

核准日期: 2006年10月13日

修改日期: 2006年11月14日

修改日期: 2007年04月28日

修改日期: 2008年05月09日

修改日期: 2009年09月10日

修改日期: 2013年02月19日

修改日期: 2014年06月23日

修改日期: 2014年09月24日

修改日期: 2015年05月11日

修改日期: 2019年06月14日

修改日期: 2020年06月30日

修改日期: 2022年09月28日

修改日期: 2023年11月09日

修改日期: 2025年06月21日

## 注射用磷酸氟达拉滨说明书

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: 注射用磷酸氟达拉滨

商品名称: 福达华<sup>®</sup> Fludara<sup>®</sup>

英文名称: Fludarabine Phosphate for Injection

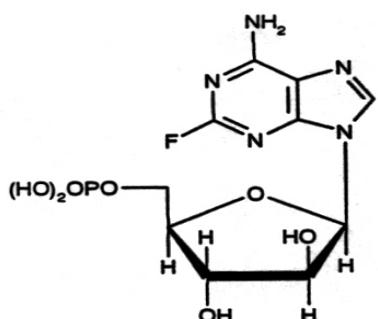
汉语拼音: Zhushheyong Linsuan Fudalabin

### 【成分】

本品主要成份: 磷酸氟达拉滨

化学名称: 9-β-D-阿拉伯糖-2-呋喃糖-2-氟腺嘌呤-5'-磷酸盐

化学结构式:



分子式：C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>P

分子量：365.2

辅料：甘露醇

氢氧化钠

## 【性状】

本品为白色冻干块状物。

## 【适应症】

用于B细胞性慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者的治疗，这些患者接受过至少一个标准的含烷化剂方案的治疗，并且在治疗期间或治疗后，病情没有改善或持续进展。

## 【规格】

50mg

## 【用法用量】

### 用药方法

注射用磷酸氟达拉滨只能静脉给药。还没有静脉给药外渗后引起重度局部不良反应的病例，但是必须避免意外的静脉给药外渗。

### 剂量方案

#### • 成人

磷酸氟达拉滨应在有抗肿瘤治疗方面经验的合格的医生监督下使用。

推荐的剂量是每m<sup>2</sup>体表面积25mg磷酸氟达拉滨，静脉给药，连用5天。每28天重复。每个小瓶用2ml注射用水配制，使每ml配制溶液中含有25mg磷酸氟达拉滨。（参见“使用/处理说明”）

将所需剂量（依据患者体表面积计算）抽入注射器内。如果是静脉推注，需再用10ml0.9%生理盐水稀释；或者，如果是静脉输注，将抽入注射器内的所需剂量用100ml0.9%生理盐水稀释，输注时间30分钟。

治疗持续的时间取决于治疗的效果及对药物的耐受性。

对 CLL 患者，磷酸氟达拉滨应一直用到取得最佳治疗效果(完全或部分缓解，通常需 6 个周期)，然后方可停用。

## 特殊人群用药

- 儿童和青少年患者

由于缺少安全性和有效性相关数据，18 岁以下儿童不推荐使用磷酸氟达拉滨。

- 老年患者

磷酸氟达拉滨用于老年人 (>75 岁) 的数据有限，因此这些患者使用磷酸氟达拉滨时应慎重。

- 肾功能不全患者

对肾功能不全患者的剂量应作相应的调整。肌酐清除率在 30—70ml/min 之间时，剂量应减少 50%，并且要严密监测血液学改变以评价药物的毒性。进一步的信息，请参见“注意事项”。

如果肌酐清除率小于 30ml/min。应禁用磷酸氟达拉滨治疗。

- 肝功能不全患者

尚未在肝功能不全患者中进行过安全性和有效性研究。

## 使用/处理说明

磷酸氟达拉滨没有含抗菌防腐剂。必须小心操作以保证配制溶液的无菌。从微生物学角度溶液配制后应立即使用。或者使用者应在使用前阅读配制溶液的贮存时间及贮存条件：2~ 8 °C 下不超过 24 小时，室温下不超过 8 小时。

