

祿斯得停注射劑

LEUSTATIN® INJECTION

衛署藥輸字 第 021992 號

限由醫師使用

版本日期 2022-06-28

版次 2

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Cladribine的化學名為2-chloro-6-amino-9-(2-deoxy-β-D-erythropento-furanosyl) purine(也常被稱為2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine or 2-CdA)。

Leustatin®(cladribine)注射劑是一種合成的持續靜脈輸注抗癌藥物。Leustatin®注射劑為單一劑量小瓶包裝，每一小瓶含有10 mg(1 mg/mL)的cladribine，cladribine為氯化嘌呤核苷類似物(chlorinated purine nucleoside analog)。

1.2 賦形劑

每毫升的Leustatin®注射劑含有9.0 mg(0.15 mEq)氯化鈉。可能會加入phosphoric acid和/或dibasic sodium phosphate以調整pH值(介於5.5 – 8.0之間)。

1.3 劑型

注射劑

1.4 藥品外觀

Leustatin®注射劑為清澈、無色、無菌、不含防腐劑的等張溶液。

Leustatin®的pH值介於5.5 – 8.0之間。

2 適應症

毛髮狀細胞白血病。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥限由醫師使用。

毛髮狀細胞白血病的建議療法為連續七天持續靜脈輸注Leustatin®注射劑0.09 mg/kg/day(3.6 mg/m²/day)的單一療程。不建議更改此用藥計畫。若在治療毛髮狀細胞白血病時，病人對Leustatin®的初次療程沒有反應，則額外的療程可能對病人毫無助益。然而，有限的使用經驗顯示初次對Leustatin®治療有反應的病人，之後若毛髮狀細胞白血病復發時，額外的療程對這些病人便有助益。

Leustatin®注射劑在給藥前須先進行稀釋。因本品不含抗微生物的防腐劑或抑菌劑，製備Leustatin®注射劑溶液時要注意無菌技術及適當的環境警戒措施。有關製備輸注溶液的完整詳細資料請參見3.2【調製方式】。

若不慎意外發生靜脈外給藥的情形，不會有局部組織受損。

若發生外滲現象，要立刻停止給藥並從其它靜脈重新給藥。其它局部救治措施包括舉高手臂並給與冰敷以降低腫脹情況。

3.2 調製方式

Leustatin[®]注射劑在給藥前要用特定的稀釋劑來稀釋。因本品未含有任何抗微生物防腐劑或抑菌劑，因此製備Leustatin[®]注射劑的溶液時要注意無菌技術及適當的環境警戒措施。

使用注射劑之前，在溶液及容器許可的情況下，須注意觀察是否有細小的顆粒及顏色變化。

Leustatin[®]注射劑在低溫時可能會有沉澱，自然溫熱本品至室溫及劇烈的搖晃便能使沉澱再溶解。不要加熱或微波本品。

要謹慎以確保製備好的溶液是無菌的。一旦稀釋，Leustatin[®]注射劑溶液要立即使用或貯於冰箱(2°至8°C)，給藥前的貯存時間不要超過8小時。Leustatin[®]注射劑的小瓶包裝僅能單次使用。任何未用過的剩餘藥液要妥善棄置。

已確定細胞毒性藥物會有潛在的危險性，因此Leustatin[®]注射劑在處理、製備、給藥時要小心。建議使用拋棄式手套及防護衣。若皮膚或黏膜接觸到Leustatin[®]注射劑，要立刻用大量的水清洗沾到的部位。已發表數篇有關Leustatin[®]注射劑的處理準則。

製備單次每日劑量

Leustatin[®]注射劑在每日置入輸注袋之前都要先用無菌的0.22μm拋棄式親水性注射過濾器來過濾。將計量好的Leustatin[®]注射劑(0.09 mg/kg或0.09 mL/kg)經由無菌過濾器加入含有100 mL至500 mL的0.9%氯化鈉注射液的輸注袋中。持續輸注24小時。連續七天每日重覆給藥。不建議使用5%葡萄糖溶液當作稀釋液，因為會加速cladribine的分解。

