

核准日期：2020年09月01日

修改日期：2020年12月31日

注射用阿糖胞苷说明书

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：注射用阿糖胞苷

商品名称：赛德萨®/Cytosar®

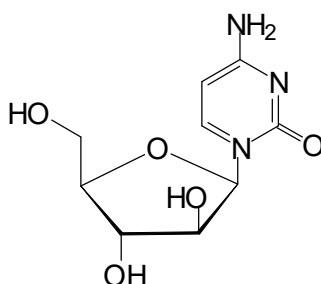
英文名称：Cytarabine for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Atangbaogan

【成份】

化学名称：1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-4-氨基-2(1H)-嘧啶酮

化学结构式：



分子式：C₉H₁₃N₃O₅

分子量：243.22

辅料名称：盐酸、氢氧化钠

【性状】

本品为白色或类白色的块状物。

【适应症】

阿糖胞苷主要适用于成人和儿童急性非淋巴细胞性白血病的诱导缓解和维持治疗。它对其他类型的白血病也有治疗作用，如：急性淋巴细胞性白血病和慢性髓细

胞性白血病（急变期）。本品可单独或与其他抗肿瘤药联合应用；联合用药疗效更好。若无维持治疗，阿糖胞苷诱导的缓解很短暂。

本品曾试验性地用于其他不同肿瘤的治疗。一般而言，仅对少数实体肿瘤患者有效。含阿糖胞苷的联合治疗方案对儿童非何杰金氏淋巴瘤有效。

伴或不伴其他肿瘤化疗药，2—3g/m²高剂量的阿糖胞苷在1—3小时内静脉滴注，每12小时一次，共2—6天，对高危白血病、难治性和复发性急性白血病有效。本品单独或与其他药物联合（甲氨蝶呤、氢化可的松琥珀酸钠）鞘内应用可预防或治疗脑膜白血病。

【规格】

(1) 0.1g (2) 0.5g

【用法用量】

本品口服无活性。根据所用治疗方案设定不同的给药方法和疗程。本品可供静脉滴注、注射、皮下注射或鞘内注射。与缓慢的静脉滴注相比，给予快速静脉注射时患者能耐受更高的剂量。这个现象可能与快速注射后，药物迅速失活及短时间内高浓度的药物作用于可疑正常细胞和肿瘤细胞有关。正常和肿瘤细胞对这些不同的给药方法的反应似是类似的，没有证据表明两种给药方式中的哪一种更具临床优势。

目前积累的临床经验提示，与以往的基本治疗过程相比，成功的应用阿糖胞苷是在治疗开始时就调整药物每日的剂量，以求得到在毒性耐受范围内最大的白血病细胞杀伤作用，这是因为药物毒性迫使对剂量作出相应调整。

在大多数治疗过程中，本品需要与其他具细胞毒性药物联合使用，合用其他药物后需要对本品做相应剂量变化，下面是文献报道的本品在联合应用中的剂量表。

剂量表：

A. 急性髓细胞性白血病

1. 诱导缓解，成人

a) 低剂量化疗

阿糖胞苷：200mg/m²，每日持续输入共5天（120小时），总剂量1000mg/m²，每2周重复一次，需要根据血象反应作调整。

b) 高剂量化疗

在开始高剂量化疗前，医师必须熟悉所有涉及此化疗药物的文献报道、不良反应、注意事项、禁忌症和警告。

阿糖胞苷：

- 2g/m²每12小时一次（每次输入时间大于3小时）从第1天到第6天给药（包括第6天，即12次）或者
- 3g/m²每12小时一次（每次输入时间大于1小时）从第1天到第6天给药（包括第6天，即12次）或者
- 3g/m²每12小时一次（每次输入时间大于75分钟）从第1天到第6天给药（包括第6天，即12次）

