

BUSULFEX® ;
MYLERAN®
邁樂寧錠劑

Busulfan

補束剋注射劑 60 mg/10 ml/vial

邁樂寧錠 2 mg/tab

專業人員版 | 陳語紘藥師撰 方麗華藥師審

常見適應症

(藥物於 2002 年 FDA 允許上市)

1. 接受造血幹細胞移植前的調理治療。(目前臨床角色只在幹細胞移植的清除接受者的幹細胞，讓捐贈者的幹細胞能植入。)
2. 慢性骨髓細胞白血病。(幾乎已不用，已淹沒在歷史洪流中)。

作用機轉

細胞毒性藥物。干擾 DNA 複製及 RNA 轉錄，而抑制 DNA 合成，造成細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：高度致吐性 (有 95-100% 的病人會發生嘔吐，取決於劑量)。
- 骨髓抑制程度：貧血 (69%)、嗜中性白血球減少症 (100%；發病時間：4 天；給 G-CSF 的中位恢復時間：13 天)、骨髓抑制 ($\leq 100\%$)、血小板減少症 (98%；中位發病時間：5-6 天)、淋巴球減少症 (兒童：79%)。

注意事項及常見副作用

1. 心血管系統：水腫 (28-36%)、心搏過快 (44%)、高血壓 (36%)、血栓 (33%)、胸痛 (26%)、血管擴張 (25%)、心包填塞 (地中海貧血兒童：2%)
2. 皮膚系統：皮疹 (57%)、皮膚搔癢 (28%)、皮膚色素沉澱 (5-10%)
3. 代謝及內分泌系統：低血鎂 (77%)、高血糖 (66%)、低鉀血 (64%)、低血鈣 (49%)
4. 胃腸系統：嘔吐 (95-100%)、噁心 (成人 98%；兒童 83%)、口腔黏膜破損 (成人 $\leq 97\%$ ；兒童 79%)、厭食 (85%)、腹瀉 (84%；3/4 級：5%)、腹痛

- (72%)、消化不良 (44%)、便秘 (38%)、口乾症 (26%)、直腸疾病 (25%)、消化不良 (23%)
5. 中樞神經系統：失眠 (84%)、焦慮 (72%)、頭痛 (69%)、發冷 (46%)、疼痛 (44%)、頭暈(30%)、憂鬱 (23%)、癲癇發作 (在移植幹細胞治療下，一定會用藥做預防性癲癇治療)。
 6. 肝臟系統：高膽紅素血症 (49%)、ALT 升高 (31%)。停藥後可恢復。肝臟靜脈阻塞症候群 (兒童：21%；成人：8-12%)。在幹細胞移植時，會用 Ursodiol 藥物進行預防肝指數升高。
 7. 肌肉骨骼系統：無力 (51%)、背痛 (23%)。可用普拿疼緩解疼痛。
 8. 腎臟系統：腎功能指數升高 (21%)
 9. 呼吸系統：鼻炎 (44%)、肺部疾病 (34%)、咳嗽 (28%)、呼吸困難 (25%)、鼻出血 (25%)、肺炎 (兒童：21%)、肺間質纖維化。
 10. 泌尿生殖系統：無月經、卵巢功能衰竭
 11. 其他系統：發燒 (80%)、過敏反應 (26%)、移植體抗宿主疾病 (25%，與藥物應該無關，而是移植本身)、注射部位發炎(25%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全者調者：成人。無提供劑量調整，請小心使用。
- 肝功能不全調整：成人。無提供劑量調整，請小心使用。
- 肥胖調整：成人。根據調整過的理想體重(adjusted ideal body weight, AIBW)來計算: $AIBW = IBW + 0.25 \times (\text{實際體重} - IBW)$ 。

➤ 兒童劑量：完全骨髓抑制調理治療 (Myeloablative conditioning)

Dosing method	Weight group	Busulfan dose (mg/kg/day)	Target daily exposure (mg/L•h)	Target cumulative exposure (mg/L•h)
Prescribing information	< 9 kg	4.0	18.4	Mean: 73.6 Range: 59 - 99
	9 - < 16 kg	4.8		
	16 – 23 kg	4.4		
	> 23 – 34 kg	3.8		
	> 34 kg	3.2		
EBMT/ESID guidelines for ablative HSCT	3 – 15 kg	5.1	22.5	Mean: 90 Range: 85 – 95
	15 – 25 kg	4.9		
	25 – 50 kg	4.1		
	50 – 75 kg	3.3		
	75 – 100 kg	2.7		
EBMT/ESID guidelines for reduced intensity HSCT	3 – 15 kg	3.5	15	Mean: 60 Range: 55 – 65
	15 – 25 kg	3.2		
	25 – 50 kg	2.8		
	50 – 75 kg	2.2		
	75 – 100 kg	1.8		

