

克莫抗癌注射劑 1 毫克/毫升

Kemoplat Injection 1 mg/ml

衛署藥輸字第025744號
本藥限由醫師使用

【組成】

Kemoplat Injection為無菌、無防腐劑之注射溶液，其含有1毫克/毫升之cisplatin，注射用水為其溶劑。

賦形劑：sodium chloride、sodium hydroxide、hydrochloric acid、water for injection。

【藥理學作用】

分類：抗腫瘤藥

作用：cisplatin是一種鉑化合物，僅有順式同位異構物(cis-isomer)具有活性。會產生鏈內與鏈間之連結，改變DNA的結構，進而抑制DNA的合成。另外，具較小的作用，cisplatin亦會抑制蛋白質及RNA的合成。對於細胞生長週期不具選擇性。

【藥動學】

分佈

cisplatin會集中在肝臟、腎臟、小腸及睪丸。本藥無法通過血腦障壁，因此無法大量穿透至腦脊髓液(CSF)。雖然在腦內腫瘤可測量到明顯的cisplatin濃度，但是在腦脊髓液中的量是很低的。在動物試驗中結果顯示，卵巢及子宮組織具有很好的回收(uptake)作用。

排除及排出

靜脈注射後，本藥的血漿濃度以複相(biphasic)方式衰減。一開始血漿濃度快速衰退，第一相的半衰期為24-49分鐘，接著是排出時間較長的第二相，半衰期為2-4天。這個長的排除時間，可能是由於高的蛋白質結合率所造成的。在正常狀態下，超過90%會與血漿蛋白結合，緩慢輸注投與本藥，結合的量可能更高。主要由腎臟排出，投與劑量之約15-25%會在最初的2-4小時，快速以原型排出。20-75%會在最初的24小時排出。剩下存在的藥會與組織或血漿蛋白結合。

【適應症】

抗惡性腫瘤劑。

【禁忌】(依文獻記載)

下列為cisplatin注射劑的禁忌症：

- 腎臟功能障礙
- 聽覺異常
- 骨髓抑制
- 在懷孕及哺乳期間
- 對cisplatin或鉑化合物曾有過敏病史的患者

【警語】(依文獻記載)

腎毒性

為蓄積性且與劑量相關的腎臟功能障礙是造成cisplatin用藥限制的毒性作用。一般觀察到最常見的改變為腎絲球濾過率(GFR)下降，會造成的血清肌酸酐濃度上升及有效腎臟血流量減少。給藥前及給藥後，給與水合作用可能會減輕腎毒性作用(請參見【用法用量】)。在給與進一步劑量前，腎臟功能必須恢復至正常狀態。

骨髓抑制

血液毒性作用亦與劑量及蓄積性有關。循環中的血小板及白血球最低濃度一般出現在投藥後18-23天(範圍在7.3-45之間)，大部分患者在39天(範圍在13-62之間)。白血球減少症及血小板減少症更常發生在劑量大於50 mg/m²的情況下，接下來的cisplatin療程，必須在血小板數目大於100,000/mm³及白血球數目大於4,000/mm³的情況下，才可繼續進行。

貧血

通常在幾次療程後，為數不少的患者產生貧血的現象(血紅素降低超過29%)。在一些嚴重的病例，必須予以輸注紅血球。有報告指出，以cisplatin治療的患者曾發生Coombs氏試驗陽性溶血性貧血。對於cisplatin敏感的患者施以進一步的治療，發生溶血的機率可能會增加。

噁心及嘔吐

幾乎所有接受cisplatin治療的患者皆會發生噁心及嘔吐的現象，偶有非常嚴重者，則必須降低治療劑量或停藥。

耳毒性

耳毒性為蓄積性，主要發生在接受高劑量治療的患者。如果患者產生耳鳴或正常交談所需聽力產生偶發性降低，即代表產生耳毒性作用，此作用常觀察得到。耳鳴症狀會在停藥後仍持續數個小時至一個星期。聽力喪失通常為單邊的或雙邊的，並發生在4000至8000 Hz的範圍。聽覺障礙的發生率及嚴重性會隨著投藥次數的增加而增加，嚴重的損壞可能是不可逆的，應監測聽覺功能以避免耳毒性症狀的發生。

