

M112051-1/18

文德藥業有限公司 函

聯絡地址：台北市八德路3段212號10樓

聯絡電話：02-25773131

聯絡人：林玉卿

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人

發文日期：中華民國112年1月17日

發文字號：文規字第1120117051號

附件：藥品許可證影本

仿單

新、舊包裝相片

主旨：供應 貴院藥品 Cytosar freeze-dried powder for Injection 500mg(賽德薩注射劑 500 毫克) 製造廠名稱、廠址、外盒包裝及仿單變更乙事，敬請准允核準備查。

說明：

- 一、本公司經銷輝瑞大藥廠股份有限公司藥品 Cytosar freeze-dried powder for Injection 500mg(賽德薩注射劑 500 毫克)承蒙 貴院多年採用，嘉惠病患，無任感荷。
- 二、Cytosar freeze-dried powder for Injection 500mg(賽德薩注射劑 500 毫克)自批號 2K07645 起，製造廠名稱、廠址、外盒包裝及仿單變更後如下：
製造廠 Corden Pharma Latina S.p.A.
製造廠廠址 Via Murillo, No. 7 04013 Sermoneta(Latina) Italy
新仿單版本為 Italy 20180405-4(變更處如黃色標示)、仿單尺寸為 15*66cm
外盒尺寸為 5.1*4*7cm、瓶身標籤尺寸為 6.8*2.5cm
外盒包裝為 new Pfizer Logo(詳如附件)
新包裝預計 2 月中旬起開始供貨。
- 三、此項變更符合衛生福利部規定並辦理更新，本藥品之成份、健保碼、健保價、售價均維持不變。
- 四、懇請 貴院准允上述變更案，如蒙核准，則感德便。

正本：天主教中華聖母修女會醫療財團法人





賽德薩注射劑 500 毫克

CYTOSAR FREEZE-DRIED POWDER FOR INJECTION 500MG

500-毫克衛署藥輸字第 001879 號

1. 藥品名稱

賽德薩注射劑 500 毫克

2. 定性與定量組成

CYTOSAR 每一玻璃小瓶凍晶產品含 Cytarabine 500 毫克

全部賦形劑請參見第 6.1 節

3. 劑型

乾粉注射劑

4. 臨床特性

4.1 適應症

急性顆粒白血病及其他急性白血病

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病之緩解。它也可用於其他白血病。如：急性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病(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病。大致上，本品僅對少數病人之實質腫瘤有效。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病、難治癒性白血病及復發性急性白血病等有效。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病。

4.2 用法和用量

本藥限由醫師使用

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。部分病人的靜脈輸注處發生血栓靜脈炎，較罕見的病例中，病人的皮下注射處出現疼痛及發炎症狀。病人接受快速靜脈注射比慢速靜脈輸注更能忍受較高之總劑量。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病之誘導療法，一般 cytarabine 與其它抗癌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病之現行建議用量，請參考文獻。

腦膜性白血病之椎管內用藥：

CYTOSAR 對急性白血病之椎管內用藥，劑量為 5~75 mg/m² 身體表面積。投藥頻率從一天一次用藥四天到每四天一次。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病之病童，以預防及治療腦膜性白血病。

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：

<u>需加毫升量</u>	<u>CYTOSAR</u>
4.7 毫升	500 毫克
9.4 毫升	1 公克
18.7 毫升	2 公克

4.3 禁忌症

對本品中藥物活性物質或第 6.1 節所列賦形劑過敏。

對於其他藥物已經引起骨髓抑制的病人，不該施行 CYTOSAR 治療，除非認為此種治療是病人的最佳治療選擇。

退化性和中毒性腦病變，尤其是在施行 methotrexate 或游離輻射治療後發生者，以及併發癌症以外成因所引起的血球計數極低者。

4.4 警語及使用注意事項

兒童病人

本藥品對兒童使用的安全性仍未確立。

警語

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，病人須住院，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病人的性命。

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癥為噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛及口腔潰瘍。肝功能改變也可能發生。

醫師應小心權衡病人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，故對肝功能改變的病人使用本品須謹慎，而且必須減低劑量。

Cytarabine 在動物中曾產生致癌效果。準備讓病人接受長期治療時，應考慮出現類似效果的可能性。

血液反應

CYTOSAR 有強烈的骨髓抑制作用，嚴重程度取決於藥品劑量和給藥方案。對已有藥物引發骨髓抑制的病人使用時要特別小心。接受此藥的病人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)從末梢血液消失後，要常做骨髓檢查。應該配備相應設施以處理可能導致病人死亡的骨髓抑制併發症(如顆粒性白血球減少和其他身體防禦機能損害導致的感染以及血小板減少所引發的出血症)。

