

核准日期：2023 年 06 月 27 日



氯法拉滨注射液说明书

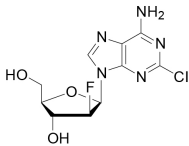
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：氯法拉滨注射液
英文名称：Clofarabine Injection
汉语拼音：Lüfálābīn Zhùshèyè

【成份】

本品的活性成份为氯法拉滨。
化学名称：2-氯-9-(2-脱氧-2-氯-β-D-阿拉伯呋喃糖)-9H-嘌呤-6-胺
化学结构式：



分子式：C₁₀H₁₁ClFN₅O₃

分子量：303.68

辅料：氯化钠、注射用水。

【性状】

本品为无色的澄明液体。

【适应症】

本品用于既往至少接受过两种方案治疗且无其他治疗手段可达持续应答的1-21 岁复发性或难治性急性淋巴细胞白血病患者。该适应症基于缓解率获批。尚无试验验证本品可改善疾病相关症状或延长生存期。

【规格】

20ml；20mg

【用法用量】

1、推荐剂量
推荐的患者用药剂量为 52 mg/m²，每日静脉输注 2 小时以上，持续 5 天。当器官功能正常或恢复至基线水平时重复治疗周期，大约每 2-6 周一次。根据患者的体表面积（BSA）计算剂量，每周期开始前根据实际身高和体重计算体表面积。为防止药物不相容，请勿通过同一静脉管路给予其他药物。后续周期的给药不得早于前一个周期开始后 14 天，且患者的 ANC≥0.75 ×10⁹/L。
在整个 5 天本品给药期间提供支持治疗，如静脉输液、抗高尿酸血症治疗和碱化尿液，以减少肿瘤溶解和其他不良反应的影响。

如果在 5 天本品给药期间发生低血压，则停用本品。
在 5 天本品给药期间监测肾功能和肝功能（见【注意事项】）。
监测服用了已知会影响血压的药物的患者。在给予本品期间监测心功能。
2、肾功能不全患者的推荐减量
肌酐清除率（CrCL）为 30-60 mL/min 的患者应将剂量减少 50%。尚无充足信息可为 CrCL 低于 30 mL/min 的患者提供剂量建议。（见【药代动力学】）

3、肝功能不全患者的推荐减量
尚无充足信息可为肝功能不全患者提供剂量建议。（见【药代动力学】）
4、潜在的合并用药和应避免使用的药物
考虑使用预防性止吐药，因为本品具有中度致吐性。
考虑使用预防性类固醇减轻全身炎症反应综合征（SIRS）或毛细血管渗漏综合征（例如，低血压、心动过速、呼吸急促和肺水肿）。
在 5 天本品给药期间尽量减少暴露于已知具有肾毒性的药物，因为肾毒性的风险可能增加。
避免合并使用已知可诱导肝毒性的药物。

5、发生不良反应后的剂量调整和重新开始治疗
血液学毒性
如果患者发生持续≥4 周的 4 级中性粒细胞减少症（ANC<0.5 ×10⁹/L），则在下一个周期将剂量减少 25%。

非血液学毒性
如果患者发生具有临床意义的感染，则停用本品，直至感染得到控制，然后以全量重新开始治疗。
如果发生 3 级非感染非血液学毒性（不包括血清转氨酶和/或血清胆红素一过性升高和/或可用品止吐治疗控制的恶心/呕吐），则暂停本品。事件解决或恢复至基线时，剂量降低 25%重新开始本品给药。

如果发生 4 级非感染非血液学毒性，则停止本品给药。
如果患者出现 SIRS 或毛细血管渗漏综合征的早期体征或症状（例如，低血压、心动过速、呼吸急促和肺水肿），则应停止本品给药，并提供适当的支持性措施。

如果观察到肌酐或胆红素升高≥3 级，则停止本品给药。当患者病情稳定且器官功能恢复至基线水平时，剂量降低 25%并重新开始本品给药。如果预期会发生高尿酸血症（肿瘤溶解），则采取措施控制尿酸。
6、复诊/制备
通过 0.2 μm 无菌注射器式过滤器过滤本品，然后在静脉输注前用 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液稀释至终浓度（0.15 mg/ml - 0.4 mg/ml）。在制备后 24 小时内使用。稀释后的本品在 15℃-30℃下暂存。

小瓶中未使用部分应丢弃。

【不良反应】

以下具有临床意义的不良反应在【注意事项】部分进行了更详细的讨论：

- 骨髓抑制
- 出血
- 严重感染
- 高尿酸血症（肿瘤溶解综合征）
- 全身炎症反应综合征（SIRS）和毛细血管渗漏综合征
- 肝脾脏闭塞性疾病
- 肝毒性
- 肾毒性
- 小肠结肠炎
- 皮肤反应