*Ref: PK-study busulfan I.H.Bartelink, JJ.Boelens et al. 2011 (submitted)

*TDM doses of busulfan are given at same rate (in mg/h) as initial dose, so may not be over 3h For full myeloablative dose, aim for cumulative Busulfan dose: AUC 85-95 mg/L x h Target 90 = 20706 -23180 mmol.min

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心血管 (Cardiovascular)：曾有接受口服高劑量 busulfan 及 cyclophosphamide 作為造血幹細胞移植前的調理治療中，有地中海貧血的兒科病人 (2%) 發生心包填塞的報告。大部分病人在發生心包填塞之前都出現

有腹痛和嘔吐的情況。假如懷疑發生心包填塞，應監測其症狀並立即評估及處置。

- 癲癇發作 (Seizures)：口服高劑量及靜脈注射 busulfan 的病人曾有癲癇發作的報告。易患癲癇發作、有癲癇發作史、頭部外傷或與誘發癲癇發作相關的其
他藥物的病人小心使用。

副作用	處理
預防癲癇發作	■ 在高劑量之骨髓移植下，必須在給藥的前 24 小時，投與 lorazepam 0.5-1mg Q6H or clonazepam 0.5-1mg Q8H 來預防產生癲癇的發作直到 busulfan 停藥後 48 小時。 ■ Phenytoin 會加速 busulfan 清除，降低療效。

- 胃腸道毒性 (GI toxicity)：

副作用	處理
口服高劑量及靜脈注射 busulfan 治療引起嘔吐	■ 在投與第一劑 busulfan 之前，應先給予病人止吐劑，並在 busulfan 的投藥期間，持續給予固定劑量的止吐劑。 ■ 請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。

- 肺毒性 (Lung toxicity)：長期接受 busulfan 治療之後，支氣管肺臟發育不良伴隨肺纖維化是一種罕見但嚴重的併發症。症狀發作的時間平均是在治療後 4 年(範圍為 4 個月至 10 年)。症狀包括緩慢發作的咳嗽、呼吸困難和微燒，也可能出現急性症狀發作。如果出現毒性就應停藥。肺間質纖維化只要停藥，投與類固醇有些可獲得改善。但肺部併發症也可能進展，造成死亡。

副作用	處理
肺毒性：肺支氣管再生不良	停藥。
肺毒性：肺間質纖維化和肺炎	■ 應立即停藥。根據症狀的嚴重程度，在等待診斷結果時，通常需要給予經驗性抗生素治療。

	■ 經驗性劑量使用：Prednisone-equivalent doses (0.5 to 2 mg/kg/day)
間質性肺炎	永久停藥。

- 肝臟靜脈阻塞症候群 (Hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome, VOD/SOS)：高的 busulfan AUC 值(> 1,500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$)可能與增加發生肝靜脈阻塞症候群有關。先前曾接受過放射線治療、接受 ≥ 3 次化療療程或先前接受過造血幹細胞移植的患者，在接受建議的 busulfan 劑量和療程時，也可能會增加發生肝靜脈阻塞症候群的風險。口服高劑量 busulfan 超過 16 mg/kg 和與同時使用其他烷化劑，也可能與增加發生肝靜脈阻塞症候群有關。
- 應每日監測 serum transaminase、alkaline phosphatase 和膽紅素直到骨髓移植後 28 天，以檢測肝毒性。

副作用	處理
預防 VOD/SOS	■ 對於接受移植的成人，建議使用 ursodeoxycholic acid (UDCA)進行預防，前一天開始給藥, total daily dose 12 mg/kg or 600 mg orally, divided in two doses ■ (能降低 VOD/SOS 發生率與相關死亡率)
VOD/SOS	■ 暫停用藥，並給予支持性療法 (包括利尿劑和維持鈉、水分的平衡) ■ 對於重度 VOD，則建議使用 defibrotide (6.25 mg/kg every 6 hours IV for ≥ 21 days) 直到 SOS 解決或出院，最多 60 天

- 繼發性惡性腫瘤：據報導使用後可能引起第二次血癌，也可能發生染色體改變。
- 對生育能力的影響：Busulfan 會干擾卵子生成與精子生成，對兩性皆可能造成不孕，但不影響性生活。如有生育計劃，病人可考慮儲存卵子/精子。