當血小板數目低於 $50,000/\text{mm}^3$ 或顆粒性白血球數目少於 $1,000/\text{mm}^3$ 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。

Cytarabine 治療曾發生過敏性反應。已有報告發現曾有過敏性反應導致心肺功能驟停、必須施行復甦術。這在 cytarabine 靜脈給藥後立即發生。

尚未核准高劑量給藥方案

已發現 CYTOSAR 投予高劑量 ($2-3\text{g}/\text{m}^2$) CYTOSAR 曾引發嚴重的中樞神經系統、胃腸道臟器和肺毒性，有時可致死(反應不同於標準治療計畫)。

這些不良反應包括可逆性角膜中毒和出血性結膜炎，局部使用 corticosteroid 類眼藥水可預防或減輕症狀；大腦和小腦功能障礙(一般可逆)，可出現性情改變、困倦、驚厥和昏迷；嚴重的胃腸道潰瘍，包括腸氣囊病導致腹膜炎；敗血症和肝膿腫；伴隨高膽紅素血症的肝損害；小腸壞死和壞死性結腸炎；肺水腫。

已有報告發現高劑量 cytarabine 治療後出現嚴重甚至致死性肺毒性、成人呼吸窘迫症候群和肺水腫。

已有報告發現高劑量 cytarabine 實驗性治療白血病復發後出現急性呼吸衰竭並迅速進展為肺水腫，放射影像下發現明顯心臟擴大，此症狀可導致死亡。

已有在使用 cyclophosphamide 預備骨髓移植時，因使用實驗性高劑量 cytarabine 後發生致死性心臟損害的病例：是否出現此反應取決於治療方案。

高劑量 cytarabine 與 daunorubicin、asparaginase 聯合使用治療成人急性非淋巴細胞性白血病後曾發生週邊運動和感覺神經病變的情況。對於接受高劑量 CYTOSAR 治療的病人，應當密切觀察是否開始出現神經性病變，必要時要考慮改變劑量方案以避免導致不可逆的神經病變。

已有報導發現罕見嚴重皮疹導致蛻皮。高劑量治療方案比標準方案更易出現完全脫髮。

以快速靜脈輸注的方式投予高劑量時，病人常有噁心反應，有時還會有嘔吐之不良反應，這種情況甚至可能持續達數小時。採用慢速靜脈輸注投藥時，這種問題通常較少發生。

常規給藥方案

已有報告發現常規 cytarabine 給藥併用其他藥品治療病人後出現腹部壓痛（腹膜炎）和 guaiac 陽性結腸炎伴隨嗜中性白血球低下和血小板減少。非手術治療對這些病人有效。已有報告發現併用其他藥品治療的 AML 兒童鞘內注射和靜脈注射常規劑量 cytarabine 後發生遲發進行性上行麻痺並導致死亡。

肝及/或腎功能損害

給藥的 cytarabine 大部分可經人體肝臟轉化為無毒物質。需要特別注意的是，腎或肝功能不全的病人在接受高劑量 cytarabine 治療後更易發生中樞神經系統毒性。肝或腎功能不全的病人使用本藥品時要謹慎，可能需要降低給藥劑量。

接受本品治療的病人，應定期接受骨髓活性、肝、腎功能等檢查。

神經損傷

已有報告發生從頭痛到癱瘓、昏迷和中風樣發作的嚴重神經系統不良反應的病例，主要發生在靜脈注射 cytarabine 聯合鞘內注射 methotrexate 的青少年病人中。

腫瘤溶解症候群

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，故應定期監視病人血中尿酸濃度，必要時應採取適當的治療措施。

胰腺炎

已有報告發現 cytarabine 併用其他藥物治療病人發生的急性胰腺炎。

免疫抑制作用/感染風險增加

接受包括 cytarabine 在內的化療藥物治療導致免疫抑制的病人接種活性疫苗或減毒活疫苗後可導致嚴重或致死性感染。接受 cytarabine 治療的病人應避免接種活性疫苗。可給與非活性或不活化疫苗；然而對此疫苗的免疫反應可能減弱。

4.5 藥品交互作用及其他交互作用

Digoxin

併用 beta-acetyldigoxin 及包含 cyclophosphamide、vincristine、prednisone(含或不含 CYTOSAR 或 procarbazine)之化學治療的病人，digoxin 的穩定狀態血漿濃度和腎臟配醣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病人，須監測 digoxin 的血中濃度。對此類病人可考慮以 digitoxin 代之。

Gentamicin

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病人，若迅速的治療反應未出現時，則需重新評估其抗菌療法。