1、临床试验经验

由于临床试验是在各种不同的条件下进行的，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中的发生率比较，也不能反映在实践中观察到的发生率。下文描述的数据反映了115例复发性或难治性急性白血病患者对氯法拉滨的暴露。

共115例在临床试验中接受治疗的患者接受了推荐剂量的氯法拉滨给药，即52 mg/m²每日一次，持续5天。中位周期数为2。在所有周期中，儿童患者接受的氯法拉滨中位累积量为540 mg。

最常见的不良反应（≥25%）：呕吐、恶心、腹泻、发热性中性粒细胞减少症、瘙痒、头痛、菌血症、发热、皮疹、心动过速、腹痛、寒战、疲乏、厌食、肢体疼痛、低血压、鼻衄和瘀点。

表1按系统器官分类列出了52 mg/m²/天剂量组115例患者中≥5%患者报告的不良反应，包括程度或危及生命（NCI CTCAE 3级或4级）的不良反应。更多详细信息和某些事件的随访如下。

表1：按系统器官分类列出的最常报告（总体≥5%）的不良反应（N=115汇总分析）

系统器官分类 ¹	不良反应（MedDRA 首选术语） ¹	急性白血病（所有级别，N=115）		最严重级别（NCI通用术语标准） ¹				
		N	%	N	%	N	%	N
血液及淋巴系统疾病	发热性中性粒细胞减少症	63	55	59	51	3	3	.
	中性粒细胞减少症	11	10	3	3	8	7	.
心脏器官疾病	心包积液	9	8	.	.	1	1	.
	心动过速	40	35	6	5	.	.	.
胃肠道疾病	腹痛	40	35	8	7	.	.	.
	上腹痛	9	8	1	1	.	.	.
	腹泻	64	56	14	12	.	.	.
	牙龈或口腔出血	20	17	8	7	1	1	.

全身性疾病及给药部位各种反应	恶心	84	73	16	14	1	1	.	.
	口腔黏膜瘀点	6	5	4	4	.	.	.	.
	肛部痛	9	8	2	2	.	.	.	.
	口腔粘膜炎	8	7	1	1	.	.	.	.
	呕吐	90	78	9	8	1	1	.	.
	乏力	12	10	1	1	1	1	.	.
	寒战	39	34	3	3	.	.	.	.
	疲乏	39	34	3	3	2	2	.	.
	易激惹	11	10	1	1	.	.	.	.
	粘膜炎症	18	16	2	2	.	.	.	.
肝胆系统疾病	水肿	14	12	2	2	.	.	.	.
	疼痛	17	15	7	6	1	1	.	.
	发热	45	39	16	14	.	.	.	.
	黄疸	9	8	2	2	.	.	.	.
感染及侵袭类疾病	菌血症	10	9	10	9	.	.	.	.
	念珠菌病	8	7	1	1	.	.	.	.
	导管相关感染	14	12	13	11	.	.	.	.
	蜂窝织炎	9	8	7	6	.	.	.	.
	梭状芽胞杆菌性结肠炎	8	7	6	5	.	.	.	.
	单纯疱疹	11	10	6	5	.	.	.	.
	带状疱疹	8	7	6	5	.	.	.	.
	口腔念珠菌病	13	11	2	2	.	.	.	.
	感染性肺炎	11	10	6	5	1	1	1	1
	脓毒症，包括脓毒性休克	19	17	6	5	4	4	9	8
代谢及营养类疾病	葡萄球菌血症	7	6	5	4	1	1	.	.
	葡萄球菌脓毒症	6	5	5	4	1	1	.	.
	上呼吸道感染	6	5	1	1	.	.	.	.
	厌食	34	30	6	5	8	7	.	.
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛	10	9	3	3	.	.	.	.
	背痛	12	10	3	3	.	.	.	.
	骨痛	11	10	3	3	.	.	.	.
	肌痛	16	14	.	.	.	.	.	.
	肢体疼痛	34	30	6	5	.	.	.	.
	肿瘤溶解综合征	7	6	7	6	.	.	.	.
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	头痛	49	43	6	5	.	.	.	.
	困倦	12	10	1	1	.	.	.	.
	嗜睡	11	10	1	1	.	.	.	.
	激越	6	5	1	1	.	.	.	.
	焦虑	24	21	2	2	.	.	.	.
	血尿	15	13	2	2	.	.	.	.
肾脏及泌尿系统疾病	呼吸困难	15	13	6	5	2	2	.	.
	鼻衄	31	27	15	13	.	.	.	.
	胸腔积液	14	12	4	4	2	2	.	.
	呼吸窘迫	12	10	5	4	4	4	1	1
	呼吸急促	10	9	4	4	1	1	.	.
皮肤及皮下组织类疾病	红斑	13	11	.	.	.	.	.	.
	掌跖红肿综合征	18	16	8	7	.	.	.	.
	瘀点	30	26	7	6	.	.	.	.
	瘙痒	49	43	1	1	.	.	.	.
	皮疹	44	38	8	7	.	.	.	.
	皮疹瘙痒	9	8	.	.	.	.	.	.
	潮红	22	19	.	.	.	.	.	.
	高血压	15	13	6	5	.	.	.	.
	低血压	33	29	13	11	9	8	.	.

