药理学

尚无相关数据。

【临床试验】

慢性移植物抗宿主病（cGVHD）

KD025-213（NCT03640481）研究是一项甲磺酸贝舒地尔片治疗既往接受过 2-5线系统性治疗且需要额外治疗的cGVHD患者的随机、开放性、多中心研究。该研究排除了以下患者：血小板 $<50\times 10^9/L$ ；中性粒细胞绝对计数 $<1.5\times 10^9/L$ ；AST或ALT $>3\times ULN$ ；总胆红素 $>1.5\times ULN$ ；QTc（F） $>480\text{ ms}$ ；eGFR $<30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ；或FEV1 $\leq 39\%$ 。66例患者接受甲磺酸贝舒地尔片0.2 g每日一次口服治疗。研究允许伴随使用cGVHD支持性治疗。对于GVHD预防治疗和cGVHD标准系统治疗，只要受试者在研究前已接受至少2周的稳定剂量治疗，则允许在研究期间伴随使用。不允许在研究期间开始接受新的cGVHD系统治疗。

人口统计学和基线特征总结见表5。

表5：cGVHD患者的人口统计学和基线特征

	甲磺酸贝舒地尔片 0.2 g，每日1次 (N=65)
年龄（岁），中位值（最小值，最大值）	53（21，77）
年龄 $\geq 65$ 岁，n（%）	17（26）
男性，n（%）	42（65）
人种，n（%）	
白人	54（83）
黑人	6（9）
其他或未报告	5（8）
距离cGVHD确诊的时间（月），中位值（范围）	25.3（1.9，162.4）

	<b>甲磺酸贝舒地尔片</b> <b>0.2 g，每日1次</b> <b>(N=65)</b>
≥4个受累器官，n (%)	31 (48)
既往接受治疗线数，中位值 (范围)	3 (2, 6)
既往接受治疗线数，n (%)	
2	23 (35)
3	12 (19)
4	15 (23)
≥5	15 (23)
既往接受过伊布替尼治疗cGVHD，n (%)	21 (32)
既往接受过芦可替尼治疗cGVHD，n (%)	20 (31)
末次治疗无缓解，n (% <sup>a</sup> )	43/55 (78)
重度cGVHD，n (%)	46 (71)
总体严重程度分级，中位值 (范围)	7 (2, 9)
基线Lee症状量表评分，中位值 (范围)	27 (7, 56)
基线皮质类固醇剂量 (PE/kg) <sup>b</sup> ，中位值 (范围)	0.19 (0.03, 0.95)

<sup>a</sup> 分母排除状态未知的患者

<sup>b</sup> 泼尼松等效剂量/kg

甲磺酸贝舒地尔片的疗效指标是根据2014年NIH缓解标准，基于截至第7周期第1天的总缓解率（ORR），其中，总体缓解包括完全缓解和部分缓解。ORR结果见表6。ORR为75%（95% CI：63，85）。根据首次缓解至进展、死亡或开始新的cGVHD系统性治疗计算的中位缓解持续时间为1.9个月（95% CI：1.2，2.9）。至首次缓解的中位时间为1.8个月（95% CI：1.0，1.9）。在获得缓解的患者中，62%（95% CI：46，74）的患者在缓解后至少12个月内未发生死亡或开始新的系统性治疗。

**表6：研究KD025-213中cGVHD患者的总缓解率**

	甲磺酸贝舒地尔片 0.2 g，每日一次 (N=65)
总缓解率（ORR）	49（75%）
95%置信区间 <sup>a</sup>	（63%，85%）
完全缓解	4（6%）
部分缓解	45（69%）

<sup>a</sup> 使用Clopper-Pearson方法估计

ORR结果得到了针对患者报告的症状困扰进行的探索性分析的支持，其结果表明，截至第7周期第1天，52%（95% CI：40，65）的患者的Lee症状量表汇总评分至少降低7分。

BN101-201研究是一项甲磺酸贝舒地尔片治疗既往接受过1-5线系统治疗的中国成年cGVHD患者的2期、单臂、开放标签研究。30例受试者筛选成功并接受甲磺酸贝舒地尔片0.2 g每日一次口服治疗。受试者疾病相关的基线特征与研究KD025-213中基本相似。治疗6个月时，主要有效性终点ORR（95% CI）为73.3%（54.1%-87.7%），与研究KD025-213结果相当。至首次缓解的中位时间为4.29周（范围：3.9-48.1）。总体上研究BN101-201中大部分次要终点与研究KD025-213结果相当。

## 【药理毒理】



## 药理作用

甲磺酸贝舒地尔是Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶（ROCK）的抑制剂，可抑制ROCK2和ROCK1，IC<sub>50</sub>值分别约为100 nM和3 μM。在离体或体外人T细胞试验中，甲磺酸贝舒地尔可通过调节STAT3/STAT5磷酸化和改变Th17/Treg平衡下调促炎反应。甲磺酸贝舒地尔在体外也可抑制异常的促纤维化信号。在体内研究中，甲磺酸贝舒地尔在cGVHD动物模型中表现出活性。