- 处理和销毁

磷酸氟达拉滨不应经由妊娠的人员处理。

应遵守正确的处理和销毁规程。应根据用于细胞毒药品的指导原则考虑其处理和销毁。任何溢出或废弃物可以通过焚烧销毁。

- 对于静脉内使用制剂的特殊说明

磷酸氟达拉滨应在无菌条件下加入灭菌注射用水配制成注射液。当用 2ml 灭菌注射用水配制时，固体块应在 15 秒内完全溶解。每毫升最终溶液将含有 25mg 磷酸氟达拉滨，25mg 甘露醇和调整 pH 值至 7.7 的氢氧化钠。最终产品的 pH 值范围为 7.2~8.2。在临床研究中，曾用 100ml 或 125ml 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 生理盐水稀释该产品。

操作和配制磷酸氟达拉滨溶液时应谨慎。推荐使用乳胶手套和防护眼镜以避免因小瓶破损或其他偶然的溢出而引起的暴露。如果溶液接触到皮肤或粘膜，应该用水和肥皂彻底清洗该部位。如果接触到眼睛，应该用大量的水彻底清洗。应避免吸入引起的暴露。

### 【不良反应】

基于磷酸氟达拉滨的用药经验，最常见的不良事件包括骨髓抑制（中性粒细胞减少、血小板减少和贫血），以及包括肺炎、咳嗽、发热、疲乏、无力、恶心、呕吐和腹泻在内的感染。其它常见的报告事件包括寒战、水肿、不适、周围神经病变、视觉障碍、厌食、黏膜炎、口炎和皮疹。磷酸氟达拉滨治疗的患者中出现过严重的机会性感染。已经有引起死亡的严重不良事件的报道。

在下表中按照 MedDRA 系统器官分类对不良事件进行了报告。它们的发生频率是依据临床试验的资料，而没有考虑与磷酸氟达拉滨的因果关系。罕见不良事件的发现主要来自上市后经验。

MedDRA 系统 器官分类	非常常见 $\geq 1/10$	常见 $\geq 1/100$ 至 $<1/10$	不常见 $\geq 1/1000$ 至 $<1/100$	罕见 $\geq 1/10,000$ 至 $<1/1000$
感染及侵染类疾病	感染/机会性感染（包括潜伏病毒再活化如带状疱疹病毒，EB 病毒感染或进行性多灶性脑白质病），肺炎			淋巴增生性疾病（EB 病毒相关）
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊肿和息肉）		骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病（主要与既往、伴随或后续的烷化剂治疗、拓扑异构酶抑制剂治疗或放疗相关）		
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少，贫血，血小板减少	骨髓抑制		
免疫系统疾病			自身免疫性疾病（包括自身免疫性溶血性贫血，血小板减少性紫癜、天疱疮，Evans 综合征，获得性血友病）	
代谢与营养类疾病		厌食	肿瘤溶解综合征（包括肾衰，高钾血症，代谢性酸中毒，血尿，尿酸结晶尿症，高尿酸血症，高磷酸血症，低钙血症）。	
各类神经系统疾病		周围神经病变	意识模糊	兴奋，癫痫发作，昏迷

<b>MedDRA 系统 器官分类</b>	<b>非常常见 <math>\geq 1/10</math></b>	<b>常见 <math>\geq 1/100</math> 至 <math>&lt;1/10</math></b>	<b>不常见 <math>\geq 1/1000</math> 至 <math>&lt;1/100</math></b>	<b>罕见 <math>\geq 1/10,000</math> 至 <math>&lt;1/1000</math></b>
眼器官疾病		视觉障碍		视神经炎、视神经病变和失明
心脏器官疾病				心衰，心律失常
血管及淋巴管类疾病			胃肠道出血	
呼吸系统，胸及纵隔疾病	咳嗽		肺毒性（包括呼吸困难，肺纤维化和肺炎）	
胃肠系统疾病	恶心，呕吐，腹泻	口炎	胰酶异常	
肝胆系统异常			肝酶异常	
皮肤及皮下组织类疾病		皮疹		皮肤癌， Stevens-Johnson 综合征，毒性表 皮坏死溶离 (Lyell型)
全身性疾病及 给药部位各种 反应	发热，疲乏，无力	寒战，不适，水肿， 粘膜炎		