Fluorocytosine

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。

Methotrexate

靜脈注射 cytarabine 併用鞘內注射 methotrexate 會增加出現嚴重神經系統不良反應（諸如頭痛、麻痺、昏迷和類中風症候群）的風險（請參閱第 4.4 節）。

4.6 生育、懷孕與授乳

懷孕

尚未進行孕婦使用 cytarabine 的研究。已知 CYTOSAR 會使某些種類動物產生畸胎。孕婦或將要懷孕的女性必須在考慮到對母體和胎兒可能的利弊後才能使用本藥品。應建議有生育能力的女性採取避孕措施。

已經觀察到懷孕期間暴露於 cytarabine（單用或與其他藥品合併使用）的母親生

出正常的新生兒；有些新生兒為早產兒或體重過低兒。一些正常新生兒後續追蹤至暴露後 6 周至 7 年未見異常。只有 1 例基本正常的嬰兒在 90 天時死於胃腸炎。

已有報告發現先天畸形病例，尤其是懷孕早期暴露於 cytarabine 全身治療的胎兒。這些畸形包括上肢和下肢遠端缺陷以及四肢和耳部畸形。

已有報告發現胎兒期暴露於 cytarabine 的兒童在新生兒及嬰兒期發生全血細胞減少、白血球減少、貧血、血小板減少、電解質紊亂、暫時型嗜酸性血球增多、IgM 含量升高、發熱、敗血症和死亡。部分嬰兒出現早產。

部份 cytarabine 治療的孕婦接受了治療性流產。雖然已有正常胎兒的報告，但也有報告發現對胎兒有影響，包括脾腫大和絨毛膜組織中 C 組染色體三體異常。

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。儘管在整個懷孕期都接受治療的病人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。

授乳

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。

生育力

過去未曾進行過任何生育力的研究，以評估 cytarabine 的生殖毒性。在使用 cytarabine 的病人（尤其是併用烷化劑者）中可能出現性腺抑制作用，以及其所引起的無月經或無精症。一般而言，上述作用似乎與劑量及治療期間有關，而且可能是不可逆的（請參閱第 4.8 節）。鑑於 cytarabine 具有致突變效果而能在人類精子中誘發染色體傷害，因此應建議接受 cytarabine 治療的男性病人及其伴侶，在治療期間及治療完成後六個月內使用可靠的避孕方法。

4.7 對駕駛及機械操作能力之影響

CYTOSAR 不會影響病人駕駛或機械操作的能力，或這種影響幾乎可以忽略。然而，接受化學治療的病人，其駕駛或操作機械的能力可能受損，因此，應警告病人這種能力降低的可能性，並建議於治療期間應避免從事上述工作。

4.8 副作用

安全性資料摘要（請參閱第 4.4 節）

血液和淋巴系統疾病

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、網狀紅血球減少、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。在骨髓形態學和外周血塗片觀察到細胞改變是可被預期的。

持續 5 天輸注或短時間注射 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $600\text{mg}/\text{m}^2$ ，出現白血球雙相下降。無論何種初始血球計數、劑量水準或給藥方案，給藥後 24 小時開始出現白血球下降，第 7-9 天達到最低。之後大約在第 12 天短暫升高。第二次更低點出現在第 15-24 天。在之後的 10 天內快速上升至基線水準以上。在第 5 天觀察到血小板抑制，抑制的高峰出現在第 12-15 天。在之後的 10 天內快速上升到基線水準以上。

感染和侵染

CYTOSAR 單獨使用或與其它免疫抑制劑合併使用影響到細胞或體液免疫後，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。

肌肉骨骼和結締組織疾病

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。

不良反應報告依照 MedDRA 系統器官分類和發生率列於下表。發生率定義為：非常常見 ($\geq 1/10$)，常見 ($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)，不常見 ($\geq 1/1000$ ， $< 1/100$)，罕見 ($\geq 1/10000$ ， $< 1/1000$) 和未知（無法根據現有資料估計）。

不良反應表（常規和高劑量療法）

感染和侵染：	
非常常見	敗血症、肺炎、感染 ^a
未知	注射部位蜂窩性組織炎
血液和淋巴系統疾病：	
非常常見	骨髓功能衰竭、血小板減少、貧血、巨幼紅血球貧血、白血球減少、網狀紅血球計數減少
免疫系統疾病：	