## 毒理研究

### 遗传毒性

甲磺酸贝舒地尔Ames试验、人外周血淋巴细胞体外染色体畸变试验以及大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

### 生殖毒性

在一项雄性和雌性大鼠生育力和早期胚胎发育合并研究中，给予甲磺酸贝舒地尔的雄性动物与未给药的雌性动物交配，或未给药的雄性动物与给药的雌性动物交配。雄性大鼠在交配期前70天和整个交配期间经口给予甲磺酸贝舒地尔，雌性大鼠从交配前14天至妊娠第7天经口给予甲磺酸贝舒地尔，给药剂量为50、150或275 mg/kg/天。在275 mg/kg/天剂量下，雌性大鼠（给予甲磺酸贝舒地尔，或未给药但与给药雄性交配）早期胚胎发育可见着床前或着床后丢失率增加和活胎数量减少。雄性大鼠经口给予甲磺酸贝舒地尔275 mg/kg/天，可见精子异常（活力降低、计数减少和异常精子百分比增加）和睾丸/附睾器官变化（重量减轻和变性）。在275 mg/kg/天剂量下，给药组雄性或雌性动物的生育力均降低，并且在雄性动物中有统计学意义。

在重复给药3个月和6个月的一般毒理学试验中，也可见对雄性动物和雌性动物生殖器官的影响：雄性大鼠和雄性犬分别经口给予甲磺酸贝舒地尔50 mg/kg/天和35 mg/kg/天，可见精子变性，在犬中可逆，大鼠不完全可逆，相应剂量下的暴露量（AUC）与人体推荐剂量200 mg/天的暴露量基本相当。雌性大鼠经口给予甲磺酸贝舒地尔275 mg/kg/天（相当于人体推荐剂量200 mg/天暴露量的9倍），可见卵巢卵泡发育减少和子宫重量降低（与子宫/宫颈发育不全相关），4周恢复期间可逆。

在胚胎-胎仔发育毒性研究中，妊娠大鼠于器官发生期经口给予甲磺酸贝舒地尔，初步研究剂量为25、50、150和300 mg/kg/天，关键研究剂量为15、50和150 mg/kg/天。在初步研究中，观察到母体毒性和胚胎-胎仔发育影响。在150和300 mg/kg/天剂量下观察到母体毒性（体重增量减少）。在50和300 mg/kg/天剂量下观察到着床后丢失率增加。在≥50 mg/kg/天剂量下观察到胎仔畸形，包括肛门和尾巴缺失、脐突出以及头部呈圆顶形状。大鼠50 mg/kg/天的暴露量（AUC）约为人体推荐剂量200 mg/天暴露量的1.4

倍。

一项兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔于器官发生期经口给予甲磺酸贝舒地尔 50、125 和 225 mg/kg/天，可见母体毒性和胚胎-胎仔发育影响。在 $\geq 125$  mg/kg/天剂量下观察到母体毒性（体重减轻和死亡）。在 $\geq 50$  mg/kg/天剂量下观察到对胚胎-胎仔的影响，包括自然流产、着床后丢失率增加、活胎百分比降低、畸形和胎仔体重减轻。畸形部位包括尾（短）、肋（分支、融合或变形）、胸骨（融合）和神经弓（融合、错位和变形）。兔 50 mg/kg/天的暴露量（AUC）约为人体推荐剂量 200 mg/天暴露量的 0.08 倍。

### **致癌性**

CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic 半合子小鼠致癌性试验中，雄性小鼠和雌性小鼠分别经口给予甲磺酸贝舒地尔 30 mg/kg/天和 15 mg/kg/天，给药 6 个月，未见致癌性。

### **【贮藏】**

密封，不超过 25℃ 保存。

在原包装中保存以防受潮。每次打开后应盖紧瓶盖。请勿丢弃干燥剂。请将本品放在儿童不能接触的地方。

### **【包装】**

口服固体药用高密度聚乙烯瓶和聚丙烯儿童安全组合瓶盖包装，内置药用高密度聚乙烯干燥剂罐。

包装规格：30 片/瓶。

### **【有效期】**

36 个月。

### **【执行标准】**

JX20230089

### **【批准文号】**

国药准字 HJ20230095

### **【上市许可持有人】**

名称：Kadmon Pharmaceuticals, LLC

注册地址：100 Morris Street, Morristown, NJ 07960, 美国

邮政编码：08807

电话：800(400)-820-8884

网址：www.sanofi.cn

**【生产企业】**

企业名称：UPM Pharmaceuticals, Inc.

生产地址：501 Fifth Street, Bristol, TN 37620 United States of America

邮政编码：37620

电话：800(400)-820-8884

网址：[www.sanofi.cn](http://www.sanofi.cn)

**【分包装厂】**

名称：赛诺菲（杭州）制药有限公司

地址：杭州市滨江区江陵路 325 号

**【境内责任人】**

名称：赛诺菲（杭州）制药有限公司

地址：杭州市滨江区江陵路325号

联系方式：800(400)-820-8884

邮编：310051

网址：www.sanofi.cn