

1.藥品名稱

宜保安濃縮輸注液 1 毫克(即 1 公絲)/1 毫升(即 1 公撮)

Evoltra Concentrate for solution for infusion

衛署藥輸字第 025472 號

2.定性及定量特性

每毫升濃縮液含 clofarabine 1 毫克。每 20 毫升小瓶含 clofarabine 20 毫克

賦形劑

每 20 毫升小瓶含 氯化鈉 180 毫克。

完整的賦形劑組成，參見第 6.1 節

3.劑型

輸注用濃縮溶液（減濃濃縮溶液）。

澄清，幾乎無色的溶液，酸鹼值 4.5-7.5，滲透壓每公升 270-310mOsm

4.臨床特點

4.1 適應症

至少使用過兩種常用投藥法治療無效，且已可預見無其他療法能達到持久反應之復發(Relapsed)或難治(Refractory)的 1~21 歲急性淋巴瘤細胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia)病人。說明：目前並無雙盲、隨機分配、具控制組之臨床試驗顯現本品對延長總體存活期之療效。

4.2 劑量與投藥方式

急性白血病患者應由經驗豐富的醫師督導並進行治療。

成年人（包含老年人）： 目前尚無足夠的資料確立成人患者使用 clofarabine 的療效和安全性（參見第 5.2 節）。

兒科患者： 建議劑量為連續五天每天靜脈輸注 52 毫克/平方公尺之體表面積，輸注 2 小時。每次週期開始前一定要用患者實際的身高體重來計算體表面積。治療週期為 2 到 6 周(前次週期的第一天計算)，依造血功能正常化（例如絕對嗜中性球細胞數目(ANC)≥0.75 × 10⁷/公升）和器官回到基本功能而重複療程。當患者出現明顯毒性時一定要減少 25%劑量(參見下述)。目前少有患者接受三次以上的治療週期(參見第 4.4 節)。

大部分對 clofarabine 有反應的患者在 1 或 2 次的治療週期後就有反應(參見第 5.1 節)。因此，經過兩次療程後未有造血及/或臨床改善之患者，應由負責治療的醫師評估繼續治療的利益與風險(參見第 4.4 節)。

兒童（體重 <20 公斤）： 應考慮將輸注時間減慢到 2 小時以上，此舉有助於減輕焦慮與躁動症狀，並避免不當的超高濃度(參見第 5.2 節)。

兒童（<1 歲）： 目前尚無嬰兒使用 clofarabine 的藥物動力學、安全性或療效資料，對於兒童(<1 歲)的安全及有效的建議劑量有待確立。

腎功能不全患者： clofarabine 主要經由腎臟排除，但尚無腎功能不全患者(血清肌酸酐值≥2 倍同年齡正常值上限)使用經驗，因此，嚴重腎功能不全患者禁用 clofarabine(參見第 4.3 節)，輕微至中度腎功能不全患者需小心使用(參見第 4.4 節)。直至目前為止，肌酸酐廓清率降低患者使用 clofarabine 的藥物動力學資料不足，無法提供患者降低劑量之參考，不過，少量的資料顯示肌酸酐廓清率降低患者使用 clofarabine 可能有蓄積作用(參見第 4.4 節跟第 5.2 節)。

肝功能不全患者： 肝臟是中毒的潛在目標器官，但尚無肝功能不全患者(血清膽紅素>1.5 倍正常值上限 加上 AST 和 ALT >5 倍正常值上限)使用經驗。因此，嚴重肝功能不全患者禁用 clofarabine(參見第 4.3 節)，輕微至中度肝功能不全患者需小心使用(參見第 4.4 節)。

患者出現血液毒性時的劑量降低：

若從治療週期開始後 6 周內 ANC 未恢復，應執行骨髓切片穿刺細胞檢查藉此判斷是否為頑抗性疾病。若骨髓切片結果發現慢性白血病不明顯，則在絕對嗜中性球細胞數目恢復到≥0.75x10⁷/公升後，下次週期使用劑量建議依照此次劑量減少 25% 。若從最後一次治療週期開始起算，患者的絕對嗜中性球細胞數目<0.5x10⁷/公升達四週以上，亦建議下次治療週期劑量減少 25%。

患者出現非血液毒性時之劑量降低：

感染事件： 若患者出現臨床上明顯的感染，應停止 clofarabine 治療，先將感染控制住再投藥。此時，應以全部劑量重新治療。若在治療期間又出現第二次明顯的臨床感染，應停止 clofarabine 治療，等臨床上感染控制住再投藥，並以減少 25% 之劑量重新開始治療。

非感染事件： 若患者出現一項或一項以上的嚴重毒性(除了噁心跟嘔吐外之美國國家癌症機構(NCI)一般毒性準則(CTC)中的第三級毒性)，應等毒性解除恢復到基準值才進行治療，或等到毒性不嚴重，權衡其得失後認為繼續治療利益大於停止治療下再進行治療，此時建議 clofarabine 投與劑量再減少 25%。

若患者有第三次治療週期仍出現嚴重的毒性，或出現 14 天內無法恢復的嚴重毒性(除外項目請參考上面敘述)，或出現有生命危險或使患者殘廢的毒性(美國國家癌症機構一般毒性準則中的第四級毒性)，應停止 clofarabine 的治療(參見第 4.4 節)。

給藥方式:本品投與前須先依第 6.6 節方式稀釋。雖然目前仍持續進行中的臨床試驗裡，本品是經由中央靜脈導管投藥，但還是建議以靜脈輸注投與。本品不可和其他藥物混合給藥，亦不可以同一條靜脈輸注管線一起給藥。（參見第 6.2 節）。

