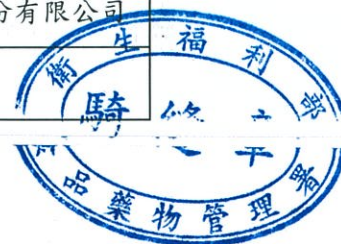


仿單標籤粘貼表

107.7.13

107.7.13

產品名稱	癌得星注射劑	申請廠商	百特醫療產品股份有限公司
衛生福利部食品藥物管理署給證號碼	衛署藥輸字第 021304 號		



癌得星注射劑

Endoxan Injection

本藥限由醫師使用

衛署藥輸字第 021304 號

除標示變更處，其他
請依原核定刊載。

藥商地址請依所轄衛生局核定內容刊載

【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)
- 懷孕及授乳期(參見下面說明)

【懷孕和授乳期】

- Cyclophosphamide 會通過胎盤障壁。Cyclophosphamide 治療會引起遺傳毒性效應，因此孕婦施打時可能會對胎兒造成傷害。
- 在第一孕期接受 Cyclophosphamide 治療的母親，曾有產下的孩子出現畸形之通報；然而，亦有在第一孕期暴露到此藥的女性產下沒有畸形的孩子之報告。
- 子宮內暴露於 Cyclophosphamide 之下可能造成流產、胎兒生長遲滯，以及新生兒出現胎兒毒性效應，包括白血球減少、貧血、全血球減少、重度骨髓發育不全及腸胃炎。
- 動物資料顯示，只要現存的卵母細胞/濾泡在其任一個成熟期曾暴露於 Cyclophosphamide，則在 Cyclophosphamide 停藥後懷孕失敗與畸胎的風險即可能持續偏高。
- 如果在懷孕期間使用 Cyclophosphamide，或者患者在服用此藥期間或治療後懷孕，應通知患者此藥對胎兒的潛在危害。
- Cyclophosphamide 會進入母乳中；由接受 Cyclophosphamide 治療之女性哺乳的孩童，曾通報發生嗜中性白血球

12 個月

【包裝方式】 每瓶 200mg、500mg、1g；100 支以下小瓶裝。



癌得星注射劑

市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

Endoxan Injection

本藥限由醫師使用

衛署藥輸字第 021304 號

除標示變更處，其他
請依原核定刊載。

藥商地址請依所轄衛生局核定內容刊載

【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)
- 懷孕及授乳期(參見下面說明)

【懷孕和授乳期】

- Cyclophosphamide 會通過胎盤障壁。Cyclophosphamide 治療會引起遺傳毒性效應，因此孕婦施打時可能會對胎兒造成傷害。
- 在第一孕期接受 Cyclophosphamide 治療的母親，曾有產下的孩子出現畸形之通報；然而，亦有在第一孕期暴露到此藥的女性產下沒有畸形的孩子之報告。
- 子宮內暴露於 Cyclophosphamide 之下可能造成流產、胎兒生長遲滯，以及新生兒出現胎兒毒性效應，包括白血球減少、貧血、全血球減少、重度骨髓發育不全及腸胃炎。
- 動物資料顯示，只要現存的卵母細胞/濾泡在其任一個成熟期曾暴露於 Cyclophosphamide，則在 Cyclophosphamide 停藥後懷孕失敗與畸胎的風險即可能持續偏高。
- 如果在懷孕期間使用 Cyclophosphamide，或者患者在服用此藥期間或治療後懷孕，應通知患者此藥對胎兒的潛在危害。
- Cyclophosphamide 會進入母乳中；由接受 Cyclophosphamide 治療之女性哺乳的孩童，曾通報發生嗜中性白血球減少、血小板減少、血紅素偏低及腹瀉。女性在 Cyclophosphamide 治療期間不得哺乳。

【使用注意事項】

若 Cyclophosphamide 並非用於治療危及性命之病症，則此處與其他章節描述的 Cyclophosphamide 毒性及其後遺症的風險因子可構成禁忌症；在此種情況下，必須個別評估風險與預期效益。

