



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : Drugs.com

异环磷酰胺美司钠注射液



剂型：注射套件 药物类：烷化

剂

在本页面[黑框警告](#)[适应症和用法](#)[剂量和给药](#)[剂型和强度](#)[禁忌症](#)[警告和注意事项](#)[不良反应/副作用](#)[扩张](#)**警告：骨髓抑制、神经毒性和尿毒症**

骨髓抑制可能很严重，并导致致命的感染。在每个治疗周期之前和之后每隔一段时间监测血细胞计数。中枢神经系统毒性可能很严重，并导致脑病和死亡。监测 CNS 毒性并停止治疗脑病。肾毒性可能很严重并导致肾功能衰竭。出血性膀胱炎可能很严重，可以通过预防性使用美司钠来减轻[见警告

和注意事项 (5.1 至 5.3)]。

异环磷酰胺美司钠注射液的适应症和用法

异环磷酰胺注射液适用于与某些其他已批准的抗肿瘤药物联合用于生殖细胞睾丸癌三线化疗。它应与美司钠联合用于预防出血性膀胱炎。

异环磷酰胺和美司钠注射液剂量和给药

异环磷酰胺注射液应静脉注射，剂量为 1.2 克/平方米²每天连续5天。每 3 周或从血液毒性恢复后重复治疗。

为防止膀胱毒性，异环磷酰胺注射液应充分补水，每天至少口服或静脉输液 2 升。应使用美司钠来降低出血性膀胱炎的发生率。异环磷酰胺注射液应缓慢静脉输注，持续至少 30 分钟。尚未在肝或肾功能不全的患者中进行异环磷酰胺注射的研究[见在特定人群中使用 (8.6,

8.7)]。

异环磷酰胺溶液可进一步稀释以在以下液体中达到 0.6 至 20 mg/mL 的浓度：

5% 葡萄糖注射液，美国药典

0.9% 氯化钠注射液，美国药典

乳酸林格注射液，USP

无菌注射用水，USP

由于无菌水混合物与其他混合物（5% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液和乳酸林格注射液）获得了基本相同的稳定性结果，因此使用大容量注射用玻璃瓶、viaflex 袋或 PAB™ 袋含有中间浓度或辅料混合物（例如，2.5% 葡萄糖注射液、0.45% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖和 0.9% 氯化钠注射液）也是可以接受的。

异环磷酰胺注射液配制或配制及进一步稀释的溶液应冷藏并在24小时内使用。含苄醇的溶液会降低异环磷酰胺的稳定性。

只要溶液和容器允许，在给药前应目视检查肠胃外药物产品是否有颗粒物和变色。

剂型和强度

1克单剂量小瓶

3克单剂量小瓶

禁忌症

异环磷酰胺禁用于以下患者：

- 已知对异环磷酰胺给药过敏。
- 尿流梗阻。

警告和注意事项

骨髓抑制、免疫抑制和感染

异环磷酰胺治疗可能导致骨髓抑制和免疫反应显著抑制，从而导致严重感染。异环磷酰胺相关骨髓抑制的致命结果已有报道。异环磷酰胺诱导的骨髓抑制可导致白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少（与较高的出血事件风险相关）和贫血。白细胞计数的最低点趋于在给药后的第二周左右达到。当异环磷酰胺与其他化疗/血液毒性药物和/或放射治疗联合使用时，经常会观察到严重的骨髓抑制。骨髓抑制的风险是剂量依赖性的，与分次给药相比，单次高剂量给药会增加。

严重的免疫抑制会导致严重的，有时甚至是致命的感染。脓毒症和脓毒性休克也有报道。异环磷酰胺报告的感染包括肺炎，以及其他细菌、真菌、病毒和寄生虫感染。潜伏感染可以重新激活。在接受异环磷酰胺治疗的患者中，已报告各种病毒感染的再激活。感染必须得到适当的治疗。某些中性粒细胞减少症病例可根据主治医师的判断进行抗菌预防。如果出现中性粒细胞减少症，必须给予抗生素和/或抗真菌剂。建议进行密切的血液学监测。白细胞（WBC）计数、血小板计数和血红蛋白应在每次给药前和给药后的适当时间间隔获取。除非临床必需，

对于存在感染、严重免疫抑制或骨髓储备受损的患者，应谨慎给予异环磷酰胺，如白细胞减少、粒细胞减少、广泛的骨髓转移、既往放射治疗或先前使用其他细胞毒性药物治疗。

中枢神经系统毒性、神经毒性

异环磷酰胺的给药可引起中枢神经系统毒性和其他神经毒性作用。中枢神经系统毒性和其他神经毒性作用的风险需要仔细监测患者。异环磷酰胺治疗后报告的神经系统表现包括嗜睡、精神错乱、幻觉、视力模糊、精神病行为、锥体外系症状、尿失禁、癫痫发作，在某些情况下还出现昏迷。也有与使用异环磷酰胺相关的周围神经病变的报道。

异环磷酰胺的神经毒性可能在首次给药后几小时至几天内显现出来，在大多数情况下，异环磷酰胺停药后 48 至 72 小时内就会消退。症状可能会持续更长的时间。应维持支持疗法直至其完全消退。有时，恢复不完整。中枢神经系统毒性的致命结果已有报道。几次平稳治疗后中枢神经系统毒性复发

课程已报告。如果出现脑病，应停止使用异环磷酰胺。

由于潜在的累加效应，作用于中枢神经系统的药物（如止吐剂、镇静剂、麻醉剂或抗组胺剂）必须特别谨慎使用，或者在发生异环磷酰胺引起的脑病时停药。

中枢神经系统毒性的表现可能会损害患者操作汽车或其他重型机械的能力。

肾脏和尿路上皮的毒性和影响

异环磷酰胺具有肾毒性和尿毒作用。肾小球和肾小管功能必须在治疗开始前以及治疗期间和治疗后进行评估。定期监测尿沉渣是否存在红细胞和其他泌尿/肾毒性迹象。

定期监测血清和尿液化学成分，包括磷和钾。按照指示进行适当的替代疗法。在异环磷酰胺治疗的患者中已报告肾实质和肾小管坏死。异环磷酰胺治疗继发的急性肾小管坏死、急性肾功能衰竭和慢性肾功能衰竭已有报道，并且已记录了肾毒性导致的致命结果。

