

**ENDOXAN®**

癌德星注射劑

癌德星錠

**Cyclophosphamide**

200 mg, 500mg, 1000mg

50mg /tab

專業人員版 | 陳語紘藥師撰 方麗華藥師審

### 常見適應症 (於 1959 年 FDA 核准上市)

➤ 歷史短述：

Cyclophosphamide 是少數對癌症具有廣泛適應症的藥物之一，於 1959 年 FDA 核准上市。是第 8 個上市的化療藥。

- 它通常與其他抗腫瘤藥物聯合使用。以 Cyclophosphamide 為基礎的療法廣泛用於治療各種淋巴瘤，通常可治愈侵襲性非何杰金氏淋巴瘤，其中 Burkitt lymphoma 特別有效。R-CHOP ( rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone ) 仍然是侵襲性非何杰金氏淋巴瘤最常用的治療方案，治愈率為 30-40%。利用大劑量 Cyclophosphamide 的清髓的自體幹細胞移植是治療復發侵襲性非何杰金氏淋巴瘤最有效的治療方法。Indolent lymphomas 通常發生在 50 歲以上的成年人中，中位生存期為 8-12 年，其中濾泡性淋巴瘤佔大多數。其他不同的淋巴瘤包括 small lymphocytic lymphoma 、chronic lymphocytic leukemia (CLL)、lymphoplasmacytoid lymphoma, marginal zone lymphoma, and mycosis fungoides。Cyclophosphamide 單獨使用或與其他藥物聯合使用，目前仍然是這些淋巴瘤的標準治療方法。

➤ Cyclophosphamide 用於實體瘤

- 乳腺癌方案的 CMF ( cyclophosphamide 、Methotrexate、5Fu) 和 FEC (5 Fu、epirubicin、cyclophosphamide ) 已用了幾十年。
- 卵巢癌：CAP ( cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin ) 是作為卵巢癌女性的一線治療，與 paclitaxel 和 carboplatin 一樣有效。
- 骨和軟組織肉瘤：cyclophosphamide 是治療的基石

- 對許多新診斷和復發性小兒惡性腫瘤。carboplatin and etoposide, and vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin (CAdo) 的組合在患有初始局部和不可切除神經母細胞瘤的嬰兒中顯示超過 90% 的 5 年總生存率。
- cyclophosphamide 在聯合化療方案中作為手術和放療的輔助手段也已用於多種罕見癌症，如 retinoblastoma, wilms tumor, rhabdomyosarcoma and Ewing sarcoma.
- BMT 調理方案：cyclophosphamide 具有雙重抗癌和免疫抑制特性，用於取代全身放射線照射。大劑量 cyclophosphamide 與其他藥物聯合使用，尤其是 Busulfan 或 TBI，被證明對高危險性的血癌非常有效，可治癒許多病人。
- 動員幹細胞方案：動員方案可通過白細胞去除術收集周邊血幹細胞來增加循環幹細胞的數量。高劑量 cyclophosphamide (2–7 g/m<sup>2</sup>) 和 G-CSF 可以動員最多數量的造血幹細胞，同時 cyclophosphamide 的細胞毒性特性同時有助於治療惡性腫瘤。
- 用於自體免疫：低劑量 cyclophosphamide 已有效用於治療多種自體免疫性疾病。大劑量 cyclophosphamide 後接續自體移植也已用於難治性嚴重自體免疫性疾病，包括系統性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、硬皮病和多發性硬化症。
- 用於半相合幹細胞移植：同種異體移植後，幾天後會激活的同種異體反應性（宿主對抗移植物和移植物對抗宿主）T 細胞，在移植第 3 與 4 天給予高劑量 cyclophosphamide 顯示可抑制宿主對植體或植體對宿主的排斥。

## 作用機轉

細胞毒性藥物。可鑲嵌到細胞的 DNA 上，影響 DNA 的合成，造成細胞死亡。

## 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐性 (有 30-90% 的病人會發生嘔吐)，高劑量屬高度致吐 (有 >90% 的病人會發生嘔吐)。

- 抑制血球生長程度：白血球減少症 (>10%)、貧血 (>10%)、血小板減少症 (>10%)。可能發生次發性白血病 (1-1.5%)。通常白血球數量會在給藥後的 10-14 天達到最低。骨髓移植前使用高劑量 cyclophosphamide，會更早發生白血球減少、貧血與血小板減少等副作用。