¹ 在SOC中发生过1起不良反应（MedDRA首选术语）的患者在SOC总数中仅计数一次。相同不良反应（MedDRA首选术语）发生一次以上的患者在该反应中仅按最高严重程度级别计数一次。

在115例急性白血病儿童患者中，<5%的患者报告了以下不良反应：

胃肠道疾病：盲肠炎、胰腺炎
肝胆系统疾病：高胆红素血症
免疫系统疾病：过敏反应
感染及侵袭类疾病：细菌感染、肠球菌菌血症、大肠埃希菌菌血症、大肠埃希菌脓毒症、真菌感染、真菌脓毒症、腺病毒性胃肠炎、感染、流感、副流感病毒感染、真菌性肺炎、原发性非典型肺炎、呼吸道合胞病毒感染、鼻窦炎、葡萄球菌感染

各类检查：血肌酐升高
精神病学：精神状态改变
呼吸系统、胸及纵隔疾病：肺水肿

表2列出了急性白血病患者（N=115）接受52 mg/m² 氯法拉滨给药后出现的实验室检查异常的发生率。

参数	任何级别	≥3级
贫血（N=114）	83%	75%
白细胞减少症（N=114）	88%	88%
淋巴细胞减少症（N=113）	82%	82%
中性粒细胞减少症（N=113）	64%	64%
血小板减少症（N=114）	81%	80%
肌酐升高（N=115）	50%	8%
SGOT升高（N=100）	74%	36%
SGPT升高（N=113）	81%	43%
总胆红素升高（N=114）	45%	13%

境内研究

一项在国内进行的多中心、非随机、单臂研究中，入选1–21岁复发/难治ALL患者，共入选了62名受试者。给药方法为每次给与试验药品52 mg/m²，每日1次，每次滴注时间2小时以上，连续给药5天，21天为一个疗程。研究中受试者平均年龄9.8岁，年龄范围为1-20岁。每个疗程受试者连续5天接受氯法拉滨给药，剂量为每天52 mg/m²。研究中受试者实际用药剂量360.974±224.905 mg，中位药物总暴露时间为5天，最短为1天，最长为63天。

试验期间59名受试者发生1089例次≥3级的不良反应（NCI CTCAE 4.0），发生率为95.2%。其中668例次3级、421例次4级，没有5级不良反应发生。最常发生的≥3级不良反应包括：白细胞计数降低（90.3%）、血小板计数降低（88.7%）、中性粒细胞计数降低（82.3%）、淋巴细胞计数降低（77.4%）、贫血（67.7%）、发热性中性粒细胞减少症（35.5%）。其他≥3级不良反应（≥5%）：丙氨酸氨基转移酶升高（16.1%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（16.1%）等。

试验期间有5名受试者发生7例次严重不良反应，发生率为8.1%，有2名受试者（3.2%）发生2例次感染，2名受试者（3.2%）发生2例次感染性休克，1名受试者（1.6%）发生1例次感染性肺炎，1名受试者（1.6%）发生1例次脓毒症，1名受试者（1.6%）发生1例次心动过速。

试验期间有1名受试者因不良反应死亡，发生率为1.6%，致死的不良反应为感染性休克。

试验期间有4名受试者发生9例次导致减量剂量或暂停治疗的不良反应，发生率为6.5%，分别为发热（3.2%）、低钠血症（1.6%）、上呼吸道感染（1.6%）、嗜酸粒细胞百分比降低（1.6%）、肾功能损害（1.6%）和心动过速（1.6%）。

2、上市后经验
在氯法拉滨上市使用期间确定了以下不良反应。由于这些反应是由规模不确定的人群自愿报告的，因此并不总是能够可靠估计其频率或确定其与药物暴露的因果关系。

胃肠道疾病：胃肠道出血，包括死亡。

代谢及营养类疾病：低钠血症
皮肤及皮下组织类疾病：史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）、中毒性表皮坏死松解症（TEN）（包括致命性病例）。