【警語】

骨髓抑制、免疫抑制、感染

- Cyclophosphamide 治療可能造成骨髓抑制及顯著抑制免疫反應。
- Cyclophosphamide 誘發之骨髓抑制可造成白血球減少、嗜中性白血球減少、血小板減少(與出血事件風險較高有關)及貧血。

- 重度免疫抑制曾導致嚴重 (有時致命) 的感染，包括肺炎以及其他細菌、真菌、病毒、原蟲與寄生蟲感染，亦曾通報發生敗血症及敗血性休克。
- 潛伏性感染可再度被活化；曾通報發生各種細菌、真菌、病毒、原蟲與寄生蟲感染再活化。
- 部分嗜中性白血球減少案例在主治醫師斟酌下可接受抗生素預防治療。
- 若發生嗜中性粒白血球減少性發燒，則必須施用抗生素及/或抗黴菌劑。
- 應對骨髓功能重度受損的患者與重度免疫抑制的患者審慎使用 Cyclophosphamide (若有使用)。
- 除非有必要，否則不應對白血球計數低於 2500 顆/微升 (顆/mm³) 及/或血小板計數低於 50,000 顆/微升 (顆/mm³) 的患者施用 Cyclophosphamide。
- 對於有或發生嚴重感染的患者，不可使用 Cyclophosphamide 治療，或者應中斷治療或降低劑量。
- 原則上，Cyclophosphamide 劑量增加可能使周邊血球及血小板計數降幅增加，並使復原所需時間延長。
- 白血球計數及血小板計數通常會在治療的第 1 及第 2 週降至最低點。骨髓復原相對快速，至於周邊血球計數值通常在約 20 天後恢復正常。
- 針對先行以化療及/或放射線療法治療及/或同時接受上述療法的患者，特別必須預期重度骨髓抑制。
- 治療期間必須對所有患者密切進行血液學監測。
 - 必須在每次給藥前與治療期間定期取得檢測白血球計數 (治療開始時間隔 5 至 7 天一次，若計數低於 3000 顆/微升 (顆/mm³) 時則每 2 天一次)。
 - 應在每次給藥前與給藥後的適當間隔檢測血小板計數及血紅素數值。

泌尿道及腎毒性

- Cyclophosphamide 療法曾通報出現出血性膀胱炎、腎盂炎、輸尿管炎及血尿，可能發生膀胱潰瘍/壞死、纖維化/攣縮及續發性癌症；曾通報有致死結果的尿毒性案例。
- 尿毒性可能必須強制中斷治療。
- 可能因為纖維化、出血或續發性惡性腫瘤必須施行囊腫切除術。
- 短期及長期使用 Cyclophosphamide 可發生尿毒性；曾通報施打單劑 Cyclophosphamide 後發生出血性膀胱炎。
- 過去或共同接受放射線或 Busulfan 治療，可能增加 Cyclophosphamide 誘發之出血性膀胱炎的風險。
- 一般而言，膀胱炎初期為非細菌性，之後可能出現續發性細菌移生。
- 使用 Mesna 適當治療及/或大量補充水分增強利尿作用可明顯降低膀胱毒性的發生率及嚴重度，務必定期確認患者的膀胱是否排空。
- 應定期檢查尿沉渣是否出現紅血球及其他尿/腎毒性的跡象。
- 血尿通常會在 Cyclophosphamide 治療停止後幾天緩解，但可能持續。
- 發生重度出血性膀胱炎時，通常需要中斷 Cyclophosphamide 治療。
- 在開始治療前，務必排除或矯正任何泌尿道阻塞 (請參閱「禁忌症」一節)。
- 應對活動性泌尿道感染患者審慎使用 Cyclophosphamide (若有使用)。
- 亦曾指出 Cyclophosphamide 與腎毒性有關，包括腎小管壞死。
- 曾通報施用 Cyclophosphamide 與全身總水分含量升高、急性水中毒及類似 SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, 抗利尿素分泌異常症) 症候群相關之低血鈉症有所關聯，已通報致死結果。