## 注意事項及常見副作用

注意事項及常見或嚴重副作用：藥物歷史久遠，過去研究沒有詳加記錄副作用發生率。以下為收集過去歷史個案記載副作用。副作用發生也與劑量有關。

1. 心臟血管系統：急性心肌梗塞、心房顫動、心房撲動、心動過緩、心力衰竭、心包填塞、心源性休克、心肌病、胸痛、水腫、潮紅、出血性心肌炎、高血壓、低血壓、心肌炎、心悸、心包積液、心包炎、外周缺血、心電圖 QT 間期延長、肺栓塞、上心室心律不整、心搏過速、血管炎、靜脈血栓、心室心律不整、心室顫動、心室性心搏過速。
2. 神經系統：嗅覺改變、發冷、意識模糊、頭暈、感覺遲鈍、疲勞、頭痛、不適、神經痛、疼痛、感覺異常、周圍神經病、多發性神經病、可逆性後部腦白質變性、癲癇發作
3. 神經肌肉和骨骼：關節痛、虛弱、肌肉痙攣、肌痛、脊髓病、橫紋肌溶解症、系統性硬化症、震顫。如有肌肉疼痛，可用普拿疼緩解，如無改善，請告知醫護人員。
4. 皮膚系統：脫髮、指甲改變、皮膚炎、多形性紅斑、皮膚紅斑、臉部腫脹、盜汗、掌蹠紅腫、瘙癢、放射治療復甦性皮膚炎、水皰、史蒂芬強森症候群、毒性表皮壞死溶解症、蕁麻疹掉髮。
5. 內分泌系統：停經、血糖降低、體液滯留、熱潮紅、低鈉血症、乳酸脫氫酶升高、血糖升高、月經量少、腎性尿崩症、卵巢功能衰竭、水中毒。
6. 胃腸系統：噁心嘔吐、急性胰腺炎、胃痛、膽汁淤積、結腸炎、便秘、味覺障礙、腸炎、消化道出血、出血性結腸炎、口腔黏膜潰瘍、腮腺炎。
7. 肝臟系統：肝功能異常、腹水、膽汁淤積性肝炎、肝性腦病、肝功能衰竭、肝竇阻塞綜合徵、肝炎、肝腫大、血清膽紅素升高、黃疸。停藥可恢復。

8. 泌尿生殖系統：無精子症、膀胱炎、血尿、出血性膀胱炎、不孕症、少精症、卵巢纖維化、早產、腎盂炎、睪丸萎縮、中毒性腎病, 輸尿管疾病 ( 輸尿管炎 )。高劑量時可能造成出血性膀胱炎 (7-15%)：血尿 (輕微到嚴重皆可能)、頻尿、解尿時的疼痛。適當的補充水分來避免出血性膀胱炎，使用膀胱保護劑 mesna 可大幅降低發生率。給藥期間，請注意尿液顏色的變化。可能造成停經、寡精蟲症或無精蟲症。
9. 超敏反應：過敏性休克、過敏反應、超敏反應
10. 呼吸系統：間質性肺炎及肺纖維化 (1.5%)
11. 免疫系統：免疫抑制
12. 感染：巨大病毒感染、潛伏性感染
13. 局部：注射部位反應 ( 包括紅斑、發炎、壞死、疼痛、靜脈炎、腫脹、血栓形成 )
14. 耳：聽覺障礙、耳鳴
15. 腎臟：腎功能不全、腎小管疾病
16. 呼吸系統：急性呼吸窘迫症候群、閉塞性細支氣管炎、支氣管痙攣、咳嗽、呼吸困難、流感樣症狀、過敏性肺炎。( 可遲發性發作 ) [ $>6$  個月])的肺纖維化、肺動脈高壓、肺靜脈閉塞症。

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

- 腎功能不全調整：成人
  - CrCl  $\geq 30$  mL/minute: 不須調整劑量
  - CrCl 10 to 29 mL/minute: Administer 75%
  - CrCl  $< 10$  mL/minute: Administer 50% 原本劑量
- 間歇性血液透析 (每週三次)：給予原本劑量的 50% 或 75%。透析日當天，在血液透析後給藥，至少在下一次血液透析前 12 小時給藥。

