

Fludara®

福達樂

靜脈凍晶注射劑

Fludarabine Phosphate

50mg/vial

專業人員版 | 方麗華藥師撰

常見適應症 (藥物於 2008 年 FDA 允許上市)

- Fludarabine 在治療慢性淋巴細胞白血病(CLL)方面非常有效，比單獨使用 chlorambucil 有更高的反應率。Fludarabine 與 cyclophosphamide, mitoxantrone, dexamethasone、rituximab 用於治療低惡性度非何杰金氏淋巴瘤 (indolent non-Hodgkin's lymphomas)。作為 FLAG 或 FLAMSA 方案的一部分，Fludarabine 與 cytarabine 與 GCSF 用於治療急性骨髓白血病。由於其免疫抑制作用，Fludarabine 也用於異體幹細胞移植的調理療(conditioning) 方案中。
- 藥物發展歷史: Fludarabine 是一種嘧啶類似物和抗腫瘤藥。通常稱為 fludarabine phosphate，用於治療白血病和淋巴瘤的化療藥物。這些包括慢性淋巴細胞白血病、非何杰金氏淋巴瘤、急性髓細胞白血病和急性淋巴細胞白血病。通過干擾 DNA 複製作用。
 - 常見的副作用包括噁心、腹瀉、發燒、皮疹、呼吸急促、麻木、視力改變和感覺疲倦。嚴重的副作用包括腦功能障礙、低血球計數和肺部發炎。
 - 副作用: Fludarabine 會造成嚴重的淋巴細胞減少症，因此會增加機會性感染的風險。接受過 Fludarabine 治療的人通常會被要求服用 co-trimoxazole 來預防肺囊蟲肺炎。fludarabine 引起的嚴重淋巴細胞減少容易發生輸血相關的移植物抗宿主病(GVHD)，這是輸血的致命併發症。出於這個原因，所有曾經接受過 fludarabine 的病人都應該只接受輻照過的血液成分。
 - Fludarabine 會導致貧血、血小板減少和嗜中性顆粒細胞減少，需要定期監測血球計數。一些病人需要輸血和血小板輸注，或注射 G-CSF 以增加中性粒細胞計數。

- Fludarabine 有部分病人會發生嚴重自身免疫性溶血性貧血有關。從先前接受 fludarabine 治療的病人身上收集周邊血幹細胞時經常會遇到這樣的困難。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Hematopoietic stem cell transplant (allogeneic) myeloablative conditioning regimen (older adults) Off-Label use	<ul style="list-style-type: none"> • Open-label, multicentre, randomised, phase 3 clinical trial • Patient with AML in complete remission assigned 1:1 to receive intravenous busulfan plus cyclophosphamide (N=125) or busulfan plus fludarabine (N=127) <p>Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1525-536</p>	<p><u>Efficacy</u></p> <p>1-year non-relapse mortality: 17.2% : 7.9% (p=0.026)</p> <p>2-years non-relapse mortality: 18.0% : 9.5%</p> <p>5-years non-relapse mortality: 19.0% : 10.6%</p> <p><u>Safety</u></p> <p>1 year cumulative incidence of relapse 22.1% : 25.2% (p=0.47)</p> <p>5-years leukaemia-free survival: 42.9% : 51.8%</p> <p>Survived after relapse: 16% : 35%</p>	<p>IV busulfan (from day -6 through day -3) combined with fludarabine 40 mg/m² per day for four consecutive days (from day -6 through day -3) for a total dose of 160 mg/m²</p>

Abbreviations: HSCT, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ORR, objective response rate; CR, complete response; PR, partial response; mDR, median duration of response; mPFS, median progression free survival; mOS, median overall survival.

作用機轉

細胞毒性藥物。抑制 DNA 聚合酶(DNA polymerase)和核糖核苷酸還原酶(ribonucleotide reductase)來抑制 DNA 合成；還抑制 DNA 引發酶(DNA primase)和 DNA 連接酶 I(DNA ligase I)等酶的活性，而抑制 DNA 合成，造成細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：輕度致吐 (低於10%的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：嗜中性白血球低下 (4級：59%；最低點約在13天)、貧血 (60%)、血小板減少症 (55%；最低點約在16天)、骨髓抑制(最低點：10至14天；恢復：5至7週；劑量限制性毒性)。

