

附錄 A 藥品仿單

瑪威克[®]錠 10 毫克

MAVENCLAD[®] Tablets 10mg

本藥須由醫師處方使用
衛部罕藥輸字第 000058 號

1. 藥品名稱

瑪威克[®]錠 10 毫克

2. 成分特性及含量

每錠含 10 毫克 cladribine。

具已知作用之賦形劑

每錠含有 64 毫克 sorbitol。

完整的賦形劑列表，請見第 6.1 節。

3. 藥物劑型

錠劑。

直徑 8.5 mm 之白色圓形雙凸面錠劑，一側刻有「C」標誌，另一側有「10」字樣。

4. 臨床特性

4.1. 適應症

MAVENCLAD 適用於治療成年病人的復發型多發性硬化症(臨床上有發作，且前二年有二次復發者)(MS)。

4.2. 劑量及給藥方式

MAVENCLAD 必須由具 MS 治療經驗的醫生開始治療及監控。

劑量

MAVENCLAD 兩年間的建議累積劑量是 3.5 毫克/公斤，每年給予 1.75 毫克/公斤為一次療程。每次療程包括 2 個治療週，一個在第一個月的開始，一個在對應治療年份第二個月的開始。每個治療週為期 4 或 5 天，病人需依體重服用單日劑量 10 毫克或 20 毫克(一錠或兩錠)。有關療程細節，請參見下表 1 及表 2。

在完成兩次療程之後，第 3 及第 4 年不用再給予 cladribine 治療(參見第 5.1 節)。第 4 年後的再次治療目前尚未被研究。

開始和繼續治療的條件

淋巴細胞數量必須：

- 第 1 年開始 MAVENCLAD 治療前數量正常。
- 第 2 年開始 MAVENCLAD 療程前至少有 800 cells/mm³。

必要時，第 2 年的療程可延遲至多 6 個月，讓淋巴細胞得以恢復。如果恢復期超過 6 個月，病人不應再接受 MAVENCLAD 治療。

劑量分佈

2 年治療期的總劑量分佈，請見表 1。有些體重範圍在不同治療週的錠劑數量可能不同。目前尚未探討體重低於 40 公斤病人使用口服 cladribine。

表 1、依據病人體重，每年的每個治療週 MAVENCLAD 劑量

體重範圍 公斤	每週劑量以毫克計(10 毫克錠劑的數量)	
	治療第 1 週	治療第 2 週
40 至 < 50	40 毫克(4 錠)	40 毫克(4 錠)
50 至 < 60	50 毫克(5 錠)	50 毫克(5 錠)
60 至 < 70	60 毫克(6 錠)	60 毫克(6 錠)
70 至 < 80	70 毫克(7 錠)	70 毫克(7 錠)
80 至 < 90	80 毫克(8 錠)	70 毫克(7 錠)
90 至 < 100	90 毫克(9 錠)	80 毫克(8 錠)
100 至 < 110	100 毫克(10 錠)	90 毫克(9 錠)
110 以上	100 毫克(10 錠)	100 毫克(10 錠)

表 2 依據每個治療週的錠劑總量，列出每日錠劑數量。建議每天在大約相同的時間(間隔 24 小時)服用每個治療週的每日 cladribine 劑量。如果每日劑量為兩錠，則兩顆錠劑視為單次劑量，需一起服用。

表 2、每週 MAVENCLAD 10 毫克每日錠劑數量

每週錠劑總量	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1

9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

根據治療時程，錯過的劑量應該盡快在當天補服。

錯過的劑量不得與第二天的劑量一起服用。若錯過劑量，病人必須在第二天服用錯過的劑量，並延長該治療週的天數。如果連續錯過兩個劑量，仍使用相同的原則，並將治療週的總天數向後延長兩天。

併用其他口服藥物

建議在服用 cladribine 的治療天數裡，所有其他口服藥物皆與 MAVENCLAD 給藥間隔至少 3 小時(參見第 4.5 節)。

特殊族群

腎功能不全

未進行腎功能不全病人的研究。

輕度腎功能不全病人(肌酸酐廓清率每分鐘 60 至 89 毫升)，不需要調整劑量(參見第 5.2 節)。

中度或重度腎功能不全病人，其安全性及療效皆尚未確立，因此 MAVENCLAD 禁用於這些病人(參見第 4.3 節)。

肝功能不全

未進行肝功能不全病人的研究。

雖然肝臟功能對排除 cladribine 的重要性視為可忽略不計(參見第 5.2 節)，但由於缺乏資料佐證，不建議中度或重度肝功能不全病人(Child-Pugh 評分 > 6)使用 MAVENCLAD(參見第 5.2 節)。