4.3 禁忌

對 clofarabine 或本藥品內賦形劑過敏者（參見第 6.1 節）。

嚴重腎功能不全或嚴重肝功能不全的患者。

本品治療前、治療當中以及治療後應停止餵奶(參見第 4.6 節)。

4.4 警語及特別注意事項

本品是一種強力的抗腫瘤藥物，具有潛在明顯的血液和非血液的副作用(參見第 4.8 節)。

以 clofarabine 治療的患者應密切監測下列各項指標：

定期測全血球以及血小板數目，當患者出現血球減少時要多測幾次。

於治療前、治療期間以及治療後監測腎功能和肝功能。當觀察到肌酸酐或膽紅素值有實質上的增加時應馬上停用 clofarabine 。

在 clofarabine 5 天投藥期間及治療後，監測呼吸道狀況、血壓、體液平衡以及體重。

可預見骨髓抑制作用。此作用通常是可逆性的，且與劑量相關。曾觀察到以 clofarabine 治療患者有嚴重骨髓抑制作用包括中性球缺乏、貧血和血小板減少。此外，在臨床試驗中大部分患者在開始治療時因白血病而有血液障礙。由於這些患者已存在免疫缺乏問題，而以 clofarabine 治療又可能造成長期中性球缺乏，使患者得嚴重伺機性感染的危險性提高，包括可能致命的嚴重敗血症。應監測患者是否有感染的主客觀症狀，一旦有症狀應立刻治療。

Clofarabine 治療期間曾有發生小腸結腸炎，包括中性球缺乏結腸炎和梭狀芽胞桿菌結腸炎的報告。在治療 30 天內以及合併化學療法時更容易發生。

投與 clofarabine 會造成周邊白血病細胞快速減少。正在使用 clofarabine 治療的患者應評估並監測是否有腫瘤溶解症候群和細胞激素釋出的主客觀症狀(例如：呼吸急促、心跳加快、低血壓、肺水腫)，這些症狀可能發展成全身性發炎反應症候

群(SIRS)、微血管滲漏症候群以及/或器官功能喪失(參見第 4.8 節)。

若預期出現高尿酸血症(腫瘤溶解) 可預防性的投與安樂普利諾(allopurinol)。

5 天的 clofarabine 治療期間應給與患者靜脈輸液，以降低腫瘤溶解和其他事件的發生。

投與預防性的類固醇（例如：在第一天到第三天給與氫化可體松(hydrocortisone) 100 毫克/平方公尺 ）可能有助於預防 SIRS 或微血管滲漏的主客觀症狀。

若患者出現任何 SIRS、微血管滲漏症候群或實體器官衰竭的主客觀症狀，應立即停止 Clofarabine 的治療，並給與適當的支持性療法。此外，若患者在 5 天治療期間，不論有任何原因一旦出現低血壓，就應該停止 clofarabine 的治療。當患者穩定下來器官功能恢復到基本功能時，才能考慮以較低劑量的 clofarabine 重新治療。對 clofarabine 有反應的患者，大部分在一次或兩次的治療週期後就有反應(參見第 5.1 節)。因此，主治醫師應在兩次治療週期後，評估沒有出現血液及/或臨床改善狀況的患者，是否要繼續治療。

已知有心臟病以及正在服用會影響血壓或心臟功能藥物的患者，在 Clofarabine 治療期間應密切監測(參見第 4.5 和 4.8 節)。Clofarabine 大部分經由腎臟排泄，但缺乏腎功能不全(血中肌酸酐 ≥2 倍同年齡正常值上限) 患者使用經驗。因此，輕微至中度腎功能不全患者應小心使用 clofarabine(參見第 4.2 和 4.3 節)。到目前為止，對於肌酸酐廓清率差的患者，並無足夠的 clofarabine 藥物動力學研究資料，能提供此類患者做微調降劑量的參考。不過，有限的資料顯示肌酸酐廓清率差的患者可能有 clofarabine 蓄積作用(參見第 4.2 和 5.2 節)。Clofarabine 治療期間特別是在 5 天治療期內，應避免與有腎毒性和經由腎小管分泌排泄的藥物例如：NSAIDs, amphotericin B, methotrexate, aminosides, organoplatines, foscarnet, pentamidine, cyclosporin, tacrolimus, acyclovir 和 valganciclovir 等併用。應優先選擇併用已知無腎毒性的藥物(參見第 4.5 和 4.8 節)。使用 clofarabine 的患者可能會出現嘔吐和腹瀉；因此應建議患者採取適當的措施以避免脫水。若出現頭暈、要暈倒的感覺或尿量減少，應教導患者尋求醫療協助。可考慮投與預防性的止吐劑。

肝臟是毒性潛在目標器官，但尚無肝功能不全患者(血漿膽紅素>1.5 倍正常值上限 加上 AST 跟 ALT >5 倍正常值上限)的使用經驗。 因此，輕微至中度肝功能不全患者需小心使用 clofarabine(參見第 4.2 和 4.3 節)。盡量避免同時給與有肝毒性的藥物(參見第 4.5 和 4.8 節)。

若患者出現第四級中性球缺乏(絕對嗜中性球細胞數目<0.5x 10⁷/公升)的血液毒性持續≥4 周，則下個治療週期的使用劑量應減少 25%。

若患者在第三個治療週期仍出現嚴重非血液毒性(美國國家癌症機構一般毒性準則中的第三級毒性)、或出現 14 天內無法恢復的嚴重毒性(噁心/嘔吐除外) 或非感染非血液問題導致殘障或危及生命之毒性(美國國家癌症機構一般毒性準則中的第四級毒性)，應立即停止 clofarabine 的治療(參見第 4.2 節)。