未知	過敏性反應、過敏性水腫
代謝和營養疾病：	
未知	食欲減退
神經系統疾病：	
未知	神經毒性、神經炎、頭暈、頭痛
眼部疾病：	
未知	結膜炎 ^b 、出血性結膜炎
心臟疾病：	
未知	心包炎、竇性心搏徐緩
血管疾病：	
未知	血栓性靜脈炎
呼吸、胸部和縱膈疾病：	
未知	呼吸困難、口咽疼痛
胃腸道疾病：	
非常常見	口炎、口腔潰瘍、肛門潰瘍、肛門發炎、腹瀉、嘔吐、噁心、腹痛
未知	胰腺炎、食道潰瘍、食道炎
肝膽疾病：	
非常常見	肝功能異常
未知	黃疸
皮膚和皮下組織疾病：	
非常常見	掉髮、皮疹
常見	皮膚潰瘍
未知	掌蹠紅腫症候群、蕁麻疹、瘙癢、雀斑
肌肉骨骼、結締組織和骨疾病：	
非常常見	Cytarabine症候群
腎臟和尿道疾病：	
未知	腎功能障礙、尿滯留
一般疾病和給藥部位情況：	
非常常見	發熱
未知	胸痛、注射部位反應 ^c
輔助檢查：	
非常常見	骨髓切片檢查異常、血塗片檢查異常
^a 可能為輕度反應，也可能為嚴重反應，有時致命	
^b 可能伴隨皮疹，高劑量治療時可能發生出血	
^c 皮下注射部位疼痛和發炎	

實驗性高劑量未被核准(請見第 4.4 節)

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)。

不良反應表(高劑量治療)

感染和侵染：	
未知	肝膿腫
精神疾病：	
未知	性情改變 ^a
神經系統疾病：	
非常常見	大腦疾病、小腦疾病、嗜睡
未知	昏迷、驚厥、周邊運動神經病變、周邊感覺神經病變
眼部疾病：	
非常常見	角膜疾病
心臟疾病：	
未知	心肌病變 ^b
呼吸、胸部和縱隔疾病：	
非常常見	急性呼吸窘迫症候群、肺水腫
胃腸道疾病：	
常見	壞死性結腸炎
未知	胃腸道壞死、胃腸道潰瘍、腸壁囊樣積氣、腹膜炎
肝膽疾病：	
未知	肝損害、高膽紅素血症
皮膚和皮下組織疾病：	
常見	皮膚表皮剝脫

^a曾報告性情改變與大腦和小腦功能障礙相關。

^b隨後死亡。

其他不良反應

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)併用進行治療的病人發生了瀰漫性間質性肺炎，其與 cytarabine 之間的因果關係不明。

已有報告發現實驗性高劑量 cytarabine 治療白血病復發後突發呼吸窘迫，迅速進展為肺水腫、放射影像可明顯發現心臟擴大等症候群；已有死亡的報告。

疑似不良反應報告

藥品核准上市後疑似不良反應的報告很重要。可以持續監測藥品的利益/風險比。

4.9 過量

CYTOSAR 過量無解毒劑。每 12 小時一次，每次靜脈輸注 4.5 g/m² 本藥品 1 小時，共 12 次，導致不可逆中樞神經系統毒性大增和死亡。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。

5. 藥理性質

5.1 藥效學性質

藥品治療組：抗代謝藥（嘧啶類似物）。ATC 代碼：L01BC01

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。

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。

作用機制

它的活性有細胞週期階段特異性，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。

藥效學作用

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。

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，容許病人能恢復到基線狀態，會得到最好的結果。

5.2 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-β-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顛峰，但比由靜脈注射所達到的顛峰濃度低得多。

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，有一名病人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醇素濃度低，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。

5.3 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。

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 的總劑量會使小獵兔犬(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卻可存活下來，只有極輕微的毒性表徵，存活的狗的主要變化是轉胺基酶濃度升高。

在所有被研究的動物中觀察到的主要的 cytarabine 劑量限制性毒性為骨髓抑制，表現為巨細胞增多、網狀紅血球減少、白血球減少、血小板減少。其他主要器官包括肝臟、腎臟和腦部。

Cytarabine 對各物種有胚胎毒性和致畸性，且會產生週產期及產後毒性。觀察到小鼠經 cytarabine 治療後出現精子頭部畸形，但尚未進行正式的生育研究。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

調整 pH 值時所用之氫氧化鈉及鹽酸。

6.2 配伍禁忌

藥品配伍禁忌

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、5-fluorouracil、盤尼西林類如 nafcillin、oxacillin 和 penicillin G、methylprednisolone sodium succinate 及維生素 B 群。

6.3 藥品相容性

在特定濃度下，Cytarabine 可與以下藥物在 5%葡萄糖溶液中共存 8 小時：
cytarabine 0.8mg/ml 和 Sodium Cephalothin 1.0mg/ml；cytarabine 0.4mg/ml 和 prednisolone sodium phosphate 0.2mg/ml；cytarabine 16mcg/ml 和 vincristine sulfate 4mcg/ml；cytarabine 0.4mg/ml 和 methotrexate 0.2 mg/ml。

