

“愛斯達”好克癌 注射劑

500 公絲、1 公克、2 公克

Holoxan[®] 500mg、1g、2g

97. 2. 22

成份：

每小瓶含 ifosfamide 500mg、1g、2g 乾粉，可配製成注射溶液。

適應症：

支氣管癌、睪丸癌、軟組織肉瘤（平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟骨肉瘤）、骨肉瘤、乳癌、子宮內膜癌、腎上腺癌及惡性淋巴瘤之緩解。

禁忌症：

- 已知對 ifosfamide 過敏者
- 骨髓功能被嚴重的抑制(特別是患者曾接受 cytotoxic agent 或放射線治療者)
- 感染性疾病患者
- 腎功能受損或尿道阻塞
- 膀胱炎
- 懷孕
- 授乳

警告：

開始治療前，需先排除尿道阻塞、膀胱炎、各種感染症和校正不平衡之電解質。一般而言，Holoxan 如同其他 cytostatics，應謹慎用於虛弱或老年人和曾接受放射線治療的患者。免疫系統較弱之患者，如糖尿病、慢性肝腎功能受損者，也需要特別的照顧。如病人出現腦轉移、腦部症狀和(或)腎功能惡化之現象，則必須接受持續密切的觀察。

懷孕及授乳期之使用

基於生存的前題，懷孕第一期是否要進行流產之醫療上考量是絕對需要的。懷孕第一期後，如治療不能延後，且病人又希望持續懷孕，在告知病人有導致畸胎的可能性之後，才可進行化學治療。Holoxan 治療期間不得授乳。

避孕措施

Ifosfamide 可能會引起先天之異常。治療期間並不建議受孕。男性在接受 Holoxan 治療之前，可以先貯存精子。女性不應在治療期間懷孕。如果在治療期間懷孕，應尋求遺傳學上之諮詢。化學治療結束後的避孕期，要依初次發病的預後和患者想要小孩的程度而定，但遺傳之諮詢應被列入考慮。

副作用：

使用 Holoxan 治療之患者可能會有下列之副作用：

骨髓抑制

依劑量而發生不同程度之骨髓抑制作用(白血球、血小板減少症和貧血)。白血球減少會引起危及生命之感染的危險，而血小板減少症會引起出血之危險。因此要謹慎考慮用藥安全。一般在治療後一至二星期，白血球與血小板數目會降至最低，而在三至四星期間會復原。貧血經常發生在數次的治療週期後。併用其他骨髓抑制劑可能需要調整劑量。單一高劑量治療引起白血球減少之頻率會高於依比例調整劑量之治療。接受化學和(或)放射線治療及腎功能不良的患者，發生嚴重之骨髓抑制的機會更為顯著。ifosfamide 如同其他的 cytostatics，在每次化學治療週期前和週期間均需考慮血球數目，依血球圖(blood picture)而採適合的劑量調整。

發生骨髓抑制時，其劑量調整如下：

白血球數目	血小板數目	
> 4000	> 100,000	計劃劑量之 100%
4000 - 2500	100,000 - 50,000	計劃劑量之 50%
< 2500	< 50,000	停止給藥直到正常為止或依醫師決定

尿毒性和腎毒性

使用 ifosfamide 常發生與劑量有關之出血性膀胱炎(輕度到重度)。

說明

劑量之調整、攝取充足的水份、保持體液平衡，特別是併用 mesna 治療，能夠顯著的降低出血性膀胱炎的嚴重性及發生頻率。

腎小球功能障礙，隨血清肌酸酐之增加而發生，肌酸酐清除率降低與蛋白尿會經常發生，血胺酸過多之腎小管功能障礙、磷酸鹽尿、酸中毒或蛋白尿發生頻率更高。嚴重的腎病較為罕見。發生腎小球功能異常之危險因素，可能是服用高劑量的藥物和額外的接受含鉍藥物的治療。腎小管功能異常之原因可能是腎切除、額外的接受含鉍的藥物或併用放射線治療腹部的腎或經切除後餘留的腎。要謹慎服用具潛在腎毒性之藥物如 aminoglycosides, acyclovir 或 amphotericin B。這些藥物對腎小管不具潛在之毒性，但可能導致腎小球功能之惡化。有一些較罕見的例子，具慢性腎小管疾病之患者可能會出現 Fanconi's syndrome，而造成佝僂病或成人之軟骨病。其造成原因是藥物的高劑量累積結果及孩童年紀太小(特別是三歲以下)。故開始治療前、間及治療後，必須評估與確定腎小管與腎小球之功能。在長期的 ifosfamide 治療期間，給予足夠的利尿劑和規律的控制腎功能是有必要的，此特別指孩童。如果開始治療時即有腎病，再連續以 ifosfamide 治療可能會發生不可逆的腎疾病。因此謹慎的評估使用本藥的利弊是必須的。