老年族群

MS 病人口服 cladribine 的臨床研究，並未納入 65 歲以上的病人，因此，無法確知老年病人的反應是否不同於年輕族群。

考量到老年病人肝臟或腎臟功能下降、共病和併用其他藥物治療的可能性較高，建議 MAVENCLAD 需謹慎使用於老年病人(參見第 4.4 節)。

兒童族群

未滿 18 歲病人使用 MAVENCLAD 的安全性及療效目前尚未確立。目前無相關資料可提供。

給藥方式

MAVENCLAD 是口服使用，須搭配水吞服，不可咀嚼。MAVENCLAD 服用不受食物攝取影響。

由於錠劑未包膜，從泡殼取出後應立即吞服，避免暴露置於檯面或給藥時間超出一般所需。如果錠劑置於檯面上，或者破裂或部分碎片從泡殼中灑出，必須徹底清洗相關區域。

病人拿取錠劑時，雙手必須乾燥，事後應徹底清洗。

4.3. 禁忌症

對 cladribine 或賦形劑成分過敏(參見第 6.1 節)。

感染人類免疫不全病毒(HIV)。

慢性感染(結核病或肝炎)。

免疫不全病人之 cladribine 治療，包括接受免疫抑制或骨髓抑制療法的病人(參見第 4.5 節)。

進行性惡性腫瘤。

中度或重度腎功能不全病人(肌酸酐廓清率每分鐘 < 60 毫升)(參見第 5.2 節)。

懷孕或哺乳(參見第 4.6 節)。

4.4. 特殊警語及使用注意事項

血液學監測

MAVENCLAD 的作用方式與淋巴細胞數量的減少密切相關，對淋巴球之影響為劑量相關(dose-dependent)。臨床研究也曾觀察到，嗜中性白血球數量、紅血球數量、血比容、血紅素或血小板數量比基準點數值低，不過這些參數通常皆保持在正常範圍內。

如果 cladribine 使用先於或同時併用會影響血液學數值的其他物質，可能出現加成性血液學不良反應(參見第 4.5 節)。

必須確認淋巴細胞數量：

- 第 1 年開始 MAVENCLAD 治療前。
- 第 2 年開始 MAVENCLAD 治療前。
- 在每個治療年開始治療之後的第 2 和第 6 個月。如果淋巴細胞數量低於 500 cells/mm³，應主動監測直到數值再次回復。

如何依據病人淋巴細胞數量做治療決策，請見第 4.2 節和下節“感染”。

感染

Cladribine 會降低身體的免疫防禦力，增加感染的可能性。在開始 cladribine 治療之前，必須排除人類免疫不全病毒、結核病和肝炎的感染(參見第 4.3 節)。

潛伏性的感染，包含結核病和肝炎，可能會被活化。因此，在第 1 年和第 2 年開始治療前，一定要篩檢潛伏性感染，特別是結核病、B 型肝炎和 C 型肝炎。建議延後 MAVENCLAD 的治療，直到感染得到充分治療。

急性感染病人也應該考慮延遲 cladribine 的開始治療，直到感染完全控制。

建議應特別留意無水痘帶狀皰疹病毒暴露史的病人，在開始 cladribine 治療前，抗體陰性者應先接種疫苗。Cladribine 治療應延後至疫苗接種後 4-6 週再開始，以待疫苗接種發揮完整效果。

經 cladribine 治療的病人，帶狀皰疹的發生率增加。如果淋巴細胞數量低於 200 cells/mm³(淋巴球減少症第 4 級)，建議依據當地標準實務，進行帶狀皰疹的預防性治療(參見第 4.8 節)。

當病人淋巴細胞數量低於 500 cells/mm³應主動監測是否有感染的徵兆及症狀，尤其是帶狀皰疹，如果發生相關的徵兆及症狀，應按照臨床需要開始抗感染治療，可考慮中斷或延遲 MAVENCLAD 治療，直到感染妥善緩解。

曾經有報導指出注射 cladribine 治療的毛細胞白血病病人，有漸進性多病灶性腦白質病(PML)的病例。

在 cladribine 治療的 MS 病人臨床研究資料中(1,976 位病人，8,650 病人年)，不曾出現過漸進性多病灶性腦白質病(PML)病例。然而，在開始 MAVENCLAD 治療之前，應進行基準點核磁共振造影(MRI)(通常是 3 個月內)。

惡性腫瘤

在以 cladribine 3.5 毫克/公斤為累積劑量治療病人的臨床試驗及後續的追蹤性試驗中觀察到惡性腫瘤發生的機率，使用 cladribine 治療的病人(在 3,414 病人年中有 10 例[每 100 病人年有 0.29 例])，較高於使用安慰劑的病人(在 2,022 病人年中有 3 例[每 100 病人年有 0.15 例])。

禁用 MAVENCLAD 於患有進行性惡性腫瘤的 MS 病人(參見第 4.3 節)。針對先前罹患惡性腫瘤的病人，應在 cladribine 治療開始前，進行療效與風險的評估。建議用 MAVENCLAD 治療的病人應遵循標準的癌症篩選指示。

避孕

在第 1 年和第 2 年開始治療前，有生育能力的女性和男性病人，因使用 cladribine 可能對胎兒造成嚴重危害，故應諮詢醫師使用有效的避孕方式(參見第 4.6 節)。

有生育能力的婦女必須在療程期間以及最後一劑 cladribine 後至少 6 個月內，使用有效的避孕措施，預防懷孕(參見第 4.5 節)。

男性病人在療程期間以及最後一劑 cladribine 後至少 6 個月內，皆必須採取預防措施，避免其女性伴侶懷孕。

輸血

需要輸血的病人，建議在進行治療前將細胞血液成分進行放射線照射，以避免輸血相關的移植物抵抗宿主(transfusion-related GVHD)。建議諮詢血液科醫師。

