

瘤克寧™錠

LEUKERAN™ Chlorambucil Tablets 2 mg

衛署藥輸字第009146號

【定性與定量組成】

每錠含有效成份chlorambucil 2毫克。

【劑型】

膜衣錠

【適應症】

惡性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤。

說明

LEUKERAN適用於下列疾病的治療：

- 霍奇金氏病(Hodgkin's disease)
- 某些非霍奇金氏病淋巴瘤(certain forms of non-Hodgkin's lymphoma)
- 慢性淋巴球白血病(chronic lymphocytic lymphoma)
- Waldenstrom氏大球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinaemia)

【劑量與用法】

本藥須由醫師處方使用

整個詳細的治療時間表須參考相關文獻報告。

LEUKERAN為一種具活性的細胞毒性藥物，因此只有在使用這類藥物經驗的醫師指導下，方得使用此藥。

LEUKERAN為口服給藥，應每日空腹服用（進食1小時之前或3小時之後）。

霍奇金氏病(Hodgkin's disease)

• 成人

作為單一治療藥劑的典型劑量為0.2 mg/kg/天並持續4~8週。

LEUKERAN經常與其他藥物合併使用，而且有很多種使用方式。

可用LEUKERAN來取代Nitrogen mustard，既可降低毒性而且可得到類似的療效。

• 孩童

LEUKERAN可用於治療孩童的Hodgkin氏病，劑量及使用與成人者相似。

非霍奇金氏淋巴瘤

• 成人

單獨使用本劑的一般劑量是：最初4~8週，0.1~0.2 mg/kg/天，持續治療可降低每天的劑量或者間斷治療。LEUKERAN可用來控制病人所患末期擴散性的淋巴球淋巴瘤及受放射線治療後又復發的病人。

單獨以LEUKERAN治療和合併其他藥治療末期非霍奇金氏淋巴球的淋巴瘤的病人，所得的結果比較並無明顯的不同。

• 孩童

LEUKERAN可用於治療孩童的非Hodgkin氏淋巴瘤，劑量及使用與成人者相似。

慢性淋巴球白血病

• 成人

慢性的淋巴球白血病出現用LEUKERAN的治療通常開始在病人的症狀出現後或者以週邊血球數目為指標證明的骨髓功能不全(但不是骨髓衰竭)時使用。

LEUKERAN開始時以0.15 mg/kg/天的劑量給藥，直到總白血球數降至10,000/ μ l為止。在第一次治療結束後，可停頓4週，然後再以0.1 mg/kg/天的劑量繼續治療。

有一部份病患，通常約在兩年的治療後，血中白血球數減少至正常範圍，脾臟及淋巴結增大的情形無法以手觸摸得知，且骨髓中淋巴球的比率減少到20%以下。

有骨髓衰竭跡象之病患，應先以prednisolone治療，直到有骨髓再生的跡象，才開始以LEUKERAN治療。

間歇性高劑量LEUKERAN療法曾與每日服用LEUKERAN之療法相比，但在這兩種治療組之間，並沒有觀察到明顯的治療反應或副作用頻率差異。

Waldenstrom氏大球蛋白血症

• 成人

對此適應症而言，LEUKERAN為治療選項之一。

開始時每日劑量為6~12 mg，直到白血球減少時，建議可以每日2~8 mg之劑量治療。

特殊族群

腎功能不良

腎功能不良病人不須考慮劑量調整。

有腎功能受損跡象的病患須小心地監測，因為他們易於罹患與氮血症有關之附加性骨髓抑制。

肝功能不良

肝功能不良病人應密切監測藥品毒性的徵象及症狀。LEUKERAN主要由肝臟代謝，因此對有顯著肝功能障礙的病人，應考慮減少劑量。

然而，現有之肝功能不全病人的數據尚不足以提供特定的劑量建議。

老年人

目前沒有老年人的特定研究，建議應監測腎及肝功能，有功能不全狀況時應謹慎使用本藥。雖然臨床經驗未顯示治療反應因年齡而異，但對老年人仍應謹慎調整劑量，通常以建議劑量範圍之低劑量開始治療。

