

核准日期:

修改日期:

## 克拉屈滨注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**警告:** 克拉屈滨注射液应在有使用抗肿瘤治疗经验的合格医生的监督下使用。应提前考虑到骨髓功能的抑制。这通常是可逆的并且可能具有剂量依赖性。

在接受高剂量（毛细胞白血病推荐剂量的 4 到 9 倍）克拉屈滨注射液连续输注的患者中已报告了严重的神经毒性（包括不可逆的下肢轻瘫和四肢轻瘫）。神经毒性表现与给药剂量相关，然而，在标准的给药方案下罕见报告严重的神经毒性。

高剂量（毛细胞白血病推荐剂量的 4 到 9 倍）克拉屈滨观察到急性肾毒性，尤其是与其他肾毒性药物/疗法同时使用时。

### 【药品名称】

通用名称：克拉屈滨注射液

英文名称：Cladribine Injection

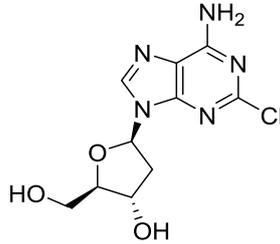
汉语拼音：Kelaqubin Zhusheye

### 【成份】

本品活性成份为克拉屈滨。

化学名称：2-氯-6-氨基-9-(2-脱氧-β-D-赤型-呋喃戊糖基)嘌呤

化学结构式：



分子式：C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

分子量：285.69

辅料：氯化钠（供注射用）、磷酸氢二钠二水合物、磷酸、注射用水。

## 【性状】

本品为无色的澄明液体。

## 【适应症】

本品适用于经干扰素治疗失败后活动性的伴有临床意义的贫血、中性粒细胞减少、血小板减少以及疾病相关症状的毛细胞白血病（HCL）治疗。

## 【规格】

10ml: 10mg

## 【用法用量】

静脉滴注。治疗毛细胞白血病时的建议剂量为克拉屈滨 0.09 mg/kg/d，作 24 小时的连续滴注，连用 7 天。不推荐其它的用药方案。根据已有经验，如患者对初始疗程无效，增加疗程不会获得更大利益。临用前按计算量从瓶中抽取克拉屈滨注射液，加入到贮有 500 ml 0.9%氯化钠注射液的瓶中（或袋内），混匀后作静脉滴注。全部程序须严格按无菌操作常规进行，每天配药一次，供当天静脉滴注之用。

如果发生神经毒性或肾毒性，医生应考虑推迟或停止用药。目前尚未确定导致本品毒性增加的具体风险因素。鉴于这类药物已知的毒性，对于已知或疑似肾功能不全或任何病因的严重骨髓损害的患者应慎用此药。应密切监测患者的血液学检查、肾毒性和肝毒性。

### 配制及使用说明

因为缺乏足够的配伍试验，不推荐与 0.9%氯化钠注射液以外的其它稀释液配伍使用。

由于药品不含任何抗微生物防腐剂或抑菌剂，在制备克拉屈滨注射液时必须进行无菌操作和适当的环境预防措施。

在每日输液之前，将计算剂量（0.09 mg/kg 或 0.09 ml/kg）的克拉屈滨注射液通过 0.22 $\mu$ m 一次性亲水性滤头加入到 500 ml 0.9%氯化钠注射液的瓶中（或袋内），或接入带有 0.22 $\mu$ m 一次性亲水性滤头的一次性输液器。连续输注超过 24 小时。每天重复，连续 7 天。不建议使用 5%葡萄糖作为稀释剂，因为会加速克

**拉屈滨的降解。**克拉屈滨注射液稀释溶液在室温、正常房间光照下，至少 24 小时化学和物理性质稳定。

24h 输注方案	克拉屈滨剂量	推荐的稀释剂	稀释剂用量
	1(day) ×0.09 mg/kg	0.9%氯化钠注射液	500ml

必须小心确保配制溶液的无菌性（推荐使用带有 0.22μm 一次性亲水性滤头的一次性输液器）。克拉屈滨注射液稀释后应立即给药，或在给药开始前在冰箱（2~8℃）中保存不超过 8 小时。小瓶的克拉屈滨注射剂仅供一次性使用，任何未使用的部分应以适当的方式丢弃。