轉換成 cladribine 或換其他藥物治療

先前使用免疫調節或免疫抑制藥物治療的病人，在開始使用 cladribine 治療前應考量相關的作用機轉及效用期間(參見第 4.2 節)。在 MAVENCLAD 治療後，接著使用這些藥物，可能對免疫系統產生加成效果，因此需要小心留意(參見第 4.5 節)。

病人先前使用過具有 PML 風險的 MS 藥物時，建議應進行基準點 MRI 檢測(參見前一節的”感染”部分)。

肝功能不全

未進行肝功能不全病人的研究。

雖然肝臟功能對排除 cladribine 的重要性上視為可忽略不計(參見第 5.2 節)，但由於缺乏資料佐證，不建議中度或重度肝功能不全病人(Child-Pugh 評分> 6)使用 MAVENCLAD (參見第 4.2 節)。

果糖不耐症

MAVENCLAD 含有 sorbitol，因此，不建議使用於患有果糖不耐症的病人。

4.5. 與其他藥物的交互作用，及其他形式交互作用

MAVENCLAD 含有 hydroxypropylbetadex，可能與其他藥物形成複合物，進而增加藥物的生體可用率(尤其是低溶解度的藥物，參見第 5.2 節)。因此，建議在服用 cladribine 的治療天數裡，所有其他口服藥物皆與 MAVENCLAD 給藥間隔至少 3 小時。

免疫抑制藥物

禁用 MAVENCLAD 於免疫不全病人，包括接受免疫抑制或骨髓抑制治療(例如 methotrexate、cyclophosphamide、cyclosporine、azathioprine)或長期使用皮質類固醇的病人，因為有免疫系統產生加成效果的風險(參見第 4.3 節)。

Cladribine 治療期間可以急性、短期使用全身性皮質類固醇治療。

其他疾病治療藥物

MAVENCLAD 併用 interferon-beta 會使淋巴球減少的風險增加。針對 MAVENCLAD 併用其他治療 MS 的藥物，其安全性及療效皆尚未確立，不建議併用治療。

血液毒性藥物

由於 cladribine 會導致淋巴細胞數量減少，如果先投與 MAVENCLAD 或併用會影響血液學數值的其他物質(例如 carbamazepine)，預期將出現加成性血液學不良反應。建議謹慎監測血液學參數。

活毒或減毒疫苗

接種活毒或減毒疫苗 4 至 6 週後，才可開始 MAVENCLAD 治療，以避免活疫苗感染的風險。病人在 MAVENCLAD 治療期間或是治療後，白血球數量不在正常範圍內，應避免接種活毒或減毒疫苗。

強效 ENT1、CNT3 和 BCRP 運輸蛋白抑制劑

Cladribine 的吸收程度方面，乳癌阻抗蛋白(BCRP 或 ABCG2)，似乎是臨床上唯一可能的交互作用路徑。胃腸道中 BCRP 的抑制，可能增加 cladribine 的口服生體可用率和全身性的暴露量。已知的 BCRP 抑制劑，包含 eltrombopag，可能會改變體內 BCRP 受質的藥物動力學約 20%。

體外試驗指出，cladribine 是 equilibrative nucleoside (ENT1)和 concentrative nucleoside (CNT3)運輸蛋白的受質。因此，強效 ENT1 與 CNT3 運輸蛋白的抑制劑，例如 dilazep、nifedipine、nimodipine、cilostazol、sulindac 及 reserpine，理論上可能改變 cladribine 的生體可用率、細胞內分布及腎排除。然而，就潛在 cladribine 暴露量改變的淨反應，是很難被預測的。

雖然此類交互作用的臨床相關性尚不明確，但建議在 4 至 5 天的 cladribine 治療期間，避免併用強效 ENT1、CNT3 或 BCRP 運輸蛋白的抑制劑。如果無法避免，應選擇沒有或具有最少 ENT1、CNT3 或 BCRP 運輸蛋白抑制性質的替代併用藥物。如果沒有替代藥物，建議將含有這些成分的藥物減少至最低的強制劑量、間隔給藥時間，並謹慎監測病人。

強效 BCRP 和 P-gp 運輸蛋白的誘導劑

針對排出運輸蛋白 BCRP 和 P-醣蛋白(P-gp)的強效誘導劑，對於 cladribine 的生體可用率和分布的影響，目前尚未被正式研究。如果併用強效 BCRP(例如皮質類固醇)或 P-gp(例如 rigampin, St. John's Wort)運輸蛋白的誘導劑時，應考量可能會減少 cladribine 的暴露量。

賀爾蒙避孕

目前對於 cladribine 是否會減少使用全身性作用賀爾蒙避孕法的有效性尚不明確。因此，在 cladribine 治療期間以及每個治療年最後一劑至少 4 週內，女性病人使用全身性作用的賀爾蒙避孕法時，應增加一個隔絕避孕方式(參見第 4.6 節)。

4.6. 生育能力、懷孕及哺乳

男性和女性避孕

在第 1 年和第 2 年開始治療前，有生育能力的女性和男性病人，因使用 cladribine 可能對胎兒造成危害，故應諮詢醫師使用有效的避孕方式。

有生育能力的女性病人，在第 1 年和第 2 年開始 MAVENCLAD 治療前，皆必須確認未懷孕，並在每個療程期間以及最後一劑 cladribine 後至少 6 個月內，採取有效避孕方法。在 cladribine 治療期間以及每個治療年最後一劑至少 4 週內，女性病人使用全身性作用的賀爾蒙避孕法時，應增加一個隔絕避孕方式(參見第 4.5 節)。女性病人若是在 MAVENCLAD 治療期間懷孕，應停止治療。