曾接受造血幹細胞移植(HSCT)術的患者，接受 clofarabine(40 毫克/平方公尺)併用 etoposide (100 毫克/平方公尺) 和 cyclophosphamide (440 毫克/平方公尺)治療，發生靜脈栓塞疾病引起的肝毒性危險較高。一項以復發性或抗藥性急性白血病兒科患者為對象，目前還在進行中的第 1/2 期 clofarabine 合併研究，有嚴重肝毒性的報告。

目前使用 clofarabine 超過三個治療週期的安全性和療效資料很少。

本品每瓶含氯化鈉 180 毫克，相當於含 3.08 毫莫耳(或 70.77 毫克)的鈉，若患者需要限鈉飲食應將此鈉含量計算進去。

4.5 藥物交互作用跟其他交互作用

目前 clofarabine 尚未進行正式의交互作用研究。不過，未知與其他藥物或實驗室檢驗有臨床上明顯的交互作用。

未測到 Clofarabine 經由細胞色素 P450(CYP)酵素系統代謝。因此，不可能與會抑制或誘導 P450 細胞酵素的藥物發生交互作用。此外，靜脈輸注 clofarabine 52 毫克/平方公尺/天 達到血漿濃度後，不大可能會抑制五種主要人類 CYP 異構物(1A2, 2C9, 2C19, 2D6 和 3A4)中的任一種，或將這些異構物中的其中兩種(1A2 和 3A4)誘導出來。由此可預期此藥不會影響已知為這些酵素受質之藥物成分的代謝。

Clofarabine 大部分由腎臟排泄。因此 Clofarabine 治療期間特別是在 5 天治療期內，應避免與有腎毒性和經由腎小管分泌排泄的藥物例如：NSAIDs, amphotericin B, methotrexate, aminosides, organoplatines, foscarnet, pentamidine, cyclosporin, tacrolimus, acyclovir 和 valganciclovir 等併用（參見第 4.4, 4.8 和 5.2 節）。

肝臟是中毒的潛在目標器官。 因此盡可能避免同時給與有肝毒性的藥物(參見第 4.4 和 4.8 節)。

正在服用會影響血壓或心臟功能藥物的患者，在 Clofarabine 治療期間應密切監測(參見第 4.4 和 4.8 節)。

4.6 懷孕及授乳

無孕婦使用 clofarabine 的資料。動物試驗顯示包含致畸胎在內的生殖毒性(參見第 5.3 節)。懷孕期間投與 clofarabine 可能造成嚴重生殖缺陷，因此，懷孕期間尤其是懷孕第一期除非絕對需要(例如:對母體的利益遠高於對胎兒的危害)，不應使用 Evoltra。如患者在使用 clofarabine 期間懷孕，應告知患者此藥物對胎兒的可能危害。

未知 clofarabine 或其代謝物是否會分泌於人類乳汁中。未有動物試驗研究 Clofarabine 是否會分泌於乳汁中。不過，因為對餵奶中的嬰兒有潛在嚴重副作用，因此開始本品治療前、治療中以及治療後應停止餵奶(參見第 4.3 節)。

具生育能力的婦女及男性在治療期間應採取有效避孕措施。曾在小鼠、大白鼠和狗身上觀察到對雄性生殖器官有劑量效益關係的毒性，另外在小鼠身上亦觀察到對雌性生殖器官產生毒性(參見第 5.3 節)。由於以 clofarabine 治療對人類生育的影響未明，治療期間應與患者討論適當的避孕措施。

4.7 對駕駛與操作機械的影響

未進行 clofarabine 是否會影響駕駛與操作機械的試驗。但應告知患者治療期間可能有類似頭暈、頭輕飄或要昏倒的感覺，在這些情況下不要開車或操作機械。

4.8 副作用

以下提供的資訊是由臨床試驗得到的資料，共有 115 位(>1 歲且≤21 歲)急性淋巴球性白血病(ALL)或急性骨髓性白血病(AML)患者接受過至少一劑推薦劑量為 52 毫克/平方公尺/天，一次療程共 5 天的 clofarabine。上市後的副作用報告也以發生率分類為“不明”（無法由現有資料推測)的類別列在表內。在各發生率群組內，副作用依嚴重度由重到輕排序。ALL 或 AML 晚期患者可能會混合許多醫療問題，使副作用成因難以判斷，因為各種症狀與潛在疾病、疾病進展以及多種藥物併用皆有關連。

幾乎所有患者（98%）都經歷到至少一種試驗研究醫師認為與 clofarabine 相關的副作用。報告最多的有噁心(61%患者)、嘔吐(59%)、低嗜中性症合併發燒(35%)、頭痛(24%)、皮膚疹(21%)、腹瀉(20%)、搔癢(20%)、發燒(19%)、肢端紅腫症(15%)、疲累(14%)、焦慮(12%)、黏膜發炎(11%)以及潮紅(11%)。68 位患者(59%)經驗到至少一種與 clofarabine 相關的嚴重副作用。一位患者在接受 clofarabine 52 毫克/平方公尺/天後，出現與 clofarabine 有關的第四級高膽紅素血症而停止治療。試驗研究醫師認為有三位患者死於 clofarabine 治療相關的副作用：一位患者死於呼吸困難、肝細胞受損以及微血管滲漏症候群；一位患者死於超級抗藥性腸球菌敗血症以及多重器官衰竭；另外一位患者則死於敗血性休克以及多重器官衰竭。