在室溫及正常室內日光燈的照射下，混合過的Leustatin[®]注射液裝在常用的PVC輸注容器內，其化學及物理安定性可維持至少24小時。

製備七日用輸注液

七日用輸注液僅能用抑菌性的(含0.9% benzyl alcohol的防腐處理)0.9%氯化鈉注射液來製備。為了使微生物污染的風險降至最低，Leustatin[®]注射劑及稀釋液在置入輸注液貯存容器之前都要先用無菌的0.22μm拋棄式親水性注射過濾器來過濾。首先將計量好的Leustatin[®]注射液(七天x 0.09 mg/kg或mL/kg)經由無菌過濾器加入輸注液貯存容器中。然後，經由無菌過濾器加入計量好的抑菌性(含0.9% benzyl alcohol的防腐處理)0.9%氯化鈉注射液，以使輸注液的總體積為100 mL。溶液製備完之後，用夾子將輸注管夾住，將過濾器拔掉並丟棄。必要時可用注射器及另一個乾燥的無菌過濾器或一個無菌的通風過濾裝置將氣泡自貯存器中以無菌的形式抽出來。再次用夾子將輸注管夾住，並將針筒和過濾器丟棄。持續輸注七天。用抑菌性氯化鈉注射液製備體重超過85公斤病人的Leustatin[®]注射溶液時，可能會因benzyl alcohol防腐劑被大量稀釋而降低其防腐效用。已證明此七日用輸注液在SIMS Deltec MEDICATION CASSETTETM貯存容器中可維持至少7天的適當物理及化學安定性。

配伍禁忌

因未有充分的配伍資料，最好使用建議的稀釋劑及輸注系統。

因未曾試驗過其配伍性，故含有Leustatin[®]注射劑的溶液不能混合或加入其它靜脈投與藥物，或使用同一個靜脈內管同時輸注。

假如要用同一條靜脈內管依序輸注不同的藥物，在輸注Leustatin[®]注射劑之前及之後，要用可配伍的稀釋劑沖洗靜脈內管。

不建議使用5%的葡萄糖溶液作為稀釋劑，因為會加速cladribine的分解。

4 禁忌

對cladribine或本品其它成分過敏的病人，禁止使用Leustatin®注射液。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

Leustatin®注射劑是一種具潛在毒性副作用的強效抗腫瘤藥物。要在具抗腫瘤治療經驗的合格醫師監督之下才能給藥。

嚴重(如呼吸道感染、肺炎和皮膚病毒感染)包含致命性的感染(如敗血症)皆曾經被報告過(見8.【副作用/不良反應】)。

已有感染的病人在接受Leustatin®注射劑治療之前須先治療已存在的感染。已出現或即將呈現Coomb's陽性反應的病人須小心監護可能的溶血現象。

剛開始發生白血球數目過高的病人須考慮使用allopurinol和補充適當的水分，以減輕治療可能發生的腫瘤溶解症狀副作用。

病人須密切監護感染現象。出現疱疹感染的病人需用acyclovir治療。

進行性多灶性腦白質病 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

曾有使用Leustatin®注射劑後出現進行性多灶性腦白質病案例-包含致死案例-被報告。對於出現新的或惡化的神經、認知或行為徵兆或症狀的病人，醫師需考量進行性多灶性腦白質病之鑑別診斷。若懷疑出現進行性多灶性腦白質病，則需進行適當的診斷評估，中止治療直到進行性多灶性腦白質病被排除。(見8.【副作用/不良反應】)

骨髓抑制

可預期會發生包括中性白血球減少症、貧血及血小板減少症的骨髓抑制。通常此抑制現象是可逆的，且與劑量具相關性，雖然曾有在治療後出現長達5年的長期淋巴球減少症被報告。在治療開始後的前兩個禮拜的臨床試驗期間，平均血小板數目、絕對嗜中性白血球數目(ANC)和血紅素濃度會降低，且隨後分別在第15天、第5週和第8週會回升至正常平均值。在治療後的第一個月，Leustatin®注射劑的骨髓抑制作用最為明顯。建議小心監測血液學上的變化，特別是在Leustatin®注射劑治療後的最初四至八星期。要小心給與由各種病因引起的嚴重骨髓功能不全病人Leustatin®注射劑，因為可預期骨髓的功能會進一步地被抑制(見5.4.【實驗室檢測】及8.【副作用/不良反應】)。