在给药前，应目视检查注射液是否有颗粒物质和变色。克拉屈滨注射液暴露于低温时可能会发生沉淀；它可以通过溶液自然恢复至室温和大力振摇来溶解。不得复冻，且不得加热或微波加热。

### **特殊人群**

#### *肝肾功能不全*

目前尚无本品用于肝肾功能不全患者的临床研究资料。伴有中重度肾功能不全（肌酐清除率≤ 50ml/min）或中重度肝功能不全（Child-Pugh 评分>6 分）的患者，禁用本品。

#### *老年人*

本品在老年患者中的用药经验非常有限。考虑到老年患者合并肝肾能不全者比例更高，应该在治疗前进行个体化风险评估，治疗期间应对血细胞计数和肾功能进行严密监测。

#### *儿童*

尚无本品用于 18 岁以下患者的临床研究资料。

### **【不良反应】**

安全性数据来源于境外使用克拉屈滨治疗毛细胞白血病（HCL）患者临床试验和上市后经验。

在 HCL 临床数据中（n=576），≥1%的克拉屈滨治疗 HCL 的患者报告的不良反应如下表所示。

表 1. HCL 临床试验中患者经克拉屈滨注射液治疗后不良反应发生率≥1%的事件

系统器官类 首选术语	克拉屈滨注射液(n=576) %
---------------	---------------------

<b>血液及淋巴系统疾病(见注意事项)</b>	
贫血	1
发热性中性粒细胞减少	8
<b>精神病类</b>	
焦虑	1
失眠	3
<b>各类神经系统疾病</b>	
头晕	6
头疼	14
<b>心脏器官疾病</b>	
心动过速	2
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>	
呼吸音异常	4
咳嗽	7
呼吸困难*	5
啰音	1
<b>胃肠系统疾病</b>	
腹痛**	4
便秘	4
腹泻	7
肠胃胀气	1
恶心	22
呕吐	9
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
瘀斑	2
多汗	3
瘀点	2
瘙痒	5
皮疹***	16
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>	
关节痛	3
肌痛	6
疼痛****	6
<b>全身性疾病及给药部位各种反应(见注意事项)</b>	
给药部位反应*****	11
乏力	6
发冷	2
食欲下降	8
疲劳	31
不适	5
肌肉无力	1
外周水肿	2
发热	33

各类损伤、中毒及操作并发症	
挫伤	1

- \*呼吸困难包括呼吸困难、劳力性呼吸困难和哮喘
- \*\*腹痛包括腹部不适、腹痛和(下和上)腹痛
- \*\*\*皮疹包括红斑、皮疹和皮疹(黄斑、黄斑丘疹、丘疹、瘙痒、脓疱和红斑疹)
- \*\*\*\*疼痛包括疼痛、背痛、胸痛、关节炎疼痛、骨痛和四肢疼痛
- \*\*\*\*\*给药部位反应包括给药部位反应、导管部位(蜂窝织炎、红斑、出血和疼痛)和输液部位反应(红斑、水肿和疼痛)

以下安全性数据来源于境外 196 位毛细胞白血病患者：最初的 124 名患者加上在最初登记截止后在相同的两个中心登记的另外 72 名患者。毛细胞白血病患者第 1 个月临床研究提示，重度中性粒细胞减少率为 70%，发热率为 69%，感染率为 28%。大多数非血液学不良反应为轻至中度。

开始治疗的第一个月经常观察到骨髓抑制。70%的患者出现中性粒细胞减少（ANC<500×10<sup>6</sup>/L），而最初的发生率为 26%。37%的患者出现严重贫血（血红蛋白<8.5g/dl），而最初的发生率为 10%。12%的患者出现血小板减少（血小板<20×10<sup>9</sup>/L），而最初的发生率为 4%。