臨床試驗中發生頻率≥1/100(例如>1/15 患者)被認為與 clofarabine 相關的副作用（極常見= ≥1/10; 常見 = ≥1/100 到 <1/10) 及上市後副作用（發生率未明)	
血液以及淋巴系統異常	極常見: 低嗜中性症合併發燒 常見: 中性球缺乏
心臟異常	常見: 心包膜積水*, 心跳過快*
耳朵及內耳迷路異常	常見: 聽力降低
胃腸道異常	極常見: 嘔吐、噁心、腹瀉 常見:口腔出血、牙齦出血、吐血、腹痛、口腔炎、上腹痛、肛門或

	直腸痛、口腔潰瘍 發生率未明: 血中澱粉酶跟脂肪酶提高的胰臟炎、小腸結腸炎、中性球減少的結腸炎
一般性問題以及注射部位異常	極常見: 疲累、發燒、黏膜發炎 常見:多重器官衰竭、全身性發炎反應症候群*、疼痛、寒顫、躁動不安、水腫、周邊水腫、感到很熱、感覺異常
肝膽異常	常見: 高膽紅素血症、黃疸、靜脈栓塞疾病、丙氨酸(ALT)* 跟天門冬胺酸 (AST)*轉換 酶增加
免疫異常	常見: 過敏
感染以及寄生蟲侵入感染	常見: 敗血性休克*、 敗血症、菌血症、肺炎、帶狀疱疹、單純疱疹、口腔念珠菌感染 發生率未明: 梭狀芽胞桿菌結腸炎
損傷、中毒以及因醫療處製造成的併發症	常見:挫傷
調查研究	常見: 體重減輕
代謝跟營養方面的異常	常見:厭食、胃口降低、脫水
肌肉骨骼、結締組織以及骨頭異常	常見: 四肢痛、肌肉痛、骨頭痛、胸壁痛、關節痛、頸部以及背部痛
良性跟惡性腫瘤(包括囊腫跟息肉)	常見: 腫瘤溶解症候群*
神經系統異常	極常見: 頭痛 常見: 嗜睡、周邊神經病變、感覺異常、頭暈、顫抖

精神異常	極常見: 焦慮 常見: 躁動、不安、精神狀態改變
腎臟跟尿路異常	常見: 血尿*
呼吸道、胸腔以及縱膈腔異常	常見: 呼吸窘迫、鼻出血、呼吸困難、呼吸加快、咳嗽
皮膚以及皮下組織異常	極常見:肢端紅腫症候群、搔癢 常見: 斑丘疹、瘀斑、紅斑、癢疹、脫皮、全身皮疹、禿髮、皮膚色素過度沉着、全身紅斑、紅斑性皮疹、皮膚乾燥、多汗 發生率未明: 史蒂文斯－強生症候群(SJS)、毒性表皮溶解症(TEN)
血管異常	極常見: 潮紅* 常見: 低血壓*、微血管滲漏症候群、血腫

*=參見下述

**本表包括的副作用都至少發生兩次（例如, 2 次或 2 次以上（1.7%）

血液及淋巴系統異常: 以 clofarabine 治療患者最常發生的血液檢驗異常為貧血(83.3%; 95/114)、白血球減少(87.7%; 100/114)、淋巴球減少(82.3%; 93/113)、中性球減少(63.7%; 72/113)以及血小板減少(80.7%; 92/114)。這些事件大部分是等級 ≥3。

血管異常: 115 位患者中有 64 位（55.7%）經驗到至少一次血管異常副作用。115 位患者中有 23 位經驗到應該是與 clofarabine 相關的異常問題，最常被報告的是潮紅(13 例；不嚴重)以及低血壓(5 例；全部都被認為嚴重；參見第 4.4 節)。不過，大部分有這些低血壓副作用報告的患者同時有嚴重感染。

心臟異常: 50%患者經驗到至少一次的心臟異常。115 位患者中有 11 例被認為與 clofarabine 有關、沒有一例是嚴重的，最常被報告的心臟異常為心悸(35%)(參見第 4.4 節)；6.1% (7/115)患者的心悸被認為與 clofarabine 有關。大部分的心臟副作用報告發生在前 2 次治療週期。

9%患者(10/115)有心包膜積水跟心包膜炎的副作用報告。其中 3 例後來評估認為與 clofarabine 有關：心包膜積水(2 例，其中一例很嚴重)跟心包膜炎(1 例，不嚴重)。大部分患者(8/10)的心包膜積水跟心包膜炎可說是無症狀的，以心臟超音波檢查後無或幾乎無臨床意義。但在兩位患者，其心包膜積水有臨床意義且危及其血行動力學。

感染與寄生蟲侵入感染的副作用: 48%患者在接受 clofarabine 治療前，正有一項或一項以上的感染。83%患者在 clofarabine 治療後至少經驗到一項感染，包括黴菌、病毒以及細菌感染(參見第 4.4 節)。21 件(18.3%)被認為與 clofarabine 有關，其中

被認為嚴重的有與導管有關的感染(1 件)、敗血症(2 件)以及敗血性休克(2 件；1 位患者死亡(參見上述))。

腎臟以及尿路異常: 115 位患者中有 41 位(35.7%)經歷到至少一次的腎臟和尿路異常。兒科患者最盛行的腎毒性為肌酸酐值升高。8%患者肌酸酐值提高到第 3 或 4 級。腎毒性藥物、腫瘤溶解以及伴有高尿酸血症的腫瘤溶解都會造成腎毒性(參見第 4.3 和 4.4 節)。全部患者中有 13%出現血尿，115 位患者中有 4 件腎臟副作用被認為與 clofarabine 有關，包括血尿(3 件)跟急性腎衰竭(1 件)，這裡面沒有一件是嚴重的(參見第 4.3 和 4.4 節)。

