



賽德薩注射劑100公絲/500公絲

CYTOSAR FREEZE-DRIED POWDER FOR INJECTION

100MG/500MG

100公絲衛署藥輸字第001878號

500公絲衛署藥輸字第001879號

定性與定量組成

CYTOSAR每瓶凍晶產品含Cytarabine 100公絲，500公絲

劑型

乾粉注射劑

臨床特性

適應症

急性顆粒白血症及其他急性白血症

說明

本品主要是用於誘發和維持兒童和成人的急性非淋巴細胞白血症之緩解。它也可用於其他白血症。如：急性淋巴細胞白血症、慢性骨髓性白血症(急性轉化期, blast phase)的治療。本品可以單獨使用或與其他抗腫瘤劑合併使用，通常合併使用獲得最佳的療效。藉本品誘發的緩解作用若不繼續以維持療法則效果短暫。

本品曾被實驗於各種腫瘤性疾。大致上，本品僅對少數患者之實質腫瘤有效。然而以包括本品之合併療法對兒童之非何杰金氏淋巴瘤有益。

本品以大劑量2-3 g/m²靜脈輸注1-3小時，每12小時給藥一次，治療2-6天，不論有無併用其它癌症化學治療劑，都被證明對高危險性白血症、難治癒性白血症及復發性急性白血症等有效。本品單獨使用或併用methotrexate, hydrocortisone sodium succinate經椎管內給藥可預防或治療腦膜性白血症。

用法和用量

100公絲：靜脈注射、椎管內注射與皮下注射。

500公絲：靜脈注射。

CYTOSAR口服無效。療程和給藥方法因治療計畫而不同。本品可以用靜脈輸注或靜脈注射、皮下注射或椎管內給藥。患者接受快速靜脈注射比慢速靜脈輸注更能忍受較高的總劑量。此現象與藥物快速失去活性及敏感的正常細胞和腫瘤細胞在快速注射後短暫暴露於有意義濃度之因素有關。正常細胞和腫瘤細胞對此兩種不同給藥方式之反應似乎平行，但在臨床利益上並無明顯區別。

對急性非淋巴細胞白血症之誘導療法，一般cytarabine與其它抗腫瘤藥物併用之劑量為連續靜脈輸注100mg/m²/天(第1-7天)或每12小時靜脈注射100mg/m²(第1-7天)。

對治療急性淋巴細胞白血症之現行建議劑量，請參考文獻。

腦膜性白血症之椎管內用藥：

CYTOSAR對急性白血症之椎管內用藥，劑量為5-75 mg/m²身體表面積。投藥頻率從一天一次用藥四到每四天一次。最常使用的劑量為每4天投予30mg/m²，直到腦脊髓液檢查結果正常，接下來再給予一次額外的治療。劑量計畫通常由中樞神經系統表現之型式和嚴重性及對前次治療之反應所掌控。

CYTOSAR曾併用methotrexate, hydrocortisone sodium succinate經椎管內給藥，用於新診斷出急性淋巴細胞白血症之病童，以預防及治療腦膜性白血症。

調配：

CYTOSAR主要是為了單劑量投藥而調配成溶液使用。當使用於多劑量投藥時，其溶劑應含有保存劑。

CYTOSAR滅菌粉末可溶於注射用水、0.9%生理食鹽水或5%葡萄糖水(含或不含保存劑)。

椎管內用藥則建議使用不含保存劑之0.9%生理食鹽水。

CYTOSAR經調配後可得之最高濃度為100mg/ml，為了得到準確的100mg/ml溶液，需加入以下的量：

需加毫升量	CYTOSAR
4.7毫升	500公絲
9.4毫升	1公克
18.7毫升	2公克

禁忌症

已知對本品過敏。對於其他藥物已經引起骨髓抑制的患者，不該施行CYTOSAR[®]治療，除非認為此種治療是患者的最佳治療選擇。

警語及使用注意事項

只有專門從事癌症化學療法的臨床醫師方可使用CYTOSAR。施行誘導緩解治療時，患者須住院，在有必要設備及實驗室的部門中治療，以保證能適當控制藥品的耐受性，並保護或維護身體功能因藥品毒性受損患者的性命。

確定懷孕或可能懷孕的婦女不可使用本品。

CYTOSAR主要的續發反應是骨髓抑制作用，因此會伴隨白血球減少、血小板減少及貧血。較不重要的續發臨床表徵為噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛及口腔潰瘍。肝功能改變也可能發生。