注意事項及常見副作用

1. 因免疫力降低可能會持續一段較長的時間(可能一到兩年)，這段時間都會處於感染的高風險，請謹守預防感染的要點：戴口罩、勤洗手，保護自己。
2. 心臟血管系統：水腫 (8-19%)
3. 神經系統：疲勞 (10% 至 38%)、神經系統體徵和症狀 (劑量 >96 mg/m²/天，持續 5 至 7 天：36%；劑量 <125 mg/m²/週期：<1%；特徵為皮質盲、昏迷和癱瘓；症狀發作可能延遲 3 至 4 週)、疼痛 (20% 至 22%)、寒顫 (11% 至 19%)、感覺異常 (4% 至 12%)。頭痛(≤9%)、無力(9-65%)、感覺異常(4-12%)、神經學方面影響 (例如：眼盲、躁動、意識混亂、癲癇、昏迷、麻痺，通常與劑量有關，症狀在5-7 天出現，也可能遲至3-4週才出現)。
4. 皮膚科：皮疹 (15%)、出汗 (1% 至 13%)
5. 胃腸道：噁心和嘔吐 (31% 到 36%)、厭食 (7% 到 34%)、腹瀉 (13% 到 15%)、胃腸道出血 (3% 到 13%)
6. 泌尿生殖系統：尿路感染 (2% 至 15%)
7. 感染：感染 (33% 至 44%)
8. 神經肌肉和骨骼：虛弱 (9% 至 65%)、肌痛 (4% 至 16%)

9. 眼科：視覺障礙 (3% 至 15%)
10. 呼吸系統：咳嗽 (10% 至 44%)、肺炎 (16% 至 22%)、呼吸困難 (9% 至 22%)、上呼吸道感染 (2% 至 16%)
11. 其它系統：發燒 (60-69%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 移植前 6 天開始 40 mg/m²/天，持續 4 天 (與 busulfan 併用)
- 腎功能不全調整：成人
 - 肌酸酐清除率(CrCl) ≥70 mL/minute：起始不需要調整劑量
 - 肌酸酐清除率(CrCl) 30 ~ 70 mL/minute：50%劑量
 - 肌酸酐清除率(CrCl) <30 mL/minute：避免使用
- 肝功能不全調整：不需要調整劑量。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 自體免疫反應 (Autoimmune effects)：威脅生命 (有可能致命) 自體免疫效應，包括溶血性貧血、自身免疫性血小板減少症/血小板減少性紫癜、埃文斯 (Evan)綜合徵和後天血友病。無論有無自體免疫性溶血性貧血病史或 Coombs 試驗陽性的病人都有可能發生，症狀可能不會緩解。Fludarabine 停藥後，大多數病人再次接 fludarabine 治療時會出現溶血作用。引起自體免疫溶血性貧血機轉不明。給 fludarabine 時，應小心監測，一旦發現溶血，馬上停藥。投與類固醇與輸注放射線處理過的血品，是最常見的治療方法。類固醇是否對 fludarabine 引起溶血有好處，則未知。有文獻指出 Rituximab 可有效於處理 fludarabine 引起自體免疫的血小板低下或溶血。Fludarabine 應避免再次使用。

- 骨髓抑制(Bone marrow suppression)：可能會出現嚴重的骨髓抑制 (貧血、血小板減少和中性粒細胞減少)。可能是累積的。顆粒性白血球達到最低點的中位時間為 13 天 (3 至 25 天)，血小板為 16 天 (2 至 32 天)。已報告了嚴重的骨髓抑制 (三系骨髓發育不全/發育不全) (罕見)，顯著的血細胞減少持續時間從 2 個月到 1 年不等。一線聯合治療與長期血細胞減少有關，貧血持續長達 7 個月，嗜中性球減少長達 9 個月，血小板減少長達 10 個月；年齡增加預示著長期血細胞減少。