阿糖胞苷，多柔比星：

阿糖胞苷：3g/m²每12小时一次（每次输入时间大于2小时）从第1天到第6天给药（包括第6天，即12次）

多柔比星：30mg/m² 静脉注射，第6、7天

阿糖胞苷，门冬酰胺酶：

阿糖胞苷：3g/m² 分别于0、12、24、36小时给药，每次输入大于3小时，在第42小时，门冬酰胺酶6000单位/m²肌注。第1天及第2天给药，第8、9天重复一次。

c) 联合化疗

在开始联合化疗前，医师需要熟悉方案中药物的文献报道、不良反应、注意事项、禁忌症和警告。

阿糖胞苷，多柔比星：

阿糖胞苷：100mg/m²/天，持续静注，从第1天到第10天给药（含第10天）

多柔比星：30mg/m²/天，30分钟内静脉注射，第1到第3天给药（含第3天）

如果病情未缓解，在2-4周间歇后，必要时增加疗程（完整的疗程或作调整）

阿糖胞苷，硫鸟嘌呤，柔红霉素：

阿糖胞苷：100mg/m² 静注（大于30分钟），每12小时一次，第1-7天（含第7天）

硫鸟嘌呤：100mg/m²口服，每12小时一次，第1-7天（含第7天）

柔红霉素：60mg/m²/天，静脉注射，第5到第7天给药（含第7天）

如果病情未缓解，在2-4周间歇后，必要时增加疗程（完整的疗程或作调整）

阿糖胞苷，多柔比星，长春新碱，泼尼松龙：

阿糖胞苷：100mg/m²/天，持续静注，第1-7天给药（含第7天）

多柔比星：30mg/m²/天，静注，第1-3天（含第3天）

长春新碱：1.5mg/m²/天，静脉注射，第1和第5天给药

泼尼松龙：40mg/m²/天，每12小时静注一次，第1到第5天给药（含第5天）

如果病情未缓解，在2-4周间歇后，必要时增加疗程（完整的疗程或作调整）

阿糖胞苷，柔红霉素，硫鸟嘌呤，泼尼松龙，长春新碱：

阿糖胞苷：100mg/m²，每12小时静注一次，第1-7天给药（含第7天）

柔红霉素：70mg/m²/天，静注，第1-3天（含第3天）

硫鸟嘌呤：100mg/m²每12小时口服一次，第1-7天（含第7天）

泼尼松龙：40mg/m²/天，口服，第1到第7天给药（含第7天）

长春新碱：1mg/m²/天，静脉注射，第1和第7天给药

如果病情未缓解，在2-4周间歇后，必要时增加疗程（完整的疗程或作调整）

阿糖胞苷，柔红霉素：

阿糖胞苷：100mg/m²/天，持续静注，第1-7天给药（含第7天）

柔红霉素：45mg/m²/天，静注，第1-3天（含第3天）

如果病情未缓解，在2-4周间歇后，必要时增加疗程（完整的疗程或作调整）

2. 成人维持治疗：

维持治疗方案是对诱导方案作调整。总体来看，治疗方案与诱导阶段相似，但在缓解后维持阶段，每个疗程之间都有较长的时间间歇。

3. 儿童诱导及维持治疗：

大量研究表明，在同一方案治疗下，儿童急性髓性白血病较成人效果要好，当成人药物剂量是根据体重或体表面积计算时，儿童的剂量也相应计算，但一些药物特定为成人剂量时，儿童剂量则应根据年龄、体重、体表面积等因素做一调整。

B. 急性淋巴细胞性白血病

总体上剂量表与急性髓细胞性白血病相似，略作调整。

C. 脑膜白血病的鞘内应用

在急性白血病中，本品鞘内应用的剂量范围为 $5\text{mg}/\text{m}^2$ — $75\text{mg}/\text{m}^2$ 。给药的次数可从每天一次共 4 天至 4 天一次。最常用的方法是 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 每 4 天一次直至脑脊液检查正常，然后再给予一个疗程治疗。

一般根据中枢神经系统表现类型和严重程度，以及对以前治疗的反应来决定给药方案。

本品与甲氨蝶呤和氢化可的松琥珀酸钠一起鞘内给药，可用于新诊断的急性淋巴细胞性白血病儿童的脑膜白血病的预防和治疗。

Sullivan 报道三药联用预防治疗能防止以后的中枢神经系统受累，并使痊愈和生存率与开始即给予预防性中枢神经系统放疗加甲氨蝶呤鞘内给药相似。预防性三联治疗即：本品 $30\text{mg}/\text{m}^2$ ，氢化可的松琥珀酸钠 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 和甲氨蝶呤 $15\text{mg}/\text{m}^2$ （绝对最大单剂量的甲氨蝶呤 15mg ）。医生应该意识到此方案，并注意儿童患者中甲氨蝶呤剂量应基于年龄而非体表面积。