因為 cladribine 會干擾 DNA 的合成，故可預期會有人類生殖毒性的影響(參見第 5.3 節)。因此，男性病人在療程期間以及最後一劑 cladribine 後至少 6 個月內，皆必須採取預防措施，避免其伴侶懷孕。

懷孕

依據人類使用其他會抑制 DNA 合成物質的經驗，在治療期間懷孕，cladribine 可能會導致先天性畸形。動物研究顯示有生殖毒性(參見第 5.3 節)。

MAVENCLAD 禁用於懷孕婦女(參見第 4.3 節)。

哺乳

目前尚不清楚 cladribine 是否會分泌至母乳。因為嬰兒哺乳可能有潛在的嚴重風險，故在 MAVENCLAD 治療期間以及最後一劑 1 週內禁止哺乳(參見第 4.3 節)。

生育能力

對小鼠後代的生育能力或繁殖功能沒有影響，但對小鼠和猴子的睪丸有影響 (參見第 5.3 節)。

因為 cladribine 會干擾 DNA 的合成，故可預期會有人類生殖毒性的影響(參見第 5.3 節)。因此，男性病人在療程期間以及最後一劑 cladribine 後至少 6 個月內，皆必須採取預防措施，避免其伴侶懷孕。

4.7. 對駕車及機械操作的影響

MAVENCLAD 不會顯著影響駕車及機械操作的能力。

4.8. 不良反應

安全性摘要

臨床研究顯示，MS 病人於兩年間接受建議累積劑量為 3.5 毫克/公斤的 cladribine，發生最具臨床相關性的不良反應是淋巴球減少症及帶狀皰疹。相較於未發生第 3 或 4 級淋巴球減少症期間(<500 至 200 cells/mm³或<200 cells/mm³)，在發生期間，帶狀皰疹的發生率較高(參見第 4.4 節)。

不良反應列表

下表的不良反應來自 MS 臨床研究的合併資料，其中口服 cladribine 做為單一療法，累積劑量為 3.5 毫克/公斤。這些安全性研究的資料庫包括 923 名病人。

以下為頻率分類的定義：

極常見 (≥1/10)

常見 (≥1/100 至<1/10)

少見 (≥1/1,000 至<1/100)

罕見 (≥1/10,000 至<1/1,000)

極罕見 (<1/10,000)

發生率未知 (無法從現有資料評估)

感染及寄生蟲

常見：口腔皰疹、皮膚帶狀皰疹。

極罕見：結核病(參見第 4.4 節)。

血液及淋巴系統疾病

極常見：淋巴球減少症。

常見：嗜中性白血球數量減少。

皮膚及皮下組織疾病

常見：皮疹、禿髮。

特定不良反應之說明

淋巴球減少症

臨床研究顯示，於兩年間接受 cladribine 3.5 毫克/公斤建議累積劑量為單一療法，其中 20%至 25%的病人發生暫時性第 3 或 4 級淋巴球減少症，少於 1%發生第 4 級淋巴球減少症。絕大比例發生第 3 或 4 級淋巴球減少症的病人，在每年第一個 cladribine 治療後兩個月內發生(在第 1 和第 2 年各有 4.0%和 11.3%的病人有第 3 級淋巴球減少症；在第 1 和第 2 年各有 0%和 0.4%的病人有第 4 級淋巴球減少症)。可預期多數的病人在 9 個月內恢復至正常淋巴細胞數量或第 1 級淋巴細胞減少症。

為了降低嚴重淋巴球減少症的風險，在 cladribine 治療前、治療期間和之後，都必須檢測淋巴細胞數量(參見第 4.4 節)，並遵循開始和繼續 cladribine 治療的嚴格條件(參見第 4.2 節)。

惡性腫瘤

在以 cladribine 3.5 毫克/公斤為累積劑量治療病人的臨床試驗及後續的追蹤性試驗中觀察到惡性腫瘤發生的機率，使用 cladribine 治療的病人(在 3,414 病人年中有 10 例[每 100 病人年有 0.29 例])，較高於使用安慰劑的病人(在 2,022 病人年中有 3 例[每 100 病人年有 0.15 例])。(參見第 4.4 節)

不良反應通報

如果您懷疑發生了與藥品相關的不良反應，請儘快通報至全國藥物不良反應通報中心。(電話：02-2396-0100；傳真：02-2358-4100；網站：

<https://adr.fda.gov.tw/Manager/WebLogin.aspx>)

4.9. 過量

口服過量 cladribine 的經驗有限。已知淋巴球減少症與劑量有關(參見第 4.4 和 4.8 節)。

病人暴露到過量的 cladribine 時，必須特別密切監測血液學參數。

MAVENCLAD 過量沒有專用解毒劑，治療方式為仔細觀察、提供適當的支持性措施，並考慮停用 MAVENCLAD。由於細胞內和組織快速地分布且廣泛，血液透析並無法有效排除 cladribine。