醫師應小心權衡患者可能由此種治療得到的益處與本品可能引起的續發反應。

醫師在表達其對是否該處方此種治療的意見之前，必須徹底瞭解說明書的內容。

由於本藥主要在肝臟代謝，故對肝功能改變的患者使用本品須謹慎，而且必須減低劑量。

CYTOSAR有強烈的骨髓抑制作用，對已有藥物引發骨髓抑制的患者使用時要特別小心。

接受此藥的患者必需在嚴密的醫藥監視下，並且在治療期間必須每天檢查白血球及血小板計數。當芽細胞(blasts)從未梢血液消失後，要常做骨髓檢查。必須考慮可能會發生需要輸血(治療因血小板減少引起的出血)或抗感染治療(治療因顆粒性白血球減少及免疫功能喪失時造成之嚴重感染)的併發症。

當血小板數目低於50,000/mm³或顆粒性白血球數目少於1,000/mm³時，需考慮停藥或修改療法。停藥後末梢血液內成形血球的數目可能繼續下降，且在停藥後12-24天內達到最低值。



有骨髓活性恢復之確切徵象，而且血小板或顆粒性白血球的數目增加時，即可恢復治療。等到血液學檢查值完全恢復正常之後再恢復治療，可能導致疾病失控。其他任何器官/系統出現嚴重的中毒徵象，或者末梢血液內成形血球的數目迅速降低時，可採取不同的防範措施。接受本品治療的患者，應定期接受骨髓活性、肝、腎功能等檢查。如同所有細胞毒性藥物，CYTOSAR能快速分解新成形的細胞，繼而引起高尿酸血症，故應定期監視患者血中尿酸濃度，需要時採取適當的治療措施。以快速靜脈輸注的方式投予大劑量時，患者常有噁心，有時還會嘔吐之不良反應，這種情況甚至可能持續數小時。採用慢速靜脈輸注投藥時，這種問題通常較少發生。

Cytarabine已被證實對動物具有致突變性和致癌性。

藥品交互作用及其他交互作用

併用beta-acetyldigoxin及包含cyclophosphamide、vincristine、prednisone(含或不含CYTOSAR或procarbazine)之化學治療的患者，digoxin的穩定狀態血漿濃度和腎臟配糖體排泄會有可逆性降低的現象。Digitoxin之穩定狀態血漿濃度似乎沒有改變。因此對於接受此種化學治療型式的患者，須監測digoxin的血中濃度。對此類患者可考慮以digitoxin代之。

體外克雷白氏肺炎桿菌(*K. pneumoniae*)感受性試驗顯示，cytarabine會對gentamicin的作用產生拮抗的效果。因此對正在接受cytarabine治療，並用gentamicin治療克雷白氏肺炎桿菌感染之患者，若迅速的治療反應未出現時，則需重新評估其抗菌療法。

在CYTOSAR治療期間，fluorocytosine的療效可能受抑制，因其吸收可能產生競爭性抑制作用。

懷孕與授乳

CYTOSAR會使某些種類動物產生畸胎。

因為細胞毒性藥物治療可能造成胎兒畸形，尤其是在懷孕頭三個月時使用者，所以對孕婦或在使用CYTOSAR時懷孕的婦女，必須告知藥物對胎兒潛在的危險，以及是否應該繼續懷孕。如果是在懷孕中期或末期開始治療，這些危險雖然仍然存在，但會降低許多。儘管在整個懷孕期間都接受治療的患者有產得正常嬰兒的報告，建議對於此類嬰兒仍應繼續追蹤觀察。

關於cytarabine是否會排泄至人類或動物乳汁中，目前尚無資料。因此宜考量此藥對母親的重要性，決定中止授乳或暫停CYTOSAR治療。

有32例在懷孕期間單獨使用CYTOSAR或與其他細胞毒性藥物合併治療的病例報告。其中18例嬰兒出生時未觀察到畸形。有兩例嬰兒畸形的報告，一例以四肢及聽覺器官異常為特徵，另一例則以上下肢異常為特徵。這兩例的化學治療都是在懷孕頭三個月內進行的。七例在新生兒期發生問題，例如：全部血球減少(pancytopenia)；紅血球、血球容積及血小板暫時性減少；電解質變化；暫時性嗜伊紅血球增多，還有一例IgM濃度升高及體溫過高，這可能是敗血症造成的。這七個嬰兒有六個是早產。全部血球減少的嬰兒在21天後死於敗血症。五例施行了治療性墮胎。一個胎兒有脾腫大，另一個胎兒絨毛膜組織中有一套半C組染色體(trisomy)。

對駕駛及機械操作能力之影響

無資料

副作用

預期的不良反應

因為cytarabine是一種細胞毒性藥物，其作用為骨髓抑制劑，預期的不良反應乃是此類藥物的共同反應，諸如貧血、白血球減少、血小板減少、巨母紅血球症、網狀血球減少、骨髓細胞群體產生質變。這些反應的嚴重性視採用的劑量和治療之藥物組合而定。

感染性併發症

CYTOSAR單獨使用或與其它免疫抑制劑合併使用可能會在身體任何部位產生病毒、細菌、黴菌、寄生性或寄腐性感染。這些感染可能相當輕微，也可能很嚴重，有時甚至會致死。