心毒性以及用於治療心臟病患者

- 曾通報 Cyclophosphamide 治療時發生心肌炎與心肌心包膜炎 (可能併發重大心包膜積水及心包填塞)，而且曾導致重度、有時致命的鬱血性心衰竭。
- 組織病理學檢查首先顯示為出血性心肌炎，出血性心肌炎及心肌壞死後曾續發心包膜積血。
- 在低於 20 mg/kg 之單劑 Cyclophosphamide 下曾通報發生急性心毒性。
- 有和無其他心毒性跡象的患者在接受含 Cyclophosphamide 的治療療程後，均曾通報發生上心室心律不整 (含心房震顫及撲動) 以及心室心律不整 (含與心室心律不整相關之重度 QT 延長)。
- 某些情況可能使 Cyclophosphamide 的心毒性風險增加，例如施用高劑量 Cyclophosphamide 後、用於高齡患者，以及用於先前心臟區域曾接受放射線治療及/或先前或共同以其他具心毒性之藥劑治療的患者時；請參閱「與其他藥品的交互作用及其他形式的交互作用」一節。

- 用於具有心毒性風險因子的患者及具有既存心臟病的患者時必須特別謹慎。

肺毒性

- 曾通報在 Cyclophosphamide 治療期間與治療後發生肺炎及肺纖維化，亦曾通報發生肺靜脈阻塞性疾病與其他形式的肺毒性。
- 曾通報導致呼吸衰竭的肺毒性。
- 儘管 Cyclophosphamide 相關肺毒性的發生率低，但受影響患者的預後不佳。
- 晚發型肺炎 (開始 Cyclophosphamide 治療後 6 個月以上) 顯然與死亡率特別高有關；肺炎甚至可能在 Cyclophosphamide 治療後數年才發生。
- 曾通報施打單劑 Cyclophosphamide 後出現起急性肺毒性。

續發性惡性腫瘤

- 如同所有細胞毒性治療，Cyclophosphamide 治療具有引起續發性腫瘤及其癌前病變的風險。
- 在某些案例中，續發性惡性腫瘤曾於 Cyclophosphamide 治療中斷數年後發生；亦曾通報在子宮內暴露後發生惡性腫瘤。
- 泌尿道癌症的風險以及骨髓增生不良變異 (部分惡化為急性白血病) 的風險有所升高；其他使用 Cyclophosphamide 或含 Cyclophosphamide 之療程後通報的惡性腫瘤包括淋巴瘤、甲狀腺癌及肉瘤。
- 預防出血性膀胱炎可顯著降低膀胱癌的風險。

靜脈阻塞性肝臟疾病

- 曾通報接受 Cyclophosphamide 治療的患者發生含致死結果的靜脈阻塞性肝臟疾病 (Veno-occlusive liver disease, VOLD)。
- 一種針對骨髓移植準備、併用 Cyclophosphamide 與全身放射線照射、Busulfan 或其他藥物的細胞減量 (cytoreductive) 療程，已確定為 VOLD 之主要發生風險因子 (請參閱「與其他藥品的交互作用及其他形式的交互作用」一節)；在細胞減量治療後，臨床症狀通常會在移植後 1 至 2 週出現，典型症狀是體重驟增、引起疼痛的肝臟腫大、腹水及高膽紅素血症/黃疸。
- 然而，在長期接受低劑量之免疫抑制劑量 Cyclophosphamide 治療的患者中，亦曾通報逐漸發展出 VOLD。
- VOLD 可能發展出肝腎症候群及多重器官衰竭等併發症。
- 可能使接受高劑量細胞減量治療的患者發生 VOLD 的風險因子包括：
 - 既存的肝功能失調，
 - 先前曾接受腹部放射線治療
 - 體能分數低