5. 藥理學性質

5.1. 藥效學特性

藥物治療分類：選擇性免疫抑制劑，ATC 代碼：L04AA40

作用機轉

Cladribine 是脫氧腺苷的核苷酸類似物，嘌呤環上的氯替代作用，可以避免腺核苷脫氨酶降解 cladribine，延長 cladribine 前驅物的細胞內滯留時間。因為淋巴細胞內高濃度的脫氧細胞苷激酶(DCK)和相對低濃度的 5'-核苷酸酶(5'-NTase)，使 cladribine 在淋巴細胞內特別容易磷酸化為活性三磷酸鹽形式(2-氯脫氧腺苷三磷酸[Cd-ATP])。高 DCK 對 5'-NTase 的比例有利於累積 Cd-ATP，使淋巴細胞特別容易走向細胞死亡。而較低的 DCK 對 5'-NTase 的比例，則會使其他骨髓衍生細胞相較於淋巴細胞不易被影響。DCK 是 cladribine 前驅物轉化為活性三磷酸鹽形式的速率限制酶，會選擇性減少分裂和非分裂的 T 細胞、B 細胞。

Cd-ATP 細胞凋亡誘導機制中主要的作用，是直接或間接作用在 DNA 合成和粒線體的功能上。在分裂的細胞中，Cd-ATP 干擾 DNA 的合成是藉由核糖核苷酸還原酶的抑制和 DNA 聚合酶作用時與脫氧腺苷三磷酸競爭插入至 DNA。在未分裂的細胞中，cladribine 導致 DNA 單股斷裂，快速的消耗菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸、ATP 使細胞死亡。有證據指出 cladribine 也可以造成蛋白酶依賴性或非依賴性誘導的細胞凋亡，透過細胞色素 C 和細胞凋亡誘導因子釋放到未分裂細胞的細胞質中。

MS 病理學涉及複雜的免疫反應鏈，不同類型的免疫細胞，包括自體反應性 T 細胞和 B 細胞，都具有關鍵性的作用。Cladribine 治療 MS 的作用機制尚待釐清，但其對淋巴細胞的選擇性作用會阻斷以 MS 為主的連鎖免疫反應。

DCK 和 5'-NTase 在免疫細胞亞群間的表現程度差異，或許可用來解釋免疫細胞對 cladribine 的敏感性差異。由於這些表現程度，相較於後天免疫系統，先天免疫系統的細胞受到影響較小。

藥效學作用

Cladribine 經由偏好作用於 MS 病理生理學相關的淋巴細胞及自體免疫機轉達到

長效作用。

研究顯示，大部分發生第 3 或 4 級淋巴球減少症(<500 至 200 cells/mm³或<200 cells/mm³)的病人為於每年第一次 cladribine 治療後的兩個月觀察到，此結果顯示 cladribine 血中濃度和最大的血液學影響，有時間上的差異(time gap)。

臨床試驗顯示，使用累積劑量為 3.5 毫克/公斤的資料顯示，在第一次 cladribine 治療後第 84 週(大約是最後 1 劑 cladribine 後 30 週)，淋巴細胞數量的中位數逐步回復至正常範圍。在第一次 cladribine 治療後第 144 週(大約是最後 1 劑 cladribine 後 90 週)，超過 75%的病人淋巴細胞的數量回復至正常範圍。

口服 cladribine 治療後，血液循環的 CD4+和 CD8+ T 細胞快速降低。相較於 CD4+ T 細胞，CD8+ T 細胞的減少較不顯著且恢復較快，因此會導致 CD4 對 CD8 的比率暫時降低。Cladribine 會降低 CD19+ B 細胞和 CD16+/CD56+ 自然殺手細胞，這些細胞也比 CD4+ T 細胞恢復得更快。

臨床療效及安全性

復發緩解型多發性硬化症

一項隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床研究(CLARITY)，評估 1,326 位復發緩解型 MS 病人，口服 cladribine 治療 MS 的療效及安全性。研究目的在於評估 cladribine 對照安慰劑的療效，療效指標為降低年度復發率(ARR)(主要療效指標)、延緩失能惡化，以及減少活動性病灶(評估方式為 MRI)。

在 96 週(兩年)研究期間，病人於兩次療程中分別接受安慰劑(n = 437)、cladribine 累積劑量 3.5 毫克/公斤(n = 433)或 5.25 毫克/公斤(n = 456)。隨機分配至 3.5 毫克/公斤累積劑量的病人，在第 1 年的第 1 週和第 5 週接受第一次療程，第 2 年的第 1 週和第 5 週時接受第二次療程。隨機分配至 5.25 毫克/公斤累積劑量的病人，在第 1 年的第 9 週和第 13 週接受額外治療。安慰劑組 (87.0%)、cladribine 3.5 毫克/公斤組(91.9%)和 5.25 毫克/公斤(89.0%)組中的多數病人皆完成為期 96 週的研究。

病人在過去的 12 個月內至少須有一次復發。在整體研究族群中，年齡中位數為 39 歲(範圍為 18 至 65 歲)，女性與男性的比例約為 2:1。納入研究前 MS 的平均持續時間為 8.7 年，依據所有治療組的行為能力量表(EDSS)評分，基準點神經失能中位數為 3.0(範圍為 0 至 6.0)。研究病人中，逾三分之二從未接受 MS 疾病緩和和藥物(DMD)治療。剩下的病人先前曾使用 interferon beta-1a、interferon beta-1b、glatiramer acetate、natalizumab 治療過。