这里采用了最适合的 MedDRA 术语来描述所列的各种不良事件。同义语或相关的情况未列出，但也应该予以考虑。不良事件术语的表达方式依据 MedDRA12.0 版。

发生频率未知的上市后经验：

- 各类神经系统疾病
  - 脑白质病
  - 急性中毒性脑白质病
  - 可逆性后部白质脑病综合征 (RPLS)
- 血管及淋巴管类疾病
  - 出血（包括脑出血、肺出血、出血性膀胱炎）

### 【禁忌】

- 对本品的活性成分或辅料过敏的患者禁用本品。
- 肌酐清除率小于 30ml/min 的肾功能不全患者禁用本品。
- 失代偿性溶血性贫血的患者禁用本品。
- 妊娠及哺乳期禁用本品。

## 【注意事项】

- 神经毒性

在急性白血病患者中进行的剂量范围确定研究中，发现使用高剂量的磷酸氟达拉滨与重度的神经作用相关，包括失明、昏迷和死亡。症状出现于最后一次用药后 21 至 60 天。在静脉用药剂量约比推荐剂量高 4 倍( $96\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ , 5–7 天)的患者中，36% 的患者出现了重度中枢神经系统毒性。而在接受 CLL 和低度恶性非霍奇金淋巴瘤 (Lg-NHL) 推荐剂量范围内治疗的患者中，重度的中枢神经系统毒性罕见（昏迷，癫痫发作和激动）或不常见（意识模糊）(参见“不良反应”。

在上市后的使用经验中，报告的神经毒性发生时间可早于或晚于临床试验中神经毒性的发生时间。尚不清楚长期使用磷酸氟达拉滨对中枢神经系统的影响。但是在一些相当长时间治疗的研究中（使用时间长达 26 个疗程），患者仍能够耐受推荐的治疗剂量。

应该严密监测患者的神经毒性体征。

磷酸氟达拉滨给药可能会引发脑白质病 (LE)、急性中毒性脑白质病 (ATL) 或可逆性后部白质脑病综合征 (RPLS)。这些会发生在以下情况：

- 推荐剂量下

- 给予已知可导致 LE、ATL 或 RPLS 的药物后接受磷酸氟达拉滨治疗，或磷酸氟达拉滨与这些药物联合使用
- 给予患者磷酸氟达拉滨时伴有其他风险因素，诸如：颅脑或全身照射、造血细胞移植、移植物抗宿主疾病、肾损害或肝性脑病

- 高于推荐剂量下

LE、ATL 或 RPLS 症状可能包括头痛、恶心和呕吐、惊厥、视觉障碍（例如视力丧失）、感觉中枢改变和局部神经功能缺陷。其它影响可能包括视神经炎、视神经乳头炎、意识模糊、嗜睡、激动、下肢轻瘫/四肢轻瘫、肌肉痉挛和失禁。

LE/ATL/RPLS 可能是不可逆的、危及生命的或致命的。

每当怀疑发生 LE、ATL 或 RPLS 时，应该停止磷酸氟达拉滨治疗。应对患者进行监测并进行脑成像（优先使用 MRI）检查。如果已经确诊，应永久停止磷酸氟达拉滨治疗。

- 身体状况不良

健康状况差的患者慎用本品，并且在给药前应认真权衡利弊。特别是对于那些严重骨髓功能受损（血小板减少、贫血、和/或中性粒细胞减少）、免疫缺陷或有机会性感染病史的患者。对于发生机会性感染风险增高的患者应考虑预防性治疗（参见“不良反应”）。