异环磷酰胺给药后肾功能障碍（肾小球和肾小管）非常常见。表现包括肾小球滤过率降低、血清肌酐升高、蛋白尿、酶尿、圆柱尿、氨基酸尿、磷酸尿和糖尿以及肾小管酸中毒。Fanconi 综合征、肾性佝偻病、儿童生长迟缓以及成人骨软化症也有报道。据报道，异环磷酰胺会出现类似于 SIADH 的综合征（抗利尿激素分泌不当综合征）。

在治疗期间、停止治疗数月甚至数年后，肾小管损伤可能会变得明显。即使在异环磷酰胺治疗完成后，肾小球或肾小管功能障碍也可能随着时间的推移而消退、保持稳定或进展数月或数年。

在考虑在先前存在肾功能不全或肾单位储备减少的患者中使用异环磷酰胺时，应仔细权衡异环磷酰胺治疗的风险和预期益处。

尿毒副作用，尤其是出血性膀胱炎，通常与使用异环磷酰胺有关。这些尿毒作用可以通过预防性使用美司钠来减少。

已报告使用异环磷酰胺导致需要输血的出血性膀胱炎。出血性膀胱炎的风险是剂量依赖性的，与分次给药相比，单次高剂量给药会增加。单剂异环磷酰胺后出血性膀胱炎

已经被报告了。膀胱或白消安治疗的既往或伴随放射治疗可能会增加出血性膀胱炎的风险。

在治疗开始之前，有必要排除或纠正任何尿路梗阻 [看禁忌症 (4)]。

在给药期间或给药后，应摄入足量的液体或注入足够量的液体以强制分水，以降低尿路毒性的风险。在每次服用异环磷酰胺之前进行尿液分析。如果存在镜下血尿（每个高倍视野红细胞大于 10 个），则应暂停后续给药直至完全消退。进一步给予异环磷酰胺时应给予剧烈口服或肠胃外水化。

活动性尿路感染患者应谨慎使用异环磷酰胺（如果有的话）。

心脏毒性

异环磷酰胺治疗报告的心脏毒性表现包括：

- 室上性或室性心律失常，包括房性/室上性心动过速、心房颤动、无脉性室性心动过速
- QRS 电压降低和 ST 段或 T 波改变
- 中毒性心肌病导致心力衰竭伴充血和低血压
- 心包积液、纤维蛋白性心包炎和心外膜纤维化

异环磷酰胺相关心脏毒性的致命结果已有报道。

发生心脏毒性作用的风险是剂量依赖性的。先前或同时接受其他心脏毒性药物或心脏区域放射治疗的患者，可能还有肾功能不全的患者，这种情况会增加。

当异环磷酰胺用于有心脏毒性危险因素的患者和已患有心脏病的患者时，应特别小心。

肺毒性

异环磷酰胺治疗有间质性肺炎、肺纤维化和其他形式的肺毒性报道。还报道了导致呼吸衰竭以及致命结果的肺毒性。监测肺毒性的体征和症状，并根据临床指征进行治疗。

继发性恶性肿瘤

异环磷酰胺治疗涉及继发性肿瘤及其前体的风险，即晚期后遗症。骨髓增生异常改变的风险，一些进展为急性白血病，是

增加。使用异环磷酰胺或异环磷酰胺方案后报告的其他恶性肿瘤包括淋巴瘤、甲状腺癌和肉瘤。

继发性恶性肿瘤可能在化疗停止数年后发展。

静脉闭塞性肝病

已经报道了包括异环磷酰胺在内的化疗引起的静脉闭塞性肝病。

怀孕

给孕妇服用异环磷酰胺会导致胎儿伤害。据报道，在怀孕期间接触含异环磷酰胺的化疗方案后，胎儿生长迟缓和新生儿贫血。异环磷酰胺在男性和女性生殖细胞中具有遗传毒性和致突变性。已在小鼠、大鼠和兔中观察到剂量为人剂量 0.05 至 0.075 倍的胚胎毒性和致畸作用。

在异环磷酰胺治疗期间，女性不应怀孕，男性不应生育孩子。此外，男性在治疗结束后的 6 个月内不应该生孩子。如果在怀孕期间使用该药，或者如果患者在服用该药期间或治疗后怀孕，应告知患者对胎儿的潜在危害[见用于

特定人群 (8.1)]。

对生育力的影响

异环磷酰胺干扰卵子发生和精子发生。已经报道了两性的闭经、无精子症和不育症。不育的发展似乎取决于异环磷酰胺的剂量、治疗持续时间和治疗时的性腺功能状态。在某些患者中，不育可能是不可逆的。

女性患者

有报道用异环磷酰胺治疗的患者会出现闭经。永久性化疗引起的闭经风险随着年龄的增长而增加。在青春期前接受异环磷酰胺治疗的儿科患者随后可能无法怀孕，而那些在完成治疗后仍保留卵巢功能的患者发生过早绝经的风险增加。

男性患者

接受异环磷酰胺治疗的男性可能会出现少精子症或无精子症。在青春期前使用异环磷酰胺治疗的儿科患者可能无法正常发育第二性征，但可能患有少精子症或无精子症。一些患者的无精子症可能是可逆的，尽管在停止治疗后几年内这种可逆性可能不会发生。这些患者的性功能和性欲通常没有受损。可能会出现一定程度的睾丸萎缩。用异环磷酰胺治疗的患者随后生育了孩子。

过敏/类过敏反应和交叉敏感性

已报道与异环磷酰胺相关的过敏/类过敏反应。已经报道了氧氮杂磷细胞毒剂之间的交叉敏感性。

伤口愈合障碍

异环磷酰胺可能会干扰正常的伤口愈合。

护理

异环磷酰胺在母乳中排泄。女性在治疗期间不得母乳喂养

异环磷酰胺[见在特定人群中使用(8.3)]。

不良反应

来自临床试验的不良反应

由于临床试验是在广泛不同的情况下进行的，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物的临床试验中的发生率进行比较，并且可能无法反映在临床实践中观察到的发生率。下面的不良反应和频率基于 30 篇出版物，这些出版物描述了异环磷酰胺作为单药分次给药的临床经验，总剂量为 4 至 12 g/m²每门课程。