Cytarabine 症候群

“Cytarabine症候群”的特徵是發燒、肌肉痛、骨頭痛，偶而胸痛、斑丘疹、結膜炎和身體倦怠，通常發生於給藥後6-12小時。業已證實corticosteroid能治療並預防此種症候群。

如果認為症候群之諸症狀是可治療的，需考慮使用corticosteroid並繼續進行cytarabine治療。

較常見之不良反應：

食慾不振、噁心、嘔吐、腹瀉、口部及肛門潰瘍、肝功能障礙、發燒、皮疹、血栓靜脈炎。

快速靜脈注射較常發生噁心、嘔吐。

較少見之不良反應：

敗血症、注射部位蜂窩組織炎、皮膚及黏膜潰瘍、尿液滯留、腎功能障礙、神經炎、神經毒性、喉嚨痛、食道炎、胸痛、頭痛、蕁麻疹、肺炎、腹痛、色素沈著、黃疸、結膜炎(可能伴有皮疹)、眩暈、禿髮、過敏性反應(見警語及注意事項)、過敏性水腫、搔癢、呼吸急促。曾有一例過敏導致急性心肺停止的病例報告。

實驗性劑量

根據實驗性高劑量(2-3g/m²)療法投予CYTOSAR後，曾報告引起嚴重，甚至致死之中樞神經系統、胃腸和肺毒性(反應不同於標準治療計畫)。這些反應包括：可逆性角膜毒性及出血性結膜炎；大腦及小腦功能障礙，通常是可逆的，其中包括性格改變、嗜眠和昏迷；嚴重胃腸潰瘍，包括腸氣囊病(intestinal cystoid pneumatosis)導致腹膜炎；敗血症及肝腫瘍；肝傷害伴隨高膽紅素血症增加；小腸壞死及壞死性結腸炎；肺水腫。

極少嚴重皮膚疹導致脫皮之案例。完全禿髮。準備骨髓移植的患者使用實驗性高劑量cytarabine與cyclophosphamide治療後，曾有發生心肌梗變致死的案例，這種反應可能與治療之藥物組合有關。七十二名患者使用實驗性高劑量CYTOSAR治療復發性白血病後，有16人發生突發性呼吸衰竭症候群，並快速發展成肺水腫及放射線攝影可見的心臟擴大。此種症候群可能致死。二名成人型急性非淋巴球性白血患者，在接受高劑量cytarabine、daunorubicin和asparaginase鞏固治療後，產生末梢運動和感覺神經病變。

應仔細觀察使用高劑量CYTOSAR之患者是否發生神經病變，可能需要調整劑量，以免發生不可逆的神經變化。

十名以實驗性中劑量cytarabine (1g/m²)單獨使用或與其它化學治療藥物(meta-AMSA、daunorubicin、etoposide)併用進行治療的患者發生了瀰漫性間質性肺炎，其與cytarabine之間的因果關係不明。

高劑量CYTOSAR與許多其他藥物一起給藥後，曾有兩例可能與cytarabine有關之胰臟炎報告。

過量

CYTOSAR過量無解毒劑。中斷治療並治療造成的骨髓抑制之方法，包括有輸全血或血小板，需要時給予抗生素。

藥理性質

CYTOSAR (1-beta-D-arabinofuranosylcytosine)是一種合成的核苷酸，與正常的核苷如cytidine或deoxycytidine不同之處，在於以阿拉伯糖(arabinose)取代核糖及去氧核糖。

藥效學性質

細胞培養

細胞培養顯示，cytarabine對多種增生性哺乳動物細胞具有細胞毒性。它的活性有細胞週期階段特异性，主要是針對處於S期(即合成DNA期間)的細胞發生作用。再者，在某些情況下它會阻斷細胞從G₁期進入S期。雖然不完全明瞭其作用機制，但似乎cytarabine是透過抑制DNA聚合酶而發揮作用。曾有報告指出cytarabine會和DNA、RNA產生有限但顯著的結合作用(incorporation)。細胞培養顯示，cytarabine引發廣泛的染色體損傷，其中包括可染色分體(chromatids)斷裂及小鼠細胞腫瘤變性。

Deoxycytidine可防止或延遲cytarabine的細胞毒性作用，但不會消除其細胞毒性作用。Cytarabine曾在培養的細胞顯示其抗病毒活性，然而此發現尚未在有關帶狀疱疹及水痘的對照性臨床試驗中得到證實。

敏感性與細胞抗藥性

Cytarabine被deoxycytidine激酶及其他核苷酸激酶代謝成三磷酸核苷酸，其為一種有力的DNA聚合酶抑制劑；它被嘧啶-核苷-脫胺基酵素消除活性，轉化成沒有細胞毒性的尿嘧啶(uracil)衍生物。激酶和脫胺基酵素之間的濃度比似乎是決定細胞對cytarabine有敏感性或抗藥性的重要因素。