由於使用核苷類似物(如Leustatin®)與免疫功能的持續抑制有關，因此可能有繼發性惡性腫瘤產生的風險。原發性血液惡性疾病也是次發性惡性腫瘤的危險因子。

平均血小板計數、絕對嗜中性白血球計數(ANC)和血紅素濃度在治療開始後的前兩週皆會下降，但分別在第15天、第5週和第8週會回升至正常平均值。Leustatin®注射劑的骨髓抑制作用在治療後的第一個月最顯著。建議進行仔細的血液學監測，特別是在Leustatin®注射劑治療後的4-8週(見8.【副作用/不良反應】)。

嚴重皮膚反應

曾觀察到當病人接受Leustatin®注射劑治療，且併用抗生素及其他已知會引起嚴重皮膚反應的藥物(trimethoprim-sulfamethoxazole, allopurinol)時，引發嚴重皮膚反應(史蒂文生氏強生症候群Stevens-Johnson syndrome (SJS)(見8.【副作用/不良反應】)、毒性表皮壞死溶解症toxic epidermal necrolysis (TEN)、多型性紅斑erythema multiforme、急性廣泛性發疹性膿疱症acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)和藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS))的發生率增加。建議告知病人有關嚴重皮膚反應的徵兆，並且在一開始出現顯

示為嚴重皮膚反應的紅疹時應立即停止使用Leustatin[®]注射劑。

神經毒性

持續輸注高劑量 (為毛髮狀細胞白血病建議劑量的4-9倍) Leustatin[®]注射劑的病人曾有嚴重神經毒性 (包括不可逆的部分癱瘓及四肢癱瘓) 的報告。神經的毒性與劑量有關；然而，曾有使用建議劑量出現神經毒性的報告。若發生神經毒性，醫師需考慮暫緩或中斷治療。

發燒/感染

在臨床試驗中，約有72%(89/124)的病人使用Leustatin[®]注射劑會引起發燒。大部分的發燒會發生在第一個月且與先前的感染無關。

由於發燒主要是發生於嗜中性白血球減少之病人，故在治療的第一個月要密切監控病人且視臨床狀況給與經驗上常用的抗生素。應以適當的臨床診斷研究病人的發熱現象。醫師需謹慎評估已有感染的病人接受本藥品之風險及利益。因為發燒可能會伴隨著體液的流失，要使病人維持良好的液體補充(見8.【副作用/不良反應】)。

Cladribine用於有其它惡性血液疾病的高腫瘤負荷病人，罕有腫瘤溶解症狀的病例報告。

對腎臟及肝臟功能的影響

接受高劑量Leustatin[®]注射劑的某些病人曾發生急性腎功能不全。因缺乏腎功能或肝功能不全病人的劑量資料，要謹慎將Leustatin[®]注射劑用於此類病人。如同其它的強效化學治療藥物，在有臨床上的需要時，應監測腎臟及肝臟功能，尤其是已有腎臟或肝臟功能不全的病人。若發生腎毒性，醫師需考慮暫緩或中斷治療(見8.【副作用/不良反應】和9.【過量】)。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊

5.3 操作機械能力

若病人已接受藥物治療，當其從事需良好身體狀況的活動時，要小心投與Leustatin[®]注射劑。

5.4 實驗室檢測

在病人進行治療期間及治療後，要定期監測病人的血液學數據以決定造血功能受抑制的程度。在臨床研究中，隨著所有細胞數目的可逆性減少，平均血小板數目在第15天達到 $100 \times 10^9/L$ ，平均絕對嗜中性白血球數目在第五週則達到 $1500 \times 10^6/L$ ，且平均血紅素在第八週達到 12 g/dL 。