肝膽異常: 肝臟是 clofarabine 毒性的潛在目標器官，患者當中有 25.2%經歷到至少一種肝膽異常的副作用(參見第 4.3 和 4.4 節)。 六件被認為與使用 clofarabine 相關，其中急性膽囊炎(1 件)、膽石症(1 件)、肝細胞受損(1 件；患者死亡(參見上述))以及高膽紅素血症(1 件；患者停止治療(參見上述))被認為是嚴重的。兩件靜脈栓塞疾病(VOD)的兒科報告(1.7%)被認為與試驗藥物有關。

此外，113 位接受 clofarabine 患者中有 50 位出現極嚴重的丙胺酸轉胺酶值升高(至少是美國國家癌症機構一般毒性準則中的第三級)、100 位中有 36 位天門冬胺酸轉胺酶值升高以及 114 位中有 15 位膽紅素濃度提高。大部分丙胺酸和冬胺酸轉胺酶的提高出現在 clofarabine 投藥後 10 天內，並在 15 天內降低至≤第二級。由後續追蹤資料得知，大部分膽紅素提高值在 10 天內降低到≤第二級。

全身發炎反應症候群(SIRS) 或微血管滲漏症候群: 5% (6/115)兒科患者(5 位 ALL，1 位 AML)(參見第 4.4 節)有 SIRS，微血管滲漏症候群(細胞激素釋出的主客觀症狀，例如：呼吸急促、心跳加快、低血壓、肺水腫)的副作用報告。腫瘤溶解症候群、微血管滲漏症候群或 SIRS 的報告有 13 件；SIRS(2 件，都很嚴重)、微血管滲漏症候群(4 件，有 3 件被認為很嚴重且與 clofarabine 有相關性)和腫瘤溶解症候群(7 件，6 件被認為相關，其中 3 件很嚴重)。

4.9 過量中毒

未有過量中毒的報告。不過，過量中毒可能的症狀預期有噁心、嘔吐、腹瀉和嚴重骨髓抑制。到目前為止，人類最高日投與劑量為連續五天，每天 70 毫克/平方公尺(2 位兒科 ALL 病人)。在這幾位病人所觀察到的毒性包括嘔吐、高膽紅素血症、轉胺酶濃度提高以及斑丘疹。

無特別解毒療法。建議立即停止治療、仔細觀察以及給予適當的支持療法。

5. 藥理特性

5.1 藥效學性質

藥理分類: 抗惡性腫瘤劑；抗代謝劑

ATC 碼: L01BB06

本藥品是在“例外狀況下”被批准使用的。這表示由於此類疾病十分罕見，因此難以獲得本藥品的完整資訊。歐洲藥品協會(EMA)將每年評估檢討所有新獲得的資訊，必要時將更新此仿單。

作用機轉： Clofarabine 是一種嘌呤核苷酸抗代謝劑。其抗腫瘤活性一般認為經由下列三個機轉去氧核醣核酸(DNA)聚合酶 α 抑制作用，導致 DNA 鏈延長及/或 DNA 合成/修補作用中斷。

核醣核苷酸還原酶抑制作用並減少細胞中去氧核醣核苷三磷酸(dNTP)池內 dNTP 儲存。

破壞粒線體細胞膜完整性使細胞色素 C 和其他促細胞凋亡因子釋出，導致細胞計畫性死亡甚至非分裂中的淋巴球死亡。Clofarabine 首先滲入或被運輸進入目標細胞中，被細胞內激酶(去氧細胞苷激酶)磷酸化為單磷酸和雙磷酸鹽，最後才變成有活性的 clofarabine5’ -三磷酸鹽。 Clofarabine 和去氧細胞苷激酶有極高親和力，甚至超過該酵素與其天然受質去氧胞苷之親和力。

Clofarabine 對於腺核苷去胺酶細胞內降解作用較具抵抗力(與同類藥物相比)，並對於磷酸裂解作用較不敏感。Clofarabine 三磷酸鹽對於 DNA 聚合酶 **α** 及去氧細胞苷激酶之親和力與去氧腺苷三磷酸相似或較高。

藥理作用： 活體外試驗證明了 clofarabine 會抑制多種快速增生的血液和固體腫瘤細胞的生長且對這些細胞具毒殺作用。本品也對靜止的淋巴球和巨噬細胞有活性。此外，clofarabine 會延遲腫瘤生長，在小鼠體內可觀察到以某些人類或鼠類腫瘤細胞進行的異種移植試驗中造成腫瘤縮小。

臨床療效跟安全性：

臨床療效： 為了全面性評估患者反應，由非盲性獨立反應評估小組(IRRP)依據兒童腫瘤團隊給的定義，訂出下列反應率標準。

CR = 完全緩解	患者達到下列每一項準則： 循環中無母細胞跡象或無體外疾病 M1 型骨髓 (≤5% 母細胞)
CRp =血小板未完全恢復下的完全緩解	患者除了血小板未達 >100x10 ⁹ /公升外，其他皆達到完全緩解標準
PR = 部分緩解	患者達到下列每一項準則： 循環中母細胞完全消失 M2 型骨髓(母細胞≥5% 且 ≤25%) 且出現正常先驅細胞
全部緩解率 (OR)	(CR 患者數目 + CRp 患者數目)÷資格符合 投與 clofarabine 的患者數目

25 位標準療法治療失敗或已無療法可用的復發性或難治的白血病兒科患者(17ALL; 8AML)進入一項開放性、無對照組、劑量逐步增加的第一期試驗，評估 clofarabine 的安全性和療效。