治疗第一个月 54/196（28%）的患者出现感染，6%的患者出现严重感染（例如败血症、肺炎），余下的为轻或中度。几例患者的死亡可归因于与基础疾病相关的感染和/或并发症。治疗第二个月感染的全部发生率为 6%，这些感染为轻至中度感染，未出现重度全身性感染。三个月后每月感染发生率均不超过克拉屈滨注射液治疗前的发生率。

治疗第一个月，11%的病人出现重度发热（≥40℃）。不到 1/3 的发热患者出现有记录的感染。参与试验的 196 例患者中有 19 例于治疗前一个月出现感染。治疗第一个月有 54 例患者出现感染：23 例（42%）为细菌性感染，11 例（20%）为病毒性感染，11 例（20%）为真菌性感染。有记录的 8 例带状疱疹患者中有 7 例发病于治疗第一个月。有记录的 16 例真菌感染患者中有 14 例发病于治疗开始的前 2 个月。实际上几乎所有感染病人都接受了经验性的抗生素治疗。（见注意事项）

淋巴细胞分析显示，克拉屈滨的治疗与 CD4 计数的长期下降有关。治疗前，平均 CD4 计数为 766/μl。治疗后 4-6 个月，平均 CD4 计数最低值为 272/μl。治疗后 15 个月，平均 CD4 计数<500/μl。CD8 细胞计数变化相似，但 9 个月后观察到 CD8 计数增加。目前尚不清楚 CD4 淋巴细胞长期下降的临床意义。

另一个临床意义不明的事件为观察到长期骨髓细胞减少。两项关键临床试验表明,接受治疗的 124 例患者中,4 个月后观察到 42 例(34%)骨髓细胞数< 35%。这种细胞增生不足直到第 1010 天才被发现。目前尚不清楚细胞数量过少是疾病相关骨髓纤维化的结果,还是克拉屈滨毒性的结果。对外周血计数无明显临床影响。

绝大多数皮疹为轻度。大多数恶心是轻度的,不伴有呕吐,不需要使用止吐药治疗。在需要止吐药的患者中,恶心很容易控制,最常使用氯丙嗪。

当在其他临床环境中使用时,报告以下不良反应:菌血症、蜂窝组织炎、局部感染、肺炎、贫血、血小板减少(伴出血或瘀点)、静脉炎、紫癜、捻发音、局部水肿和水肿。

## 上市后经验

自该药全球范围上市以来,已报告了以下其他不良反应。这些不良反应主要见于接受多个克拉屈滨疗程的患者:

感染及侵染类疾病: 感染性休克。在治疗的急性期可发生机会性感染。

血液及淋巴系统疾病: 骨髓抑制伴长期全血细胞减少,包括一些再生障碍性贫血的报道; 溶血性贫血(包括自身免疫性溶血性贫血), 见于淋巴系统恶性肿瘤患者, 发生于治疗后数周内。骨髓增生异常综合征的罕见病例已有报道。

免疫系统疾病: 超敏反应。

代谢及营养类疾病: 肿瘤溶解综合征

精神病类: 精神错乱(包括定向障碍)。

肝胆系统疾病: 胆红素(不常见)和转氨酶的可逆性轻度升高。

神经系统疾病: 意识水平下降、神经毒性(包括外周感觉神经病、运动神经病(瘫痪)、多发性神经病、轻瘫), 然而在接受标准克拉屈滨剂量方案治疗后, 严重神经毒性的报道是罕见的。