遺傳毒性

- Cyclophosphamide 對體細胞與男性及女性的生殖細胞皆具有遺傳毒性及致突變性；因此，接受 Cyclophosphamide 治療期間女性不應懷孕，男性亦不應使人受孕。
 - 男性在治療結束後持續多達 6 個月不應使人受孕。
 - 動物資料顯示，濾泡發育期間卵母細胞受暴露可能造成著床率與存活懷孕率降低，且畸胎的風險升高；若欲在中斷 Cyclophosphamide 治療後受精或懷孕，則應考慮此種效應。人類濾泡發育的確切持續時間未知，但可能長於 12 個月。
 - 有性生活的女性及男性這段期間應採用有效的避孕方法。
- 亦請參閱「懷孕及哺乳」一節。

對生育能力的影響

- Cyclophosphamide 會干擾卵子生成與精子生成，對兩性皆可能造成不孕。
- 不孕的發生顯然與 Cyclophosphamide 劑量、治療持續時間及治療時的性腺功能狀態有關。
- 部分患者的 Cyclophosphamide 誘發性不孕可能不可逆轉。

女性患者

- 接受 Cyclophosphamide 治療的女性當中，有顯著比例發生與雌性素分泌減少及促性腺激素分泌增加相關之暫時性或永久性的無月經。
- 特別是年長女性，無月經可能為永久性。

- 亦曾通報與 Cyclophosphamide 治療相關的月經過少。
- 在前青春期接受 Cyclophosphamide 治療的少女，一般均正常發育出第二性徵與規律的月經。
- 在前青春期接受 Cyclophosphamide 治療的少女後來皆懷孕。
- 接受 Cyclophosphamide 治療且完成治療後保有卵巢功能的少女，早發性停經 (40 歲前月經停止) 的發生風險較高。

男性患者

- 接受 Cyclophosphamide 治療的男性可能發生精子減少或無精子症，通常與促性腺激素分泌增加但睪固酮分泌正常有關。
- 這些患者的性能力及性慾通常並未減退。
- 在前青春期接受 Cyclophosphamide 治療的少男可能正常發育出第二性徵，但可能發生精子減少或無精子症。
- 可能發生某種程度的睪丸萎縮。
- 部分患者的 Cyclophosphamide 誘發性無精子症可逆轉，但此可逆性可能在停止治療數年後都不會發生。
- Cyclophosphamide 造成其暫時不孕的男性後來皆生育子女。

過敏反應、與其他烷化劑間之交叉敏感性

- 曾通報與 Cyclophosphamide 相關之過敏反應 (含引起致死結果者)。
- 曾通報可能與其他烷化劑間產生交叉敏感性。

傷口癒合能力受損

- Cyclophosphamide 可能干擾正常的傷口癒合。

【注意事項】

掉髮

- 曾通報發生掉髮，而且可能隨著劑量增加更常發生。
- 掉髮可能惡化為禿頭。
- 可預期頭髮在使用本藥治療後或甚至在持續以本藥治療期間長回，但髮質或色澤可能有所差異。

噁心及嘔吐

- 施用 Cyclophosphamide 可能引起噁心及嘔吐。
- 針對使用止吐劑預防與緩解噁心及嘔吐，應考量現行指引。
- 飲酒可能增加 Cyclophosphamide 誘發之噁心及嘔吐。

口腔炎

- 施用 Cyclophosphamide 可能引起口腔炎 (口腔黏膜炎)。
- 應考量現行的口腔炎預防與緩解措施指引。

靜脈旁施用

- Cyclophosphamide 活化後會產生細胞抑制 (cytostatic) 作用，此作用主要在肝臟中發生；因此，不慎施用於靜脈旁導致組織損傷的風險低。
- 若不慎將 Cyclophosphamide 施打於靜脈旁，應立即停止輸液，應將血管外的 Cyclophosphamide 溶液吸出且將套管留在原位，並採取其他適當處置措施。