5.5 其他注意事項

致癌性/致突變性

未有關於Leustatin[®]注射劑的動物致癌性研究。然而，根據cladribine的已知基因毒性，不能排除其潛在致癌性。將哺乳動物的細胞置於培養基中，cladribine會使細胞內去氧核苷酸三磷酸鹽的總量 (intracellular deoxyribonucleotide triphosphate pools) 不平衡。這種不平衡會抑制DNA的合成及修復，導致DNA股斷裂及隨之而來的細胞死亡。當Leustatin[®] 注射液的濃度為 0.3mM 時，抑制胸腺核苷 (thymidine) 併入人類淋巴胚細胞的比例為90%。Cladribine也會併入這些細胞的DNA內。分別對小鼠和CHO-WBL細胞進行活體骨髓微核分析和離體分析發現cladribine會誘發染色體作用。Cladribine對細菌沒有致遺傳突變性，且不會誘導一般老鼠肝細胞的非預定DNA合成。

對生殖力的影響

靜脈注射Leustatin[®]於Cynomolgus猴子，發現其會迅速地抑制生殖細胞(包括睪丸細胞)。未知對人體生殖力的影響(見6.【特殊族群注意事項】)。

兒童的使用

尚未確定本藥品對兒童的安全性及有效性。在一個以1-21歲白血病患者為受試對象的Phase I臨床研究中，持續5天靜脈輸注劑量為3-10.7 mg/m²/day的Leustatin[®]注射劑(為毛髮狀細胞白血病建議劑量的1.5-2倍)，發現劑量相關的毒性為嚴重的骨髓抑制(併有嚴重的嗜中性白血球減少症及血小板減少症)。在最大劑量時，7位病人中有3例發生不可逆的骨髓抑制及致命的全身性細菌或黴菌感染。未發現有特殊毒性。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

在懷孕期間不要使用Leustatin[®]注射劑。有生育能力的婦女在Leustatin[®]治療期間及投予最後一劑Leustatin[®]後的6個月內，必須使用有效的避孕方法。若病人在懷孕期間使用Leustatin[®]注射劑或在用藥期間懷孕，應告知有傷害胎兒的可能性。Leustatin[®]注射劑對小鼠及兔子有致畸胎性。使用1.5 mg/kg/day(4.5 mg/m²，該劑量約相當於人類3.6 mg/m²的建議劑量)劑量的小鼠曾觀察到胎兒的變異有顯著增加。使用3.0 mg/kg/day(9 mg/m²)的小鼠曾觀察到再吸收增加、一次生產的胎數減少及胎兒畸形增加。使用3.0 mg/kg/day(33.0 mg/m²)的兔子曾觀察到胎兒死亡和畸形。使用0.5 mg/kg/day(1.5 mg/m²)的小鼠和使用1.0 mg/kg/day(11.0 mg/m²)的兔子則未見到對胎兒有不良的影響。

未有以孕婦為試驗對象之充足且完整的研究。

6.2 哺乳

未知本藥品是否會排泄到人體的乳汁內。使用Leustatin[®]注射劑的婦女不應授乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

男性在接受Leustatin[®]的治療期間及投予最後一劑Leustatin[®]的6個月內，盡量不要使人受孕生子。

7 交互作用

其它已知會引起骨髓抑制的藥物若與 Leustatin[®]注射劑併用或在Leustatin[®]注射劑給藥前使用時須謹慎；在Leustatin[®]注射劑使用後進行其它免疫抑制或骨髓抑制療法亦須謹慎(見5.【警語及注意事項】和8.【副作用/不良反應】之骨髓抑制欄)。

由於化學治療(包括Leustatin[®])的免疫抑制作用會增加感染的風險，因此不建議對接受Leustatin[®]注射劑的病人給予減毒活性疫苗。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

總論

在毛髮狀細胞白血病的臨床數據組中(K90-091和L91-048研究，n=576)，接受Leustatin[®]治療的毛髮狀細胞白血病患者，通報率≥1%的藥物不良反應列於表1。

表1

在毛髮狀細胞白血病的臨床試驗中，接受Leustatin[®]治療的病人，通報率≥1%的藥物不良反應

系統/器官分類 偏好用詞	Leustatin® (n=576) %
血液和淋巴系統異常(見5.【警語及注意事項】和8.【副作用/不良反應】之骨髓抑制欄)	
貧血	1
發熱性嗜中性白血球減少	8
精神異常	
焦慮	1
失眠	3
神經系統異常	
頭昏眼花	6
頭痛	14
心臟異常	
心搏過速	2
呼吸道、胸部和縱膈發生異常	
呼吸聲音異常	4
咳嗽	7
呼吸困難*	5
囉音	1
腸胃異常	
腹痛**	4
便秘	4
腹瀉	7
脹氣	1
噁心	22
嘔吐	9
皮膚和皮下組織異常	
瘀斑	2
多汗	3
瘀點	2