眼器官疾病: 结膜炎。

呼吸系统、胸及纵隔疾病: 肺间质浸润(包括肺浸润、间质性肺疾病、肺炎和肺纤维化), 在大多数病例中确定了感染病因。

皮肤及皮下组织类疾病: 荨麻疹, 嗜酸性粒细胞增多; 史蒂文斯-约翰逊综合征。在个别病例中, 正在接受或最近曾接受已知会引起这些综合征的其他药物

(如别嘌醇或抗生素) 治疗的患者报告了中毒性表皮坏死松解症。

肾脏及泌尿系统疾病：肾功能衰竭（包括急性肾功能衰竭、肾功能损害）。

### **【禁忌】**

对本品任何成份过敏的患者禁用。

### **【注意事项】**

克拉屈滨注射液是一种有效的抗肿瘤药物，具有潜在的显著毒副作用，应该在具有抗肿瘤治疗经验的合格医师的监督下进行使用。

该药品每瓶含 38.2mg 钠，相当于世卫组织建议成人每日最大钠摄入量(2g) 的 1.91%。对于采用无钠治疗方案的患者应考虑该问题。

#### **进行性多灶性白质脑病（PML）**

在现有资料中，克拉屈滨报告了包括致命病例在内的 PML 病例。使用克拉屈滨治疗后 6 个月至数年后报告 PML。据报道，其中一些病例与长期的淋巴细胞减少有关。对于新出现或恶化的神经、认知或行为体征/症状的患者，医生应在鉴别诊断中考虑 PML。

对 PML 的建议评估包括神经病学会诊、大脑磁共振成像以及用聚合酶链反应 (PCR) JV 病毒 (JCV) DNA 进行脑脊液分析或用 JCV 测试进行脑活检。JCV PCR 阴性不排除 PML。如果无法确定其他诊断，则可能需要进行额外的随访和评估。疑似 PML 的患者不应接受克拉屈滨的进一步治疗。

#### **骨髓抑制**

应该提前考虑到骨髓功能的抑制，通常是可逆的并且可能具有剂量依赖性。在用克拉屈滨治疗的患者中，特别是在高剂量时，经常观察到严重的骨髓抑制，包括中性粒细胞减少、贫血和血小板减少。在治疗开始时，临床研究中的大多数患者都有血液学损害，作为活动性毛细胞白血病或慢性淋巴细胞性白血病的表现。在用克拉屈滨治疗后，在外周血计数开始恢复之前发生了进一步的血液学损伤。对于任何病因引起的严重骨髓损伤患者，应谨慎用，预计会进一步抑制骨髓功能，参见“实验室检查”与**【不良反应】**。

由于与使用克拉屈滨等核苷类似物导致的相关长期免疫抑制，有继发性恶性肿瘤的潜在风险。原发性血液系统恶性肿瘤也是继发性恶性肿瘤的危险因素。

在 HCL 患者中，治疗开始后的前两周，平均血小板计数、绝对中性粒细胞计数（ANC）和血红蛋白浓度下降，随后随着平均计数在第 15 天、第 5 周和第 8 周的正常化而升高。克拉屈滨的骨髓抑制作用在治疗后的第一个月内最为显著，43% 的患者在第 1 个月接受了红细胞输血，13% 的患者接受了血小板输血。建议进行仔细的血液学监测，尤其是在克拉屈滨治疗后的最初 4 至 8 周内，参见【不良反应】。

### 神经毒性

在接受高剂量（毛细胞白血病推荐剂量的 4 至 9 倍）连续输注克拉屈滨注射剂的患者中已报告了严重的神经毒性（包括不可逆的下肢轻瘫和四肢轻瘫）。推测神经毒性与给药剂量相关，但在推荐剂量下很少报告严重的神经毒性。如果发生神经毒性，医生应考虑延迟或停止治疗。

### 发热/感染

在大约 72%（89/124）的 HCL 患者中，发生了与使用克拉屈滨相关的发热（体温大于或等于 37.8℃）。大多数发热发作发生在第一个月。尽管 70% 的患者接受了胃肠外抗生素的经验性治疗，但只有不到三分之一的发热事件与记录的感染有关。由于大多数发热发生在中性粒细胞减少患者中，因此在治疗的第一个月应密切监测患者，并根据临床指征开始使用经验性抗生素。鉴于克拉屈滨已知的骨髓抑制作用，医师应仔细评估活动性感染患者使用本品的风险和益处。由于发热可能伴有体液流失增加，因此患者应保持充足的水分，参见【不良反应】。