- 感染(Infection)：可能造成嚴重且有時是致命的感染，包括似機性感染和再活化潛伏病毒感染如 VZV (帶狀皰疹) 和 Epstein-Barr 病毒。感染中、發燒、免疫缺陷或有似機性感染病史的病人慎用。
 - 免疫抑制/伺機性感染：fludarabine 造成 T 細胞淋巴球減少，特別是CD4 細胞。在2-3個月內，淋巴細胞減少，CD4細胞減少可能會持續數年。有 67%會發生伺機性感染或幾次療程fludarabine後，發生延遲性與嚴重伺機性感染。
 - 併用皮質固醇會增加感染風險，應避免合併使用。但也不建議常規投與預防性抗生素或使用免疫球蛋白。但可考慮用於高風險的病人。如果發生嚴重的感染，fludarabine應馬上停藥，直到感染處理完成。
 - Fludarabine可引起由細菌，真菌和病毒的相關性感染病。鏈球菌和葡萄球菌是最常見的細菌感染，革蘭氏陰性桿菌，李斯特菌(Listeria)，很少見的分枝桿菌(Mycobacteria)感染也有報告。侵襲性黴菌感染包括 *Pneumocystis, Candida, Aspergillus, Cryptococcus*。病毒感染包括 influenza, herpes, hepatitis A and B viruses，皰疹病毒(Herpes virus) 感染發生率高達 57%。Herpes simplex 是早期最常見的病毒感染。Varicella zoster virus (VZV)感染常發生於fludarabine給藥7-8個月後，也有報告VZV造成眼睛感染。

- 神經毒性 (Neurotoxicity)：超過建議劑量 (96 mg/m²/天，持續 5 至 7 天) 與嚴重的神經毒性 (遲發性失明、昏迷、死亡) 有關。
 - 標準慢性淋巴細胞白血病 (CLL) 劑量 (25 mg/m²/天，持續 5 天) 報告了類似的神經毒性 (激動、昏迷、意識模糊、癲癇發作) (罕見)。在最後一次fludarabine給藥後 21 至 60 天出現由於高劑量引起的神經毒性症狀，儘管早在 7 天至 225 天就有神經毒性報導。
 - 儘管已經使用了多達 15 個療程的給藥，但長期給藥可能的神經毒性作用尚不清楚。可能會出現疲勞、虛弱、視覺障礙、意識模糊和癲癇發作；提醒病人注意執行需要精神警覺的任務 (例如，操作機器或駕駛)。
 - 導致嚴重或致命不可逆的神經毒性，都發生在高於建議的標準劑量 (96mg/m² for 5-7 days, 36%)。神經毒性一般發生給藥後的21-60天之間，造成混亂、大小便失禁、癲癇、癱瘓、視力改變、昏迷。在一般常規劑量下，神經毒性一般都很輕微且可逆，如頭痛、嗜睡、情緒激動、混亂、感覺異常。很少發生昏迷和癲癇發作。導致神經毒性原因不明。如有視力改變，應停止fludarabine治療。

- 肺損傷：有呼吸困難和衰竭，肺纖維化和出血，間質性肺炎的報告。咳嗽、呼吸困難、缺氧、肺浸潤可用corticosteroids治療，有時停藥後，症狀會復發。呼吸系統症狀有可能自動緩解。確切造成肺損傷的機制不明，也許原本肺就有疾病或先前用過會造成肺損傷的藥物，才造成肺損傷的發生。病人有慢性淋巴細胞白血病(CLL)可能是造成肺損傷的最大風險。

- 進行性多灶性白質腦病變 (Progressive multifocal leukoencephalopathy)：已報告了由JC 病毒引起的進行性多灶性腦白質病 (通常是致命的)。大多數病例發生在接受過先前和/或其他同步化療的病人中。發病可能持續數週或可能延遲長達 1 年。

- 輸血相關的移植物抗宿主病 (Transfusion-associated graft-versus-host disease)：在接受fludarabine治療的病人輸血後，觀察到移植物抗宿主病