要特別注意腎切除、腎功能不全和服用具腎毒性(eg. cisplatin) 藥物之患者，因這些病人接受治療會使骨髓毒性、腎毒性及腦部毒性之強度與發生頻率增加。

中樞神經系統

有 10-20% 的病例，開始治療後之數小時至數日後發生腦病變。危險因子包括健康情況不佳，腎功能受損(creatinine > 1.5mg/dl)，治療前使用具腎毒性之藥品(eg. cisplatin)，以及治療後腎阻塞(如腎盆腫脹)。其他可能的危險因子有：年紀太大、具酗酒歷史、血清蛋白或碳酸氫根濃度減少，肝功能障礙或併用高劑量的止吐藥物治療。腦病變最常見的是：困倦，可能發展成幻覺或昏迷狀態。其他症狀有虛弱、健忘、精神抑鬱、定向力障礙、焦躁不安、精神混亂、幻覺、小腦症狀、失禁和痙攣。腦病變通常是可逆的，且於停止 ifosfamide 投予後數日內即會消失。嚴重的症狀是極罕見的，只有在極少數案例中有死亡報告且是因投予相當高的劑量。依比例而調整劑量，將可使腦疾患發生之頻率與嚴重性降低。

附註

因 ifosfamide 具中樞神經毒性，因此病人必須被小心監測。要是發生腦病變，則 ifosfamide 治療必須停止。假如腦病變是由 ifosfamide 所引起的，則作用於中樞神經系統的藥物(如止吐劑、鎮靜劑、麻醉藥或抗組織胺)亦應停止，或要特別小心使用。

其他的不良反應

噁心、嘔吐是與劑量有關之副作用，約有 50% 病例會出現中等到嚴重的症狀。掉髮是另一種發生頻率較高且可逆的副作用，發生率可達 100%，其與劑量及治療持續時間有關。由於其烷化作用機轉，Holoxan 會引起部份不可逆之因精子活動力不足，

或持續的精液過少而導致精子生成受損。而因停經和女性荷爾蒙濃度減少，所引起的不可逆排卵障礙之發生頻率較低。

除此之外，還可能發生以下之不良反應：

- 有慢性肺部組織纖維化之病例。肺水腫發生過一例。
 - 曾發生過伴隨血鈉過少或尿滯留之SIADH(抗利尿激素分泌不足之症狀, Schwartz-Barter Syndrome)。低血鉀症僅發生過一例。
 - 有急性胰臟炎之病例。
 - 罕見病例有：皮膚和黏膜發炎反應。
 - 罕見病例有過敏反應，及更進一步發生休克。
 - 罕見病例有視覺模糊和暈眩。
- 有時候亦會發生肝酵素或膽紅素濃度增加，而厭食、腹瀉、便秘、靜脈炎或發熱可能較少見。多種神經疾病、肺炎、視覺不良或對輻射反應增強亦不常見。投予高劑量之 ifosfamide 後或於治療前、治療時併用 anthracyclines，亦有心室節律不整、ST-T segment 改變或心衰竭現象。由以上觀點視之，要再次強調規律的監測電解質之需要，且要特別注意有心臟病史之患者。如一般的 cytotoxic 治療，特別是烷化基劑，使用 ifosfamide 治療亦有復發腫瘤的危險性。

注意事項：

下列方法和(或)試驗可用於抑制或減輕副作用：

- 適時的服用止吐劑。
- 規律的測量血球數目。
- 規律的檢測腎功能之參數。
- 規律的檢測尿液分析值和尿液沉澱。
- 治療開始前如有肝或腎功能不全，Holoxan 之使用應依患者作個別的考量。建議使用 Holoxan 治療的患者應隨時監測其肝腎功能。
- 為修正糖尿病患者之降血糖藥的劑量，應規律的檢測其血糖濃度。
- 使尿液適當的增加是有必要的。
- 如有發熱和(或)白血球減少現象，則需投予抗生素或抗微生物藥物。
- 治療期間需特別注意口腔保健。