已报告感染相关的严重不良反应（例如：呼吸道感染、肺炎和病毒性皮肤感染），包括致命感染（例如：败血症）参见【不良反应】。有活动性感染的患者在接受克拉屈滨注射液治疗之前应针对潜在疾病进行治疗。应仔细监测抗人球蛋白阳性或会抗人球蛋白试验阳性的患者是否存在潜在的溶血。应密切监测患者的感染情况，出现疱疹感染的患者应使用阿昔洛韦治疗。

### 肿瘤溶解综合征

在肿瘤负荷高的血液系统恶性肿瘤患者中报告了罕见的肿瘤溶解综合征病例。肿瘤负荷高的患者或因肿瘤溶解有发展为高尿酸血症风险的患者，应接受适当的预防性治疗。对于初期白细胞高的患者，应考虑别嘌呤醇和充分水化，以减轻治疗可能产生的肿瘤溶解综合征副作用。

## 对肝肾功能的影响

一些接受高剂量克拉屈滨的患者出现急性肾功能不全。此外，有关肾功能不全或肝功能不全患者的给药数据尚不充分。在获得更多信息之前，建议对已知或疑似肾或肝功能不全的患者慎用该药。与其他强效化疗药物一样，应根据临床指征监测肾功能和肝功能，特别是在有潜在肾或肝功能障碍的患者中。如果发生肾毒性，医生应考虑延迟或停止治疗，参见【不良反应】与【药物过量】。克拉屈滨注射液在给药前必须在指定的静脉注射液中稀释。

## 实验室检查

在治疗期间和治疗后，应定期监测患者的血液学特征以确定造血抑制的程度[在临床研究中，随着所有细胞计数的可逆下降，平均血小板计数在第 15 天达到  $100 \times 10^9/L$ ，平均绝对中性粒细胞计数在第 5 周达到  $1500 \times 10^6/L$ ，平均血红蛋白达到 12g/dL 到第 8 周]。

在 HCL 患者中，应在外周计数正常后进行骨髓抽吸和活检以确认对克拉屈滨治疗的反应。发热事件应通过适当的实验室检查和放射学研究进行调查。

## 继发性恶性肿瘤

与其他核苷类似物一样，克拉屈滨治疗与骨髓抑制和严重的长期免疫抑制相关。这些药物的治疗与继发性恶性肿瘤的发生有关。预计毛细胞白血病患者会发生继发性恶性肿瘤。其发生频率变化很大，从 2%~21% 不等。在确诊后 2 年为高危期，中位时间为 40~66 个月。确诊毛细胞白血病后 5 年、10 年和 15 年的继发性恶性肿瘤累积发生率分别为 5%、10~12% 和 13~14%。在中位观察期 2.8~8.5 年之后，克拉屈滨治疗后继发性恶性肿瘤的发生率为 0%~9.5%。10 年期间，在 232 例毛细胞白血病患者中，克拉屈滨注射液治疗后继发恶性肿瘤的发生率为 3.4%。中位随访 8.4 年后，克拉屈滨注射液组继发恶性肿瘤的最高发生率为 6.5%。因此，接受克拉屈滨治疗的患者应定期监测。

## 生育力受损

当给食蟹猴静脉内给药时，克拉屈滨已显示可抑制细胞的快速生成，包括睾丸细胞。应建议接受克拉屈滨注射剂治疗的男性在最后一次克拉屈滨给药后 6 个月内不要生育。

## 外渗

如果药物意外静脉外给药，不会造成局部组织损伤。如果发生外渗，应立即停止给药并在另一条静脉中重新开始。其他建议的局部措施包括抬升手臂和使用冰袋以减少肿胀。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### **避孕**