搔癢	2
皮疹***	16
肌肉骨骼和結締組織異常	
關節痛	3
肌肉痛	6
疼痛****	6
一般異常和使用部位狀況(見5.【警語及注意事項】和8.【副作用/不良反應】之發燒/感染欄)	
使用部位反應*****	11
無力	6
寒顫	2
食慾減退	8
疲勞	31
抑鬱	5
肌肉無力	1
四肢水腫	2
發熱	33
受傷、中毒和醫療處置所造成的併發症	
挫傷	1

* 呼吸困難包括呼吸困難、運動性呼吸困難及哮喘

** 腹痛包括腹部不適、腹痛、上腹與下腹痛

*** 皮疹包括紅斑、皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢、膿皰和紅斑

**** 疼痛包括疼痛、背痛、胸痛、關節炎疼痛、骨頭疼痛和四肢疼痛

*****使用部位反應包括投藥部位反應、導管插入部位(蜂窩性組織炎、紅斑、出血和疼痛)和輸注部位反應(紅斑、水腫和疼痛)

8.2 臨床試驗經驗

下列的安全性資料是根據參加關鍵性研究(K90-091)的124名毛髮狀細胞白血病人病人的子集。第一個月有70%的病人發生嚴重的嗜中性白血球減少症，31%的病人發生感染，72%的病人發燒。非血液學上的不良反應大多是輕度至中度。

噁心大多是輕度的(未伴隨著嘔吐)，並且無須使用止吐劑治療。需要止吐劑治療的病人中，噁心是很容易控制的，最常使用的藥物為chlorpromazine。

皮疹大多是輕度的。

骨髓抑制

(資料是根據參加K90-091研究的124名病人的子集)

開始Leustatin[®]注射劑治療的第一個月常觀察到骨髓抑制現象。69%的病人會出現嗜中性白血球減少症(ANC少於500 x 10⁶/L)(其中有25%發生於治療初期)。41%的病人會發生嚴重的貧血(血紅素低於8.5 g/dL)(其中12%發生於治療初期)。15%的病人會發生血小板減少症(血小板低於20 x 10⁹/L)(其中5%發生於治療初期)。在Leustatin[®]注射劑投與的第一個月內分別有43%及13%的病人接受紅血球和血小板輸血。

長期的CD4淋巴細胞減少及暫時性CD8淋巴細胞減少與Leustatin[®]注射劑的治療有關。在此124位病人的臨床試驗中，對其中的78位病人進行後續追蹤，他們的CD4數目在治療前為766/ μ l。在治療後的4-6個月，平均最低CD4數目為272/ μ l。治療15個月後，平均的CD4數目仍低於500/ μ l。雖然CD8數目在一開始便降低，但在治療後的9個月內，CD8數目便會增加。長期CD4淋巴球減少症的臨床意義仍不清楚。

曾觀察到長期骨髓細胞結構過少(<35%)的現象。不清楚這種細胞結構過少的現象是否由疾病相關的骨髓纖維樣變性或Leustatin[®]注射劑的毒性所造成。

發燒/感染

(資料是根據參加K90-091研究的124名病人的子集)

發燒是臨床試驗的第一個月期間常觀察到的副作用。在第一個月時，12%的病人曾有嚴重的發燒(即大於或等於40°C)。在此124位病人的研究中，有11位病人被注意到在治療前一個月已有感染的紀錄。31%的發燒病人有感染的紀錄：13.7%的病人有細菌感染，6.5%有病毒感染且6.5%有黴菌感染。這些病人中有70%曾依據經驗使用抗生素治療。

7%的病人曾被報告有嚴重的(包括致命的)感染(如敗血病、肺炎)。在第二個月時，8%的病人有感染記錄；這些感染為輕度至中度且未發現有嚴重的全身性感染。第三個月後，每個月的感染率均小於或等於Leustatin[®]注射劑投與的頭幾個月。

