

癌得星注射劑

Endoxan-Asta Injection

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第021304號

【成份】

每瓶含量	200mg	500mg	1000mg
Cyclophosphamide Monohydrate	213.8mg	534.5mg	1069mg
相當於Cyclophosphamide Anhydrous	200mg	500mg	1000mg

【適應症】

淋巴性白血病、散發性腫瘤、慢性淋巴白血病、骨髓性淋巴病、淋巴肉芽腫及各種網狀組織細胞增多症，防止腫瘤復發。

【禁忌症】

- 對cyclophosphamide過敏者
- 骨髓功能嚴重受損者（尤其是曾以cytotoxic agent治療或接受放射性治療的病人）
- 膀胱炎
- 尿道阻塞
- 感染症 (active infections)

【懷孕和授乳期】

以cyclophosphamide治療可能會造成基因異常。在懷孕第一期向醫師詢問鹽胎相關問題是必須的。懷孕第一期後，如果不能延遲治療且病人希望繼續懷孕，須事先知會病人較輕微但可能的畸胎作用。治療期間應避免懷孕，若仍然要懷孕應尋求生育諮詢。由於本品會進入於乳汁，因此治療期間不可哺乳。男性病人治療前應通知做精子保存。化學治療後，男、女避孕時間應依疾病的預後情況，和想要小孩的欲望強度而定。

【使用注意事項】

治療前，應排除尿道阻塞、膀胱炎、感染和電解質不平衡的情況。如同其他的細胞抑制劑 (cytostatics)，應小心使用於虛弱、年老患者或曾接受放射線治療者。免疫系統低下者，如糖尿病患者或慢性肝、腎損傷者，需要密切觀察。Endoxan治療期間，若發生出血性膀胱炎，應停止治療。治療期間應定期監測白血球數目：開始治療5-7天，之後每2天測量白血球數目，如果下降至3000/mm³，則每日監測是必須的。接受長期治療病人，每二個星期監測已足夠。如果骨髓抑制的跡象變得明顯，則建議檢查紅血球及血小板的數量，可用尿液沈降法檢測紅血球。

【對駕車及器械操作之影響】

由於Endoxan可能造成噁心、嘔吐，因而導致循環功能不全，醫師應依病人的情況，決定其是否可以開車或操作器械。

【與其他藥物交互作用】

當糖尿病藥物與Endoxan併服時，可能會加強血糖值的下降。假使以Endoxan與Allopurinol或hydrochlorothiazide併服時，可能會增加骨髓抑制的情形。若病人先或同時服用Phenobarbital, phenytoin, benzodiazepines或chloral hydrate可能會誘發肝臟酵素。因為cyclophosphamide具有免疫抑制的作用，對於任何種類疫苗的反應可能會降低；若施打活動性疫苗，則可能伴隨著感染。若同時併服骨骼肌鬆弛劑(如succinylcholine halogenide)，體內pseudocholinesterase值會偏低，可能造成延長性呼吸暫停。同時併服chloramphenicol會延長cyclophosphamide的半衰期，使代謝延遲。併用Anthracyclines和pentostatin，可能加強cyclophosphamide心毒性的作用，發生於接受放射線治療的心肌區域。併用indomethacin應非常小心，因為曾有急性水中毒的個案發生。一般而言，接受cyclophosphamide治療的病人應戒除酒精性飲料。由於葡萄柚含有會使活化cyclophosphamide及效果的物質受損，所以病人不可吃葡萄柚或喝葡萄柚汁。

【用法用量】

Endoxan僅可由有經驗的癌症專科醫師使用。使用劑量依個別病人不同，建議劑量如下：

- 維持性治療每日靜脈注射量—3-6mg/公斤體重(相當於120-240mg/m²體表面積)
- 間歇性治療—10-15mg/公斤體重(相當於400-600mg/m²體表面積)，然後間隔2-5天
- 大劑量間歇性治療—20-40mg/公斤體重(相當於800-1600mg/m²體表面積)或更高劑量(尤其是骨髓移植)然後間隔21-28天

【溶液的配製方式】

Endoxan vial	200mg	500mg	1g
Dry substance equivalent to Cyclophosphamide, anhydrous	213.8mg	534.5mg	1069.0mg
生理食鹽水	10ml	25mg	50ml

將溶劑加入含有Endoxan粉末的注射瓶內，劇烈搖晃後，藥物即可完全溶解。如果無法立即且完全溶解，可將溶液靜置數分鐘。此溶液適合經由靜脈投與，尤其是靜脈輸注。若用於短期靜脈輸注，將製備好的Endoxan溶液加入Ringer's solution, saline或是dextrose solution，總容量為500ml。輸注時間視容量而定，一般為30分鐘至2小時。