系统器官类 (SOC)	不良反应	百分比 (比率)
-------------	------	-------------

*已报告白细胞减少症的以下不良反应术语：中性粒细胞减少症、粒细胞减少症、淋巴细胞减少症和全血细胞减少症。对于中性粒细胞减少症，见下文。

† 白细胞减少症的频率类别基于白细胞减少症的频率 < 3 x 10³/μL [42.5% (150/353) 未在表中显示] 且 < 1 x 10³/μL; 无法为汇总数据计算相关百分比，因此表中包含“非常常见”的保守频率类别。

‡ 血小板减少症也可能因出血而复杂化。已报告有致命结果的出血。§ 血小板减少症的频率基于血小板减少症的频率 < 100 x 10³/μL [12.2% (24/196) 未在表中显示] 并且 < 50 x 10³/μL; 无法从汇总数据中计算出相关百分比，因此表中包含了“非常常见”的保守频率。

¶ 包括报告为贫血和血红蛋白/血细胞比容下降的病例。

#已报告伴有昏迷和死亡的脑病。

Ⓛ 据报道，中枢神经系统毒性表现为以下体征和症状：异常行为、影响不稳定性、攻击性、激动、焦虑、失语、虚弱、共济失调、小脑综合征、脑功能缺陷、认知障碍、昏迷、精神错乱、抽搐、颅神经功能障碍、意识抑郁状态、抑郁、定向障碍、头晕、脑电图异常、脑病、平面情感、幻觉、头痛、想法、嗜睡、记忆障碍、情绪变化、运动功能障碍、肌肉痉挛、肌阵挛、进行性脑干反射丧失, 精神病反应, 烦躁不安, 嗜睡, 震颤, 尿失禁。

Ⓜ心脏毒性被报道为充血性心力衰竭、心动过速、肺水肿。已报告致命结果

一种据报道，低血压会导致休克和致命结果。è

肝毒性被报道为肝酶升高，即血清丙氨酸氨基转移酶、血清天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转移酶和乳酸脱氢酶、胆红素升高、黄疸、肝肾综合征。

δ 根据血尿的频率估计出血性膀胱炎的频率。报告的出血性膀胱炎症状包括排尿困难和尿频。另见上市后不良反应(6.2)。

θ 据报道，肾功能不全表现为：肾功能衰竭（包括急性肾功能衰竭、不可逆性肾功能衰竭；已报告致命结果）、血清肌酐升高、BUN升高、肌酐清除率降低、代谢性酸中毒、无尿、少尿、糖尿、低钠血症、尿毒症，肌酐清除率增加。据报道，肾脏结构损伤表现为：急性肾小管坏死、肾实质损伤、酶尿、圆柱尿、蛋白尿。

γ 包括报告为静脉炎和静脉壁刺激的病例。

英镑中性粒细胞减少症[†]的频率：包括报告为粒细胞减少症的病例。

感染和侵扰	感染	9.9% (112/1128)
血液和淋巴系统疾病	白细胞减少症* (任何)	-- [†]
	白细胞减少症 < $1 \times 10^3/\mu\text{L}$	43.5% (267/614)
	血小板减少症‡ (任何)	-- [§]
	血小板减少症 $.50 \times 10^3/\mu\text{L}$	4.8% (35/729)
	贫血¶	37.9% (202/533)
代谢和营养障碍	厌食症	1.1% (15/1317)
神经系统疾病	中枢神经系统 毒性#、p	15.4% (154/1001)
	周围神经病变	0.4% (5/1317)
心脏疾病	心脏毒性 β	0.5% (7/1317)
血管疾病	低血压—种	0.3% (4/1317)
胃肠道疾病	恶心，呕吐	46.8% (443/964)
	腹泻	0.7% (9/1317)
	口腔炎	0.3%

		(4/1317)
肝胆疾病	肝毒性 ^e	1.8% (22/1190)
皮肤和皮下组织疾病	脱发	89.6% (540/603)
	皮炎	0.08% (1/1317)
	丘疹	0.08% (1/1317)
肾脏和泌尿系统疾病	出血性膀胱炎	- ^δ
	血尿	
	- 没有梅斯纳	44.1% (282/640)
	- 与梅斯纳	21.3% (33/155)
	宏观血尿	
	- 没有梅斯纳	11.1% (66/594)
	- 与梅斯纳	5.2% (5/97)
	肾功能不全 ^ø	--
	肾结构损害	--
一般疾病和管理网站 条件	静脉炎 ^y	2.8% (37/1317)
	中性粒细胞减少症 ^{英镑}	1% (13/1317)
	疲劳	0.3% (4/1317)
	萎靡不振	无法 计算

售后经验

在上市后经验中报告了以下不良反应，按 MedDRA 系统器官分类 (SOC) 列出，然后在可行的情况下按严重程度按首选术语列出。由于这些反应是由数量不确定的人群自愿报告的，因此并不总是能够可靠地估计它们的频率或建立与药物暴露的因果关系。

感染和侵染：

以下表现与异环磷酰胺引起的骨髓抑制和免疫抑制有关：感染的风险和严重程度增加⁺，肺炎⁺、败血症和感染性休克（包括致命结果），以及潜伏感染的再激活，包括病毒性肝炎⁺，肺孢子虫⁺，带状疱疹，类圆线虫，进行性多灶性白质脑病⁺，以及其他病毒和真菌感染。

⁺严重的免疫抑制会导致严重的，有时甚至是致命的感染。

肿瘤，良性和恶性和未指定（包括囊肿和息肉）：

作为治疗相关的继发性恶性肿瘤^{*}，急性白血病^{*}（急性髓性白血病）^{*}，急性早幼粒细胞白血病^{*}，急性淋巴细胞白血病^{*}，骨髓增生异常综合征，淋巴瘤（非霍奇金淋巴瘤），肉瘤^{*}，肾细胞癌，甲状腺癌