在急性脑膜白血病成功治疗后，三联预防治疗急性脑膜白血病治疗似是有效的。医生在开始治疗前，必须熟悉目前的有关文献。

剂量调整

当出现严重的血象降低时，本品的剂量必须作调整或暂时终止治疗。

总体上，当外周血小板 $<50,000/\text{mm}^3$ 或多形核粒细胞 $<1000/\text{mm}^3$ 时，就要考虑暂停治疗，这些治疗指导原则需要根据其他系统的毒性现象以及血象下降速度来做调整，当骨髓功能恢复、血小板和粒细胞回复到一定水平时可以重新开始用药，如果一直等到患者的血象恢复正常后才开始治疗，可能导致药物不能控制病情。

用于儿童

本品在儿童中的应用同成人。

制备

本品主要被配制成溶液作为单剂量给药。当分多次用药时，溶剂中需含防腐剂。

阿糖胞苷无菌粉末能溶于注射用水、0.9%氯化钠或5%葡萄糖溶液，含或不含防腐剂。

鞘内注射时，建议用不含防腐剂的0.9%氯化钠配制。本品配制后的最高浓度为100mg/mL。为使溶液的精确浓度为100mg/mL，需加入下列体积的溶液：

<u>需加入的体积 (mL)</u>	阿糖胞苷
4.7mL	500mg
9.4mL	1g
18.7mL	2g

【不良反应】

安全性总结（也见【注意事项】）

血液和淋巴系统症状

阿糖胞苷是一种骨髓抑制剂，应用后会出现贫血、白细胞减少、血小板减少、巨幼红细胞增多和网织红细胞减少、骨髓细胞群性质改变。这些反应的严重程度取决于剂量和疗程。骨髓和周围血涂片可见细胞形态学改变。5天连续静脉滴注或50mg/m²—600mg/m²快速注射后，呈双相白细胞抑制。与用药前的细胞计数、剂量或疗程无关，白细胞计数在24小时内开始下降，7—9天达低谷，然后在12天时有一个短暂的上升。第二次更严重的下降出现在15—24天，白细胞计数在随后的10天内迅速上升至用药前水平。可明显观察到在第5天出现血小板抑制，并在12—15天降至最低点，然后在以后的10天内迅速上升至用药前水平。

感染和侵袭

身体任何部位的病毒、细菌、真菌、寄生虫或腐生生物感染，可能与使用阿糖胞苷单药或与其他免疫抑制性药物（其剂量已影响到细胞或体液免疫）联合使用有关。此类感染可能很轻微，也可能非常严重，甚至有时是致命的。

肌肉骨骼和结缔组织异常

阿糖胞苷综合征

Castleberry 描述了阿糖胞苷综合征。其主要表现为：发热、肌痛、骨痛、偶尔胸痛、斑丘疹、结膜炎和不适。通常发生于用药后 6–12 小时。皮质类固醇能预防和治疗此综合征。如认为需要治疗此综合征，皮质类固醇可与本品同时应用。

不良反应根据 MedDRA 系统器官分类和频率，列表如下。频率范围定义为：很常见（ $\geq 10\%$ ）、常见（ $\geq 1\%$ ， $< 10\%$ ）、少见（ $\geq 0.1\%$ ， $< 1\%$ ）、罕见（ $\geq 0.01\%$ ， $< 0.1\%$ ）、未知（无法从可用的数据估测）。

不良反应表(常规和大剂量治疗)

感染和侵染：	
很常见	脓毒血症、肺炎、感染 ^a
未知	注射部位蜂窝织炎
血液和淋巴系统症状：	
很常见	骨髓衰竭、血小板减少、贫血、巨幼细胞性贫血、白细胞减少、网织红细胞计数下降
免疫系统症状：	
未知	过敏反应、过敏性水肿
代谢和营养症状：	
未知	食欲减退
神经系统症状：	
未知	神经毒性、神经炎、头晕、头痛
眼部症状：	
未知	结膜炎 ^b
心脏症状：	
未知	心包炎，窦性心动过缓
血管症状：	
未知	血栓性静脉炎
呼吸系统、胸部及纵隔症状：	
未知	呼吸困难、口咽疼痛