藥物交互作用

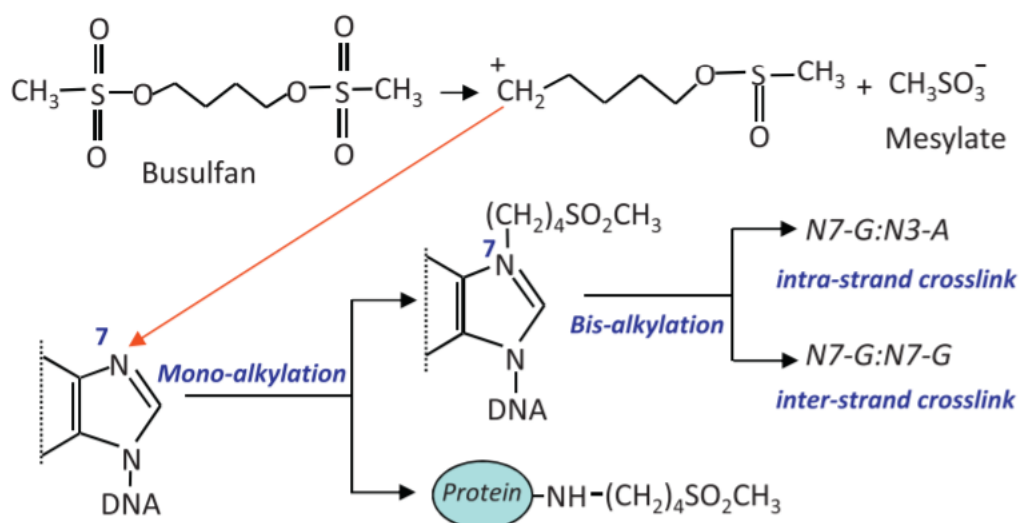
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 監測 CBC (weekly for palliative treatment; daily until engraftment for HSCT)
- 肝功能 (移植後至少 28 天每天評估 evaluate transaminases, alkaline phosphatase, and bilirubin)
- 監測
- 監測肺毒性、胃腸道毒性、電解質、癲癇發作
- 肝 VOD 的臨床症狀 (體重快速增加、肝腫大、腹水)
- 心包填塞的臨床症狀
- 進行清骨髓移植時，需要進行血中濃度監測。以利達到最大療效與最低副作用。TDM：依 protocol 在適當的時間採集血液樣本 (計算 AUC)
- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態。
- 治療前檢驗 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B 型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

Busulfan is a sulfonylated bifunctional alkylating agent, which reacts with the N-7 position of guanosine and interferes with DNA replication and transcription of RNA. It interferes with the normal function of DNA by alkylation and inducing N7G:N3A intra- or N7G:N7G inter-strand DNA cross-links or protein-DNA cross-links responsible for its cytotoxicity. Busulfan has a more marked effect on myeloid cells than lymphoid cells and is toxic to hematopoietic stem cells. Busulfan exhibits little immunosuppressive activity. The antitumor activity of busulfan is cell cycle phase-nonspecific. Ref: 1. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.006.



藥師小叮嚀

1. 請注意藥物輸注過敏反應。在輸注時和輸注後 24 小時內，如果有潮紅、畏寒、發熱、支氣管痙攣、呼吸困難、喘息、低血壓和/或心跳過快),請馬上告知醫護人員。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後 (女性：6 個月內; 男性：3 個月內)，應採有效避孕措施。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳。
6. 此藥因造成血球低下、低血小板可能造成瘀青或低白血球容易感染, 盡量避免受傷與生病,並請經常洗手保持好的衛生習慣。遠離感染、感冒或流感的人。
7. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
8. 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
9. 感染：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、排尿疼痛、口腔潰瘍或無法癒合的傷口
10. 液體和電解質問題 (注射劑)：如情緒變化、意識模糊、肌肉疼痛或無力、肌肉痙攣或心跳不正常、癲癇發作、非常嚴重的胃部不適或嘔吐
11. 異常出血、瘀青、胸痛或胸悶或心跳加快、呼吸急促
12. 沒有月經
13. 間質性肺炎的症狀為持續的咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
14. 若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：便秘、胃部不適、嘔吐、味覺改變、口腔刺激或潰瘍、頭痛、疲勞。
15. 進行清骨髓移植時，需要進行血中濃度監測。以利達到最大療效與最低副作用。
16. 臨床監測項目：全血球計數、肝腎功能、電解質、肺毒性、癲癇發作。