進入這兩個試驗的124位毛髮狀細胞白血病患者在治療後有6人死亡；其中的一個死亡案例肇因於感染，二個死亡案例則是因為先前的心臟疾病，且另二個死亡案例是因為一直存在的毛髮狀細胞白血病併有感染併發症。一位病人在接受其它化學治療劑的額外治療後死於疾病的惡化。

8.3 上市後經驗

本藥品上市後曾有下列額外的副作用報告。括號內的頻率是來自於臨床試驗數據。這些副作用主要發生於接受多次Leustatin[®]注射療程的病人：

感染和侵染：敗血性休克(常見)。伺機性感染(不常見)曾發生在急性治療期。進行性多灶性腦白質病(未知)。

血液和淋巴系統異常：骨髓抑制併有長期全血球減少症(不常見)，包括一些再生不能性貧血(不常見)的報告。在治療後的數週內，惡性淋巴瘤病人曾有溶血性貧血的報告(包含自體免疫的溶血性貧血)(常見)。嗜伊紅血球增多血症(不常見)。罕有脊髓發育不全症候群(不常見)的報告。

免疫系統異常：過敏(常見)。

代謝和營養異常：腫瘤溶解症候群(不常見)。

精神異常：精神混亂(包括定向障礙)(常見)。

神經系統異常：意識下降(不常見)、神經毒性(不常見)(包括周邊感覺神經病變、運動神經病變(癱瘓)、多發性神經病變、部分癱瘓)；然而，使用標準的cladribine藥物療法治療後，罕有嚴重的神經毒性報導。

眼睛異常：結膜炎(常見)。

呼吸、胸及縱膈異常：肺間質浸潤(常見)(包括肺部浸潤、間質性肺部疾病、肺炎和肺部纖維化)，大部分病例確定有傳染性病因。

肝膽異常：通常是輕度、可逆性的膽紅質(不常見)及轉胺酶(不常見)增加。

皮膚及組織異常：蕁麻疹(常見)、Stevens-Johnson症候群(不常見)。

腎臟和泌尿系統異常：腎衰竭(常見)(包括急性腎衰竭、腎功能不全)。

9 過量

在一個有31位病人的Phase I研究中，投與7-14天高劑量的Leustatin[®]注射劑(為毛髮狀細胞白血病建議劑量的4-9倍)及cyclophosphamide和骨髓移植所使用的全身性放射線，曾有急性腎毒性、延遲性神經毒性、嚴重骨髓抑制併有嗜中性白血球減少症、貧血、血小板減少症及胃腸症狀的報告。

有6位病人(19%)在Leustatin[®]注射劑治療後的7-13天內，急性腎功能失調/功能不足的(如酸血症、無尿症、血中的creatinine值上昇等)現象會加劇，其中有5位病人須接受透析治療。有2位病人為可逆性的腎衰竭。4位病人中有2位在死亡時腎功能仍未恢復，且解剖發現腎小管有受損。這些病人中有數位同時接受其它已知有潛在腎毒性的藥物。

11位病人(35%)有延遲性的神經毒性。其症狀大部份為漸進、不可逆的上肢和/或下肢運動功能衰退(下肢癱瘓/四肢癱瘓)，主要發現於高劑量治療35-84天後。

在增加劑量的研究中，未接受cyclophosphamide或全身性放射線的病人使用最高劑量(約為毛髮狀細胞白血病建議劑量的4倍)時，曾觀察到軸索的周邊多神經病變。

非侵入性神經學測試與去髓鞘疾病是一致的。

沒有特定的解毒劑。未知是否能以透析或血液過濾的方式排除本藥品。過量時的治療包括停用Leustatin[®]注射劑、小心觀察及適當的支持療法。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Leustatin[®]注射劑為嘌呤核苷酸類似物(purine nucleoside analogue)，是一種合成的抗癌藥物。