【禁忌症】

對主成分或任一賦型劑過敏者。

【警語及注意事項】

活性減毒疫苗注射可能造成免疫不全病人之感染。因此，不建議注射活性減毒疫苗。

可能進行自體幹細胞移植的病人不宜長時間接受LEUKERAN治療。

處理LEUKERAN錠劑時之安全注意事項 (參見【使用及操作說明】)

監測

因為LEUKERAN可能會造成不可逆之骨髓抑制，因此應密切監測病患之血球數。

在使用治療劑量時，LEUKERAN會抑制淋巴球，且對嗜中性白血球數、血小板數及血紅素值少有影響。

當嗜中性白血球下降的第一個訊號顯現時，不必要中斷LEUKERAN的治療，但必須記得，可能會在最末劑量之後，持續下降達10天或更久。

LEUKERAN不可用於剛經過放射線治療或剛接受過其它細胞毒性藥物治療的病人。

當骨髓的淋巴球浸潤出現或骨髓發育不全時，則每日劑量不得超過0.1 mg/kg。

合併腎病症候群之兒童、接受間歇性高劑量療法之患者，以及有癲癇發作病史之患者，服用LEUKERAN之後應接受密切的監測，因為這些患者發生癲癇發作的風險可能比較高。

突變性及致癌性

LEUKERAN已證實人類會造成染色體或染色體損害。

特別是在長期治療後，有急性續發血液惡性腫瘤之報告(包括白血病及骨髓衰竭異常綜合症) (參見【不良反應】)。

有一項在接受alkylating agent 及不接受alkylating agent治療的卵巢癌病人間的比較，結果證實使用alkylating agent，包括LEUKERAN，其急性白血病發病率會顯著的增加。

據報告指出，有一小部分乳癌患者長期接受LEUKERAN當輔助療法，曾發生急性之骨髓性白血病。當考慮使用LEUKERAN時，須權衡引起白血病的危險及可能的治療利益 (參見臨床前安全性資料)。

【藥物交互作用】

活性減毒疫苗注射不建議使用於免疫不全之患者 (參見【警語及注意事項】)。

嘌呤核苷類似物 (如fludarabine、pentostatin 和cladribine) 在體外實驗中會增加chlorambucil的細胞毒性，然而，該發現在臨床上的重要性目前未知。

【懷孕與授乳】

生育力

Chlorambucil可能會抑制卵巢功能，而且已有指出使用LEUKERAN治療後，產生無月經的現象。

已觀察使用LEUKERAN治療會發生精子缺乏，但據估計至少總劑量達400mg才會發生此現象。

有報告指出淋巴瘤病患使用總劑量在410~2,600 mg間的LEUKERAN治療，其精子生成有不同程度的復原。

致畸胎性

如同其他細胞毒性藥物一般，LEUKERAN有可能導致畸胎發生 (參見臨床前安全性資料)。

懷孕

在懷孕期間無論何時，須儘量避免LEUKERAN的使用，尤其是懷孕的最初三個月。在任何個案中，必須權衡對胎兒的潛在危險及對母親的可能利益後再使用。

如同所有的細胞毒性化學治療，當患者正在接受LEUKERAN治療時，應對其及配偶給予充分的避孕措施建議。

授乳

服用LEUKERAN的母親，不可以母乳哺餵嬰兒。

【對判斷、駕駛及認知能力的影響】

無資料。

【不良反應】

本產品並無臨床資料佐證不良反應之發生率。不良反應之發生常因給藥劑量多寡及是否併用其他藥物而不同。

發生頻率的慣用分類方式如下：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100但<1/10)、不常見(≥1/1000但<1/100)、罕見(≥1/10,000但<1/1000)、極罕見(<1/10,000)、不明 (無法透過既有的數據進行估算)。