【禁忌】

无

【注意事项】

1、骨髓抑制
本品引起骨髓抑制可能是重度和持续的。在临床试验中，55%的患者发生了发热性中性粒细胞减少症，另外10%的患者发生了非发热性中性粒细胞减少症。在治疗开始时，临床研究中的大多数患者都有白血病患者表现的血液学损伤。骨髓抑制通常在中断本品治疗后可逆，且似乎呈剂量依赖性。监测全血细胞计数（见【用法用量】）。

2、出血

已有氯法拉滨使用者出现严重和致命性出血，包括脑出血、胃肠道出血和肺出血。大多数病例与血小板减少相关。监测血小板和凝血参数并进行相应治疗（见【不良反应】）。

3、感染

本品增加了感染风险，包括重度和致命性脓毒症以及机会性感染。基线时，48%的儿童患者有一种或多种并发感染。共有83%的患者在氯法拉滨治疗后发生了至少一次感染，包括真菌、病毒和细菌感染。监测患者的感染体征和症状，停用本品并及时治疗。

4、肿瘤溶解综合征

给予本品可能导致与外周白血病细胞死亡分解代谢产物相关的肿瘤溶解综合征。监测接受治疗的患者是否出现肿瘤溶解综合征的体征和症状，并采取预防措施，包括足量的静脉输液和采取措施来控制尿酸。

5、全身炎症反应综合征（SIRS）和毛细血管渗漏综合征

本品可能引起细胞因子释放综合征（例如，呼吸急促、心动过速、低血压、肺水肿），可能进展为全身炎症反应综合征（SIRS）伴毛细血管渗漏综合征和器官损害，并可能是致命性的。频繁监测患者是否出现这些情况。在临床试验中，2例患者（2%）报告了SIRS；4例患者（4%）报告了毛细血管渗漏综合征。症状包括呼吸窘迫快速发作、低血压、胸腔和心包积液以及多器官衰竭。密切监测该综合征并早期干预可降低风险。立即停用本品并提供适当的支持性措施。使用预防性类固醇（例如，第1天至第3天使用100 mg/m²氢化可的松）可能有利于预防SIRS或毛细血管渗漏综合征的体征或症状。考虑使用利尿剂和/或白蛋白。患者病情稳定且器官功能恢复至基线后，可考虑本品再治疗，但剂量要降低25%。

6、肝脾脏闭塞性疾病

既往接受过造血干细胞移植（HSCT）的患者在接受氯法拉滨（40 mg/m²）联合依托泊苷（100 mg/m²）和环磷酰胺（440 mg/m²）治疗后发生肝脾脏闭塞性疾病（VOD）的风险更高。在一项氯法拉滨联合治疗复发性或难治性急性白血病儿童患者的研究报告中报告了重度肝毒性事件。在单药治疗研究中有2例（2%）VOD被认为与研究药物相关。如果怀疑有VOD，则监测并停用本品。

7、肝毒性

曾有使用氯法拉滨的患者发生重度和致命性肝毒性，包括肝炎和肝衰竭。在临床研究中，儿童患者在氯法拉滨治疗期间出现了3-4级肝酶升高，发生率如下：36%的患者发生天冬氨酸转氨酶（AST）升高；44%的患者发生丙氨酸转氨酶（ALT）升高。

AST和ALT升高通常发生在氯法拉滨给药后10天内，并在15天内恢复至2级或以下。13%的患者出现了3级或4级胆红素升高，2起事件报告为4级高胆红素血症（2%），其中1起导致治疗终止，1例患者发生多器官衰竭并死亡。在本次测量时间点，8例患者（7%）发生了3级或4级血清胆红素升高；这些患者死于败血症和/或多器官衰竭。监测肝功能以及肝炎和肝衰竭的体征和症状。如果出现3级或以上肝酶和/或胆红素升高，则立即停用本品（见【用法用量】）。

8、肾毒性

本品可能引起急性肾衰竭。在临床研究中，接受氯法拉滨治疗的患者中有8%发生了3级或4级肌酐升高，3例患者（3%）报告了3级急性肾衰竭，2例患者（2%）报告了4级急性肾衰竭。当用本品治疗时，感染、败血症或肿瘤溶解综合征患者的肾毒性风险可能增加。总体而言，氯法拉滨治疗的患者中有13%发生血尿。监测患者的肾毒性，必要时可中断或停用本品（见【用法用量】）。