- 骨髓抑制

用磷酸氟达拉滨治疗的病例中有报道严重的骨髓抑制，主要是贫血、血小板减少和中性粒细胞减少。在实体瘤患者的 I 期临床研究中发现，中性粒细胞数目降到最低值的中位时间是 13 天

(范围 3—25 天)，血小板是 16 天（范围 2—32 天）。大多数患者基线时存在血液学功能受损，可能是疾病本身所致或是以前用骨髓抑制药物治疗的结果。

可以看到骨髓抑制的累积效应。虽然化疗引起的骨髓抑制往往是可逆的，应用磷酸氟达拉滨时仍需要严密的血液学监测。

磷酸氟达拉滨是一种可能有明显毒副作用的强效抗肿瘤药物。应严密监测用药患者的血液系统和非血液系统毒性体征。推荐定期检测外周血细胞计数，以了解贫血、中性粒细胞减少和血小板减少的进展。

在成年患者中有多例三系骨髓增生减低或发育不全从而导致全血细胞减少症，有时可导致死亡的报告。在所报告的病例中有临床意义的细胞减少持续的时间约为 2 个月至 1 年。这些事件在过去进行过或未经治疗的患者中都有发生。

- 疾病进展

在 CLL 患者中常见报告疾病进展和转化（例如 Richter's 综合征）。

- 输血相关的移植物抗宿主病

接受磷酸氟达拉滨治疗的患者在输注未经照射处理的血液后，曾发现与输血相关的移植物抗宿主病(GVHD)（由输入的具有免疫活性的淋巴细胞对宿主的反应）。有报告这种病的死亡率非常高。因此，为了将输血相关移植物抗宿主病的风险降到最低，正在接受或已经接受磷酸氟达拉滨治疗的患者，在需要输血时应该只接受经过照射处理的血液。

- 皮肤癌

一些患者在接受磷酸氟达拉滨治疗期间或治疗后，加重的或突然加重的既往的皮肤癌与新发生的皮肤癌均有报道。

- 肿瘤溶解综合征

在负荷大肿瘤的患者中有出现该综合征的报道。因为磷酸氟达拉滨可以早在治疗的第 1 周就诱发这一综合征，所以对这种合并症的高危患者应采取预防措施。

- 自身免疫现象

有报道不论有无自身免疫疾病既往史或 Coombs 实验的结果如何，在磷酸氟达拉滨治疗期间或治疗后，会出现威胁生命，有时甚至致死的自身免疫现象（如自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性血小板减少、血小板减少性紫癜、天疱疮、Evans 综合征）（参见“不良反应”）。大多数经历过溶血性贫血的患者在再次接受磷酸氟达拉滨治疗后出现溶血性病程的复发。

应该严密监测接受磷酸氟达拉滨治疗的患者出现溶血的征象。

一旦发生溶血，建议中断磷酸氟达拉滨的治疗。输血（血液经照射处理，见上述）和应用肾上

腺皮质激素制剂是治疗自身免疫性溶血性贫血最常用的方法。

- 肾功能不全

血浆中主要代谢产物 2F-ara-A 的机体总清除率与肌酐清除率相关，提示肾脏排泄途径对此化合物清除的重要性。肾功能减低的患者的总暴露量（2F-ara-A 的 AUC）升高。肾功能不全（肌酐清除率<70ml/min）的患者用药的临床数据较少。

肾功能不全的患者须慎用磷酸氟达拉滨。对于肾功能中度受损的患者（肌酐清除率在 30—70ml/min），药物的剂量应该减半并对患者进行严密监测（参见“用法用量”）。如果患者的肌酐清除率小于 30ml/min，应禁用磷酸氟达拉滨治疗。

- 妊娠

已证明磷酸氟达拉滨具有遗传毒性。磷酸氟达拉滨在家兔和大鼠中还显示出胚胎毒性和胎仔毒性（参见“药理毒理”）。妊娠女性使用磷酸氟达拉滨可能会对胎儿造成损害。因此，除非对母亲的潜在获益大于对胎儿的潜在风险，否则妊娠期间不得使用本品。