具有生育能力的女性在本品开始治疗前应进行妊娠试验。在使用克拉屈滨治疗期间和最后一次克拉屈滨治疗后 6 个月内，有生育能力的女性应进行有效避孕。

#### **孕妇**

妊娠期不应注射克拉屈滨。如果在怀孕期间使用本品或如果患者在服用此药时怀孕，患者应该被告知对胎儿的潜在危害。

动物研究表明本品对小鼠和家兔有致畸作用（参见【药理毒理】）。

目前还没有对孕妇进行充分和良好的对照研究。

#### **生育力**

建议接受本品注射治疗的男性在最后一次注射本品后 6 个月以内不要生育。应酌情与患者讨论计划生育问题。

#### **哺乳期妇女**

目前尚不清楚本品是否会在母乳中排出。由于它可能在母乳中排出，哺乳婴儿有可能出现严重的不良反应，在注射本品治疗期间和最后一次注射本品后 6 个月不应进行母乳喂养。

### **【儿童用药】**

对儿童的安全性和有效性尚未确定。在一项 1-21 岁白血病患者的 I 期研究中，克拉屈滨注射液以 3-10.7 mg/m<sup>2</sup>/d 的剂量持续静脉输注 5 天（用于毛细胞白血病治疗剂量的 0.5-2 倍）。剂量依赖性毒性是严重的骨髓抑制，伴有严重的中性粒细胞减少症和血小板减少症。在最高剂量下，7 名患者中有 3 人出现不可逆的骨髓抑制和致命的系统性细菌或真菌感染。没有发现独特的毒性。参见【用法用量】。

### **【老年用药】**

因为临床研究中未包括足够的老年患者，尚不能确定他们的反应是否与年轻

患者不同。老年患者对本品的骨髓抑制和肾脏毒性等比较敏感，应谨慎用药。参见【用法用量】。

### 【药物相互作用】

本品与其他已知会引起骨髓抑制的药物联合使用时，应谨慎用药。使用本品后，在使用其他免疫抑制或骨髓抑制药物治疗前应谨慎。

由于包括克拉屈滨在内的免疫抑制化疗中感染风险增加，不建议给注射克拉屈滨的患者注射减毒活疫苗。已经观察到氢化可的松与克拉屈滨联合使用时会增加严重感染的风险，因此不应该在使用克拉屈滨的同时应用氢化可的松。

由于类似的胞内代谢，可能与其他核苷类似物，如氟达拉滨或 2'-脱氧共福霉素发生交叉耐药，因此，核苷类似物与克拉屈滨不宜同时给药。

由于克拉屈滨可能与细胞内磷酸化的药物发生相互作用，如抗病毒药物或腺苷吸收抑制剂（如二腺苷、替诺福韦、阿德福韦），因此不推荐它们与克拉屈滨同时使用。

### 【药物过量】

给药过量可引起严重的神经损害（包括不可逆的下半身或四肢轻瘫）、急性肾毒性及严重骨髓抑制（导致中性粒细胞减少、贫血、血小板减少）等毒性反应。

过量使用的体征和症状可能包括恶心、呕吐、腹泻、严重的骨髓抑制（包括贫血、血小板减少、白细胞减少和粒细胞缺乏症）、急性肾功能不全以及不可逆的神经毒性（下肢轻瘫/四肢轻瘫）、格林巴利和布朗塞卡德综合征。在 $\geq$ 毛细胞白血病推荐方案的治疗剂量 4 倍时，已在个别患者中观察到急性、不可逆的神经和肾毒性。

不存在特定的解毒剂。立即停止治疗，仔细观察，并开始适当的支持措施（输血、透析、血液透析、抗感染治疗等）是克拉屈滨过量的治疗方法。接受过量克拉屈滨的患者应进行血液学监测。

### 【临床药理】

#### 作用机制

本品是一种合成的抗肿瘤药物。

细胞耐受性和敏感性：克拉屈滨对某些正常细胞、恶性淋巴细胞和单核细胞

群的选择性毒性是基于脱氧胞苷激酶、脱氧核苷酸酶和腺苷脱氨酶的相对活性。推测由于有毒的脱氧核苷酸在细胞内聚集,具有高脱氧胞苷激酶和低脱氧核苷酸酶活性的细胞将被克拉屈滨选择性地杀死。

含有高浓度脱氧核苷酸的细胞无法正常修复单链 DNA 断裂。本品与其他影响嘌呤代谢的化疗药物的区别在于,它对分化或静止的淋巴细胞及单核细胞都具有细胞毒性,抑制 DNA 合成和修复。