- 腹膜透析：用 75% 的原本劑量。如果可以，在下次腹膜透析更換前至少 12 小時
- 連續性腎臟替代療法 (CRRT)：用 100% 的原本劑量
- 肝功能不全調整：成人
  - Bilirubin 3.1 to 5 mg/dL 或 轉胺酶 >3 倍正常值上限：用 75% 的原本劑量。
  - Bilirubin >5 mg/dL: 避免使用

或考慮以下調整方式：

- 輕度或中度肝功能不全：不須調整劑量
- 嚴重肝功能不全：不推薦使用，因為有降低功效的風險。
- 肥胖調整：成人
  - Cyclophosphamide total dose of 200 mg/kg：使用 IBW 或實際體重 (ABW) 中的較小值。
  - Cyclophosphamide total dose of 120 mg/kg：對於 IBW ≤120% 的病人，使用 IBW (首選) 或 ABW。對 >120% IBW 的病人使用 ABW25 公式
  - ABW25：調整後體重 (kg)=理想體重 (kg)+0.25【實際體重 (kg)-理想體重 (kg)】

### 警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)：Cyclophosphamide 治療可能造成骨髓抑制，常發生白血球減少、嗜中性白血球減少、血小板減少 (與出血事件風險較高有關) 和貧血；也可能顯著抑制免疫反應，曾導致嚴重及致命感染包括肺炎及其他潛伏性感染，也曾通報發生敗血症和感染性休克。部分案例在醫師評估下可考慮使用抗生素預防。血小板和嗜中性白血球最低點通常在治療的第 1 周和第 2 週出現，可能約 20 天後恢復。針對先前曾化療及/或接受放療及/或同時接受上其他化療的病人，必須預期這群病人會是重度骨髓抑制。治療期間密切進行血液監測。

| 副作用                                                                                                                                                                                                                                                        | 處理                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 白血球減少症<br>$\text{WBC} > 4000 / \text{mm}^3$                                                                                                                                                                                                                | 100%原本劑量。                     |
| 白血球減少症<br>$4000 / \text{mm}^3 \leq \text{WBC} \leq 2500 / \text{mm}^3$                                                                                                                                                                                     | 50%原本劑量。                      |
| 白血球減少症<br>$\text{WBC} < 2500 / \text{mm}^3$                                                                                                                                                                                                                | 暫停用藥，直到恢復正常值或有特殊的臨床考量為止才能恢復使用 |
| 血小板減少症<br>$\text{platelets} > 100,000 / \text{mm}^3$                                                                                                                                                                                                       | 100%原本劑量。                     |
| 血小板減少症<br>$50,000 / \text{mm}^3 \geq \text{platelets} \geq 100,000 / \text{mm}^3$                                                                                                                                                                          | 50%原本劑量。                      |
| Grade $\geq 3$ 血小板減少症<br>( $\text{platelets} < 50,000 / \text{mm}^3$ )                                                                                                                                                                                     | 暫停用藥，直到恢復正常值或有特殊的臨床考量為止才能恢復使用 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Grade <math>\geq 2</math> 嗜中性白血球減少症<br/>(<math>\text{ANC} &lt; 1,500 / \text{mm}^3</math>) 及</li> <li>■ Grade <math>\geq 3</math> 血小板減少症<br/>(<math>\text{platelets} &lt; 50,000 / \text{mm}^3</math>)</li> </ul> | 避免使用並考慮加入 G-CSF 預防。           |
| 嗜中性球低下合併發燒                                                                                                                                                                                                                                                 | 立即給予抗生素及/或抗黴菌劑治療。             |

➤ 尿/腎毒性 (Urinary/renal toxicity)：

- Cyclophosphamide 療法曾通報有出血性膀胱炎，臨床診斷包括血尿，排尿困難，尿急和排尿次數增多，可以使用膀胱鏡檢查確診。嚴重的出血性膀胱炎可導致膀胱狹窄、貧血、反覆泌尿感染、膀胱穿孔、腎功能衰竭和死亡。長期併發症包括膀胱纖維化和收縮，尿液返流和續發性惡性腫瘤(如膀胱癌)。
- 尿毒性是由於 cyclophosphamide 的代謝物 acrolein 在尿液中的排泄，對膀胱尿道上皮細胞具刺激性。似乎與劑量和治療持續時間有關，其它危險因子有輸注速率、小便量與次數，或同時併用 urotoxic drugs 或生殖泌尿化療。出血性膀胱炎可發生在給藥數小時內或延遲至幾個星期後；曾