用於治療腎功能不全患者時

- 用於治療腎功能不全患者，特別是重度腎功能不全患者時，腎排泄減少可能造成 Cyclophosphamide 及其代謝物的血漿濃度升高。此情況可能導致毒性增加，針對此群患者決定劑量時應考慮此點。
- 儘管 Cyclophosphamide 及其代謝物可透析，但視所使用之透析系統而定，清除率可能有所差異；用於治療必須接受透析的患者時，應考慮在 Cyclophosphamide 施用與透析之間採用一致的間隔。

用於治療肝功能不全患者時

- 重度肝功能不全可能造成 Cyclophosphamide 活化減少，進而可能改變 Cyclophosphamide 的治療效果，因此選擇劑量與判斷所選擇劑量的反應時應考慮此點。

年長者

- 用於治療年長患者時，由於此族群發生肝臟、腎臟、心臟或其他器官功能減退以及共存疾病或併用其他藥物治療

的頻率較高，因此應監測毒性並視需要調整劑量。

用於治療腎上腺切除患者時

- 腎上腺功能不全的患者暴露於細胞抑制劑 (含 Cyclophosphamide) 造成的毒性引起之壓力時，可能必須增加類皮質素替代藥物的劑量。

【對駕車及器械操作之影響】

接受 Cyclophosphamide 治療的患者可能發生不良反應 (包括暈眩、視力模糊、視覺障礙)，其可能影響駕駛或使用機器的能力，應依個案情況決定是否可駕駛或操作機器。

【與其他藥物交互作用】

必須依個案狀況謹慎評估預期效益及風險，才可計畫併用或依序施用其他可能增加毒性效應 (經由藥效學或藥物動力學交互作用產生) 之可能性或嚴重度的藥物或治療；必須密切監測接受此等併用的患者是否出現毒性徵候，以便及時介入處置。對於接受 Cyclophosphamide 及會減少其活化作用之藥物治療的患者，應監測治療效果是否減弱，並視需要調整劑量。

影響 Cyclophosphamide 及其代謝物之藥物動力學的交互作用

- Cyclophosphamide 的活化作用減弱可能改變 Cyclophosphamide 治療的有效性。會延緩 Cyclophosphamide 活化作用的藥物包括：

- Aprepitant
- Bupropion
- Busulfan：在接受高劑量 Busulfan 後 24 小時內接受高劑量 Cyclophosphamide 的患者當中，曾通報其 Cyclophosphamide 清除率降低且半衰期延長。
- Ciprofloxacin：在 Cyclophosphamide 治療 (用於骨髓移植前的調理) 前給予 Ciprofloxacin，曾通報造成潛在疾病復發。
- Chloramphenicol
- Fluconazole
- Itraconazole
- Prasugrel
- Sulfonamide 類藥物
- Thiotepa：在高劑量化療療程中，當施打 Cyclophosphamide 前的 1 小時給予 Thiotepa 時，曾通報 Thiotepa 強烈抑制 Cyclophosphamide 的生物活化作用。

- 搭配下列藥物可能發生細胞毒性代謝物的濃度升高：

- Allopurinol
- Chloral hydrate
- Cimetidine
- Disulfiram
- Glycerinaldehyde
- 人類肝臟及肝外微粒酵素 (例如細胞色素 P450 酵素) 誘導劑：如果先前或共同使用已知會誘導肝臟及肝外微粒酵素活性增加的藥物 (例如 Rifampin、Phenobarbital、Carbamazepine、phenytoin、聖約翰草及皮質類固醇) 治療，則必須考慮誘發此類酵素的可能性。
- 蛋白酶抑制劑：併用蛋白酶抑制劑可能造成細胞毒性代謝物的濃度升高。曾發現接受 Cyclophosphamide Doxorubicin 及 Etoposide (CDE) 治療之患者採用以蛋白酶抑制劑為主的療程時，其感染與嗜中性白血球減少的發生率高於採用以 NNRTI 為主的療程者。

- Ondansetron

曾有數項報告指出，Ondansetron 與高劑量 Cyclophosphamide 間的藥物動力學交互作用導致 Cyclophosphamide 的 AUC 減少。