血液和淋巴系统疾病：

血液毒性^{*}，骨髓抑制表现为骨髓衰竭、粒细胞缺乏症；发热性骨髓再生障碍；弥散性血管内凝血、溶血性尿毒症综合征、溶血性贫血、新生儿贫血、高铁血红蛋白血症

免疫系统疾病：

血管性水肿^{*}，过敏反应，免疫抑制，荨麻疹，超敏反应

内分泌失调：

抗利尿激素分泌异常综合征（SIADH）

代谢和营养障碍：

肿瘤溶解综合征、代谢性酸中毒、低钾血症、低钙血症、低磷血症、高血糖、烦渴

精神疾病：

惊恐发作、紧张症、躁狂症、妄想症、妄想、谵妄、动作迟缓、缄默症、精神状态改变、回声、嗜睡、坚持不懈、健忘症

神经系统疾病：

抽搐*，癫痫持续状态 (惊厥性和非惊厥性)，可逆性后部白质脑病综合征，白质脑病，锥体外系疾病，震颤，运动障碍，多发性神经病，感觉迟钝，假说，感觉异常，神经痛，步态障碍，大便失禁，构音障碍

眼疾：

视力障碍，视力模糊，结膜炎，眼睛刺激

耳朵和迷路疾病：

耳聋、耳聋、眩晕、耳鸣

心脏疾病：

心脏毒性*，心脏停搏*，心室颤动*，室性心动过速*，心源性休克*，心肌梗死*，心力衰竭*，左束支传导阻滞，右束支传导阻滞，心包积液，心肌出血，心绞痛，左心衰竭，心肌病*，充血性心肌病，心肌炎*，心律失常*，心包炎，心房颤动，心房扑动，心动过缓，室上性早搏，房性早搏，室性早搏，心肌抑制，心悸，射血分数下降*，心电图ST段异常，心电图T波倒置，心电图QRS波群异常

血管疾病：

肺栓塞、深静脉血栓形成、毛细血管渗漏综合征、血管炎、高血压、潮红、血压下降

呼吸系统、胸部和纵隔疾病：

呼吸衰竭*，急性呼吸窘迫综合征*，肺动脉高压*，间质性肺病*表现为肺纤维化*，过敏性肺炎，间质性肺炎，肺炎*，肺水肿*，胸腔积液，支气管痉挛，呼吸困难，缺氧，咳嗽

胃肠道疾病：

盲肠炎、结肠炎、小肠结肠炎、胰腺炎、肠梗阻、胃肠道出血、粘膜溃疡、便秘、腹痛、唾液分泌过多

肝胆疾病：

肝功能衰竭*，暴发性肝炎*，静脉闭塞性肝病，门静脉血栓形成，溶细胞性肝炎，胆汁淤积

皮肤和皮下组织疾病：

中毒性表皮坏死松解症、史蒂文斯-约翰逊综合征、掌跖红肿综合征、放射性回忆性皮炎、皮肤坏死、面部肿胀、瘀点、黄斑皮疹、皮疹、瘙痒、红斑、皮肤色素沉着过度、多汗症、指甲疾病

肌肉骨骼和结缔组织疾病：

横纹肌溶解症、骨软化症、佝偻病、生长迟缓、肌痛、关节痛、四肢疼痛、肌肉抽搐

肾脏和泌尿系统疾病：

Fanconi 综合征、肾小管间质性肾炎、肾性尿崩症、磷尿、氨基酸尿、多尿、遗尿、残尿感

已经记录了急性和慢性肾功能衰竭的致命结果。

生殖系统和乳腺疾病：

不孕症、卵巢功能衰竭、过早绝经、闭经、卵巢疾病、排卵障碍、无精子症、少精子症、精子发生障碍、雌激素减少、促性腺激素增加

先天性、家族性和遗传性疾病：

胎儿发育迟缓

一般疾病和管理站点条件：

多器官衰竭^{*}，一般身体恶化，注射/输液部位反应，包括肿胀、炎症、疼痛、红斑、压痛、瘙痒；胸痛，水肿，粘膜炎症，疼痛，发热，寒战

^{*} 包括致命的结果

药物相互作用

异环磷酰胺是 CYP3A4 和 CYP2B6 的底物。

CYP3A4 的诱导剂

CYP3A4 诱导剂（例如，卡马西平、苯妥英钠、磷苯妥英钠、苯巴比妥、利福平、圣约翰草）可能会增加异环磷酰胺代谢为其活性烷基化代谢物。CYP3A4 诱导剂可能会增加神经毒性/肾毒性异环磷酰胺代谢物氯乙醛的形成。密切监测服用异环磷酰胺和 CYP3A4 诱导剂的患者毒性，并考虑调整剂量。

CYP3A4 抑制剂

CYP3A4 抑制剂（例如，酮康唑、氟康唑、伊曲康唑、索拉非尼、阿瑞匹坦、福沙匹坦、葡萄柚、葡萄柚汁）可能会降低异环磷酰胺代谢为其活性烷基化代谢物，可能会降低异环磷酰胺治疗的有效性。CYP 3A4 抑制剂还可以减少异环磷酰胺神经毒性/肾毒性代谢物氯乙醛的形成。

在特定人群中使用

怀孕

妊娠 D 类。

[请参阅警告和注意事项 (5.8)。]

给孕妇服用异环磷酰胺会导致胎儿伤害。据报道，在怀孕期间接触含异环磷酰胺的化疗方案后，胎儿生长迟缓和新生儿贫血。

动物研究表明，异环磷酰胺能够在体内引起基因突变和染色体损伤。在怀孕的小鼠中，在 30 mg/m² 后的第 19 天，再吸收增加并且出现异常²异环磷酰胺在妊娠第 11 天给药。在给予 54 mg/m² 后，在大鼠中观察到胚胎致死效应²从妊娠第 6 天到第 15 天的异环磷酰胺剂量和胚胎毒性作用在母鼠接受 18 mg/m² 后很明显²在同一给药期间给药。异环磷酰胺对接受 88 mg/m² 的兔子有胚胎毒性²从交配后的第 6 天到第 18 天服用 / 天剂量。与对照组相比，异常数量也显著增加。