依毒性跟反應將劑量由 11.25 逐步調升到 15, 30, 40, 52 以及 70毫克/平方公尺/天，每 2 到 6 週靜脈輸注 5 天。17 位 ALL 患者中有 9 位使用 clofarabine 52毫克/平方公尺/天。這 17 位 ALL 患者在不同的劑量下，有兩位達到完全緩解(12%; CR)兩位部分緩解(12%; PR)。在此試驗中當劑量達到 70毫克/平方公尺/天時，曾出現高膽紅素血症、轉胺酶濃度增加以及斑丘疹等劑量限制性毒性(兩位 ALL 患者，參見第 4.9 節)。

曾對一群以法-美-英分類標準定義為復發性或抗藥性的 ALL 患者，進行一項多中心、開放性、無對照組的 clofarabine 第二期試驗，用以測試 clofarabine 在這群已接受過多種療的患者(初次診斷時≤21 歲)的完全緩解率(OR)。最大容忍劑量如同上述第一期試驗中的 clofarabine 52 毫克/平方公尺/天，每 2 到 6 星期連續靜脈輸注 5 天。下表摘要了這個試驗的主要療效結果。

有較高治癒可能性的 ALL 患者不適合此療法，必須是第二次或更多次復發以及/或難治的例如：至少之前兩次療程無法達到緩解之患者才能進入試驗。在進入此試驗前，61 位患者中有 58 位(95%) 曾接受過 2 到 4 次不同的誘導療法，18 位(30%)之前至少經歷過 1 次幹細胞移植手術(HSCT)。接受治療的患者(37 位男性，24 位女性)年齡中位數為 12 歲。

33 位在基準點測得到絕對母細胞數目的患者當中，有 31 位投與 clofarabine 後周邊白血病細胞急遽快速減少。12 位達到完全緩解(CR+CRp)的患者在資料收集截止日時的中位存活期為 66.6 星期。各種免疫表型包括前 B 細胞跟 T 細胞在內的 ALL 患者都有反應。雖然移植率並非試驗指標，但 61 位患者中有 10 位(16%)在 clofarabine 治療後(3 位在 CR 後，2 位在 CRp 後，3 位在 PR 後，1 位以 IRRP 標準認為治療失敗還有一位以 IRRP 標準認為無法評估) 繼續接受 HSCT。下述反應期包含接受 HSCT 患者知資訊。

之前至少做過兩種療程的復發性或難治的 ALL 患者 (初次診斷時 ≤21 歲) 所作的樞紐試驗之療效結果				
反應分類	ITT* 患者 (61 例)	中位數緩解期 (星期) (95% CI)	中位數進展時間 (星期)** (95% CI)	中位數整體存活 (星期) (95% CI)
完全緩解率 (CR+CRp)	12 (20%)	<u>32.0</u> (9.7 到 47.9)	<u>38.2</u> (15.4 到 56.1)	<u>69.5</u> (58.6 到 -)
CR	7 (12%)	47.9 (6.1 到 -)	56.1 (13.7 到-)	<u>72.4</u> (66.6 到-)
CRp	5 (8%)	28.6 (4.6 到 38.3)	37.0 (9.1 到 42)	53.7 (9.1 到-)
PR	6 (10%)	<u>11.0</u> (5.0 到-)	<u>14.4</u> (7.0 到-)	33.0 (18.1 到-)
CR+CRp+PR	18 (30%)	<u>21.5</u> (7.6 到 47.9)	<u>28.7</u> (13.7 到 56.1)	66.6 (42.0 到-)
治療失敗	33 (54%)	無	4.0 (3.4 到 5.1)	7.6 (6.7 到 12.6)
無法評估	10 (16%)	無		
所有患者	61 (100%)	無	5.4 (4.0 到 6.1)	12.9 (7.9 到 18.1)
*ITT =意圖治療群體(包含所有至少用過一次藥物的患者).				
**若患者存活且在最後一次追蹤時為緩解，則以最後一次追蹤時間點訂為設限。				

達到 CR or CRp 患者個別의緩解期跟存活資料			
最佳反應	達到 OR 的時間(星期)	緩解期(星期)	整體存活(星期)
沒有進行移植的患者			
CR	5.7	4.3	66.6
CR	14.3	6.1	58.6
CR	8.3	47.9	66.6
CRp	4.6	4.6	9.1
CR	3.3	58.6	72.4
CRp	3.7	11.7	53.7
進行移植且持續緩解的患者*			
CRp	8.4	11.6+	145.1+

CR	4.1	9.0+	111.9+
CRp	3.7	5.6+	42.0
CR	7.6	3.7+	96.3+
在替代療法或復發後進行移植的患者*			
CRp	4.0	35.4	113.3+**
CR	4.0	9.7	89.4***
* 緩解期以移植時間點訂為設限			
** 患者在替代療法後接受移植			
*** 患者在復發後接受移植			

5.2 藥物動力學

以 40 位年齡在 2 到 19 歲、復發性或抗藥性 ALL 或 AML 患者來研究 clofarabine 的藥物動力學。患者收納進入一個第一期(12 例)或兩個第二期(14 例/14 例)的安全性跟療效試驗，以靜脈輸注方式接受多劑量的 clofarabine(參見第 5.1 節)。

2 到 19 歲復發性或抗藥性 ALL 或 AML 患者，以靜脈輸注方式接受多劑量的 clofarabine 後得到的藥物動力學資料。		
參數	以非室模式分析得到的估計值 (14 例 / 14 例)	以其他分析得到的估計值
分佈:		
分佈體積 (穩定狀態)	172升/平方公尺	
血漿蛋白質結合程度		47.1%
血清白蛋白		27.0%
排泄：		
Clofarabine β 半衰期	5.2 小時	
clofarabine 三磷酸鹽半衰期		>24 小時
全身廓清率	28.8 升/小時/平方公尺	
腎臟廓清率	10.8 升/小時/平方公尺	
尿中排出的劑量	57%	

