

# 癌德星錠 50 公絲

Endoxan® Sugar-coated tablets 50mg

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第 012601 號

## 【組成】

每瓶含有 cyclophosphamide monohydrate 53.5 mg

(相當於 50mg anhydrous cyclophosphamide)

賦形劑：Calcium carbonate, calcium monohydrogen phosphate, carmellose sodium, gelatine, glycerol, lactose, maize starch, magnesium stearate, macrogol, montan glycol wax, polysorbate, polyvidone, saccharose, silicone dioxide, talcum, titanium dioxide.

## 【適應症】

防治癌症。

## 【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)
- 懷孕及授乳期 (參見下面說明)

## 【懷孕和授乳期】

以 cyclophosphamide 治療會造成男性及女性基因類型 (genotype) 異常。在懷孕第一期向醫師諮詢墮胎相關問題是必要的。

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致畸胎作用。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  $3000/\text{mm}^3$ ，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 Endoxan 與 sulfonyl ureas 藥物併服時，可能會加強降血糖作用；若 Endoxan 與 Allopurinol 或 hydrochlorothiazide 併服時，可能會增加骨髓抑制的情形。若病人先前或同時服用 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；若施打活化性疫苗，則可能伴隨著疫苗引起之感染。若同時併服骨骼肌鬆弛劑(如 succinylcholine halogenide，體內 pseudocholinesterase 值會偏低，可能造成延長性窒息。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，易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 的物質受損並影響療效，所以病人不可吃葡萄柚或喝葡萄柚汁。

#### 【用法用量】

Endoxan 應由有經驗的腫瘤科醫師給與，劑量則依個人調整，除非有其他處方情形，否則應依下列建議劑量使用：以 1-4 錠/天(50-200mg) 持續性治療，如有必要，可多服幾顆。此建議劑量主要用於單一治療，若要併用其他相似毒性的細胞抑制劑，應降低劑量或延長停藥期間。

伴有骨髓抑制病人的建議劑量：

白血球數( $\mu$ l)	血小板數( $\mu$ l)	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 是可被透析的。

Endoxan 糖衣錠應於早上服用，服藥之同時或服藥後應飲用大量的流體。時時確保病人的膀胱淨空是很重要的。治療時間和停藥間隔視適應症、化學治療療程表、病人的身體狀況、實驗室參數和血球值恢復情況而定。

#### 【使用及調配指示】

Endoxan 製備應根據細胞毒性劑安全防備手冊來調配。

#### 【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治療任何自殺性或意外性過量或中毒，於含有未代謝之 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。

#### 【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

依給與的劑量不同，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為出血性膀胱炎及血尿，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，如同脊髓發育不良之改變進展至急性白血病增加。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

禿頭為常見的副作用，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。治療期間應監測血球數目:開始治療時每 5-7 天觀察，若白血球數下降至  $3000/\text{mm}^3$  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。尿液沈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 G<sub>2</sub> 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異性，但對細胞週期則有。和其他鹼基化物一樣，

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】**

8-1000 錠鋁箔盒裝。

製造廠：Manufactured by: Almirall Prodespharma S.L.

C/San Juan no. 9, 08560 Manlleu / Spain

For: Baxter Oncology GmbH

Daimlerstr. 40, 60314 Frankfurt, Germany

藥商：禾利行股份有限公司

台北市敦化北路 311 號