通報給予單劑 cyclophosphamide 後發生出血性膀胱炎。過去或共同接受放射線或 busulfan 治療，可能增加 cyclophosphamide 誘發之出血性膀胱炎的風險。在高劑量下的出血性膀胱炎在兒童可高達 40%。

- 膀胱炎初期為非細菌性，之後可能出現續發性細菌移生。使用 mesna 適當治療及/或大量補充水分增強利尿作用可明顯降低膀胱毒性的發生率及嚴重度，務必定期確認病人的膀胱是否排空。應定期檢查尿沉渣是否出現紅血球及其他尿/腎毒性的跡象。血尿通常會在 cyclophosphamide 治療停止後幾天緩解，但可能持續。發生重度出血性膀胱炎時，通常需要中斷 cyclophosphamide 治療。在開始治療前，務必排除或矯正任何泌尿道阻塞。應對活動性泌尿道感染病人審慎使用 cyclophosphamide (若有使用)。

| 副作用                                                                       | 處理                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 預防尿毒副作用                                                                   | 在 cyclophosphamide 給藥期間和給藥後 1 至 2 天內增加水分攝取量 (成人 > 2000c.c./天)，避免在夜間給藥可併用 mesna 來保護尿道 (確定 Mesna 投藥需早於 cyclophosphamide 之前，mesna continuous infusion is same total daily dose as cyclophosphamide) |
| 嚴重出血性膀胱炎                                                                  | 停止 cyclophosphamide 的治療。<br>血小板 > 50000 /mm <sup>3</sup><br>Hyperhydration: N/S or ½ N/S 3L/m <sup>2</sup> /day (KCl 20-40 meq/L and MgSO <sub>4</sub> 2-4g/L)，一般持續到症狀消失，後再進行 48 小時輸注。           |
| 遲發性膀胱炎<br>(許多情況下是由於續發病毒感染或受傷的粘膜細菌感染所引起。<br>culture：病原體，細胞巨化病毒 (CMV) 和腺病毒) | Hyperhydration，或膀胱灌洗。<br>如果發現病原體，(ganciclovir or foscarnet for CMV, ribavirin for adenovirus, antibiotics for bacterial infections)                                                              |

- 心臟毒性 (Cardiotoxicity)：在高劑量 60 mg/kg/daily 或 120-270 mg/kg 幾天後，可能發生心臟毒性。另外會發生心臟毒性的危險因子有胸部或縱隔腔做過放療或同時投與具心臟毒性的化療藥物如 Anthracycline 類藥物, cytarabine。左心室 ( Ejection fraction < 50%)。引起心臟毒性的機轉是 cyclophosphamide 的活性代謝物 phosphoramidate mustard 直接傷害心肌內皮層。不同於 anthracyclines，cyclophosphamide 心臟毒性是不會累積。臨床的表現從短暫 ECG 改變、無症狀心臟酵素升高到致命的心肌炎 (myocarditis) 和心肌壞死(myocardial necrosis, 144 mg/kg for 4 days)。臨床症狀包括呼吸困難、心跳過速、體液增加、增加全身靜脈壓與休克。病人可能經歷心臟衰竭、心律不整、不可恢復心肌症、心包炎，甚至死亡。

| 副作用  | 處理                                            |
|------|-----------------------------------------------|
| 心臟毒性 | 可以使用利尿劑、ACEI、beta-blockers 或 inotropics 來控制症狀 |

- 胃腸道毒性 (GI toxicity)：如噁心、嘔吐是依劑量而定的反應，50%的病人為中度至重度的症狀。嘔吐都發生於給藥期間，很少有延遲性嘔吐。

| 副作用   | 處理                                            |
|-------|-----------------------------------------------|
| 噁心、嘔吐 | 建議使用止吐藥進行預防，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。 |