影響 Cyclophosphamide 使用的藥物動力學交互作用及未知機轉交互作用

併用或依序使用 Cyclophosphamide 與其他具有類似毒性的藥物，可能引起合併 (增加的) 毒性效應。

● Cyclophosphamide 與下列範例的合併效應可能造成血液毒性及/或免疫抑制增加：

- ACE 抑制劑：ACE 抑制劑可造成白血球減少。
- Natalizumab
- Paclitaxel：輸注 Paclitaxel 後施用 Cyclophosphamide 曾通報血液毒性增加。
- Thiazide 利尿劑
- Zidovudine

● Cyclophosphamide 與下列範例的合併效應可能造成心毒性增加：

- Anthracycline 類藥物
- Cytarabine
- Pentostatin
- 心臟區域放射線治療
- Trastuzumab

● Cyclophosphamide 與下列範例的合併效應可能造成肺毒性增加：

- Amiodarone
- G-CSF、GM-CSF (顆粒性白血球群落刺激因子、顆粒性白血球巨嗜細胞群落刺激因子)：報告顯示，接受內含 Cyclophosphamide 與 G-CSF 或 GM-CSF 之細胞毒性化療的患者，其肺毒性風險升高。

● Cyclophosphamide 與下列範例的合併效應可能造成腎毒性增加：

- Amphotericin B
- Indomethacin：併用 Indomethacin 曾通報發生急性水中毒。

● 其他毒性增加

- Azathioprine：肝毒性風險增加 (肝臟壞死)
- Busulfan：曾通報肝靜脈阻塞性疾病與黏膜炎發生率增加。
- 蛋白酶抑制劑：黏膜炎發生率增加。

影響藥物動力學及/或其他藥物之作用的交互作用

● Bupropion

Cyclophosphamide 經由 CYP2B6 代謝，因此可能抑制 Bupropion 代謝。

● Coumarin 類藥物

患者接受 Warfarin 與 Cyclophosphamide 時，曾通報 Warfarin 作用增加與減少的情況均有之。

● Cyclosporine

曾觀察到接受 Cyclophosphamide 併用 Cyclosporine 治療的患者，其 Cyclosporine 血清濃度低於僅接受 Cyclosporine 治療的患者，此種交互作用可能造成移植抗宿主疾病 (graft-versus-host disease) 的發生率增加。

● 去極化肌肉鬆弛劑

Cyclophosphamide 治療會造成顯著的持久性膽鹼酯酶活性抑制，因此併用去極化肌肉鬆弛劑 (例如 Succinylcholine) 可能造成長時間呼吸中止；若患者在全身麻醉前 10 天內曾接受 Cyclophosphamide 治療應知會麻醉科醫師。

● Digoxin、 β -acetyldigoxin

曾通報細胞毒性治療會減少 Digoxin 及 β -acetyldigoxin 錠劑的小腸吸收。

● 疫苗

可預期 Cyclophosphamide 的免疫抑制作用會減弱對疫苗產生的反應，因此使用活毒疫苗 (live vaccine) 可能導致疫苗誘發性感染。

● Verapamil

曾通報細胞毒性治療會減少口服 Verapamil 的小腸吸收。

其他交互作用

● 酒精

曾觀察到患有腫瘤的動物在飲用乙醇 (酒精) 且併用口服低劑量 Cyclophosphamide 藥物期間，其抗腫瘤活性降低。

對部分患者而言，飲酒可能增加 Cyclophosphamide 誘發之噁心及嘔吐。

- Etanercept

用於治療韋格納肉芽腫 (Wegener's granulomatosis) 患者時，在標準治療 (含 Cyclophosphamide) 添加 Etanercept 與非皮膚實體惡性腫瘤的發生率較高有關。

- Metronidazole

曾通報一名接受 Cyclophosphamide 與 Metronidazole 的患者發生急性腦病變，目前因果關係尚不清楚。在一項動物試驗中，併用 Cyclophosphamide 和 Metronidazole 與 Cyclophosphamide 毒性增加有關。