应建议有生育能力的女性在接受磷酸氟达拉滨治疗期间避免妊娠，如果治疗期间妊娠应立即通知治疗医生（参见“孕妇及哺乳期妇女用药”和“药理毒理”）。

- 避孕

由于磷酸氟达拉滨的遗传毒性风险，有生育能力的女性在接受治疗期间和治疗停止后至少 6 个月内必须采取有效的避孕措施。在接受磷酸氟达拉滨期间和治疗完成后至少 3 个月内，男性患者必须使用有效的避孕方法并建议在此期间不要生育（参见“孕妇及哺乳期妇女用药”）。

- 哺乳

接受磷酸氟达拉滨治疗期间不得哺乳；治疗前已开始哺乳的患者应停止哺乳。

- 接种疫苗

在接受磷酸氟达拉滨治疗期间或治疗后，应该避免接种活疫苗。

- 初次磷酸氟达拉滨治疗后的再次治疗选择

再次使用磷酸氟达拉滨单一疗法很可能对初次使用其治疗有效的患者仍然有效。应当避免对初次使用磷酸氟达拉滨治疗无效的患者改用苯丁酸氮芥，因为大多数对磷酸氟达拉滨具有耐药性的患者也表现出对苯丁酸氮芥具有耐药性。

- 配伍禁忌

不可与其他药物混合使用

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

- 有生育能力的女性 / 男性和女性的避孕要求

必须告知有生育能力的女性本品对胎儿的潜在危害。由于磷酸氟达拉滨的遗传毒性风险，有生育能力的女性在接受治疗期间和治疗停止后至少 6 个月内必须采取有效的避孕措施。在接受磷酸氟达拉滨期间和治疗完成后至少 3 个月内，男性患者必须使用有效的避孕方法并建议在此期间不要生育。

- 妊娠

关于妊娠女性使用磷酸氟达拉滨的数据有限。已证明磷酸氟达拉滨具有遗传毒性。动物研究显示了磷酸氟达拉滨具有生殖毒性（参见“药理毒理”）。妊娠女性接受磷酸氟达拉滨可能会对胎儿造成损害。因此，除非对母亲的潜在获益大于对胎儿的潜在风险，否则妊娠期间不得使用本品。

应建议有生育能力的女性在接受磷酸氟达拉滨治疗期间避免妊娠，如果治疗期间妊娠应立即通知治疗医生（参见“药理毒理”）。

- 哺乳

还不清楚磷酸氟达拉滨或其代谢产物是否通过人的乳汁分泌。临床前的动物实验证实，磷酸氟达拉滨和/或其代谢产物可以由母体的血液进入乳汁。

因此，接受磷酸氟达拉滨治疗期间不得哺乳；治疗前已开始哺乳的患者应停止哺乳。（参见“注意事项”）

- 生育力

磷酸氟达拉滨对男性和女性的生育力均有影响。在接受磷酸氟达拉滨治疗之前，建议计划妊娠的患者进行遗传咨询。在接受磷酸氟达拉滨治疗之前，男性患者必须寻求关于生育力保留选择的建议。

### 【对驾驶或机械操作能力的影响】

由于观察到患者出现疲乏、无力、视觉障碍、意识错乱、兴奋和癫痫发作，因此磷酸氟达拉滨可能降低驾驶或机械操作能力。而睡眠不足、个体敏感性和剂量尤其能削弱反应。

### 【儿童用药】

由于缺少安全性和有效性相关数据，18 岁以下儿童不推荐使用磷酸氟达拉滨。

## 【老年用药】

磷酸氟达拉滨用于老年人（>75岁）的数据有限，因此这些患者使用磷酸氟达拉滨时应慎重。

65岁及以上患者应在治疗前测定肌酐清除率（参见“用法用量”）。

## 【药物相互作用】

在一项临床研究中，磷酸氟达拉滨合用喷司他丁（脱氧柯福霉素）治疗 CLL 时，出现了致命性肺毒性，其高发生率不可以接受。因此，在使用磷酸氟达拉滨时不推荐合用喷司他丁。