多變數分析顯示 clofarabine 的藥物動力學與體重相關，雖然白血球(WBC)數目對 clofarabine 藥物動力學有實質影響，但資料不足以令患者依據其白血球數來調整劑量療程。對各種體重患者靜脈輸注 52 毫克/平方公尺的 clofarabine 得到一樣的暴露。不過，最高血中濃度(C_{max})跟患者體重成反比，也就是說，若依據體表面積給與同樣劑量的 clofarabine，輸注結束時比較小的兒童其最高血中濃度會比一般 40 公斤重的兒童高。因此，體重小於 20 公斤的兒童需要比較久的輸注時間(參見第 4.2 節)。

Clofarabine 的排泄經由腎臟跟非腎臟兩種排除路徑。24 小時後，約有 60%給藥量以原型由尿液中排出。Clofarabine 廓清率似乎比腎絲球過濾速率高出很多，這表示其腎臟排泄機轉中有腎絲球過濾跟腎小管分泌兩種。由於未測到 clofarabine 由細胞色素 P450 (CYP)酵素系統代謝，因此，目前不清楚其非腎排泄途徑為何。不管 ALL 或 AML，男性或女性之患者皆未觀察到有明顯的藥物動力學差異。於此族群中尚未建立 clofarabine 和 clofarabine 三磷酸鹽之暴露、療效或毒性的關連性。

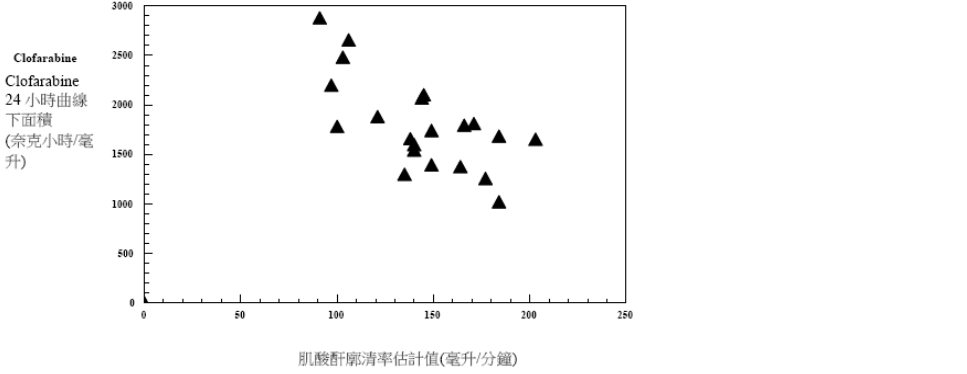
特定族群：

成人 (>21 且 <65 歲)：目前尚無足夠的資料確立成年人使用 clofarabine 的安全性跟療效。不過，對復發性或抗藥性 AML 成年患者，以靜脈輸注 1 小時的方式投與單次劑量 40 毫克/平方公尺的 clofarabine 後得到的 clofarabine 藥物動力學資料，與上述對復發性或抗藥性 ALL 或 AML 且年齡在 2 到 19 歲的患者 以靜脈輸注 2 小時的方式投與 52 毫克/平方公尺的 clofarabine 連續 5 天得到的結果相當。

老年人 (≥65 歲)：目前資料不足以確立 clofarabine 使用於老年人的安全性跟療效。

腎功能不全患者： 無使用於腎功能不全患者（血中肌酸酐≥2倍同年齡正常值上限)的經驗，clofarabine 主要經由腎臟排出(參見第 4.3 和 4.4 節)。直至目前為止，肌酸酐廓清率降低患者使用 clofarabine 的藥物動力學資料很少。不過，現有資料顯示此類患者使用 clofarabine 可能有蓄積作用(參見下圖以及第 4.2 和 4.4 節)。

年齡 2 到 19 歲、復發性或抗藥性 ALL 或 AML 患者(11 例/12 例)，以靜脈輸注方式接受多劑量的 clofarabine 後，依據基準肌酸酐廓清率估計值得到的 clofarabine24 小時曲線下面積(AUC_{0-24 hours})(以 Schwartz 公式估計肌酸酐廓清率)



肝功能不全患者：尚無肝功能不全患者(血清膽紅素>1.5 倍正常值上限 加上天門冬胺酸轉胺酶(AST)跟丙胺酸轉胺酶(ALT)>5 倍正常值上限)使用經驗，但肝臟是中毒潛在目標器官(參見第 4.3 和 4.4 節)。

5.3 臨床前安全性資料

Clofarabine 在小鼠、大白鼠跟狗的毒性試驗顯示，快速增生的組織是主要產生毒性的標的器官。

在大白鼠觀察到的心臟作用符合心肌病變，這應該是反覆治療週期後出現的心衰竭徵兆。此類毒性發生率與 clofarabine 投與劑量和治療期間長短有關。報告指出，暴露濃度(C_{max}) 大約比臨床暴露高出 7 到 13 倍(3 次或 3 次以上給藥週期) 或 16 到 35 倍(1 次或 1 次以上給藥週期)時，有此類毒性產生。降低劑量可將此毒性減至最小，這表示產生心臟毒性有閾值存在，所觀察到的作用跟大白鼠的非線性血中藥物動力學性質有關係，對人類有何潛在危險性未知。

對大白鼠投與 clofarabine 六次劑量週期，使暴露濃度比臨床曲線下面積高出 3 到 5 倍後，出現腎絲球腎病變報告。其特點為腎絲球基底膜稍微增厚且有輕微腎小管損傷，與血清生化值變化無關。