6.4 架儲期

- 未開封之包裝：60 個月，儲存溫度不超過 25°C。

- 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。

6.5 儲存特別注意事項

藥品調配後的儲存條件，請見第 6.4 節。

6.6 容器材質與容量

第一類玻璃瓶。丁基橡膠瓶塞。

CYTOSAR 500 mg/10 ml：含有 500 毫克凍晶粉末之小瓶裝。

6.7 處置和其他處理特別注意事項

應按照當地法規要求處置所有未使用的藥品或廢棄物。

版本：Italy 20180405-~~43~~

製造廠：~~Corden Pharma Latina S.p.A.~~~~Actavis Italy S.p.A.~~

地 址：~~Via Murillo, 7 – 04013 SERMONETA (LT), Italy~~~~Nerviano – Viale Pasteur 10,~~
~~20014, Milano, Italy~~

藥 商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地 址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓

賽德薩注射劑 500 毫克

CYTOSAR FREEZE-DRIED POWDER FOR INJECTION 500MG

衛署藥輸字第 001879 號

1. 藥品名稱

賽德薩注射劑 500 毫克

2. 定性與定量組成

CYTOSAR 每一玻璃小瓶凍晶產品含 Cytarabine 500 毫克

全部賦形劑請參見第 6.1 節

3. 劑型

乾粉注射劑

4. 臨床特性

4.1 適應症

急性顆粒白血病及其他急性白血病

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病之緩解。它也可用於其他白血病。如：急性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病(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病。大致上，本品僅對少數病人之實質腫瘤有效。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病、難治癒性白血病及復發性急性白血病等有效。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病。

4.2 用法和用量

本藥限由醫師使用

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。部分病人的靜脈輸注處發生血栓靜脈炎，較罕見的病例中，病人的皮下注射處出現疼痛及發炎症狀。病人接受快速靜脈注射比慢速靜脈輸注更能忍受較高之總劑量。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病之誘導療法，一般 cytarabine 與其它抗癌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病之現行建議用量，請參考文獻。

腦膜性白血病之椎管內用藥：

CYTOSAR 對急性白血病之椎管內用藥，劑量為 5~75 mg/m² 身體表面積。投藥頻率從一天一次用藥四天到每四天一次。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病之病童，以預防及治療腦膜性白血病。

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：

<u>需加毫升量</u>	<u>CYTOSAR</u>
4.7 毫升	500 毫克

9.4 毫升	1 公克
18.7 毫升	2 公克

4.3 禁忌症

對本品中藥物活性物質或第 6.1 節所列賦形劑過敏。

對於其他藥物已經引起骨髓抑制的病人，不該施行 CYTOSAR 治療，除非認為此種治療是病人的最佳治療選擇。

退化性和中毒性腦病變，尤其是在施行 methotrexate 或游離輻射治療後發生者，以及併發癌症以外成因所引起的血球計數極低者。

4.4 警語及使用注意事項

兒童病人

本藥品對兒童使用的安全性仍未確立。

警語

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，病人須住院，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病人的性命。

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癥為噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛及口腔潰瘍。肝功能改變也可能發生。

醫師應小心權衡病人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，故對肝功能改變的病人使用本品須謹慎，而且必須減低劑量。

Cytarabine 在動物中曾產生致癌效果。準備讓病人接受長期治療時，應考慮出現類似效果的可能性。

血液反應

CYTOSAR 有強烈的骨髓抑制作用，嚴重程度取決於藥品劑量和給藥方案。對已有藥物引發骨髓抑制的病人使用時要特別小心。接受此藥的病人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。應該配備相應設施以處理可能導致病人死亡的骨髓抑制併發症(如顆粒性白血球減少和其他身體防禦機能損害導致的感染以及血小板減少所引發的出血症)。

當血小板數目低於 $50,000/\text{mm}^3$ 或顆粒性白血球數目少於 $1,000/\text{mm}^3$ 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。

Cytarabine 治療曾發生過敏性反應。已有報告發現曾有過敏性反應導致心肺功能驟停、必須施行復甦術。這在 cytarabine 靜脈給藥後立即發生。

尚未核准高劑量給藥方案

已發現 CYTOSAR 投予高劑量 ($2\text{-}3\text{g}/\text{m}^2$) CYTOSAR 曾引發嚴重的中樞神經系統、胃腸道臟器和肺毒性，有時可致死(反應不同於標準治療計畫)。