在异环磷酰胺治疗期间，女性不应怀孕，男性不应生育孩子。此外，男性在治疗结束后的 6 个月内不应该生孩子。如果在怀孕期间使用该药，或者如果患者在服用该药期间或治疗后怀孕，应告知患者对胎儿的潜在危害。

哺乳母亲

异环磷酰胺在母乳中排泄。由于动物研究显示异环磷酰胺可能发生严重不良事件和致癌性，应考虑到药物对母亲的重要性，决定是否停止哺乳或停药。在异环磷酰胺治疗期间，女性不得进行母乳喂养。

儿科使用

尚未在儿科患者中确定安全性和有效性。

老年人使用

一般来说，老年患者的剂量选择应谨慎，以反映肝、肾或心脏功能下降以及伴随疾病或其他药物治疗的频率更高。

一项针对 40 至 71 岁患者的研究表明，消除半衰期似乎随着年龄的增长而增加 [见药代动力学 (12.3)]。这种半衰期的明显增加似乎与异环磷酰胺的分布容积随着年龄的增长而增加有关。没有报道总血浆清除率或肾脏或非肾脏清除率随年龄的显着变化。

已知异环磷酰胺及其代谢物主要由肾脏排泄，肾功能受损患者对该药的毒性反应风险可能更大。由于老年患者肾功能下降的可能性更大，因此在剂量选择时应注意，监测肾功能可能有用。

用于肾功能不全患者

没有对肾功能不全的患者进行正式研究。已知异环磷酰胺及其代谢物由肾脏排泄，并可能在血浆中蓄积，导致肾功能下降。应密切监测肾功能不全患者的毒性，并考虑减少剂量。异环磷酰胺及其代谢物是可透析的。

用于肝功能不全患者

没有在肝功能损害患者中进行正式研究。异环磷酰胺在肝脏中广泛代谢并形成有效和有毒的代谢物。肝功能受损的患者应慎用异环磷酰胺。

过量

异环磷酰胺尚无特异性解毒剂。

接受过量用药的患者应密切监测毒性的发展。过量服用的严重后果包括剂量依赖性毒性的表现，例如中枢神经系统毒性、肾毒性、骨髓抑制和粘膜炎。请参阅警告和注意事项

(5)。

药物过量的管理将包括一般的支持措施，以维持患者在可能发生的任何毒性时期，包括对任何并发感染、骨髓抑制或其他毒性的适当的最先进的治疗。异环磷酰胺以及异环磷酰胺代谢物是可透析的。

用美司钠预防膀胱炎可能有助于预防或限制过量服用引起的尿毒症。

异环磷酰胺和美司钠注射液说明

异环磷酰胺注射液，用于静脉输注给药的单剂量小瓶，每瓶含有 1 克或 3 克无菌异环磷酰胺，USP。1 克小瓶还含有 69 毫克磷酸二氢钠一水合物，USP，21.3 毫克无水磷酸氢二钠，USP 和注射用水，USP，qs。3 克小瓶还含有 207 毫克磷酸二氢钠一水合物，USP，63.9 毫克无水磷酸氢二钠，USP 和注射用水，USP，qs。异环磷酰胺是一种化学治疗剂，化学上与氮芥有关，是环磷酰胺的合成类似物。异环磷酰胺是 3-(2-氯乙基)-2-[(2-氯乙基)氨基]四氢-2H-1,3,2-氧杂氮杂磷2-氧化物。其结构式为：



异环磷酰胺和美司钠注射液 - 临床药理学

作用机制

异环磷酰胺是一种前药，需要通过肝细胞色素 P450 同工酶进行代谢激活才能发挥其细胞毒活性。通过环碳原子上的羟基化发生活化，形成不稳定的中间体 4-羟基异环磷酰胺及其开环醛互变异构体，其分解产生细胞毒性和尿毒化合物丙烯醛和烷基化异磷酰胺芥子油以及多种其他无毒产物。异环磷酰胺的确切作用机制尚未确定，但其细胞毒作用主要是通过异磷酰胺芥子在鸟嘌呤 N-7 位置烷基化引起的 DNA 交联。DNA 中链间和链内交联的形成导致细胞死亡。

药代动力学

异环磷酰胺在人体中表现出剂量依赖性药代动力学。单剂量 3.8 至 5 g/m²，血浆浓度双相衰减，平均终末消除半衰期约为 15 小时。剂量为 1.6 至 2.4 g/m²/天，血浆衰变是单指数的，终末消除半衰期约为 7 小时。

异环磷酰胺在人体中表现出时间依赖性药代动力学。静脉给药 1.5 g/m² 对于 15 名患有肿瘤性疾病的患者，每天一次超过 0.5 小时，持续 5 天，中位消除半衰期从第 1 天的 7.2 小时减少到第 5 天的 4.6 小时，同时中位清除率从 66 mL/min 增加从第 1 天到第 5 天的 115 mL/min。与第 1 天相比，第 5 天的分布容积没有显著变化。

分配

异环磷酰胺的分布容积 (V_d) 接近于身体总水量，表明分布发生时组织结合最少。静脉注射 1.5 后

克/米²对 15 名患有肿瘤性疾病的患者，每天一次超过 0.5 小时，持续 5 天，异环磷酰胺的中位 Vd 在第 1 天为 0.64 L/kg，在第 5 天为 0.72 L/kg。异环磷酰胺几乎没有血浆蛋白结合。异环磷酰胺及其活性代谢物与红细胞广泛结合。异环磷酰胺不是 P-糖蛋白的底物。

代谢

异环磷酰胺通过两种代谢途径在人体中广泛代谢：环氧化（“活化”）形成活性代谢物，4-羟基-异环磷酰胺和侧链氧化形成无活性代谢物，3-脱氯-乙基异环磷酰胺或 2-脱氯乙基异环磷酰胺释放有毒代谢物氯乙醛。在人血浆中可检测到少量 (nmol/mL) 异环磷酰胺和 4-羟基异环磷酰胺。异环磷酰胺的代谢是生物活性物质的产生所必需的，虽然代谢很广泛，但患者之间的差异也很大。