伴有骨髓抑制病人的建議劑量：

白血球數(ml)	血小板數(μl)	劑量
>4000	>100000	計劃劑量之100%
4000-2500	100000-50000	計劃劑量之50%
<2500	<50000	調整至正常數值或特殊決定為止

肝、腎功能不全病人的劑量調整：

嚴重肝、腎功能不全的病人需要降低劑量，血清膽紅素值為3.1-5mg/100ml者，降低25%的劑量；腎絲球過濾速率小於10ml/minute者，則降低50%的劑量。Cyclophosphamide是可被透析。治療時間和停藥間隔應視適應症、化學治療療程表、病人的身體狀況、實驗參數和血球數恢復情況而定。投與Uroprotector或Uromitexan時，應注意病人體內含水量。

【使用及調配指示】

Endoxan製備應根據安全防備手冊來調配細胞毒性劑。

【過量】

由於無專一性解毒劑，因此每次使用時須特別注意。cyclophosphamide可被透析，因此快速血液透析可用於自殺性或意外性過量或中毒，由含有未代謝的cyclophosphamide的透析物中，計算出其透析清除率為78ml/min(腎清除率正常值為5-11ml/min)，另一組數據為194ml/min。透析6小時後，於透析物中發現含有72%劑量的cyclophosphamide。如果過量，可能會產生骨髓抑制和白血球減少的現象，骨髓抑制的嚴重度和時間視過量的程度而定。因此，定期檢查及監測病人的白血球數是必需的。如果發展為嗜中性白血球減少症，須給予適當的抗生素做預防性感染治療。如果發展為血小板減少症，必要時置換血小板。為了避免任何尿毒現象，給予Uromitexan(mesna)預防膀胱炎是必須的。

註：如果cyclophosphamide溶液經由靜脈外不當注射，並無預期的細胞抑制組織傷害，因為cyclophosphamide尚未在肝臟中被活化。如果發生滲漏現象，應立即停止輸注，並在適當的位置以套管將滲出物呼出，再以食鹽水洗和固定末端。

【副作用】

接受Endoxan治療的病人，副作用的產生依劑量而定，在大多數的案例中是可逆的。

血液和骨髓

依投與的劑量不同，所產生骨髓抑制的程度也不同，包含白血球減少、血小板減少和貧血的症狀。白血球減少症可能有發燒及二次感染(有時威脅生命)的危險；血小板減少症可能有出血的危險，白血球和血小板通常會在治療的1-2個星期內達最低點，而在起始治療後的3-4個星期內恢復至正常值。貧血通常在好幾個治療程後才會出現。更嚴重的骨髓抑制情形通常發生於先前接受化學或放射線治療和腎損傷的病人。和其他骨髓抑制劑併用時，需要調整劑量。請參考細胞抑制劑調整劑量的相關表格。

胃腸道

胃腸道的副作用，如噁心、嘔吐是依劑量而定的反應，50%的病人為中度至重度的症狀。厭食、腹瀉、便秘、黏膜發炎、胃炎甚至潰瘍是較少見的。已有出血性結腸炎的個別案例發生。

腎臟和泌尿道

cyclophosphamide的代謝物排泄至尿液後，會引起泌尿道，尤其是膀胱的改變。以Endoxan治療最常見的併發症出血性膀胱炎、血尿，須立即停止治療。膀胱炎一開始是非細菌性的，而後細菌會繁殖，已有因出血性膀胱炎致死的個別案例。膀胱壁水腫、下尿道出血、間質性發炎及纖維變性膀胱壁硬化的可能性已被觀察到。腎損害通常是高劑量下造成的少數副作用。

註：以Uromitexan或大量補充水分可大大降低尿毒副作用的頻率和嚴重性。

生殖道

由於烷化基的作用，可能引起部分不可逆性精子生成困擾，而導致無精子或持續性精子過少。排卵失調也可能產生不可逆的過程，而導致停經或降低女性荷爾蒙分泌，通常很少發生。

肝臟

少數案例，由實驗室數值(SGOT, SGPT, gamma-GT, alkaline phosphatase and bilirubin)的升高，顯示有肝功能障礙。同組織骨髓移植的過程中，約有15-50%的病人在接受高劑量cyclophosphamide併用busulfan或全身性放射治療後，有靜脈閉塞性疾病(VOD)產生。相反地，VOD只在單獨接受高劑量cyclophosphamide且帶有成形不全性貧血的病人觀察到。此症候群通常於移植後1-3星期出現，並有體重突然增加、肝腫大、腹水和高膽紅質血症。也可能發展為肝性腦病變。已有肝功能障礙、以肝毒性藥物合併高劑量化學治療和以烷化基劑(尤其是busulfan)治療的病人易發展成VOD。