双嘧达莫及其它腺苷吸收抑制剂可以减弱磷酸氟达拉滨的治疗效果。

临床研究和体外试验表明，磷酸氟达拉滨和阿糖胞苷联合使用可增加 Ara-CTP(阿糖胞苷的活性代谢产物)在白血病细胞内的浓度和细胞外的量。对 Ara-C 的血液浓度和代谢率无影响。

## 【药物过量】

磷酸氟达拉滨大剂量使用时可发生脑白质病、急性中毒性脑白质病、可逆性后部白质脑病综合征 (RPLS)。症状可能包括头痛、恶心和呕吐、惊厥、视觉障碍（例如视力丧失）、感觉中枢改变和局部神经功能缺陷。其它影响可能包括视神经炎、视神经乳头炎、意识模糊、嗜睡、激动、下肢轻瘫/四肢轻瘫、肌肉痉挛和失禁。

磷酸氟达拉滨大剂量使用时可发生不可逆的中枢神经系统毒性，表现为迟发性失明、昏迷和死亡。

磷酸氟达拉滨大剂量使用还可发生骨髓抑制造成重度血小板减少和中性粒细胞减少。

尚不清楚磷酸氟达拉滨过量的特效拮抗剂，治疗主要包括停用药物和支持性治疗。

## 【临床药理】

### 氟达拉滨 (2F-ara-A) 血浆和尿液药代动力学

迄今已对静脉快速推注、短时间输注及继之连续静脉输注和口服磷酸氟达拉滨 (2F-ara-AMP) 后氟达拉滨 (2F-ara-A) 的药代动力学进行了研究。2F-ara-A 在 CLL 和 Lg-NHL 患者中显示出相似的药代动力学特点。

在肿瘤患者中，没有发现 2F-ara-A 药代动力学和治疗疗效之间存在明确的相关性。出现的中性白细胞减少症和红细胞压积改变提示，磷酸氟达拉滨抑制造血的细胞毒性呈剂量依赖性。

- 分布和代谢

2F-ara-AMP 是氟达拉滨 (2F-ara-A) 的水溶性前体药物，在人体内可以被快速定量地脱磷酸化为核苷酸 2F-ara-A。另外一种代谢产物 2F-ara-次黄嘌呤是观察到的狗的主要代谢产物，而在人体中仅仅观测到微量。

给 CLL 患者单次剂量输注 2F-ara-AMP 25mg/m<sup>2</sup> 持续 30 分钟，输注结束时，2F-ara-A 达到平均血浆峰浓度 3.5—3.7μM。输注第 5 个剂量后，相应的 2F-ara-A 浓度有中度的蓄积，输注

结束时，平均血浆峰浓度达到  $4.4\text{--}4.8\mu\text{M}$ 。在 5 天的治疗方案中，2F-ara-A 血浆谷浓度增加了大约 2 倍。经过数个治疗周期后的 2F-ara-A 的蓄积可以被排除。高峰后水平下降分 3 个时相，初始相半衰期约为 5 分钟，中间相半衰期为 1—2 小时，终末相半衰期约为 20 小时。

通过 2F-ara-A 药代动力学研究之间的比较得出，2F-ara-A 平均血浆总清除率 (CL) 是  $79\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  ( $2.2\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ )，平均分布容积 (V<sub>ss</sub>) 是  $83\text{l}/\text{m}^2$  ( $2.4\text{l}/\text{kg}$ )，个体间的数据差异很大。静脉注射以及口服磷酸氟达拉滨后，2F-ara-A 血浆浓度和血浆浓度时间曲线下面积 (AUC) 增加均与药物剂量呈线性关系，而半衰期、血浆清除率和分布容积保持不变，与药物剂量无关，提示线性药代特征。