排泄

给予 5 g/m² 剂量后²的¹⁴C-标记的异环磷酰胺，从 70% 到 86% 的剂量放射性作为代谢物在尿液中回收，约 61% 的剂量作为母体化合物排泄。剂量为 1.6 至 2.4 g/m²在 72 小时内，只有 12% 至 18% 的剂量以原形药物形式从尿中排出。异环磷酰胺的两种不同的脱氯乙基化衍生物、4-羧基环磷酰胺、硫代二乙酸和氯乙酸的半胱氨酸缀合物已被确定为人体中异环磷酰胺的主要尿代谢物，并且仅存在少量的 4-羟基异环磷酰胺和丙烯醛。

儿科

对 32 名年龄在 1 至 18 岁的各种恶性疾病的儿科患者的血浆数据进行群体 PK 分析。患者总共接受了 45 个疗程的异环磷酰胺，剂量分别为 1.2、2 和 3 g/m²在 1 天、2 天或 3 天静脉内给药 1 或 3 小时。异环磷酰胺初始清除率和分布容积的平均 ± 标准误差总体估计值为 2.4 ± 0.33 L/h/m²和 21 ± 1.6 升/米²个体差异分别为 43% 和 32%。

年龄的影响

一项对 20 名 40 至 71 岁患者接受 1.5 g/m²每天服用异环磷酰胺 3 或 5 天表明消除半衰期似乎随着年龄的增长而增加。消除半衰期的增加似乎与异环磷酰胺分布容积随年龄的增加有关。没有报道总血浆清除率或肾清除率随年龄的显着变化。

非临床毒理学

致癌、突变、生育力受损

异环磷酰胺以 6 mg/kg (37 mg/m², 或人体每日剂量的约 3% (以 mg/m²计) 为基础) 每周 3 次, 持续 52 周。与载体对照相比, 雌性大鼠的子宫平滑肌肉瘤和乳腺纤维腺瘤的发病率显着升高。

异环磷酰胺的诱变潜力已在体外细菌系统和体内哺乳动物细胞中得到证实。在体内, 异环磷酰胺在小鼠和黑腹果蝇生殖细胞中具有诱变作用, 并在雄性小鼠中引起显性致死突变显着增加, 在果蝇中引起与性相关的隐性致死突变显着增加。

异环磷酰胺以 1 或 4.64 mg/kg/天 (20 或 93 mg/m²) 每周 6 天口服, 持续 26 周。雄性犬 4.64 mg/kg (约 7.7% 的每日临床剂量, 以 mg/m²为基础) 有睾丸萎缩伴曲细精管上皮变性。在第二项研究中, 雄性和雌性大鼠分别给予 0、25、50 或 100 mg/kg (0、150、300 或 600 mg/m²) 异环磷酰胺每 3 周腹腔注射一次, 持续 6 个月。在给予 100 mg/kg 的大多数雄性大鼠中观察到精子发生减少 (约为每日临床剂量的一半为基础)。

临床研究

难治性睾丸癌患者 (n = 59) 接受异环磷酰胺、顺铂和任一依托泊苷 (VePesid®) 或长春碱 (VIP) 作为三线治疗或以后的治疗。依托泊苷或长春碱 (VIP 方案中的“V”) 的选择以先前方案所达到的治疗效果为指导。在异环磷酰胺-顺铂-依托泊苷之前接受顺铂-依托泊苷治疗的患者或在异环磷酰胺-顺铂-长春碱之前接受顺铂-长春碱治疗的患者中确定异环磷酰胺对VIP组合的贡献。

共有 59 名患者接受了由异环磷酰胺 1.2 g/m² 组成的三线抢救方案²在第 1 天至第 5 天静脉注射 / 天, 顺铂 20 mg/m²第 1 至第 5 天静脉注射 / 天, 依托泊苷 75 mg/m²第 1 天至第 5 天静脉注射 / 天, 或第 1 天静脉注射长春碱 0.22 mg/kg。将 VIP 方案的疗效结果与 1980 年 8 月至 1985 年 10 月期间进行的六项单药 II 期试验的汇总数据进行比较, 包括总共 90 名患者其中 65 人有资格作为本研究的对照。VIP 方案中的 23 名患者仅通过 VIP 或 VIP 加手术而没有疾病, 而历史对照组中的一名患者达到完全缓解。VIP 组的中位生存时间超过 2 年, 而对照组不到 1 年。体能状态 ≥ 80、胚胎癌和微小疾病是生存的有利预后因素。在所有预后类别中, VIP 和历史对照之间的差异仍然非常显着。

表 1. 疗效结果

*Gehan-Breslow 和 Mantel-Cox 检验

	数字。(%) 患者	

	贵宾	控制	p 值
患者总数	59 (100)	65 (100)	
无疾病	23 (39)	1 (2) ↑	< 0.001
单独化疗	15 (25)	1 (2) ↑	< 0.001
化疗加手术	8 (14)	0	
整体反应	32 (54)	2 (3)	< 0.001
进展时间 (周)			
中位数	19	4	< 0.001*
范围	1 到 205+	1 至 29	
无病间隔 (周)			
中位数	114	29	
范围	13 至 205+	--	
生存期 (周)			
中位数	53	10	< 0.001*
范围	1 到 205+	1 至 123+	

在一项研究中，50 名可完全评估的生殖细胞睾丸癌患者在至少两种由顺铂/长春碱/博来霉素 (PVB)、顺铂/长春碱/放线菌素 D/博来霉素/环磷酰胺 (VAB6)，或顺铂和依托泊苷的组合。选择患者是因为对顺铂仍然敏感，因为他们以前对含顺铂的方案有反应，并且在使用含顺铂的方案时或在停药后 3 周内没有进展。患者作为他们自己的对照，基于这样一个前提，即不能通过使用他们先前反应并随后复发的方案进行再治疗来实现长期完全反应。

50 名可完全评估的患者中有 10 名在治疗后 2 至 5 年仍存活。在异环磷酰胺方案治疗后，10 名长期幸存者中有 4 名通过手术切除无癌；整组 50 名可完全评估的患者的中位生存期为 53 周。