器官系統		副作用
腫瘤，良性、惡性及未指定(含囊腫及息肉)	常 見	特別是在長期治療後，發生急性續發血液惡性腫瘤 (特別是白血病及骨髓衰竭異常綜合症)
血液淋巴系統疾患	極常見	白血球減少症、中性白血球減少症、血小板減少症、全血細胞減少症或骨髓抑制 ¹
	常 見	貧血
	極罕見	不可逆骨髓衰竭
免疫系統疾患	罕 見	過敏反應 (如蕁麻疹及血管神經性水腫)，發生於開始給藥或接續給藥之後。(參見皮膚及皮下組織疾患)
神經系統疾患	常 見	腎病症候群孩童癲癇發作
	罕 見	局部及/或全身性癲癇發作 ² ，發生於接受LEUKERAN治療性每日劑量或間歇性高劑量療法的兒童及成人。
	極罕見	運動性疾病在沒有痙攣時發生顫抖、顫搐及肌陣攣。周邊神經病變。
呼吸道、胸腔及縱膈疾患	極罕見	肺間質纖維化 ³ 、間質性肺炎
胃腸道疾患	常 見	胃腸不適如噁心、嘔吐、腹瀉及口腔潰瘍

肝膽疾患	罕 見	肝毒性、黃疸
皮膚及皮下組織疾患	不常見	皮疹
	罕 見	史蒂芬強森症候群(Stevens-Johnson Syndrome)及中毒性表皮壞死症 ⁴ (參見免疫系統疾患)
腎臟與泌尿系統疾患	極罕見	無菌的膀胱炎 (sterile cystitis)
生殖系統及乳房疾患	不 明	無月經、精子缺乏
全身性症狀與注射部位症狀	罕 見	藥物熱

1. 儘管骨髓抑制常常發生，如果LEUKERAN及早中斷，通常是可逆性的。
2. 有癲癇發作病史的患者可能特別容易受影響。
3. 對於長期使用LEUKERAN治療慢性淋巴球白血病的病人，偶有報告指出會有嚴重的肺部組織間的纖維化。當停用LEUKERAN後，肺纖維化可逆轉。
4. 有皮疹演變成嚴重徵狀（包括史蒂芬強森症候群及中毒性表皮壞死症）之報告。

【過量】

症狀及徵象

不慎使用過量的LEUKERAN主要發現有可逆性的全部血球減少。
從激動不安的行為及運動失調到大發作等不同程度的神經毒性也會發生。

治療

由於解毒劑不詳，因此必須在最初時仔細的偵測血液型態及採取一般的輔助療法，如果有需要的話可給予適當的輸血。

藥理學特性

【藥效學】

ATC Code: L01AA02

作用機轉

Chlorambucil是一種芳香氮芥(aromatic nitrogen mustard)衍生物，可作為一種雙重功能的烷基化劑(alkylating agent)，除了會干擾DNA複製外，chlorambucil也會使細胞質p53累積，進一步活化細胞凋亡促進因子(Bax)而誘發細胞凋亡。

藥效學作用

Chlorambucil的細胞毒性來自於chlorambucil本身以及其主要代謝產物苯乙酸氮芥 (參見【藥物動力學】；代謝)。

抗藥性機轉

Chlorambucil為一種芳香氮芥衍生物，曾有報告指出對氮芥的抗藥性可能繼發於：透過各種多重抗藥性蛋白改變這些藥物與其代謝藥物的運輸、由這些藥物形成之DNA 交聯構造動力學改變及細胞凋亡和DNA修復活性改變。Chlorambucil並不是多重抗藥性蛋白1 (MRP1 或ABCC1)的受質，但其穀胱甘肽共軛物為MRP1 (ABCC1)和MRP2 (ABCC2)的受質。

【藥物動力學】

吸收

Chlorambucil在胃腸道內可透過被動擴散良好吸收，且在用藥後15至30分鐘後即可測得。口服單劑10至200 mg之chlorambucil後，其生體可用率約為70 %至100 %。一項研究顯示，12名患者口服約0.2 mg/kg的chlorambucil以後，經平均劑量調整的最高血漿濃度(492±160 ng/ml)在給藥後0.25-2小時之間達到。

與chlorambucil快速且可預測的吸收情形一致，已證實於口服15至70 mg之劑量後，個體間血漿藥物動力學的變異性相當小 (AUC (曲線下面積)的病內變異性為2倍，病患間變異性則為2至4倍)。