胃肠道症状：	
很常见	口腔粘膜炎、口腔溃疡、肛门溃疡、肛门炎症、腹泻、呕吐、恶心、腹痛
未知	胰腺炎、食道溃疡、食管炎
肝胆系统症状：	
很常见	肝功能异常
未知	黄疸
皮肤和皮下组织症状：	
很常见	脱发、皮疹
常见	皮肤溃疡
未知	手足综合征、荨麻疹、瘙痒、雀斑
肌肉骨骼、结缔组织和骨骼症状：	
很常见	阿糖胞苷综合征
肾脏和泌尿系统症状：	
未知	肾脏损害、尿潴留
全身和给药部位症状：	
很常见	发热
未知	胸痛、注射部位反应 ^c
检查：	
很常见	骨髓活检异常、血涂片检查异常
^a 可能很轻微，也可能非常严重，甚至有时是致命的 ^b 可伴皮疹，大剂量下可能出血 ^c 皮下注射部位疼痛和炎症	

已报告的与大剂量治疗相关的不良反应见下表（也见【**注意事项**】）：
不良反应表（大剂量治疗）

感染和侵染：	
未知	肝脓肿
精神症状：	
未知	人格改变 ^a
神经系统症状：	
很常见	大脑疾病、小脑疾病、嗜睡
未知	昏迷、惊厥、外周运动神经元病、外周感觉神经性病变

眼部症状：	
很常见	角膜疾病
心脏症状：	
未知	心肌病 ^b ，窦性心动过缓
呼吸系统、胸部和纵隔症状：	
很常见	急性呼吸窘迫综合征、肺水肿
胃肠道症状：	
常见	坏死性结肠炎
未知	胃肠坏死、胃肠道溃疡、肠壁囊样积气、腹膜炎
肝胆系统症状：	
未知	肝脏损害、高胆红素血症
皮肤和皮下组织症状：	
常见	皮肤剥脱
^a 曾报告人格改变与大脑和小脑功能失调	
^b 可继发死亡的	

其他不良反应

曾有报道试验性采用中等剂量阿糖胞苷（1g/m²）治疗的患者，无论是否联合其他化疗药物（meta-AMSA、柔红霉素、依托泊甙），会发生无明显原因的弥漫性间质性肺炎。

曾报道，有医院对复发白血病患者采用试验性大剂量阿糖胞苷治疗后突然发生呼吸窘迫综合征，并迅速发展为肺水肿，同时在 X 线摄影片上可见明显的心脏扩大，并报道致死。

鞘内用药

鞘内注射后最常见的反应是恶心、呕吐和发热，这些反应是轻微和自限性的。曾有截瘫的报道。曾报道有伴或不伴惊厥的坏死性脑白质病；有些患者还接受过甲氨蝶呤和/或氢化可的松行鞘内注射并予中枢神经系统放射治疗。单独的神经毒性也有报道。两例缓解期患者发生失明，这两例患者的治疗包括联合用药的全身化疗、预防性中枢神经系统放射治疗和鞘内应用阿糖胞苷。

【禁忌】

对本品活性成分或任何辅料成分过敏者禁用。已存在其他药物诱导的骨髓抑制的患者不应接受阿糖胞苷治疗，除非认为该疗法是患者的最佳治疗选择。

退行性和中毒性脑病，特别在使用甲氨蝶呤或电离辐射治疗后，以及由于癌症外的原因存在非常低的血细胞计数。

【注意事项】

只有对肿瘤化疗有经验的医生才可使用阿糖胞苷。

患者在诱导治疗时，应有足够的实验室和辅助设备以监测患者对药物的耐受性，确保患者免遭药物的毒性损害。阿糖胞苷的主要毒性反应是骨髓抑制，表现为白细胞减少、血小板减少和贫血。程度较轻的毒性反应包括恶心、呕吐、腹泻和腹痛、口腔溃疡以及肝功能异常。