参考

1. NIOSH 警报：防止在医疗机构中职业性接触抗肿瘤药物和其他危险药物。2004. 美国卫生与公众服务部、公共卫生服务、疾病控制和预防中心、国家职业安全与健康研究所、DHHS (NIOSH) 出版物第 2004-165 号。
2. OSHA 技术手册，TED 1-0.15A，第 VI 节：第 2 章。控制职业接触危险药物。职业安全与健康管理局，1999.http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html。
3. 美国卫生系统药剂师协会。关于处理危险药物的 ASHP 指南。Am J Health-Syst Pharm。2006；63:1172-1193。
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, (eds.) 2005。化学疗法和生物疗法指南和实践建议。(2nd ed.) 宾夕法尼亚州匹兹堡：肿瘤护理学会。

如何提供/存储和处理

异环磷酰胺注射液如下：

国家药品监督管理局编号	内容	包裹
0703-3427-11	1 克/20 毫升	独立包装
0703-3429-11	3 克/60 毫升	独立包装

异环磷酰胺注射液可与美司钠注射液一起作为给药试剂盒使用，如下所示：

管理工具包	
国家药品监督管理局编号	包装尺寸
0703-4116-48	管理工具包 10 瓶异环磷酰胺 1 g/20 mL 和 10 瓶美司钠 1 g/10 mL
0703-4106-48	管理工具包 2 瓶异环磷酰胺 3 g/60 mL 和 6 瓶美司钠 1 g/10 mL
0703-4100-48	管理工具包 5 瓶异环磷酰胺 1 g/20 mL 和 3 瓶美司钠 1 g/10 mL

贮存

异环磷酰胺注射液： 储存于 2° 至 8°C (36° 至 46°F) 。

美司钠注射液：储存于 2° 至 30°C (36° 至 86°F) 。

处理异环磷酰胺注射液时要小心。异环磷酰胺注射液的处理和制备应始终符合当前关于安全处理细胞毒剂的指南。已经发布了一些关于这个主题的指南。1-4可能会发生与意外接触异环磷酰胺注射液有关的皮肤反应。为了尽量减少皮肤接触的风险，在处理含有异环磷酰胺注射液的小瓶和溶液时，请始终戴上不透水的手套。如果异环磷酰胺溶液接触皮肤或粘膜，立即用肥皂和水彻底清洗皮肤或用大量水冲洗粘膜。

患者咨询信息

告知患者与使用异环磷酰胺相关的风险以及治疗期间定期血液监测的计划。

具体告知患者以下内容：

- 异环磷酰胺治疗可能会导致严重的骨髓抑制并导致致命的后果。免疫反应的显著抑制也可能发生，这可能导致严重的感染。潜伏感染可以重新激活。患者应报告发烧或其他感染症状。
- 出血和贫血的风险。
- 中枢神经系统毒性和其他具有致命结果的神经毒性作用的风险。
- 膀胱和肾脏毒性的风险。患者应该意识到需要增加液体摄入量和频繁排尿以防止膀胱中的积聚。
- 心脏毒性和致命结果的风险。患者应报告先前存在的心脏病。
- 肺毒性的风险导致呼吸衰竭和致命的结果。
- 因治疗而发生继发性恶性肿瘤的风险。
- 静脉闭塞性肝病的风险。
- 如果患者在治疗期间怀孕或生了孩子，以及治疗后长达 6 个月，对胎儿的潜在危害。在治疗期间和治疗后长达 6 个月内应使用有效的避孕方法。
- 当儿童在治疗期间母乳喂养时，可能会出现严重的不良反应和致瘤性。
- 闭经、过早绝经和不育的风险。
- 脱发、伤口愈合和其他严重皮肤和皮下组织疾病的风险。

- 治疗可能会导致胃肠道疾病，酒精可能会增加恶心和呕吐。
- 口腔炎的风险和适当的口腔卫生的重要性。
- 眼部疾病的风险，例如视力障碍、视力模糊和眼睛刺激。
- 耳聋、眩晕和耳鸣等耳部和迷路疾病的风险。

版本 B 7/2012

Teva 肠外药物公司

加利福尼亚州欧文市 92618

主要显示面板，第 1 部分，共 2 部分

主要显示面板，第 2 部分，共 2 部分

异环磷酰胺和美司钠注射液试剂盒（10 和 10） 文本

NDC 0703-4116-48 仅 Rx

异烟酰胺注射液

1 克/20 毫升

(50 毫克/毫升)

单剂量小瓶 **细胞毒剂** 无菌

10 x 20 mL 小瓶

冷藏

美司钠注射液

1 克/10 毫升

(100 毫克/毫升)

多剂量小瓶

无菌

10 x 10 mL 小瓶

梯瓦

主要显示面板，第 1 部分，共 2 部分

主要显示面板，第 2 部分，共 2 部分

异环磷酰胺和美司钠注射液试剂盒（2 和 6）文本

NDC 0703-4106-48 仅 Rx

异烟酰胺注射液

3 克/60 毫升

单剂量小瓶 (50 mg/mL) 细胞毒剂

无菌

冷藏

2 x 60 mL 小瓶

美司钠注射液

1 克/10 毫升

(100 毫克/毫升)

多剂量小瓶

无菌

6 x 10 mL 小瓶

梯瓦

主显示面板，第 1 部分，共 2 部分

主显示面板，第 2 部分，共 2 部分

异环磷酰胺和美司钠注射液试剂盒（5 和 3）文本

NDC 0703-4100-48 仅 Rx

异烟酰胺注射液**1 克/20 毫升**

(50 毫克/毫升)

单剂量小瓶

无菌细胞毒剂

5 x 20 mL 小瓶 冷藏**美司钠注射液****1 克/10 毫升**

(100 毫克/毫升)

多剂量小瓶

无菌

3 x 10 mL 小瓶**梯瓦**

IFOSFAMIDE和MESNA			
异环磷酰胺和美司钠试剂盒			
产品信息			
产品类别	人用处方药标签	项目代码 (来源)	国家数据中心: 0703-4116
包装			
# 项目代码	包装说明		
1	国家数据中心: 0703-4116-48		1 盒装 1 个套件
零件数量			
零件包装数量 #	总产品数量		
部分1 瓶, 单剂量 1			10 毫升
部分1 瓶, 多剂量 2			10 毫升
第 1 部分, 共 2 部分			
异环磷酰胺			
异环磷酰胺注射液			