這些不良反應包括可逆性角膜中毒和出血性結膜炎，局部使用 corticosteroid 類眼藥水可預防或減輕症狀；大腦和小腦功能障礙(一般可逆)，可出現性情改變、困倦、驚厥和昏迷；嚴重的胃腸道潰瘍，包括腸氣囊病導致腹膜炎；敗血症和肝膿腫；伴隨高膽紅素血症的肝損害；小腸壞死和壞死性結腸炎；肺水腫。

已有報告發現高劑量 cytarabine 治療後出現嚴重甚至致死性肺毒性、成人呼吸窘迫症候群和肺水腫。

已有報告發現高劑量 cytarabine 實驗性治療白血病復發後出現急性呼吸衰竭並迅速進展為肺水腫，放射影像下發現明顯心臟擴大，此症狀可導致死亡。

已有在使用 cyclophosphamide 預備骨髓移植時，因使用實驗性高劑量 cytarabine 後發生致死性心臟損害的病例：是否出現此反應取決於治療方案。

高劑量 cytarabine 與 daunorubicin、asparaginase 聯合使用治療成人急性非淋巴細胞性白血病後曾發生週邊運動和感覺神經病變的情況。對於接受高劑量 CYTOSAR 治療的病人，應當密切觀察是否開始出現神經性病變，必要時要考慮改變劑量方案以避免導致不可逆的神經病變。

已有報導發現罕見嚴重皮疹導致蛻皮。高劑量治療方案比標準方案更易出現完全脫髮。

以快速靜脈輸注的方式投予高劑量時，病人常有噁心反應，有時還會有嘔吐之不良反應，這種情況甚至可能持續達數小時。採用慢速靜脈輸注投藥時，這種問題通常較少發生。

常規給藥方案

已有報告發現常規 cytarabine 給藥併用其他藥品治療病人後出現腹部壓痛（腹膜炎）和 guaiac 陽性結腸炎伴隨嗜中性白血球低下和血小板減少。非手術治療對這些病人有效。已有報告發現併用其他藥品治療的 AML 兒童鞘內注射和靜脈注射常規劑量 cytarabine 後發生遲發進行性上行麻痺並導致死亡。

肝及/或腎功能損害

給藥的 cytarabine 大部分可經人體肝臟轉化為無毒物質。需要特別注意的是，腎或肝功能不全的病人在接受高劑量 cytarabine 治療後更易發生中樞神經系統毒性。肝或腎功能不全的病人使用本藥品時要謹慎，可能需要降低給藥劑量。

接受本品治療的病人，應定期接受骨髓活性、肝、腎功能等檢查。

神經損傷

已有報告發生從頭痛到癱瘓、昏迷和中風樣發作的嚴重神經系統不良反應的病例，主要發生在靜脈注射 cytarabine 聯合鞘內注射 methotrexate 的青少年病人中。

腫瘤溶解症候群

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，故應定期監視病人血中尿酸濃度，必要時應採取適當的治療措施。

胰腺炎

已有報告發現 cytarabine 併用其他藥物治療病人發生的急性胰腺炎。

免疫抑制作用/感染風險增加

接受包括 cytarabine 在內的化療藥物治療導致免疫抑制的病人接種活性疫苗或減毒活疫苗後可導致嚴重或致死性感染。接受 cytarabine 治療的病人應避免接種活性疫苗。可給與非活性或不活化疫苗；然而對此疫苗的免疫反應可能減弱。

4.5 藥品交互作用及其他交互作用

Digoxin

併用 beta-acetyldigoxin 及包含 cyclophosphamide、vincristine、prednisone(含或不含 CYTOSAR 或 procarbazine)之化學治療的病人，digoxin 的穩定狀態血漿濃度和腎臟配醣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病人，須監測 digoxin 的血中濃度。對此類病人可考慮以 digitoxin 代之。

Gentamicin

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病人，若迅速的治療反應未出現時，則需重新評估其抗菌療法。

Fluorocytosine

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。

Methotrexate

靜脈注射 cytarabine 併用鞘內注射 methotrexate 會增加出現嚴重神經系統不良反應（諸如頭痛、麻痺、昏迷和類中風症候群）的風險（請參閱第 4.4 節）。

4.6 生育、懷孕與授乳

懷孕

尚未進行孕婦使用 cytarabine 的研究。已知 CYTOSAR 會使某些種類動物產生畸胎。孕婦或將要懷孕的女性必須在考慮到對母體和胎兒可能的利弊後才能使用本藥品。應建議有生育能力的女性採取避孕措施。

已經觀察到懷孕期間暴露於 cytarabine（單用或與其他藥品合併使用）的母親生出正常的新生兒；有些新生兒為早產兒或體重過低兒。一些正常新生兒後續追蹤至暴露後 6 周至 7 年未見異常。只有 1 例基本正常的嬰兒在 90 天時死於胃腸炎。