本品不可用于已确定妊娠或妊娠可疑的妇女。

在考虑应用本品治疗时，医生必须考虑药物可能的疗效和其毒性反应。在考虑应用或开始使用时，医生必须熟悉下列内容。

阿糖胞苷在动物中显示致癌作用。当制定患者的长期治疗方案时，应考虑类似效果的可能性。

对血液系统的影响

阿糖胞苷是一种强效的骨髓抑制剂。骨髓抑制的严重程度取决于用药的剂量以及用药方案。对既往药物已引起骨髓抑制的患者必须谨慎地开始用药。患者用药时必须接受密切的医疗监护，在诱导治疗时，须每天检测白细胞和血小板计数。在周围血象原始细胞消失后，需经常进行骨髓检查。当药物引起骨髓抑制使血小板计数低于 $50,000/\text{mm}^3$ 或多核粒细胞计数低于 $1000/\text{mm}^3$ 时，应考虑停药或更改治疗方案。外周血有形成份计数在停药后可能进一步降低，在停药后 12—24 天达最低值。需要时，当有确切骨髓恢复的表现时，可再次开始治疗。必须具备处理可能导致死亡的骨髓抑制（粒细胞减少和其他机体防御功能受损所致的感染和血小板减少所致的出血）的条件。

如任何其他仪器/系统的检查结果显示发生严重毒性或外周血有形成份迅速降低，可采取不同的预防措施。

阿糖胞苷治疗曾发生过敏反应。有过敏反应导致心跳呼吸骤停，并需心肺复苏的报道。上述情况在静脉给予阿糖胞苷后立即发生。

大剂量方案

有报道阿糖胞苷大剂量（2 - 3g/m²）治疗后可发生严重的、甚至是致命的中枢神经系统、胃肠道和肺部毒性反应（不同于阿糖胞苷常规方案治疗引起的毒性反应）。这些反应包括可逆的角膜毒性和出血性结膜炎，预防性局部应用类固醇滴眼剂能预防或减轻症状；大脑和小脑功能失调，包括人格改变、嗜睡、惊厥和昏迷，通常可逆；严重的胃肠道溃疡，包括肠壁囊样积气导致的腹膜炎、脓毒血症和肝脓肿；肺水肿、肝脏损伤伴高胆红素血症；肠坏死；以及坏死性结肠炎。

大剂量阿糖胞苷治疗后可发生严重的、有时是致命的肺部毒性、成人呼吸窘迫综合征和肺水肿。有报道，对复发白血病患者采用试验性大剂量阿糖胞苷治疗后突然发生呼吸窘迫综合征，并迅速进展为肺水肿，同时在 X 线摄影片上可见明显的心脏扩大。此综合征可导致死亡。

有骨髓移植前预处理采用试验性大剂量阿糖胞苷和环磷酰胺治疗后发生心肌病并继发死亡的报道。这可能取决于治疗的方案。

成人急性非淋巴细胞性白血病患者采用大剂量阿糖胞苷、柔红霉素和天门冬酰胺酶行巩固治疗后，出现外周运动和感觉神经病变。由于可以通过改变剂量和疗程避免不可逆的神经病变，大剂量使用阿糖胞苷的患者应观察神经病变。

罕见导致脱屑的严重皮疹的报道。与本品标准治疗方案相比，大剂量治疗时完全脱发更多见。

当快速给予本品大剂量静脉注射时，患者在注射后频发恶心并可能呕吐数小时。如静脉滴注本品，则恶心和呕吐的程度较轻。

常规剂量方案

曾报道，采用常规剂量的阿糖胞苷联合其他药物治疗的患者发生腹部压痛（腹膜炎）和大便潜血阳性的结肠炎，伴中性粒细胞减少和血小板减少。经非手术治疗后缓解。有报道急性髓细胞性白血病患者鞘内和静脉应用常规剂量阿糖胞苷联合其他药物治疗后，发生致死性的延迟的进行性上行性麻痹。