10.2 藥效藥理特性

細胞的抗藥性及敏感性：Cladribine(2-CdA)對某些正常及惡性淋巴球和單核白血球群的選擇性毒性取決於deoxycytidine kinase和deoxynucleotidase的相對活性。Cladribine以被動擴散的方式穿過細胞膜。Cladribine在高deoxycytidine kinase/deoxynucleotidase比值的細胞中，deoxycytidine kinase會將其磷酸化為2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine monophosphate(2-CdAMP)。因為2-CdA對adenosine deaminase的去胺基作用沒有反應且淋巴球及單核白血球的deoxynucleotidase含量稀少，故2-CdAMP會堆積在細胞內，隨後再轉變為具活性的三磷酸鹽去氧基核苷酸(2-chloro-2'-deoxy-β-D-adenosine triphosphate (2-CdATP))。一般認為cladribine會以細胞內毒性去氧基核苷酸(deoxynucleotides)堆積的形式選擇性殺死高deoxycytidine kinase活性及低deoxynucleotidase活性的細胞。

具有高deoxynucleotides濃度的細胞無法適當修復單股DNA的斷裂。DNA的斷裂端會活化多ADP-ribose多聚合酶而造成NAD及ATP耗盡並中斷細胞的代謝。也有其他的證據顯示2-CdATP會被併入分裂細胞的DNA中，進而使DNA的合成受阻。Leustatin[®]注射劑與其它影響嘌呤代謝之化學治療藥物的不同處在於Leustatin[®]對分裂中及靜止的淋巴球和單核白血球皆具有細胞毒性，且會抑

制DNA的合成及修復。

10.3 臨床前安全性資料

請參見5.5【其他注意事項】

11 藥物動力學特性

在一個以17位腎功能正常之毛髮狀細胞白血病病人為試驗對象的研究中，當持續輸注0.09 mg/kg/day的Leustatin[®]注射液7天，全身廓清率約為663.5 mL/h/kg時，平均穩定態的cladribine血中濃度約為5.7 ng/mL。

靜脈輸注Leustatin[®]後，其血中濃度會以多羣形式衰退，且最終半衰期約為3-22小時。一般而言，cladribine的分佈體積非常大(平均約為9 L/kg)，顯示cladribine會廣泛分佈於身體組織中。

Cladribine在白血病細胞內的平均半衰期為23小時。

曾有報告指出有固體腫瘤的病人在一個為期5天、劑量為3.5-8.1 mg/m²/day的Leustatin[®]連續靜脈輸注期間，平均有18%的投與劑量會排泄到尿液中。未研究腎功能及肝功能不全是否會影響cladribine在人體內的排除。

Cladribine會進入腦脊髓液中。有一篇報告指出cladribine在腦脊髓液的濃度約為血中濃度的25%。約有20%的cladribine會與血漿蛋白結合。

12 臨床試驗資料

請參見8.2【臨床試驗經驗】

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Leustatin[®]注射劑為無菌、不含防腐劑的等張溶液，含有10 mg的cladribine(藥液總量為10 mL，濃度為1 mg/mL)，裝於玻璃小瓶中(小瓶容量為20 mL)。

13.2 效期

未開封的Leustatin[®]注射劑之有效期限如包裝標示。

13.3 儲存條件

2°至8°C(36°至46°F)間避光冷藏，未開封的Leustatin[®]注射劑之有效期限如包裝標示。冷凍對Leustatin[®]溶液無不良的影響。不要加熱或微波本品。冰凍的Leustatin[®]注射劑在溶化後，若有冷藏其安定性可維持至效期。不要再次冰凍。

一旦稀釋，含Leustatin[®]注射液的溶液要立刻使用或貯於冰箱(2°至8°C)，給藥前的貯存時間不要超過8小時。

13.4 儲存注意事項

2°至8°C冷藏貯存(36°至46°F)。貯存時要避光。

本品應置於兒童無法觸及之處。

15 其他

製造廠

CILAG AG.	HOCHSTRASSE 201 CH-8200 SCHAFFHAUSEN SWITZERLAND
GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.	STRADA PROVINCIALE ASOLANA,90 SAN POLO DI TORRILE 43056 PARMA, ITALY
裕利股份有限公司	桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商

裕利股份有限公司	台北市松山區南京東路四段126號10樓·10樓之1-3
----------	-----------------------------