相較安慰劑組病人，復發緩解型 MS 病人接受 cladribine 3.5 毫克/公斤後，年度復發率、96 週無復發病人比例、96 週無持續性失能病人比例和發生 EDSS 惡化 3 個月的時間，皆出現改善且具統計顯著性(參見表 3)。

表 3、CLARITY 研究的臨床結果(96 週)

參數	安慰劑 (n = 437)	Cladribine 累積劑量	
		3.5 毫克/公斤 (n=433)	5.25 毫克/公斤 (n = 456)
年度復發率(95% CI)	0.33 (0.29, 0.38)	0.14* (0.12, 0.17)	0.15* (0.12, 0.17)
相對減少(cladribine 相對於安慰劑)		57.6%	54.5%
96 週無復發的病人比例	60.9%	79.7%	78.9%
發生 EDSS 惡化 3 個月的時間危險比，第 10 百分位(月)	10.8	13.6	13.6
風險比(95% CI)		0.67* (0.48, 0.93)	0.69* (0.49, 0.96)

* p < 0.001，相較於安慰劑

此外，在整個 96 週的研究中，cladribine 3.5 毫克/公斤治療組的腦部 MRI 顯示，T1 Gd+病灶、進行性 T2 病灶和獨特合併病灶的數目皆相對減少，優於安慰劑組且具統計顯著性。相較於安慰劑，cladribine 治療之 T1 Gd+病灶平均數相對減少 86%(cladribine 3.5 毫克/公斤平均數調整為 0.12；安慰劑平均數調整為 0.91)，進行性 T2 病灶平均數相對減少 73%(cladribine 3.5 毫克/公斤平均數調整為 0.38；安慰劑平均數調整為 1.43)，獨特合併病灶平均數相對減少 74% (cladribine 3.5 毫克/公斤平均數調整為 0.43；安慰劑平均數調整為 1.72)(所有 3 項 MRI 結果皆 p < 0.001)。

確認發生 EDSS 惡化 6 個月時間的事後檢定分析，相較於安慰劑組，cladribine 3.5 毫克/公斤治療組降低 47%失能性惡化的風險(風險比為 0.53，95% CI 為[0.36, 0.79]，p < 0.05)；安慰劑組的第 10 百分位在第 245 天達到，而 cladribine 3.5 毫克/公斤治療組在治療期間則沒有達到。

如同表 3 所示，較高的累積劑量並不會增加任何具臨床意義的效益，但和第 3 級淋巴球減少症有較高的發生關聯性(5.25 毫克/公斤組別為 44.9%；3.5 毫克/公斤組別為 25.6%)。

完成 CLARITY 研究的病人，可納入 CLARITY 延伸研究。此延伸研究為期 96

週，806 名病人接受安慰劑或累積劑量 3.5 毫克/公斤的 cladribine (類似 CLARITY 使用的療法)。這個試驗主要指標是安全性，而療效性指標是探究用的。

病人接受兩年的 3.5 毫克/公斤劑量，能有效降低復發頻率，並延緩失能惡化持續至第 3 和 4 年(參見第 4.2 節)。

對高疾病活性患者的療效

事後子群組療效分析的對象是，接受口服 cladribine 3.5 毫克/公斤累計劑量治療的高疾病活性患者，包括：

- 患者在過去一年接受其他 DMD 治療時曾復發一次，出現至少 1 個 T1 Gd+ 病灶或 9 個以上 T2 病灶。
- 患者在過去一年無論是否接受其他 DMD 治療，曾復發兩次以上。

CLARITY 資料分析顯示，對復發的療效一致，cladribine 治療組的年度復發率為 0.16 至 0.18，安慰劑組為 0.47 至 0.50 ($p < 0.0001$)。相較於整體分析，在發生持續性失能 6 個月的時間方面，觀察到顯著療效，cladribine 降低 82% 的失能惡化風險(風險比= 0.18，95% CI [0.07, 0.47])。安慰劑組失能惡化的第 10 百分位在第 16 和 23 週間達到，而 cladribine 治療組則在整個治療期間都沒有達到。

復發的續發漸進型多發性硬化症

一項給予 cladribine 加上 interferon-beta 比較安慰劑加上 interferon-beta 的治療，收納少數的續發漸進型 MS 病人(26 位)的支持性研究。在這些病人中，相較於安慰劑組，給予 cladribine 3.5 毫克/公斤的治療會降低年度復發率(0.03 比 0.30，危險比=0.11， $p < 0.05$)。復發緩解型及續發漸進型的 MS 病人，在年度復發率上並沒有差別。在這兩個組別中無法顯示對失能惡化的影響。

CLARITY 試驗中排除了續發漸進型 MS 的病人。然而，在混合試驗組別包含 CLARITY 和 ONWARD 病人的事後分析中，將續發漸進型 MS 定義為基期 EDSS 分數 ≥ 3.5 分，相較於 EDSS 分數低於 3 分，在兩組別中 cladribine 有相似降低年度復發率的效果。

5.2. 藥物動力學特性

Cladribine 是一種前驅物，必須在細胞內磷酸化才具有生物活性。Cladribine 的藥物動力學是採用口服投與和靜脈注射於 MS 與惡性腫瘤病人，以及於體外系統進行研究。

吸收

口服給藥後，cladribine 可快速吸收。口服投與 10 毫克 cladribine 後，cladribine

平均最高血漿濃度(C_{max})為 22 至 29 ng/mL，對應的平均濃度-時間曲線下面積 (AUC)為 80 至 101 ng·h/mL (多項研究的算術平均值)。