肝和/或肾功能

人体的肝脏可对大部分的所给药物解毒。尤其是肾或肝功能受损的患者在接受

大剂量阿糖胞苷治疗后发生中枢神经系统毒性的可能性更大。对于肝或肾功能不全的患者应谨慎使用本品并可减少药物剂量。

接受阿糖胞苷治疗的患者应定期进行骨髓、肝脏和肾脏功能检查。

神经损害

严重神经系统不良反应病例多报告于静脉注射阿糖胞苷与鞘内注射甲氨蝶呤合用的儿童和青少年患者中，这些不良反应包括头痛、瘫痪、昏迷和卒中样发作。

肿瘤溶解综合征

与其他细胞毒药物相似，本品可引起继发于肿瘤细胞迅速溶解的高尿酸血症。临床医生应观察患者血尿酸水平，并准备在需要用支持治疗和药物治疗来控制病情。

胰腺炎

接受阿糖胞苷与其他药物联合治疗的患者有发生急性胰腺炎的报道。

免疫抑制效应/感染易感性增加

对于接受化疗药物包括阿糖胞苷而导致免疫妥协的患者，接种活疫苗或者减毒活疫苗可能会产生严重或致命的感染。正在接受阿糖胞苷治疗的患者应该避免接种活疫苗。可以接种死疫苗或者灭活疫苗，但是对这些疫苗的免疫应答可能会降低。

鞘内应用

配制鞘内应用的阿糖胞苷时，勿用含苯甲醇的稀释液。

本品鞘内应用可引起全身毒性，需仔细监测造血系统。可能需要调整抗白血病的治疗。罕见严重毒性反应。如几天内鞘内和静脉同时应用阿糖胞苷，则发生脊髓毒性反应的风险增大，但病情严重有生命危险时，应由经治医生决定是否静脉和鞘内同时应用阿糖胞苷。

中枢神经系统白血病局灶病变对本品的鞘内注射可能无反应，放疗可能疗效更好。

对驾驶和机械操作能力的影响

本品对驾驶或机器操作能力无影响，或有可忽视的影响。接受化疗的患者驾驶或操作机器的能力可能受损，因此应警告这种可能性。若发现此类影响，应建议避免这些活动。

不相容性

药物相容性

阿糖胞苷在特定浓度下，在 5%葡萄糖水溶液中，可与下列药物保持相容达 8 小时：阿糖胞苷 0.8 mg/mL 和头孢噻吩钠 1.0 mg/mL；阿糖胞苷 0.4 mg/mL 和强的松龙磷酸钠 0.2 mg/mL；阿糖胞苷 16 mcg/mL 和硫酸长春新碱 4 mcg/mL。阿糖胞苷还与甲氨蝶呤有物理相容性。

除上述药物外，阿糖胞苷不可与其他药物混合。在与任何其他药物混合前应确保相容性。

阿糖胞苷物理性质上与肝素、胰岛素、5-氟尿嘧啶、青霉素类例如萘夫西林、苯唑西林和青霉素 G、甲基强的松龙琥珀酸钠和 B 族维生素有配伍禁忌。

在静脉滴注液中的稳定性

阿糖胞苷化学和物理稳定性研究的结果显示，本品在静脉滴注玻璃瓶和静脉滴注塑料袋内与注射用水、5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液配置成浓度为 0.5mg/ mL 的输注液时，其在室温下可保持稳定七天。与此相似，本品在静脉滴注玻璃瓶和静脉滴注塑料袋内与 5%葡萄糖注射液、5%葡萄糖 0.2%氯化钠注射液或 0.9%氯化钠注射液配置成浓度为 8-32mg/mL 的输注液时，亦可在室温、-20°C 和 4°C 下保持稳定七天。

室温下，阿糖胞苷在含 50 meq/500 mL 氯化钾的 5%葡萄糖水溶液或 0.9%氯化钠溶液中，浓度为 2mg/mL 时，可保持稳定达八天。

室温或冷藏温度（8°C）下，阿糖胞苷在含 50 meq/L 碳酸氢钠的 5%葡萄糖水溶液或 5%葡萄糖 0.2%氯化钠溶液中，浓度为 0.2 - 1.0mg/mL 时，在 Travenol 玻璃瓶或 Viaflex 软袋内也可保持稳定七天。