動物藥理學

在小鼠，cytarabine已被證實對增生率高的腫瘤比較有效。治療效果與治療之藥物組合有直接的關係，業已證實以很短的間隔重複給藥或持續輸注給藥，以確保藥物接觸到大量的S期腫瘤細胞時，治療效果最佳。當治療週期與時間夠長的休息期交替進行，容許患者能恢復到基線狀態，會得到最好的結果。

藥動學性質

CYTOSAR迅速被代謝，然而口服無效，因為只有20%的劑量可被胃腸道吸收。快速靜脈輸注具有放射性標記的cytarabine後，可見到雙相(biphasic)血漿排除曲線，起先是半衰期約10分鐘的分佈相，然後是半衰期約1~3小時的排除相。完成分佈後，血漿中超過80%的放射活性是來自1-B-D-arabinofuranosyluracil(ara-U)，這是一種沒有活性的代謝產物。在24小時之內約80%的放射性活性可出現在尿中，其中50%是以ara-U的形式排除。

藉連續靜脈輸注可達相當穩定之血漿濃度。由皮下或肌肉注射具有放射性標記的cytarabine後20~60分鐘，血漿中的放射活性可達到巔峰，但比由靜脈注射所達到的巔峰濃度低得多。一次靜脈注射給藥後，腦脊髓液中的cytarabine濃度比血漿濃度低；然而，有一名患者連續靜脈輸注二小時之後，其腦脊髓液中的cytarabine濃度等於穩定狀態血漿濃度的40%。椎管內投藥後，平均半衰期約為2小時，並遵循原來的型式代謝。然而因為腦脊髓液中的脫胺基酵素濃度低，因此很少轉化成ara-U。

免疫抑制作用

CYTOSAR可能消除人體的免疫反應，而只有少數毒性，甚至無毒性。業已證實CYTOSAR會抑制對破傷風毒素及大腸桿菌VI抗原的初級與續發性抗體反應，也會抑制細胞性(cell-mediated)免疫反應，例如對dinitrochlorobenzene的遲發型皮膚過敏。但另一方面，它對已經存在的遲發型過敏反應沒有任何影響。

用CYTOSAR加強治療五天後，即可觀察到免疫反應受抑制，其可由以下參數顯示出來：巨噬細胞進入皮膚窗，循環的抗體對初級抗原刺激的反應，以植物性血球凝集素(phytohaemagglutinin)刺激淋巴細胞變形增大。暫停治療數天後，即可迅速恢復正常。

臨床前的安全性資料

Cytarabine對實驗動物的毒性與它的活性一樣，受投藥之藥物組合影響的程度相當大。由一次腹膜內投藥後，DL₁₀超過6000 mg/m²，但每3小時重複投藥，分成8次注射後發現DL₁₀比較低，相當於750 mg/m²的總劑量。

同樣地，雖然以6小時為間隔注射12次的方式投予1920 mg/m²的總劑量會使小獵犬(米格魯)死亡(嚴重骨髓發育不全，伴隨肝腎損傷)，但以6小時為間隔分成8次注射的方式接受相同總劑量的狗即可存活下來，只有極輕微的毒性表徵，這些狗的主要變化是轉胺基酶濃度升高。在所有被研究的動物，主要的毒性包括骨髓抑制伴隨白血球減少。Cytarabine對大鼠有致畸性，會使大鼠和倉鼠的新生兒發生小腦發育異常。

藥劑學資料

配伍禁忌

Cytarabine溶液不能與各種藥物配伍，此種配伍禁忌與各種因子直接相關，例如藥品濃度、使用的稀釋劑、溶液pH值和溫度。

CYTOSAR®會與下列藥物產生物理性配伍禁忌：heparin、insulin、methotrexate、5-fluorouracil、nafacillin、oxacillin、penicillin G、methylprednisolone sodium succinate及維生素B群。

架儲期

- 未開封之包裝：60個月
- 調配好的溶液，其微生物學安定性室溫可維持6小時，冷藏可維持12小時。
- 若溶液不清澈，請勿使用。

儲存特別注意事項

見架儲期

容器材質與容量

第一類玻璃瓶。丁基橡膠瓶塞。

CYTOSAR 100 mg/5 ml：含有100公絲凍晶粉末之小瓶裝。

CYTOSAR 500 mg/10 ml：含有500公絲凍晶粉末之小瓶裝。

使用說明

見用法用量

版本：Italy LPD 20060714-2

製造廠：Actavis Italy S.p.A.

地址：Nerviano - Viale Pasteur 10, 20014, Milano, Italy

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：台北縣251淡水鎮中正東路二段177號



10001 0000 0000 0000 0000