已有報告發現先天畸形病例，尤其是懷孕早期暴露於 cytarabine 全身治療的胎兒。這些畸形包括上肢和下肢遠端缺陷以及四肢和耳部畸形。

已有報告發現胎兒期暴露於 cytarabine 的兒童在新生兒及嬰兒期發生全血細胞減少、白血球減少、貧血、血小板減少、電解質紊亂、暫時型嗜酸性血球增多、IgM 含量升高、發熱、敗血症和死亡。部分嬰兒出現早產。

部份 cytarabine 治療的孕婦接受了治療性流產。雖然已有正常胎兒的報告，但也有報告發現對胎兒有影響，包括脾腫大和絨毛膜組織中 C 組染色體三體異常。

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。儘管在整個懷孕期都接受治療的病人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。

授乳

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。

生育力

過去未曾進行過任何生育力的研究，以評估 cytarabine 的生殖毒性。在使用 cytarabine 的病人（尤其是併用烷化劑者）中可能出現性腺抑制作用，以及其所引起的無月經或無精症。一般而言，上述作用似乎與劑量及治療期間有關，而且可能是不可逆的（請參閱第 4.8 節）。鑑於 cytarabine 具有致突變效果而能在人類精子中誘發染色體傷害，因此應建議接受 cytarabine 治療的男性病人及其伴侶，在治療期間及治療完成後六個月內使用可靠的避孕方法。

4.7 對駕駛及機械操作能力之影響

CYTOSAR 不會影響病人駕駛或機械操作的能力，或這種影響幾乎可以忽略。然而，接受化學治療的病人，其駕駛或操作機械的能力可能受損，因此，應警告病人這種能力降低的可能性，並建議於治療期間應避免從事上述工作。

4.8 副作用

安全性資料摘要（請參閱第 4.4 節）

血液和淋巴系統疾病

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、網狀紅血球減少、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。在骨髓形態學和外周血塗片觀察到細胞改變是可被預期的。

持續 5 天輸注或短時間注射 50mg/m² 至 600mg/m²，出現白血球雙相下降。無論何種初始血球計數、劑量水準或給藥方案，給藥後 24 小時開始出現白血球下降，第 7-9 天達到最低。之後大約在第 12 天短暫升高。第二次更低點出現在第 15-24 天。在之後的 10 天內快速上升至基線水準以上。在第 5 天觀察到血小板抑制，抑制的高峰出現在第 12-15 天。在之後的 10 天內快速上升到基線水準以上。

感染和侵染

CYTOSAR 單獨使用或與其它免疫抑制劑合併使用影響到細胞或體液免疫後，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。

肌肉骨骼和結締組織疾病

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。

不良反應報告依照 MedDRA 系統器官分類和發生率列於下表。發生率定義為：非常常見 (≥1/10)，常見 (≥1/100，<1/10)，不常見 (≥1/1000，<1/100)，罕見 (≥1/10000，<1/1000) 和未知 (無法根據現有資料估計)。

不良反應表 (常規和高劑量療法)

感染和侵染：	
非常常見	敗血症、肺炎、感染 ^a
未知	注射部位蜂窩性組織炎
血液和淋巴系統疾病：	
非常常見	骨髓功能衰竭、血小板減少、貧血、巨幼紅血球貧血、白血球減少、網狀紅血球計數減少
免疫系統疾病：	
未知	過敏性反應、過敏性水腫
代謝和營養疾病：	

未知	食欲減退
神經系統疾病：	
未知	神經毒性、神經炎、頭暈、頭痛
眼部疾病：	
未知	結膜炎 ^b 、出血性結膜炎
心臟疾病：	
未知	心包炎、竇性心搏徐緩
血管疾病：	
未知	血栓性靜脈炎
呼吸、胸部和縱膈疾病：	
未知	呼吸困難、口咽疼痛
胃腸道疾病：	
非常常見	口炎、口腔潰瘍、肛門潰瘍、肛門發炎、腹瀉、嘔吐、噁心、腹痛
未知	胰腺炎、食道潰瘍、食道炎
肝膽疾病：	
非常常見	肝功能異常
未知	黃疸
皮膚和皮下組織疾病：	
非常常見	掉髮、皮疹
常見	皮膚潰瘍
未知	掌蹠紅腫症候群、蕁麻疹、瘙癢、雀斑
肌肉骨骼、結締組織和骨疾病：	
非常常見	Cytarabine症候群
腎臟和尿道疾病：	
未知	腎功能障礙、尿滯留
一般疾病和給藥部位情況：	
非常常見	發熱
未知	胸痛、注射部位反應 ^c
輔助檢查：	
非常常見	骨髓切片檢查異常、血塗片檢查異常
^a 可能為輕度反應，也可能為嚴重反應，有時致命	
^b 可能伴隨皮疹，高劑量治療時可能發生出血	
^c 皮下注射部位疼痛和發炎	