### **药效学**

尚缺乏克拉屈滨按目前临床推荐剂量用药时的中国人药效学资料。

### **药代动力学**

尚缺乏克拉屈滨按目前临床推荐剂量用药时的中国人药代动力学资料。

国外一项临床研究中入选肾功能正常的毛细胞白血病患者 17 名,按克拉屈滨 0.09mg/kg/d 的剂量连续静滴 7 日以上,测得平均稳态浓度为 5.7ng/ml,总清除率为 663.5ml/kg/h。对毛细胞白血病患者而言,本品的血清浓度和最终临床结果间未建立相关关系。

另一项研究中包括各种血液恶性病患者 8 名,克拉屈滨按 0.12mg/kg 的剂量作 2 小时的静滴。滴注完毕时的平均血浆浓度为  $48 \pm 19$ ng/ml。可用双相或三相消除模型解释克拉屈滨在其中 5 位患者体内的消除过程。肾功能正常患者的终末半衰期为 5.4h,清除率为  $978 \pm 422$ ml/kg/h,稳态分布容积为  $4.5 \pm 2.8$ L/kg。本品可以透过血脑屏障,脑脊液中的浓度约为血浆浓度的 25%。血浆蛋白结合率约为 20%。

除已知的细胞毒作用机制外,目前尚不清楚本品在人体的代谢情况。实体瘤患者,按克拉屈滨  $3.5-8.1$ mg/m<sup>2</sup>/d 的剂量连续静脉滴注 5 日,其尿排泄率平均为 18%。目前尚未在肾功和肝功损伤患者体内进行克拉屈滨的消除研究。

### **遗传药理学**

尚缺乏本品在中国人应用的遗传药理学资料。

## **【药理毒理】**

### **药理作用**

克拉屈滨的抑瘤活性与脱氧胞苷激酶和脱氧核苷酸激酶活性有关。它主要以被动转运进入细胞,在细胞内被脱氧胞苷激酶磷酸化,转化为克拉屈滨三磷酸,

掺合到 DNA 分子中,妨碍 DNA 断裂后的修复作用,造成 NAD 和 ATP 的耗竭,破坏细胞代谢,影响细胞的 DNA 合成。因此本品对分化或静止期的淋巴细胞和单核细胞均有抑制 DNA 合成和修复的作用。

### **毒理研究**

遗传毒性:本品可造成 DNA 损失,引起哺乳动物细胞 DNA 链的断裂。本品可进入到人淋巴白细胞。在体外的 Ames 试验和中国仓鼠细胞染色体畸变试验中和体内的小鼠骨髓微核试验中,本品显示为 DNA 的断裂剂。

生殖毒性:猕猴静脉给药,本品可引起精子细胞的生成抑制,但对人体生育力的影响不清楚。本品属妊娠 D 级的药品。

致癌性:未进行本品的动物致癌试验研究,但根据遗传毒性研究结果不排除本品的致癌性可能。

### **【贮藏】**

遮光,密闭,2~8℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

### **【包装】**

中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射液用溴化丁基橡胶塞和抗生素瓶用铝塑组合盖。1 瓶/盒。

### **【有效期】**

18 个月。

### **【执行标准】 YBH05602024**

### **【批准文号】**

### **【上市许可持有人】**

名 称:四川汇宇制药股份有限公司

注册地址:四川省内江市市中区汉阳路 333 号 3 幢

邮政编码:641000

电 话:028-86021875; 0832-8808022 (药物警戒)

传真号码:0832-8808111

网 址:<http://www.huiyupharma.com>

如有问题可与药品上市许可持有人联系。

**【生产企业】**

企业名称：四川汇宇制药股份有限公司

生产地址：四川省内江市市中区汉阳路 333 号 3 幢

邮政编码：641000

电 话：028-86021875；0832-8808022（药物警戒）

传真号码：0832-8808111

网 址：<http://www.huiyupharma.com>