阿糖胞苷注射液以及用此注射液配制的静脉输注液中均不含抗菌药物。因此建议使用前再进一步稀释，且输注液配制好后应尽快开始输注。输注应在溶液配制好后的 24 小时内完成并将残液丢弃。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期用药

无阿糖胞苷用于怀孕妇女的研究。已知本品对一些动物种属有致畸作用。对已经或可能怀孕妇女使用本品前需考虑对孕妇和胎儿潜在的利弊。建议育龄期妇女避孕。

怀孕期间接受过阿糖胞苷（单独或与其他药物联合应用）治疗的孕妇，可以分娩正常的婴儿，但也有可能是早产儿或低体重儿。一些接触过阿糖胞苷的正常婴儿从出生后六周开始随访一直到七岁，并未发现异常。有一名似乎正常的婴儿在出生90天时死于胃肠炎。

有先天性畸形的报道，特别是当胎儿在妊娠前3个月内接触了全身应用的阿糖胞苷时。此类畸形包括上肢和下肢远端缺损以及手足和耳的畸形。

宫内接触阿糖胞苷的婴儿，在新生儿期有发生全血细胞减少、白细胞减少、贫血、血小板减少、电解质异常、短暂的嗜酸性粒细胞增多、IgM水平增高和高热、脓毒血症及死亡的报道。这些婴儿中也有部分是早产儿。

对接受阿糖胞苷治疗的孕妇曾施行过治疗性流产。尽管有胎儿正常的报道，但其他报告均显示对胎儿有影响，这种影响包括脾肿大和绒毛膜组织中C组染色体三体异常。

因为细胞毒药物潜在的致畸作用，特别在妊娠早期（最初的三个月），应对胎儿潜在的危险性和是否适宜继续怀孕告知已经或可能怀孕的应用本品的患者。如果治疗开始于怀孕中后期，仍存在致畸危险，但相对较小。虽然有在怀孕全程均接受治疗的患者仍分娩正常婴儿，但应建议对这些婴儿进行随访。

哺乳期用药

目前尚不知道药物是否从人乳汁中分泌。由于许多药物可从人乳汁中分泌，而且阿糖胞苷对哺乳婴儿具有潜在的严重不良反应，必须根据药物对母亲的重要性来决定是否停止哺乳或停用药物。

生育力

尚未进行生育力研究评估阿糖胞苷的生殖毒性。服用阿糖胞苷的患者，特别是联合烷化剂用药时，可能会表现性腺抑制，导致闭经或无精症。这些影响通常似乎与治疗剂量和持续时间有关，并可能是不可逆的。基于阿糖胞苷具有致突变作用，

可诱导人精子染色体损伤，应建议接受阿糖胞苷治疗的男性患者及其伴侣在治疗中使用可靠的避孕方法，直到完成治疗后 6 个月。

【儿童用药】

本品在儿童中的应用同成人。参见【用法用量】。

【老年用药】

未见相关报道。

【药物相互作用】

地高辛

患者接受含环磷酰胺、长春新碱和强的松的化疗方案，无论是否包括阿糖胞苷或甲基苄肼，联合 β -醋地高辛治疗，其地高辛稳态血浆浓度和肾葡萄糖分泌发生可逆性地下降。洋地黄毒苷的稳态浓度似不变。因此接受类似联合化疗方案治疗的患者需密切监测地高辛的浓度。此类患者可考虑用洋地黄毒苷替代地高辛的使用。

庆大霉素

在体外阿糖胞苷和庆大霉素药物相互作用的研究中，发现 K.肺炎菌株对庆大霉素敏感性的拮抗作用与阿糖胞苷相关。此研究建议：在使用庆大霉素治疗 K.肺炎菌感染时，应用阿糖胞苷的患者如不迅速出现治疗作用可能需重新调整抗菌治疗方案。