低血鎂及低血鈣

使用本藥之患者常發生低血鎂症狀，原因可能是由於腎小管損傷，而造成鎂離子的流失。續發性低血鈣的發生，可能會引發僵直現象。因此必須監控患者的離子狀態。

神經毒性

周邊神經病變、姿勢性低血壓、肌無力症狀、癱瘓及視覺喪失，特別可能會發生在長時間接受cisplatin治療的患者。如果發生上述症狀時，建議予以停藥。

過敏性

曾有報告指出，接受cisplatin治療的患者偶有發生續發性的反應。對那些具有家族性特異反應的患者，特別具有危險性。

【注意事項】(依文獻記載)

Cisplatin僅可在對使用細胞毒性作用劑有相當經驗的醫師，持續監督之下，且採用cisplatin治療的潛在效益超過可能的危險性時，才可使用之。對於cisplatin治療可能產生的併發症，應備有適當的儀器設備可隨時予以治療。

為使腎毒性作用降至最低，在治療前、治療中及治療後，應給予患者水合補充(請參見【用法用量】)。在開始治療及開始後續治療劑量前，應監測下列參數：腎臟功能(包括GFR、BUN、血清肌酸酐及肌酸酐廓清率)；電解質應測量低血鎂症及低血鈣症；耳部功能；紅血球、白血球及血小板；肝臟功能及神經狀態。

應小心觀察接受cisplatin治療的患者可能發生的似過敏反應，以及必須準備治療該類反應之儀器及藥品，隨時可供使用。

使用於懷孕婦女

分級為D級。

細菌培養實驗結果顯示，cisplatin具致突變性。在動物細胞組織培養實驗中，會造成染色體異常。在老鼠的實驗中，cisplatin表現出致畸胎性及胚胎毒性。因此不建議使用於懷孕婦女。使用cisplatin治療的育齡婦女應進行適當的避孕，且唯有在潛在效益大於治療危險時，才可使用。如果患者在接受本藥治療期間懷孕，應告知其本藥對胎兒可能產生的危害。

使用於哺乳婦女

目前尚未知cisplatin是否會由乳汁中排出。然而，由於其對新生兒的潛在性危險，因此建議哺乳的婦女，在接受cisplatin治療期間應停止哺乳。

【藥品交互作用】(依文獻記載)

具有潛在腎毒性及耳毒性的藥品，如aminoglycoside類抗生素或環利尿劑(loop diuretics)可能會加重cisplatin的腎毒性及耳毒性作用。Cisplatin會與鋅作用，產生黑色的沉澱，因此投與cisplatin不可使用含鋅的針頭、針筒、導管或靜脈注射器。

【不良反應】(依文獻記載)

在開始治療後的1-4小時內即會產生噁心及嘔吐症狀，這個現象可能會持續達一個星期，此時或許必須停藥。

腎毒性為蓄積性，並與劑量具相關性，為限制cisplatin使用的主要毒性作用。隨著輕微的骨髓抑制作用可能會造成白血球減少症及血小板減少症，之後，會產生貧血。這個作用在停止治療後，通常是可逆的。

有報告指出，之前曾接受cisplatin治療的患者所產生的類似過敏反應主要包括面部水腫、哮喘、心跳過速、皮膚潮紅及低血壓。這些反應通常發生在投與cisplatin後數分鐘，且可靜脈注射腎上腺素(adrenaline)、皮質類固醇(corticosteroid)及抗組織胺予以控制。耳鳴或高頻(>4000 Hz)聽覺喪失發生在10-30%的患者。聽覺喪失可能是單邊的或是雙邊的，耳毒性在兒童可能更為嚴重。因此在治療期間應密切監控聽覺功能。