空腹狀態下口服 cladribine 後，達最高血中濃度時間(T_{max})中位數為 0.5 小時 (範圍為 0.5 至 1.5 小時)。與高脂肪食物一起服用時，cladribine 的吸收會延遲 (T_{max} 中位數為 1.5 小時，範圍為 1 至 3 小時)， C_{max} 降低 29% (依據幾何平均數)，但 AUC 維持不變。口服 cladribine 10 毫克的生體可用率約 40%。

分布

分布體積廣泛，表示組織分布和細胞內吸收良好。研究顯示 cladribine 的平均分布體積為 480 至 490 公升(L)，cladribine 的血漿蛋白質結合率為 20%且與血漿濃度無關。

Cladribine 是藉由很多運輸蛋白，包含 ENT1、CNT3 和 BCRP，進行穿透細胞膜的分布。

體外試驗指出 cladribine 的排出和 P-gp 的關聯性很小。預期不會和 P-gp 的抑制劑產生具臨床相關性的交互作用。P-gp 的誘導，對於 cladribine 生體可用率的潛在影響，尚未被正式研究。

體外研究顯示，cladribine 經運輸蛋白媒介而進入人類肝細胞的作用可忽略不計。

Cladribine 可能穿透血腦屏障，在癌症病人的小型研究顯示，腦脊液與血漿濃度比約為 0.25。

Cladribine 和其磷酸化代謝物會大量累積，並保留在人體淋巴細胞中，體外試驗發現細胞暴露在 cladribine 1 小時後，細胞內和細胞外累積比率約為 30 至 40。

生物轉換

Cladribine 的代謝是以單劑量投與 10 毫克錠劑和 3 毫克靜脈內給藥在 MS 病人內進行研究。在口服與靜脈投與途徑中，cladribine 原型藥皆是血漿和尿液中的主要成分，代謝物 2-氯腺嘌呤是血漿和尿液中的少量代謝物，例如，口服給藥後，2-氯腺嘌呤僅占血漿原型藥暴露量 $\leq 3\%$ 。其他代謝物僅微量出現在血漿與尿液中。

在體外肝臟系統中，cladribine 的代謝可忽略不計(至少 90%的 cladribine 維持不變)。

Cladribine 並非細胞色素 P450 酵素的相關受質，也無顯著抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 的作用。抑制以上任一種酵素或基因多型性(例如 CYP2D6、CYP2C9 或 CYP2C19)，不預期會在臨床上顯著影響 cladribine 的藥物動力學或暴露量。Cladribine 不會對 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 酵素，造成具臨床意義的誘導作用。

進入目標細胞後，DCK (以及線粒體中的脫氧鳥苷酸激酶)會將 cladribine 磷酸化成 cladribine monophosphate(Cd-AMP)，Cd-AMP 進一步磷酸化為 cladribine diphosphate(Cd-ADP)及 cladribine triphosphate(Cd-ATP)。Cd-AMP 的去磷酸化和去活化，是由細胞質 5'-NTase 催化。慢性骨髓性白血病病人的 Cd-AMP 和 Cd-ATP 細胞內藥物動力學研究顯示，Cd-ATP 的濃度約為 Cd-AMP 的一半。

Cd-AMP 的細胞內半衰期為 15 小時；Cd-ATP 的細胞內半衰期為 10 小時。

排除

依據多項研究的合併族群藥物動力學資料，腎清除率的中位數為 22.2 L/h，非腎清除率為 23.4 L/h。腎清除率超過腎絲球過濾率，表示 cladribine 會經腎小管主動分泌。

Cladribine 排除途徑中非腎性排除部分(約 50%)包括可忽略的肝代謝、廣泛的細胞內分布，以及主要活性 cladribine (Cd-ATP)於目標細胞腔室內(即淋巴細胞)的停留作用，細胞內 Cd-ATP 隨後將依照這些細胞的生命週期和排除途徑而排除。

依據族群藥物動力學分析，典型病人的估計最終半衰期約為 1 天。不過，每天給藥一次並不會導致任何藥物累積，因為半衰期對於 AUC 的累積僅占一小部分的貢獻程度。

劑量與時間相關性

口服 cladribine 3 至 20 毫克的劑量範圍後， C_{max} 和 AUC 會隨劑量成比例增加，這表示在最高 20 毫克口服劑量內，吸收都不受速率或容量限制過程的影響。

在重複給藥後，血漿中 cladribine 濃度並未顯著累積，無跡象顯示 cladribine 的藥物動力學具時間相關性的變化。

特殊族群

目前尚無研究評估老年或兒童 MS 病人，或者腎功能或肝功能不全病人的 cladribine 藥物動力學。

族群動力學分析顯示，年齡(範圍為 18 至 65 歲)或性別並未影響 cladribine 藥物動力學。

腎功能不全

Cladribine 的腎清除率受肌酸酐廓清率影響。依據正常腎功能和輕度腎功能不全病人的族群藥物動力學分析，預期 cladribine 清除率在輕度腎功能不全病人 ($CL_{CR} = 60 \text{ mL/min}$) 會適當降低，可能會增加 25% 的暴露量。中度腎功能不全病人 ($CL_{CR} = 40 \text{ mL/min}$)，預期會降低 30% 的 cladribine 清除率，重度腎功能不全病人 ($CL_{CR} = 20 \text{ mL/min}$) 則會降低 40% 的 cladribine 清除率。