- 清除

2F-ara-A 主要靠肾脏排出，静脉注射剂量的 40—60% 通过尿液排出。在实验室动物中用  $^3\text{H}-2\text{F-ara-AMP}$  进行的药物总出入量实验发现，从尿液中可以完全回收放射性标记物。

- 患者特点

肾功能不全的患者出现总清除率下降，说明需要减少药物的剂量。人体血浆蛋白的体外研究显示，2F-ara-A 没有显著的蛋白结合倾向。

- 哺乳

还不清楚磷酸氟达拉滨或其代谢产物是否通过人的乳汁分泌。然而，对大鼠静脉给药后获得的临床前数据证实磷酸氟达拉滨和/或其代谢产物可从母体血液转移至乳汁中。在一项围产/产后期发育毒性研究中，对孕晚期和哺乳期大鼠分别按  $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  和  $40\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  静脉给予磷酸氟达拉滨。在产后第 4 天，高剂量组所产幼仔出现体重增加缓慢、发育能力减弱以及骨骼成熟延迟。但是，给药期也涵盖了产前发育晚期，应当对此加以考虑。(参见“孕妇及哺乳期妇女用药”)。

### **三磷酸氟达拉滨细胞内药代动力学**

2F-ara-A 能被主动转运到白血病细胞内，在细胞内它首先被再磷酸化为单磷酸盐，随后是双磷酸盐和三磷酸盐。三磷酸盐 2F-ara-ATP 是细胞内主要的代谢产物，也是目前已知的唯一有细胞毒作用的代谢产物。CLL 患者白血病淋巴细胞中的 2F-ara-ATP 浓度达峰中位时间是 4 小时，峰浓度差异显著，中位值约为  $20\mu\text{M}$ 。白血病细胞内的 2F-ara-ATP 水平远高于血浆中 2F-ara-A 的峰值，这表明药物在靶位点蓄积。白血病淋巴细胞体外培养实验显示，细胞外的 2F-ara-A 暴露（包括 2F-ara-A 的浓度和培养时间）与细胞内 2F-ara-ATP 的浓缩呈线性关系。2F-ara-ATP 从靶细胞清除的中位半衰期是 15 和 23 小时。

### **【药理毒理】**

#### **药理作用**

注射用磷酸氟达拉滨含磷酸氟达拉滨，为抗病毒药阿糖腺苷的氟化核苷酸类似物， $9-\beta-\text{D-阿}$

拉伯酸一呋喃基腺嘌呤 (ara-A)，可相对地抵抗腺苷脱氨酶的脱氨基作用。

磷酸氟达拉滨被快速地去磷酸化成为 2F-ara-A，后者可以被细胞摄取，然后被细胞内的脱氧胞苷激酶磷酸化后成为有活性的三磷酸盐 2F-ara-ATP。该代谢产物可以通过抑制核苷酸还原酶、DNA 聚合酶  $\alpha$ 、 $\delta$  和  $\epsilon$ ，DNA 引物酶和 DNA 连接酶从而抑制 DNA 的合成。此外，还可以部分抑制 RNA 聚合酶 II 从而减少蛋白的合成。

虽然对于 2F-ara-ATP 的作用机理在有些方面还不十分清楚，推测主要是通过影响 DNA、RNA 和蛋白质的合成而抑制细胞生长，其中抑制 DNA 的合成是其主要作用。另外，体外研究显示，慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的淋巴细胞用 2F-ara-A 处理后，出现广泛的 DNA 断裂和以凋亡为特征的细胞死亡。

## 毒理研究

- 全身毒性

在急性毒性研究中，高出治疗剂量两个数量级的单剂量磷酸氟达拉滨可以引起严重的中毒症状或死亡。与细胞毒药物所预测的一样，骨髓、淋巴器官、胃肠道粘膜、肾脏和男性性腺受到影响。在患者中，在接近所推荐的治疗剂量时(3-4 倍)曾观察到重度副作用，其中包括重度神经毒性，并且部分可造成致命性的后果 (参见“药物过量”。