- 肺毒性 (Pulmonary toxicities)：直接傷害肺上皮細胞。可使用類固醇，如對類固醇反應不好，可能會致命。臨床表現包括心跳過速、呼吸困難、發燒、無咳嗽、囉音、胸部 X 光、低氧血症和通氣，肺間質浸潤。應馬上停藥。

| 副作用   | 處理    |
|-------|-------|
| 間質性肺炎 | 永久停藥。 |

- 輸注有關反應 (Infusion-related reaction)：鼻塞或面部不適，可能會出現。這鼻咽不適很噁的感覺 (稱“芥末鼻子”) 可能與快速注射 cyclophosphamide 有關。減慢輸注速率，或改為間歇輸注，不要 IV bolus。可使用鎮痛劑，減充血劑，抗組胺劑，intranasal beclomethasone, or intranasal ipratropium 緩解。

| 副作用  | 處理                                                                                                                                                             |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 鼻咽不適 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 減慢輸注速率，或改為間歇輸注，都可緩解。</li> <li>■ 給予鎮痛劑，減充血劑，抗組胺劑，intranasal beclomethasone, or intranasal ipratropium 緩解症狀。</li> </ul> |

- 肝毒性 (Hepatotoxicity)：少數案例，GOT, GPT, GGT, ALP and bilirubin 的升高，顯示有肝功能障礙。同組織骨髓移植的過程中，約有 15-50% 的病人在接受高劑量 cyclophosphamide 併用 busulfan 或全身性放射治療後，有肝臟靜脈阻塞症候群 (veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome, VOD/SOS) 產生。相反地，SOS 只在單獨接受高劑量 cyclophosphamide 且帶有成形不全性貧血的病人觀察到。此症候群通常於移植後 1-3 星期出現，並有體重突然增加、引起疼痛的肝臟腫大、腹水及高膽紅素血症(>1.4 mg/dL) /黃疸。
- 低血鈉症 (Hyponatremia)：cyclophosphamide 可能引起低鈉血症，與全身水分增加、急性水中毒有關，抗利尿激素不當分泌症候群 (SIADH) 曾被報導過，臨床表現：低鈉血症，眩暈，混亂或情緒激動，不尋常的疲倦或虛弱。
- 繼發性惡性腫瘤：無論是 cyclophosphamide 單一治療或合併其他化療療法，均報告了續發性惡性腫瘤 (膀胱癌，淋巴瘤、甲狀腺癌及肉瘤)。膀胱癌一般發生在以前就有發生過出血性膀胱炎病人。

- 對生育能力的影響：cyclophosphamide 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。
- 外滲處理 (刺激性)：

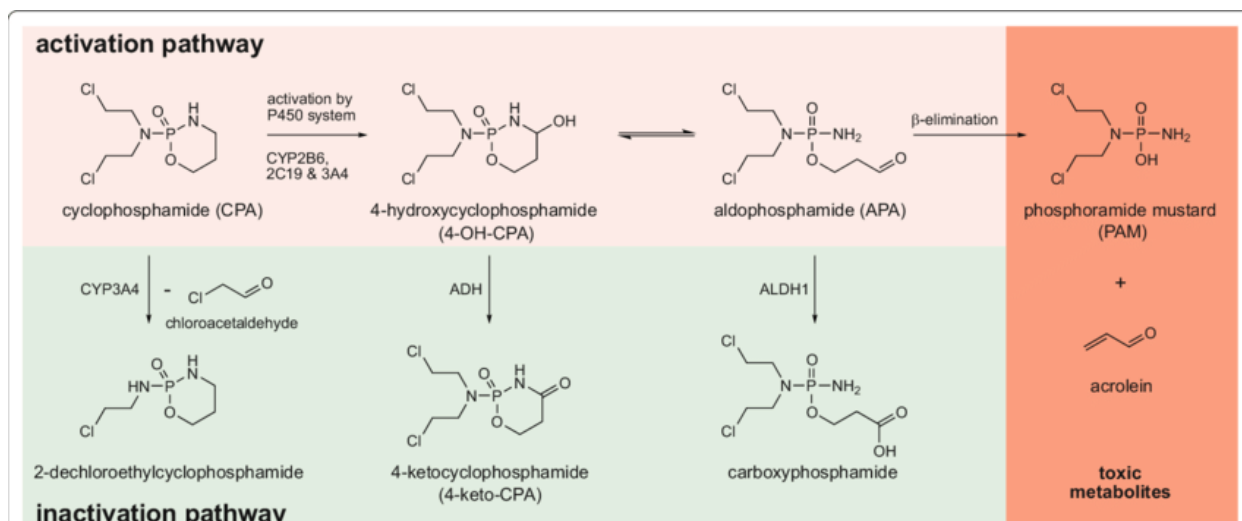
| 副作用 | 處理                                                                                                                                                                                                   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 外滲  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 應立即停止給藥、冰敷，以水沖洗患部。</li> <li>■ 局部緩解劑：1.10% Sodium thiosulfate 4 ml 與 6 ml 無菌水混合成 1/6 M 的 Sodium thiosulfate，使用 5 ml 的 sodium thiosulfate S.C 外滲部位</li> </ul> |