- Tamoxifen

併用 Tamoxifen 與化療可能使血栓栓塞併發症的風險升高。

【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	200	500	1
Dry substance	213.8mg	534.5mg	1069.0mg
	200	500	1
生理食鹽水	10ml	25ml	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】

- 過量用藥的嚴重後果包括劑量依賴型毒性表徵，例如骨髓抑制、尿毒性、心毒性 (含心衰竭)、靜脈阻塞性肝臟疾病及口腔炎。
- 應密切監測接受過量藥物的患者是否有發生毒性的狀況，特別是血液毒性。
- Cyclophosphamide 尚無已知的解毒劑。
- Cyclophosphamide 及其代謝物可透析；因此，治療任何自殺性或意外用藥過量或者中毒的情況時，應使用快速血液透析。

- 過量用藥應配合支持措施進行處置，包括在同時發生感染、骨髓抑制，或者其他毒性時使用適當的先進治療。
- 以 Mesna 進行膀胱炎預防治療，可能有助於預防或限制 Cyclophosphamide 過量造成的尿毒性效應。

【不良反應】

臨床試驗中的不良反應

本文件中的 Cyclophosphamide 不良反應清單係以上市後資料為依據 (請參閱下文)。

上市後不良反應

下列不良反應在上市後監測時通報，依照 MedDRA 器官系統分類 (SOC) 列出，並在可行時依照常用術語按嚴重度列出。

感染與侵染：

曾有研究指出下列表徵與 Cyclophosphamide 引起之骨髓抑制與免疫抑制有關：肺炎 (含致死結果)、其他細菌、真菌、原蟲與寄生蟲感染的風險及嚴重度增加；潛伏性感染再活化，含病毒性肝炎、結核病、JC 病毒伴隨進行性多發性腦白質病變 (含致死結果)、傑氏肺囊蟲 (*Pneumocystis jiroveci*)、帶狀疱疹、擬圓蟲屬 (*Strongyloides*)、敗血症及敗血性休克 (含致死結果)。

良性與惡性腫瘤 (含囊腫與息肉)：急性白血病 (急性骨髓性白血病、急性前骨髓性白血病)、骨髓增生不良症候群、淋巴瘤 (非何杰金氏淋巴瘤)、肉瘤、腎細胞癌、腎盂癌、膀胱癌、輸尿管癌、甲狀腺癌、治療相關續發性惡性腫瘤、對子代的致癌作用。此外，曾通報發生潛在惡性腫瘤惡化 (含致死結果)。

血液及淋巴系統疾患：骨髓抑制，表徵為骨髓衰竭、全血球減少、嗜中性白血球減少、無顆粒性白血球症、顆粒性白血球減少、血小板減少 (併發出血)、白血球減少、貧血；發熱性嗜中性白血球減少、淋巴球減少、瀰漫性血管內凝血、溶血性尿毒症候群 (併發血栓性微血管病變)、血紅素降低。

免疫系統疾患：免疫抑制、過敏性休克、過敏性/類過敏反應 (含致死結果)、過敏反應。

內分泌疾患：水中毒、抗利尿激素不當分泌症候群。

代謝與營養疾患：腫瘤溶解症候群、低血鈉症、體液滯留、厭食症、血糖升高、血糖降低。

精神疾患：意識模糊狀態。

神經系統疾患：曾通報發生腦病變、抽搐、暈眩、神經毒性，表徵為可逆性後腦部白質病變症候群、骨髓病變、周邊神經病變、多發性神經病變、神經痛、感覺不良、感覺遲鈍、感覺異常、顫抖、味覺障礙、味覺減退、嗅覺倒錯。