产品信息			
项目代码 (来源)	国家数据中心: 0703-3407		
行政路线	静脉	DEA 时间表	
活性成分/活性部分			
成分名称	实力基础	力量	
异环磷酰胺(异环磷酰胺)	异环磷酰胺	20 毫升中 1 克	
非活性成分			
成分名称			力量
磷酸二氢钠, 一水合物			
磷酸氢二钠, 无水			
水			
包装			
# 项目代码	包装说明		
1 国家数据中心: 0703-3407-01	20 mL, 1 瓶, 单剂量		
营销信息			
营销类别	申请号或专着引文	营销开始日期	营销端日期
安达	ANDA076657	2012 年 9 月 26 日	
第 2 部分, 共 2 部分			
梅斯纳 美司钠注射液, 溶液			
产品信息			
项目代码 (来源)	国家数据中心: 0703-4805		
行政路线	静脉	DEA 时间表	

活性成分/活性部分

成分名称	实力基础	力量
梅斯纳(2-巯基乙磺酸)	梅斯纳	1 毫升中 100 毫克

非活性成分

成分名称	力量
依地酸二钠	
氢氧化钠	
水	
苯甲醇	

包装

# 项目代码	包装说明
1 国家数据中心: 0703-4805-01	1 瓶装 10 毫升, 多剂量

营销信息

营销类别	申请号或专着引文	营销开始日期	营销端日期
安达	ANDA075764	2002 年 5 月 1 日	

营销信息

营销类别	申请号或专着引文	营销开始日期	营销端日期
安达	ANDA075874	2012 年 9 月 26 日	

IFOSFAMIDE和MESNA

异环磷酰胺和美司钠试剂盒

产品信息

产品类别	人用处方药标签	项目代码 (来源)	国家数据中心: 0703-4106

包装

#	项目代码	包装说明
1	国家数据中心: 0703-4106-48	1 盒装 1 个套件

零件数量

零件包装数量 #	总产品数量
部分0 瓶, 单剂量 1	2 毫升
部分1 瓶, 多剂量 2	6 毫升

第 1 部分, 共 2 部分

异环磷酰胺

异环磷酰胺注射液

产品信息

项目代码 (来源)	国家数据中心: 0703-3409	
行政路线	静脉	DEA 时间表

活性成分/活性部分

成分名称	实力基础	力量
异环磷酰胺(异环磷酰胺)	异环磷酰胺	60 毫升中 3 克

非活性成分

成分名称	力量
磷酸二氢钠, 一水合物	
磷酸氢二钠, 无水	
水	

包装

#	项目代码	包装说明

1 国家数据中心: 0703-3409-01

60 mL, 1 瓶, 单剂量

营销信息

营销类别	申请号或专着引文	营销开始日期	营销端日期
安达	ANDA076657	2012年9月26日	

第2部分, 共2部分

梅斯纳

美司钠注射液, 溶液

产品信息

项目代码 (来源)	国家数据中心: 0703-4805		
行政路线	静脉	DEA 时间表	

活性成分/活性部分

成分名称	实力基础	力量
梅斯纳(2-巯基乙磺酸)	梅斯纳	1 毫升中 100 毫克

非活性成分

成分名称	力量
依地酸二钠	
氢氧化钠	
水	
苯甲醇	

包装

# 项目代码	包装说明
1 国家数据中心: 0703-4805-01	1 瓶装 10 毫升, 多剂量

营销信息

营销类别	申请号或专着引文	营销开始日期	营销端日期
安达	ANDA075764	2002年5月1日	

营销信息			
营销类别	申请号或专着引文	营销开始日期	营销端日期
安达	ANDA075874	2012年9月26日	

IFOSFAMIDE和MESNA

异环磷酰胺和美司钠试剂盒

产品信息			
产品类别	人用处方药标签	项目代码 (来源)	国家数据中心: 0703-4100

包装	
# 项目代码	包装说明
1 国家数据中心: 0703-4100-48	1 盒装 1 个套件

零件数量	
零件包装数量 #	总产品数量
部分0 瓶, 单剂量 1	5 毫升
部分0 瓶, 多剂量 2	3 毫升

第 1 部分, 共 2 部分

异环磷酰胺

异环磷酰胺注射液

产品信息	
项目代码 (来源)	国家数据中心: 0703-3407
行政路线	静脉
DEA 时间表	

活性成分/活性部分			
成分名称	实力基础	力量	
异环磷酰胺(异环磷酰胺)	异环磷酰胺	20 毫升中 1 克	
非活性成分			
成分名称	力量		
磷酸二氢钠，一水合物			
磷酸氢二钠，无水			
水			
包装			
# 项目代码	包装说明		
1 国家数据中心：0703-3407-01	20 mL, 1 瓶, 单剂量		
营销信息			
营销类别	申请号或专着引文	营销开始日期	营销端日期
安达	ANDA076657	2012 年 9 月 26 日	
第 2 部分, 共 2 部分			
梅斯纳			
美司钠注射液, 溶液			
产品信息			
项目代码 (来源)	国家数据中心：0703-4805		
行政路线	静脉	DEA 时间表	
活性成分/活性部分			
成分名称	实力基础	力量	
梅斯纳(2-巯基乙磺酸)	梅斯纳	1 毫升中 100 毫克	

非活性成分	
成分名称	力量
依地酸二钠	
氢氧化钠	
水	
苯甲醇	

包装	
# 项目代码	包装说明
1 国家数据中心: 0703-4805-01	1 瓶装 10 毫升, 多剂量

营销信息			
营销类别	申请号或专着引文	营销开始日期	营销端日期
安达	ANDA075764	2002年5月1日	

营销信息			
营销类别	申请号或专着引文	营销开始日期	营销端日期
安达	ANDA075874	2002年5月1日	

贴标机 - Teva 肠外药物公司 (794362533)

Teva 肠外药物公司