對大白鼠長期投與 clofarabine 觀察到對肝臟有影響。這些影響很可能是治療週期導致退化跟再生變化所致，無伴隨血清生化值的改變。急性給予狗高劑量後，從組織學上可見到藥品對肝的影響，但也沒有伴隨血清生化值的變化。

在小鼠、大白鼠跟狗的雄性生殖器官觀察到劑量相關毒性。這些作用包括處於加重暴露濃度(150 毫克/平方公尺/天)下的大白鼠，其雙側輸精管上皮細胞退化伴隨精子滯留以及間質細胞萎縮；處於臨床上相當暴露濃度(>7.5 毫克/平方公尺/天的 clofarabine)下的狗，造成其副睪細胞跟輸精管上皮退化。

對雌性老鼠給與一次 clofarabine 225 毫克/平方公尺/天的劑量，觀察到延遲性卵巢萎縮或退化以及子宮黏膜細胞凋亡。

Clofarabine 對大白鼠與兔子有致畸性。報告指出，接受大約 2 到 3 倍臨床暴露(54 毫克/平方公尺/天) 劑量的大白鼠跟接受 clofarabine 12 毫克/平方公尺/天的兔子(兔子無暴露資料)，增加受精卵著床後失敗率、胎兒體重減輕以及胎兒尺寸減少，並伴隨各種畸形(外觀、軟組織)和骨骼畸形(包括延遲骨化)產生。給與大白鼠 6 毫克/平方公尺/天跟給與兔子 12 毫克/平方公尺/天的劑量為造成生殖毒性的閾值。給與大白鼠 18 毫克/平方公尺/天跟給與兔子超過 12 毫克/平方公尺/天的劑量下，無可見的母體毒性產生。未進行生育後毒性試驗。基因毒性試驗證實了 clofarabine 在細菌逆突變分析中無致突變性，但在非活化的中國倉鼠卵巢(CHO)細胞的染色體變異分析以及大白鼠小核體內分析上，則會誘發染色體變異損傷(clastogenic effects)。尚未做過致癌性試驗。

6. 製劑特性

6.1 賦形劑

氯化鈉

注射用水

6.2 相容性

除了第 6.6 節提到的藥品外，本品絕對不可跟其他藥品混合。

6.3 架貯期

(A) 本品(20mg/20ml)架儲期 3 年(儲存條件≤25℃)

(B) 稀釋過的本品滅菌濃縮液在 2 到 8℃ 以及室溫下，物化性質有 3 天穩定期。但從微生物觀點言之，應立即使用。如開封後未立即使用，使用前的貯存期和貯存條件責任歸屬使用者，除非在有控管確實的無菌狀態下稀釋，一般貯存期在 2 到 8℃ 下不超過 24 小時。

6.4 貯存注意事項

不要冷凍

本品稀釋後的貯存條件，參見第 6.3 節(B)。

6.5 容器特性與容量

20 毫升，具有溴丁基橡膠塞、聚丙烯可彈開蓋鋁封的第一型玻璃瓶。每瓶含 20 毫升滅菌濃縮液，盒裝。每盒含 1,3,4,10 或 20 瓶。

市面上不會販售所有包裝。

6.6 處置須知

本品 1 毫克/毫升濃縮液必須在投與前稀釋。本品必須以 0.2 微米滅菌注射過濾器過濾過，再用 9 毫克/毫升(0.9%)的氯化鈉靜脈輸注液稀釋，使得總體積如下表所列舉例。不過，最後稀釋體積會因患者臨床狀態跟醫師考量下而有差異(若無 0.2 微米注射過濾器可用，此滅菌濃縮液應預先以 5 微米過濾器過濾，稀釋後再用已連接 0.22 微米過濾器的靜脈輸注管線投藥)。

以 clofarabine 52 毫克/平方公尺/天 建議劑量為準的建議稀釋計畫表		
體表面積 (m ²)	滅菌濃縮液 (毫升)*	稀釋後總體積
≤1.44	≤74.9	100 毫升
1.45 到 2.40	75.4 到 124.8	150 毫升
2.41 到 2.50	125.3 到 130.0	200 毫升
*每毫升濃縮液含 clofarabine 1 毫克。每 20 毫升小瓶含 clofarabine20 毫克。因此，對於體表面積≤0.38 平方公尺 的患者可能不到一瓶就可提供 clofarabine 一天的建議劑量；而體表面積 >0.38 平方公尺 之患者，可能需要 1 到 7 瓶才能提供 clofarabine 一天的建議劑量。		

稀釋後的滅菌濃縮液是澄清無色溶液。投藥前以目視檢查異物與變色狀況。

限用一次。剩下的必須丟棄。

任何未用完的藥品或廢棄物、請依照當地法規丟棄。

應遵照抗癌藥適當處理程序。處理細胞致毒性藥物時應小心。

準備本品時建議穿戴用完即丟手套跟保護性外套。若本品碰到眼睛、皮膚或黏膜，立即以大量清水沖洗。

孕婦不可處理本品的準備作業。

7. (A) 國外許可證持有者：Genzyme Corporation

500 Kendall Street, Cambridge, MA 02142 USA.

(B) 製造廠名稱及地址：Pharmachemie B.V (PCH)

Swensweg 5, Haarlem. The Netherlands

(C) 包裝廠名稱及地址：Genzyme Limited

37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk, CB9 8PU UK

(D) 藥商及地址：健臻生技有限公司

台北市中正區衡陽路 51 號 10 樓之 7

8. 授權行銷編號

EU/1/06/334/001 3 瓶

EU/1/06/334/002 4 瓶

EU/1/06/334/003 10 瓶

EU/1/06/334/004 20 瓶

EU/1/06/334/005 1 瓶