(GVHD) 。已經觀察到致命的結果。由於輸血相關的 GVHD 的可能性，接受Fludarabine 病人應該只接受輻照過的血液製品。

- 腫瘤溶解症候群(Tumor lysis syndrome)：可能導致腫瘤溶解症候群與高尿酸；治療前腫瘤負荷大的病人的風險增加。

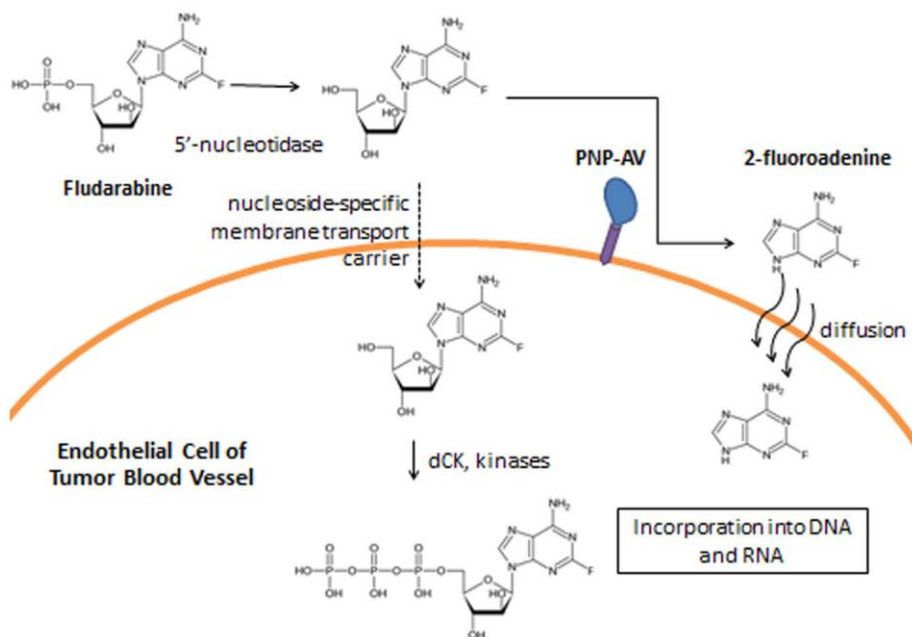
藥物交互作用

- 併用 Pentostatin 可能會增加致命肺毒性的風險。
- 同時併用 BCG、Poliovirus Vaccine、Rubella- or Varicella-Containing Live Vaccines、Typhoid Vaccine 及其他 Vaccines (Live)。管理：可能會增強疫苗（活）的不良/毒性作用。具體而言，疫苗相關感染的風險可能會增加。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 全套血液檢查 (在開始治療前和每次給藥前)
- 監控肝腎功能
- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態
- 治療前檢驗 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B 型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 密切監測病人有無新發或惡化的神經系統、認知或行為徵象或症狀 (暗示進行性多灶性腦白質病的徵象或症狀)
- 密切監測病人有無新發或惡化的腹痛
- 監測輸注反應
- 監測皮膚毒性
- 神經病變的症狀
- 監測病人是否出現疑似嚴重及伺機性感染。

機轉



Fludarabine is converted in serum to a dephosphorylated form by a 5' nucleotidase. PNP (purine nucleoside phosphorylase) attached to the cell surface via annexin V and phosphatidylserine binding then cleaves the ribose-1-phosphate group, resulting in 2-fluoroadenine. The freely diffusible molecule enters the cell and inhibits protein, RNA, and DNA synthesis. Nucleoside-specific membrane transport carriers transport the dephosphorylated form across the cell membrane, where it is then phosphorylated into a cytotoxic triphosphate.

Ref: John J Kraiss, Olivier De Crescenzo, Roger G Harrison. Purine nucleoside phosphorylase targeted by annexin v to breast cancer vasculature for enzyme prodrug therapy. *PLoS One*. 2013 Oct 3;8(10):e76403.

藥師小叮嚀

1. 輸注期間如有不舒服，請馬上告知護理人員。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後 (女性：6 個月內；男性：6 個月內)，應採有效避孕措施。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳。
6. 因為會造成淋巴細胞的減少，會有(停藥後一年內)長時間免疫不全。你會有較高的機會被感染，避開感冒的人，盡量避免受傷與生病，並請經常洗手保持好的衛生習慣。
7. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
 - (1) 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - (2) 感染徵象：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛
 - (3) 中樞神經異常：眼盲、躁動、意識混亂、癲癇、昏迷痛、昏迷。
 - (4) 心悸、呼吸急促、異常出血、瘀青、虛弱、四肢無力、情緒狀態或行為改變
 - (5) 眼睛發紅或發炎；或口腔、喉嚨、鼻子或眼睛出現潰瘍
8. 有持續的咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
9. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：
 - (1) 食慾減少、便秘、腹瀉、胃痛、胃部不適、嘔吐
 - (2) 頭痛、骨頭痛、關節痛、背痛、肌肉痛
 - (3) 體重減輕
10. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
11. Fludarabine 會造成嚴重的淋巴細胞減少症，因此會增加機會性感染的風險。接受過 Fludarabine 治療的人通常會被要求服用 co-trimoxazole 來預防肺囊蟲肺炎。
12. 如要施打疫苗，請與醫師討論。此藥可能會使疫苗效果不好。
13. 對於 65 歲以上的人，藥物副作用會更多。
14. 臨床監測項目：全血球計數、肝功能、注意輸注反應、末梢神經病變、血糖值。