## 藥物交互作用

- Substrate of CYP2A6 (minor), CYP2B6 (major), CYP2C19 (minor), CYP2C9 (minor), CYP3A4 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential。
- 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

- 全套血液檢查 (在開始治療前和每次給藥前)
- 監控肝腎功能、電解質狀態
- 尿液分析
- 監測出血性膀胱炎或其他泌尿/腎臟毒性
- 監測肺毒性(肺估能檢查)、肝毒性、心臟毒性 (尤其是具心臟疾病病史的病人)
- 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。



Mechanism of action of cyclophosphamide.

Cyclophosphamide is a type of nitrogen mustard drug which exerts its effects through the alkylation of DNA. The drug is not cell-cycle phase-specific and metabolizes to an active form capable of inhibiting protein synthesis through DNA and RNA crosslinking.

The majority of the antineoplastic effects of cyclophosphamide are due to the phosphoramidate mustard formed from the metabolism of the drug by liver enzymes like cytochrome P-450 (CYP2B). Hepatic enzymes first convert cyclophosphamide to hydroxycyclophosphamide and then subsequently metabolized to aldophosphamide. Aldophosphamide is cleaved to the active alkylating agent phosphoramidate mustard and acrolein. The phosphoramidate metabolite forms cross-linkages within and between adjacent DNA strands at the guanine N-7 position. These modifications are permanent and eventually lead to programmed cell death. Acrolein has no antitumor activity but is the principal-agent responsible for the manifestation of hemorrhagic cystitis. In addition to antimitotic and antineoplastic effects, cyclophosphamide has immunosuppressive effects and selectivity for T cells. High-dose cyclophosphamide is used in eradication therapy of malignant hematopoietic cells, while lower dosages

have shown merit for use in selective immunomodulation of regulatory T cells.

Ref: 1. *Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. [Updated 2021 Sep 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.*  
2. *AMB Express.* 2020 Jul 18;10(1):128.

### 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. 請多補充水分, 大量補充水分可降低尿毒副作用的頻率和嚴重性, 並時常排尿。
4. 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。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳, 須等待至停藥 6 週後才可進行哺乳。
6. 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: 12 個月內; 男性: 4 個月內), 應採有效避孕措施。
7. 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。
8. 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。
9. 若發現有以下的症狀出現, 請立即與您的醫師聯繫。
10. 出血性膀胱炎 (如果尿液中帶血或排尿時疼痛灼熱) 。
11. 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。
12. 當發現自己有出現黃疸情況 (深色尿液或淡白色糞便、黃色皮膚或眼睛)。
13. 感染: 發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛。
14. 腎臟: 例如無法排尿、排尿量發生變化、尿中帶血或體重短時間內大幅增加
15. 異常出血、瘀青、感覺非常疲倦或虛弱、心律不整。
16. 低血鈉症狀: 頭痛、注意力不集中、記憶力問題、感到困惑、虛弱、癲癇或平衡改變。
17. 若發現有以下症狀出現, 請於下次回診時告知醫師: 皮膚及指甲變色、食慾減少、腹瀉、胃痛、胃部不適、嘔吐、月經週期改變、口部長出白色片狀物 (使用 Parmason 漱口水或塗抹 Nystatin 可改善) 。
18. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。