於進食後服藥會降低chlorambucil的吸收。在一項納入10位病患的試驗中，進食使達到C_{max}的時間中位數增加超過100%、使最高血漿濃度降低超過50%，並使平均AUC (0 - ∞)降低約27% (參見【劑量與用法】)。

分佈

Chlorambucil的分佈體積約為0.14至0.24 L/kg。Chlorambucil會與血漿蛋白 (主要是白蛋白(98%)) 形成共價鍵結，亦會與紅血球形成共價鍵結。

代謝

Chlorambucil由肝臟中的monodichloroethylation及β氧化作用所大量代謝，形成的主要代謝物為苯乙酸氮芥(PAAM)，後者在動物中具有烷基化活性。在生體中，Chlorambucil及PAAM分解後會形成單羥基及雙羥基衍生物。此外，chlorambucil會與穀胱甘肽反應，形成chlorambucil的單穀胱甘肽及雙穀胱甘肽共軛物。

在口服約0.2 mg/kg的chlorambucil後，最早在15分鐘時即可在部份病患的血漿中偵測到PAAM，且會在1 至3小時內達到306 ± 73 nanograms/ml 之劑量調整後平均血漿濃度(C_{max})。

排除

Chlorambucil的末期排除半衰期介於1.3至1.5小時間，PAAM則約為1.8小時。由腎臟排除之原型chlorambucil或PAAM的比例非常低，僅有少於服用劑量1 %在24小時內經由尿液排除，其餘主要是以單羥基及雙羥基衍生物的形式排除。

【臨床前安全性資料】

致癌性及致突變性

如同其他細胞毒性藥物，chlorambucil於生物體內及體外基因毒性試驗顯示具有致突變性，於動物及人類中具致癌性 (參見【警語及注意事項】)。

生殖性毒性

大鼠試驗中顯示chlorambucil會造成造精過程損害及睪丸萎縮。

致畸胎性

使用單一口服劑量4至20 mg/kg 於小鼠及大鼠時，Chlorambucil會造成胚胎發育異常如過短或捲曲尾巴、頭小畸型、露腦畸形、指 (趾) 異常 (包含缺趾、短趾、併趾、多趾等畸形)，及長骨異常如長度減少、一個或多個部位缺少、完全缺乏骨化部位。單一腹腔內注射劑量3至6 mg/kg時，Chlorambucil亦顯示會造成大鼠後代腎臟異常。

腦及血漿中的藥物動力學

給大鼠口服碳14標記之Chlorambucil後，在血漿、肝臟及腎臟中測得最高濃度的放射活性標記物質。給大鼠靜脈注射Chlorambucil，腦組織僅測得低濃度。

藥劑學特性

【賦形劑】

藥錠核心：

Microcrystalline cellulose

Anhydrous lactose

Colloidal anhydrous silica

Stearic acid

膜衣：

Hypromellose

Titanium dioxide

Synthetic yellow iron oxide

Synthetic red iron oxide

Macrogol

【有效期限】

見包裝說明

【貯存注意事項】

儲存於2°C ~ 8°C。

【容器之性質與內容物】

LEUKERAN為褐色圓形雙凸膜衣錠，一面刻有 " GX EG3 "，另一面刻有 " L " 之字樣，包裝於兒童不易開啟之琥珀色玻璃罐內。2~1000錠玻璃瓶裝。

【不相容性】

未發現任何相關報告。

【使用及操作說明】

處理LEUKERAN錠劑時之安全注意事項

LEUKERAN錠的處理必須遵守根據當地通行的建議及/或法令(例如大不列顛皇家藥學會細胞毒藥物處理工作小組)而制定的細胞毒藥物處理準則。

假使錠劑外面的膜衣完好無缺，則處理LEUKERAN錠並沒有危險性。LEUKERAN錠不可被分割。



製造廠：Excella GmbH & Co. KG

廠 址：Nürnberg Strasse 12, D-90537 Feucht, Germany

藥 商：安沛國際有限公司

地 址：台北市大安區敦化南路 2 段 207 號 20 樓

CHL-1905-01

CCDS V17