駕車或使用機械

服用 Holoxan 可能會影響患者駕車或操作機械的能力。這可能直接肇因於藥物所引起的腦病變，或間接肇因於噁心、嘔吐，特別是併服作用於中樞神經系統之藥物或酒精。

交互作用：

與其他 cytostatics 或放射線治療而產生之交互作用，會使骨髓毒性增加。ifosfamide 亦可能因輻射之作用而使皮膚反應增強。

先前使用或併用具有腎毒性之藥劑如 cisplatin, aminoglycosides, acyclovir 或 amphotericin B 可能會使 ifosfamide 之腎毒性、血中毒性及神經毒性增加。由於 ifosfamide 之免疫抑制作用，會使預防接種產生不良反應，其傷害可由活病毒接種所引起。ifosfamide 會使 warfarin 之抗凝血作用增加，並導致出血之危險。

與 cyclophosphamide 類似，可能會產生以下的交互作用：

- 如併用 allopurinol 或 hydrochlorothiazide 可能會增強骨髓抑制作用。
- 併用 chlorpromazine, triiodothyronine 或 aldehyde dehydrogenase 抑制劑(如 disulfiram)，會增強其作用與毒性。
- 會增加 sulfonyleureas 之降血糖作用。
- 先前使用或併用 phenobarbital, phenytoin 或 chloral hydrate，會誘發肝微粒體酶素的作用，而使 ifosfamide 代謝加速。
- 亦可能會增加 suxamethonium 之肌肉鬆弛作用。

用法與用量：

本藥限由具治療經驗之腫瘤專科醫師使用。

劑量依患者而做個別之調整。單一藥物治療下，最常見之治療方式是依比例而調整。在缺乏個別使用經驗下，建議可採用以下之方法：

一般 Holoxan 以靜脈注射投予，每天以 1.2-2.4 g/m² 體表面積(至 60 mg/kg 體重)分成數次投予，連續投予五天(依注射量而定，注射時間約 30-120 分鐘)。Holoxan 也可能投予單一高劑量，24 小時連續輸注。而每週期一般劑量為 5g/m² 體表面積(125 mg/Kg 體重)，且不應超過 8 g/m² 體表面積(200 mg/Kg 體重)。須注意單一高劑量可能引起較高的血液毒性、尿毒性、腎毒性和中樞神經系統毒性。務必要注意溶液中 ifosfamide 濃度不能超過 4%。若併用其他 cytostatics 治療，劑量應依治療表依不同型態而作調整。

說明

由於本藥具尿道毒性，原則上 ifosfamide 應合併 mesna 使用。而其他因 ifosfamide 產生之毒性或療效，均不會受 mesna 所影響。治療期間若發生伴隨輕微或嚴重的血尿之膀胱炎，應立即停止用藥，直到病人復原為止。由於 ifosfamide 之細胞抑制，僅發生在肝臟中之活化作用後，所以若採靜脈旁注射不會有傷害組織之危險。

服藥與治療期間

治療週期可每 3-4 星期重覆一次。間隔將依血球數、不良反應與副作用之復原情形而定。並應持續依指示給予尿道保護劑 mesna。規律的測量血球數目、腎功能、尿液分析(包括尿沉澱)是必須的。依指示適時的服用止吐劑是必要的。要密切注意 Holoxan 與止吐劑併用對中樞神經系統所產生之影響。

注射液之配製：

處理 Holoxan 時須與處理其他 cytotoxic 製劑的安全須知相同。

將注射用水依下列的量加入乾粉中，以配製 4% 注射用之等張溶液：

Holoxan	500mg	1g	2g
Water for injection	13ml	25ml	50ml

注射用水加入後強力振搖 0.5-1 分鐘即可溶解。如果沒有立刻完全溶解，將溶液靜置幾分鐘以待其溶解。配製好的溶液如放在溫度不超過 8°C 的冰箱內，則可保存 24 小時。Holoxan 短期靜脈輸注(約 30-120 分鐘)之配製，是以 250ml 之 Ringer's solution 或 5% glucose solution 或生理食鹽水稀釋。而超過 1-2 小時之長時間輸注，建議以 500ml 之 Ringer's solution 或 5% glucose solution 或生理食鹽水稀釋。持續 24 小時之高劑量 Holoxan 輸注之配製，如 5g/m²，必須以 5% glucose solution 和(或)生理食鹽水稀釋成 3 公升溶液。

附註：

因 ifosfamide 具烷化作用，故其有致突變性，也具潛在的致癌性。配製時應避免接觸到皮膚和黏膜。

貯存之注意事項：

- Holoxan 之貯存不可超過 25°C。
- 如超過包裝上所示之有效期限，請勿再使用。
- 配製好的溶液請於 24 小時內使用(貯存勿超過 8°C)。
- 請將藥品遠離孩童存放。

包裝：

500mg、1g、2g 小瓶裝，100 小瓶以下盒裝。