實驗性高劑量未被核准(請見第 4.4 節)

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)。

不良反應表(高劑量治療)

感染和侵染：	
未知	肝膿腫
精神疾病：	
未知	性情改變 ^a
神經系統疾病：	
非常常見	大腦疾病、小腦疾病、嗜睡
未知	昏迷、驚厥、周邊運動神經病變、周邊感覺神經病變
眼部疾病：	
非常常見	角膜疾病
心臟疾病：	
未知	心肌病變 ^b
呼吸、胸部和縱隔疾病：	
非常常見	急性呼吸窘迫症候群、肺水腫
胃腸道疾病：	
常見	壞死性結腸炎
未知	胃腸道壞死、胃腸道潰瘍、腸壁囊樣積氣、腹膜炎
肝膽疾病：	
未知	肝損害、高膽紅素血症
皮膚和皮下組織疾病：	
常見	皮膚表皮剝脫

^a曾報告性情改變與大腦和小腦功能障礙相關。

^b隨後死亡。

其他不良反應

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)併用進行治療的病人發生了瀰漫性間質性肺炎，其與 cytarabine 之間的因果關係不明。

已有報告發現實驗性高劑量 cytarabine 治療白血病復發後突發呼吸窘迫，迅速進展為肺水腫、放射影像可明顯發現心臟擴大等症候群；已有死亡的報告。

疑似不良反應報告

藥品核准上市後疑似不良反應的報告很重要。可以持續監測藥品的利益/風險比。

4.9 過量

CYTOSAR 過量無解毒劑。每 12 小時一次，每次靜脈輸注 4.5 g/m² 本藥品 1 小時，共 12 次，導致不可逆中樞神經系統毒性大增和死亡。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。

5. 藥理性質

5.1 藥效學性質

藥品治療組：抗代謝藥（嘧啶類似物）。ATC 代碼：L01BC01

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。

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。

作用機制

它的活性有細胞週期階段特異性，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。

藥效學作用

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。

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，容許病人能恢復到基線狀態，會得到最好的結果。

5.2 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-β-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顛峰，但比由靜脈注射所達到的顛峰濃度低得多。

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，有一名病人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。

5.3 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。

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 的總劑量會使小獵兔犬(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卻可存活下來，只有極輕微的毒性表徵，存活的狗的主要變化是轉胺基酶濃度升高。

在所有被研究的動物中觀察到的主要的 cytarabine 劑量限制性毒性為骨髓抑制，表現為巨細胞增多、網狀紅血球減少、白血球減少、血小板減少。其他主要器官包括肝臟、腎臟和腦部。

Cytarabine 對各物種有胚胎毒性和致畸性，且會產生週產期及產後毒性。觀察到小鼠經 cytarabine 治療後出現精子頭部畸形，但尚未進行正式的生育研究。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

調整 pH 值時所用之氫氧化鈉及鹽酸。

6.2 配伍禁忌

藥品配伍禁忌

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、5-fluorouracil、盤尼西林類如 nafcillin、oxacillin 和 penicillin G、methylprednisolone sodium succinate 及維生素 B 群。

6.3 藥品相容性

在特定濃度下，Cytarabine 可與以下藥物在 5%葡萄糖溶液中共存 8 小時：
cytarabine 0.8mg/ml 和 Sodium Cephalothin 1.0mg/ml；cytarabine 0.4mg/ml 和 prednisolone sodium phosphate 0.2mg/ml；cytarabine 16mcg/ml 和 vincristine sulfate 4mcg/ml；cytarabine 0.4mg/ml 和 methotrexate 0.2 mg/ml。

6.4 架儲期

- 未開封之包裝：60 個月，儲存溫度不超過 25°C。
- 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。

6.5 儲存特別注意事項

藥品調配後的儲存條件，請見第 6.4 節。

6.6 容器材質與容量

第一類玻璃瓶。丁基橡膠瓶塞。

CYTOSAR 500 mg/10 ml：含有 500 毫克凍晶粉末之小瓶裝。

6.7 處置和其他處理特別注意事項

應按照當地法規要求處置所有未使用的藥品或廢棄物。

版本：Italy 20180405-4

製造廠：Corden Pharma Latina S.p.A.

地 址：Via Murillo, 7 – 04013 SERMONETA (LT), Italy

藥 商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地 址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