氟胞嘧啶

一例患者的临床证据显示在阿糖胞苷治疗期间氟胞嘧啶的疗效似受到抑制。这可能由于氟胞嘧啶的吸收受到竞争性的抑制所致。

甲氨蝶呤

静脉注射阿糖胞苷与鞘内注射甲氨蝶呤合用会增加严重神经系统不良反应的风险，如头痛、瘫痪、昏迷和卒中样发作（见【注意事项】）。

【药物过量】

本品过量无解毒药。4.5g/m² 静脉滴注超过 1 小时，每 12 小时一次，共 12 次已能引起不可逆中枢神经系统毒性的增加和死亡。

【药理毒理】

本品是一种抗代谢药物。尽管作用机制尚未完全阐明，但阿糖胞苷似通过抑制 DNA 多聚酶而起作用。另据报道少量阿糖胞苷即能与 DNA 和 RNA 产生明显结合。

临床前安全性数据

在所有已试验的动物种属中观察到的阿糖胞苷的主要剂量限制性毒性为骨髓抑制，表现为巨幼红细胞增多、网织红细胞减少、白细胞减少、血小板减少。其它靶器官包括肝脏、肾脏和脑。有报道本品可引起广泛的染色体损伤（包括染色质断裂）和培养的啮齿类动物细胞恶变。在不同种属动物中，阿糖胞苷具有胚胎毒性和致畸性，并产生围产期和产后毒性。尚无正式的生殖力研究报道，但在接受阿糖胞苷治疗的小鼠中观察到精子头部畸形。

【药代动力学】

a) 吸收

阿糖胞苷口服无效，仅有不到 20% 的口服剂量阿糖胞苷被胃肠道吸收。持续静脉滴注可达到相对稳定的血药浓度。

皮下注射或肌肉注射阿糖胞苷后 20—60 分钟，血中放射活性达峰值，但明显低于静脉给药的血药浓度。

不同患者接受相同剂量的阿糖胞苷后，血药浓度的个体差异很大。一些研究发现血药浓度的差异与临床缓解率密切相关，血浆药物浓度高者获得更多的血液学缓解机会。

b) 分布

在治疗剂量时，血浆浓度为 0.005—1.0mg/l；血浆中阿糖胞苷的蛋白结合率约为 13.3%，蛋白结合率与血药浓度的高低无关。试验证明，每 12 小时经静脉给予 2 或 3g/m² 的阿糖胞苷可使大量药物进入中枢神经系统。与鞘内给予标准剂量的阿糖胞苷相比，上述用法可使药物在硬脑膜、软一蛛网膜，甚至脑实质中的分布更为完

全。持续皮下和静脉滴注标准剂量的阿糖胞苷时，患者脑脊液中的药物浓度与给药速率无关。

c) 生物转化

阿糖胞苷经脱氧胞苷激酶和其他核苷酸激酶代谢生成三磷酸核苷，后者为一种有效的 DNA 多聚酶抑制剂。阿糖胞苷在白血病原始细胞和正常骨髓中通过磷酸化作用转化成活性形式。阿糖胞苷迅速被胞苷脱氨基酶脱氨基形成无活性的代谢产物阿糖尿苷（1-β-D-arabinofuranosyluracil）。这个过程主要发生在肝脏，但在血液和其他组织中也有少量代谢。激酶和脱氨基酶水平的平衡状况可能是决定细胞对阿糖胞苷敏感和耐药的重要因素。

d) 排泄

本品快速静脉注射后，从血浆中的消除呈双相。初期有一个半衰期约为 10 分钟的分布相，随后为半衰期约 1-3 小时的消除相。

给药后 24 小时，约 80% 的放射活性能从尿中检测，其中 90% 以阿糖尿苷（1-β-D-arabinofuranosyluracil）的形式排泄。

【贮藏】

未配制的产品应在规定的室温下贮藏（15°C—25°C）。用稀释液配制后应尽快使用以保证溶液的无菌状态。

【包装】

玻璃瓶，胶塞

包装规格：1 瓶/盒

【有效期】

60 个月

【执行标准】

药品注册标准 YBH10952020

【批准文号】

0.1g: 国药准字 H20205027

0.5g: 国药准字 H20205028

【药品上市许可持有人】

名称: 辉瑞制药(无锡)有限公司

注册地址: 无锡市滨湖区马山 7 号桥

【生产企业】

企业名称: 辉瑞制药(无锡)有限公司

生产地址: 江苏省无锡市滨湖区马山 7 号桥

邮政编码: 214092

电 话: 0510 85960999

传 真: 0510 85960899

产品咨询热线: 400 910 0055