眼睛疾患：視覺障礙、視力模糊、結膜炎、流淚增加。

耳與迷路疾患：耳聾、聽力受損、耳鳴。

心臟疾患：心跳停止、心室顫動、心室心搏過速、心源性休克、心包膜積水 (逐漸惡化為心包填塞)、心肌出血、心肌梗塞、鬱血性心衰竭、心衰竭 (含致死結果)、左心室衰竭、左心室功能不全、心肌病變、心肌炎、心包膜炎、心臟炎、心房顫動、心室上心律不整、心室心律不整、心搏過緩、心搏過速、心悸、心電圖 QT 延長、射出分率降低。

血管疾患：肺栓塞、靜脈血栓、血管炎、周邊缺血、高血壓、低血壓、潮紅、熱潮紅、血壓降低。

呼吸、胸腔及縱膈疾患：肺靜脈阻塞性疾病、急性呼吸窘迫症候群、表徵為肺纖維化的間質性肺病、呼吸衰竭 (含致死結果)、阻塞性細支氣管炎、器質性肺炎、過敏性肺炎、肺炎、呼吸窘迫、肺高壓、肺水腫、胸水、支氣管痙攣、呼吸困難、缺氧、咳嗽、鼻塞、鼻部不適、口咽疼痛、流鼻涕、打噴嚏。

胃腸道疾患：出血性小腸結腸炎、胃腸出血、急性胰臟炎、結腸炎、腸炎、盲腸炎、黏膜潰瘍、口腔炎、腹瀉、嘔吐、便秘、噁心、腹痛、腹部不適、腮腺發炎。

肝膽疾患：靜脈阻塞性肝臟疾病、膽汁鬱積性肝炎、細胞溶解性肝炎、肝炎、膽汁鬱積；肝毒性併發肝衰竭、肝性腦病變、腹水、肝臟腫大、黃疸、血中膽紅素增加、肝功能異常、肝臟酵素增加 (天門冬胺酸轉胺酶增加、丙胺酸轉胺酶增加、血中鹼性磷酸酶增加、伽瑪麩胺醯轉化酶增加)。

皮膚及皮下組織疾患：毒性表皮壞死溶解症、Stevens-Johnson 症候群、多形性紅斑、肢端紅腫症候群、放射線回憶性皮膚炎、毒性皮膚疹、蕁麻疹、皮膚炎、皮疹、水皰、搔癢症、紅斑、皮膚變色、指甲變色、指甲疾病、掉髮、臉部腫脹、多汗症。

肌肉骨骼和結締組織疾患：

橫紋肌溶解、硬皮症、肌肉痙攣、肌肉痛、關節痛。

腎臟及泌尿道疾患：腎衰竭、腎小管壞死、腎小管疾病、腎功能不全、毒性腎病變、出血性膀胱炎、出血性輸尿管炎、膀胱壞死、潰瘍性膀胱炎、膀胱纖維化、膀胱攣縮、腎性尿崩症、膀胱炎、非典型膀胱上皮細胞、血中肌酸酐增加、血中尿素氮增加。

懷孕、產褥期和周產期的狀況：早產。

生殖系統及乳房疾患：不孕症、卵巢衰竭、卵巢疾病、無月經、月經過少、睪丸萎縮、無精子症、精子減少、血中雌性素減少、血中促性腺激素增加。

先天性、家族性及遺傳疾患：子宮內死亡、胎兒畸形、胎兒生長遲滯、胎兒毒性(含骨髓抑制、腸胃炎)。

一般疾患及施用部位病症：多重器官衰竭、全身體能衰退、類流感、注射/輸注部位反應(血栓、壞死、靜脈炎、發炎、疼痛、腫脹、紅斑)、發熱、水腫、胸痛、黏膜發炎、無力、疼痛、發冷、倦怠、不適、頭痛。

調查研究：血中乳酸脫氫酶增加、C 反應蛋白增加。

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】 每瓶 200mg、500mg、1g；100 支以下小瓶裝。



【賦形劑】

無

製造廠: Baxter Oncology GmbH

電話:(02) 2378-5000

廠址: Kantstrasse 2, D-33790 Halle Germany

藥商: 百特醫療產品股份有限公司

地址: 台北市敦化南路二段 216 號 15 樓