心肺系統

個別案例中，肺炎或間質性肺炎可能發展成間歇性肺部纖維化。由細胞抑制劑引起的續發性心肌病變、EKG改變及LVEF(如心肌梗塞)顯示為心律不整，尤其是投與高劑量cyclophosphamide(120-240mg/每公斤體重)。再者，有證據顯示心臟部分曾接受放射線治療或以anthracyclines和pentostatin輔助治療者，會加強心毒性作用。因此，需監測電解質並對已有心臟疾病者作特別警告。

續發性腫瘤

一般而言，以cyclophosphamide治療可產生續發性腫瘤的危險，且其前驅物為後遺症。尿道癌發展的危險性，如同骨髓發育不良之改變進展至急性白血血病增加。動物研究證明，適當投與Uromitexan可明顯降低罹患膀胱癌的危險。

其他不良反應

禿髮為常見的副作用，一般是可逆性的。手掌、指甲和腳掌的色素改變亦很常見。此外，亦可觀察到下列的副作用：

- SIADH(抗利尿激素不當分泌症候群, Schwartz-Bartter syndrome)伴隨低血鈉症和水份滯留
- 皮膚及黏膜發炎
- 過敏反應伴隨著發燒，甚至休克
- 暫時性視力模糊和暈眩
- 有些會造成急性胰臟炎
- 少數嚴重反應(<0.01%)，如Stevens Johnson Syndrome和毒性表皮壞死。

註：有些併發症，如血栓性栓塞、DIC(散佈性血管內凝集)、出血性尿毒症候群(HUS)，可由潛在性疾病誘導出，但在化學治療(包含cyclophosphamide)情況下，機率會增加。應適時投與止吐劑和注意口腔清潔。治療期間應監測白血球數目：開始治療時每5-7天觀察，若白血球數下降至3000/mm³以下，則改為二天一次，儘可能每天檢查。如果是長期治療，則每2個星期檢查即可。尿液沉降法則可用來檢查紅血球數目。

配伍禁忌

含苯甲醇的溶液會降低Cyclophosphamide的安定性。

【藥理學特性】

藥效學性質

Cyclophosphamide是由oxazaphosphorines基團衍生而出的細胞抑制劑，結構上和芥子氣相關。體外不活化，須經由肝臟內的微粒體酵素活化成4-hydroxycyclophosphamide，和aldophosphamide為立體異構物。其細胞毒性作用為鹼基性代謝物和DNA起交互作用而來，使DNA雙股產生錯誤的交叉連結及蛋白質結構改變。細胞循環中，經由G2期的通道是退化的，細胞毒性作用對於細胞週期階段不具特异性，但對細胞週期則有。和其他烷化基物一樣，尤其是構造相關的細胞抑制劑，如ifosfamide，交叉抗藥性不能被排除。

藥動學性質

Cyclophosphamide幾乎可完全由胃腸道吸收，單一靜脈注射Cyclophosphamide，24小時內可觀察到Cyclophosphamide和其代謝物血中濃度下降，並可持續至72小時。於體外不活化，體內才被活化。Cyclophosphamide在成人的平均血清半衰期為7小時，兒童則為4小時。Cyclophosphamide及其代謝物主要經由腎臟排泄。靜脈注射及口服後的血中濃度為生體相等性。

【儲存及安定性注意事項】

Endoxan儲存溫度不得高於25°C，添加溶劑調配後之溶液應於24小時內使用(儲存溫度不得高於8°C)。若超過包裝上的保存期限，則不可使用。運輸或儲存Endoxan注射瓶，溫度可能會造成主成分溶化，含有溶化的主成分與完整的物質可由視覺上分辨出：已溶化的cyclophosphamide是澄清或帶黃色的黏性液體(通常發現有連接相或小水滴)，不可使用已溶化之藥品。置於兒童拿不到的地方。

【包裝方式】

每瓶200mg、500mg、1g；100支以下小瓶裝。

製造廠：Baxter Oncology GmbH
廠址：(P) Kantstrasse 2, D-33790 Halle, Germany
(O) WeismullerstraBe 45, D-60314, Germany
藥商：禾利行股份有限公司
地址：台北市敦化北路311號