肝功能不全

肝臟功能對排除 cladribine 的角色可忽略不計。

藥物動力學交互作用

MS 病人的藥物交互作用研究顯示，當併用 pantoprazole 時，不會影響口服 cladribine 10 毫克的生體可用率。

5.3. 臨床前安全性資料

Cladribine 在動物的非臨床安全性藥理及毒性試驗結果顯示，相關的安全性評估，並沒有預期 cladribine 藥理機轉作用以外的顯著發現。小鼠及猴子以注射給予(靜脈注射或皮下注射)持續一年的重覆劑量毒性試驗中，主要的作用器官為淋巴及造血系統。猴子經由皮下注射給予 cladribine (14 週期)長期試驗後，其他的作用器官為腎臟(腎小管上皮細胞核增大)，腎上腺(皮質萎縮及空泡化減少)，胃腸道(黏膜萎縮)和睪丸。在小鼠上也觀察到腎臟的影響。

基因毒性

Cladribine 會插入至 DNA 內並且抑制 DNA 的合成及修復。在細菌及哺乳類細胞並不會誘導基因突變。體外的哺乳類細胞試驗中，當濃度達到預期的臨床 C_{max} 17 倍以上時，cladribine 具有致畸變性，會導致染色體斷裂。體內的老鼠致畸變性試驗中，偵測到致畸變的最低測試劑量是 10mg/kg。

致癌性

一個長期小鼠皮下注射 22 個月及短期轉殖鼠口服使用 26 週的致癌性試驗，來評估 cladribine 的致癌性風險。

- 在小鼠的長期致癌性研究顯示，最高的劑量是 10 毫克/公斤，曾觀察到在小鼠微核試驗有基因毒性(相當約病人服用每日 20 毫克最大劑量所預期 AUC 的 15 倍)。並沒有觀察到在小鼠有淋巴細胞過度生殖或其他腫瘤型態增加的風

險(除了瞬膜腺瘤，主要是腺瘤)。瞬膜腺瘤應不具有臨床意義，因為人類沒有相對應的解剖結構。

- 在 rasH2 轉殖鼠的短期致癌性研究中，劑量測試直到給予每日 30 毫克/公斤，並沒有觀察到在小鼠有淋巴細胞過度增生或其他種類腫瘤增加的風險。小鼠暴露於 cladribine 每日 30 毫克/公斤，所呈現出 cladribine 的 AUC 大約是病人預期服用每日最大劑量 20 毫克的 25 倍。此外，比較小鼠的累積暴露量，與病人依據 2 年 cladribine 建議治療方案接受 cladribine 3.5 毫克/公斤預計累積的暴露量，具有非常大的差異達 43 倍。

另外在猴子皮下注射 cladribine 1 年的試驗中，並沒有觀察到有淋巴細胞過度增生的風險或腫瘤發生的情形。

雖然 cladribine 可能有潛在的基因毒性，但在長期的老鼠和猴子試驗裡，並沒有提供任何證據可能會增加人類致癌性的風險。

生殖毒性

儘管 cladribine 對雌性生育力、繁殖功能及後代的一般表現沒有影響，但施用於懷孕小鼠時顯示具胚胎致死性，且對小鼠(僅對雄性做後續測試)和兔子也具有致畸胎性。觀察到的胚胎致死和致畸胎作用，與 cladribine 的藥理機轉一致。雄性老鼠的生殖試驗，觀察到肱骨和/或股骨末端附肢發育不全的畸形胎兒。這個試驗中，畸形胎兒的發生率和缺肢、海豹肢症在這種老鼠的自體發生率在一個範圍。然而，考量到 cladribine 的基因毒性，不能排除在雄性中，cladribine 造成分化精細胞基因改變的影響。

Cladribine 不會影響雄性小鼠的生育力，但是對睪丸有影響，包括睪丸的重量減輕，以及無活動力精子的數量增加。對猴子的影響包括睪丸退化，以及具快速移動活力的精子持續減少。組織學上，在 1 年的皮下毒性試驗，僅觀察到有 1 隻雄性猴子睪丸退化。

6. 藥物特性

6.1. 賦形劑列表

Hydroxypropylbetadex (2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin)

Sorbitol

Magnesium stearate

6.2. 併用禁忌

不適用。

6.3. 保存期限

3 年。

6.4. 儲存特殊注意事項

請儲存於 25°C 下，原始包裝內，以防受潮。

6.5. 容器性質及內容物

鋁箔泡殼封在硬紙藥包中，固定於兒童安全外包裝盒內。
包裝為 1-1000 錠 alu/alu 鋁箔盒裝。

6.6. 棄置特殊注意事項

所有未使用藥品或廢棄物，皆必須依照當地相關規範丟棄。

資料修訂日期：2019 年 6 月

製造廠：NerPharMa S.r.l.

廠址：Viale Pasteur, 10, 20014 Nerviano (MI), Italy

包裝廠：R-Pharm Germany GmbH

廠址：Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen, Germany

藥商：台灣默克股份有限公司

地址：台北市內湖區堤頂大道二段 89 號 6 樓

聯絡電話：(02) 2162-1111