高于临界剂量的磷酸氟达拉滨多次给药后的全身毒性研究也在快速增殖的组织中显示出预期的作用。随着用药剂量和用药时间的增加，形态学改变加重，但是一般认为观察到的改变是可逆的。原则上，已有的磷酸氟达拉滨治疗经验表明，其在人体具有相似的毒理学特点，尽管在患者身上曾观察到其它的不良反应，例如神经毒性 (参见“不良反应”。

- 胚胎毒性

对大鼠和兔进行的静脉内胚胎毒性研究的结果提示磷酸氟达拉滨可能具有胚胎致死性和致畸性，表现为骨骼畸形、胎儿重量减轻和胚胎植入后丢失。

鉴于与其它主要是干扰分化过程的抗代谢药物一样，在动物致畸剂量和人体治疗剂量之间只有很小的安全范围，因此磷酸氟达拉滨的治疗使用与其对人体的致畸作用相对风险有关 (参见“孕妇及哺乳期妇女用药”。

- 潜在的遗传毒性，致癌性

对磷酸氟达拉滨的研究发现，在姐妹染色体交换实验中其可引起 DNA 损伤；在体外细胞遗传学实验中其可引起染色体的异常；在小鼠体内微核实验其可增加微核率；但是在基因突变的实验和雄性小鼠的主要致死实验却是阴性结果。因此，磷酸氟达拉滨的致突变可能性主要表现在体细胞，而不是在生殖细胞。

已知的磷酸氟达拉滨在 DNA 水平的作用和致突变实验的结果，使人们有理由推测磷酸氟达拉滨有致肿瘤的可能性。由于使用磷酸氟达拉滨治疗导致继发肿瘤风险增加的推测只能用流行病学资料加以证实，因此没有开展直接研究磷酸氟达拉滨致肿瘤作用的动物实验。

- 局部耐受性

静脉注射磷酸氟达拉滨的动物实验结果表明，在注射部位没有明显的局部刺激反应。甚至在注射部位不当的情况下，如静脉旁、动脉内和肌肉内注射含 7.5mg/ml 磷酸氟达拉滨的水溶液，也没有出现相应的局部刺激反应。

动物实验中，磷酸氟达拉滨静脉给药或胃内给药后均观察到类似的胃肠道损害。这一发现支持磷酸氟达拉滨引起的肠炎是一种全身性作用的假设。

### 【贮藏】

不超过 25°C 保存。

妥善存放所有药物，勿使儿童接触和看见。

磷酸氟达拉滨没有含抗菌防腐剂。必须小心操作以保证配制溶液的无菌。从微生物学角度溶液配制后应立即使用。或者使用者应在使用前阅读配制溶液的贮存时间及贮存条件：2~ 8 °C 下不超过 24 小时，室温下不超过 8 小时。

### 【包装】

注射小瓶：无色，I型玻璃

瓶塞：丁基合成橡胶

封边盖：铝制，内外涂漆，聚丙烯有色塑料盖

1 瓶/盒

### 【有效期】

36 个月。

### 【执行标准】

进口药品注册标准 JX20250065

### 【批准文号】

药品批准文号：国药准字 HJ20140464 国药准字 HJ20140465

### 【上市许可持有人】

名 称：Sanofi B.V.

注册地址：Paasheuvelweg 25, Amsterdam, NL-1105 BP, The Netherlands

**【生产企业】**

**企业名称:** Baxter Oncology GmbH

**生产地址:** Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany

**【分包装企业】**

**名 称:** 赛诺菲（北京）制药有限公司

**地 址:** 北京市北京经济技术开发区兴盛街 7 号

**【境内责任人】**

**名 称:** 赛诺菲（北京）制药有限公司

**地 址:** 北京市北京经济技术开发区兴盛街 7 号

**联系方式:** 400-820-8884, 800-820-8884（仅限座机拨打）

**邮政编码:** 100176

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