9、小肠结肠炎

氯法拉滨治疗期间曾发生致命性和严重的小肠结肠炎病例，包括中性粒细胞减少性结肠炎、盲肠炎和艰难梭状芽孢杆菌结肠炎。这在治疗后30天内和联合化疗的情况下较少见。小肠结肠炎可能引起坏死、穿孔、出血或败血症并发症。监测患者是否出现小肠结肠炎的体征和症状，并及时治疗。

10、皮肤反应

已有氯法拉滨使用者出现严重和致命性史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）。如果发生剥脱性或大疱性皮疹、或怀疑发生了SJS或TEN，则应停用氯法拉滨【不良反应】）。

11、胚胎-胎仔毒性

基于动物生殖研究的结果和药物的作用机制，孕妇给药可对胎儿造成致命性伤害。大鼠和家兔在器官形成期静脉给予氯法拉滨，剂量低于最大推荐人用剂量52 mg/m²（基于体表面积（mg/m²）），导致吸收、畸形和变异增加。告知知有生育能力的女性本品对胎儿的潜在风险，并在本品治疗期间和末次给药后至少6个月内采取有效的避孕措施。建议有生育能力女性伴侣和男性在本品治疗期间和末次给药后至少3个月内采取有效的避孕措施（见【孕妇及哺乳妇女用药】）。

【孕妇及哺乳妇女用药】

1、避孕

建议有生育能力的女性在开始本品治疗前接受妊娠试验。
女性
当对妊娠女性给药时，本品可导致胚胎-胎儿损害（见【孕妇及哺乳妇女用药-孕妇】）。建议女性患者在本品治疗期间和末次给药后6个月内采取有效的避孕措施。
男性
根据遗传毒性结果，建议有生育能力女性伴侣的男性在本品治疗期间和末次给药后至少3个月内采取有效的避孕措施（见【药理毒理】）。

2、孕妇

在动物生殖研究中，在器官形成期间对妊娠大鼠和家兔静脉给予了氯法拉滨，剂量约为人用最大推荐剂量52 mg/m²（基于体表面积（BSA））的0.2至1倍，会导致胚胎-胎仔死亡、生长改变和结构异常（见【药理毒理】）。应告知孕妇本品对胎儿的潜在风险。尚无妊娠女性使用本品评价重大出生缺陷、流产、母体或胎儿不良结局的药物相关风险的可用数据。仅当对母体的潜在获益大于潜在风险（包括对胎儿的药物）时，才应在妊娠期使用氯法拉滨。
尚不清楚目标人群发生重大出生缺陷和流产的估计背景风险。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国一般人群中，临床确认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为2%~4%和15%~20%。

动物研究表明，妊娠期使用氯法拉滨可导致母体毒性及发育毒性（见【药理毒理】），不建议妊娠期和有生育能力且未采取有效避孕措施的女性使用本品。

3、生育力

女性

基于动物研究结果，本品可能损害女性生育力（见【药理毒理】）。尚不清楚对生育力的影响是否可逆。

男性

基于动物研究结果，本品可能损害男性生育力（见【药理毒理】）。尚不清楚对生育力的影响是否可逆。

4、哺乳期妇女

尚无相关数据证明氯法拉滨是否存在于人乳汁中以及对母乳喂养婴儿的影响和对乳汁生成的影响。由于母乳喂养婴儿可能发生严重不良反应（包括遗传毒性），建议患者在本品治疗期间和末次给药后至2周内不要哺乳。

【儿童用药】

在1-21岁复发性或难治性急性淋巴细胞白血病患者中开展了临床试验，见【用法用量】。

【老年用药】

尚未确定本品在65岁及以上老年患者中的安全性和有效性。

【药物相互作用】

同类产品体外研究表明，氯法拉滨的代谢有限，不会抑制或诱导主要的CYP酶。CYP抑制剂和诱导剂不太可能影响氯法拉滨的代谢。氯法拉滨不太可能影响CYP底物的代谢，但尚未开展体内药物相互作用研究。

一项体外转运蛋白研究表明，氯法拉滨是人转运蛋白OAT1、OAT3和OCT1的

底物。使用灌注大鼠肾脏进行的临床前研究表明，西咪替丁（hOCT2抑制剂）可降低氯法拉滨的肾脏排泄。虽然尚未确定该结果的临床意义，但当与其他hOAT1、hOAT3、hOCT1和hOCT2底物或抑制剂联合给药时，应监测本品毒性体征。

【药物过量】

无已知的本品药物过量。迄今为止，给予人体的最高日剂量（以mg/m²计）为70 mg/m²/天，持续5天（2例ALL儿童患者）。这2例患者发生的毒性包括4级高胆红素血症、2级和3级呕吐以及3级斑丘疹。

在一项难治性/复发性血液学恶性肿瘤成人期研究中，5