亦可產生低血鎂及低血鈣的症狀，可明顯地由肌肉刺激或抽筋、痙攣、振顫、腕足痙攣及僵直現象觀察而得。

特別是投與高於500 mg/m²劑量的患者，可能發生高尿酸症。在投與本藥治療後3-5天會達到濃度尖峰值，此時投與allopurinol可能會降低血清中尿酸的濃度。可能會觀察到周邊神經病變症狀，如穿長襪手套部位肢端感覺喪失、反射消失、感覺接受體及振動感喪失。特別是在投與高劑量之cisplatin及投與頻率多於建議次數時，這些神經病變症狀可能是不可逆的。

視網膜病變症狀則如視覺模糊及對顏色的認知改變。曾有報告指出，在投與cisplatin後，患者產生眼神經炎。

【用法用量】

本藥限由醫師使用

成人及兒童之單一劑量治療

下列為一般劑量及療程

每3-4週給與50-100 mg/m²劑量，並以6-8小時的時間一次靜脈輸注；或是每3-4週15-20 mg/m²劑量，分5天時間靜脈輸注。

如果患者發生骨髓抑制現象，應予以停藥。

本藥及其混合物並不含有抗微生物劑，因此於配製時應降低微生物污染機率，建議在使用前才稀釋，並在配製混合後儘速輸注。輸注應於配製後24小時內完成，剩下部分應予以丟棄。

併用治療

Cisplatin一般與下列細胞毒性藥品併用治療：

- 用於治療鼻咽癌：vinblastine、bleomycin、actinomycin D
- 用於治療卵巢癌：cyclophosphamide、doxorubicin、hexamethylmelamine、5-fluorouracil
- 用於治療頭部及頸部癌症：bleomycin、methotrexate

使用cisplatin連續治療

除非是在下列情況之下，否則cisplatin不應重複連續用藥：

- 血清肌酐酸酐低於140 mmol/L及/或血清中尿素低於9 mmol/L
- 循環血液參數值達到可接受的標準(血小板數至少有100,000/mm³；白血球數至少有4000/mm³)

應進行基礎聽力圖(audiogram)檢測，及定期監測患者是否產生聽神經傷害(請參見【警語】)。

使用於肝臟功能不良的患者

人體試驗結果顯示，cisplatin於肝臟大量回收，有報告指出，曾有患者發生AST及鹼性磷酸酶上升之肝臟毒性作用的臨床症狀。使用cisplatin於曾有肝臟損傷病史的患者，應特別小心。

使用於腎臟功能不良的患者

cisplatin在腎臟表現出高的組織回收率，蓄積性腎毒性作用亦表現出與劑量具相關性。主要由尿液排出。在腎臟衰竭的患者，cisplatin的血漿中排除半衰期會延長，因此其血漿中濃度會顯著上升。

使用cisplatin於患有腎臟功能障礙的患者應特別小心。患者的血清肌酐酸酐大於200 mmol/L，是使用cisplatin的禁忌症。除非血清肌酐酸酐低於140 mmol/L及/或血清中尿素低於9 mmol/L，否則不建議重複投與療程。

【投藥方式】

建議給予cisplatin劑量前8-12小時，先給予1至2公升靜脈輸液。之後將本品稀釋於2公升之5%葡萄糖於1/2至1/3生理食鹽溶液(內含37.5g mannitol)，以6-8小時輸注。若無法於6小時內將此稀釋液使用完畢，請避光儲存。請勿僅以5%葡萄糖溶液稀釋本品。輸注後24小時內，維持適當的水分及尿液排出量是很重要的。

【過量】

症狀療法。可能的併發症請參見【不良反應】。

【操作應注意事項】

如同所有的抗腫瘤藥，cisplatin注射液應由訓練有素的人員進行配製，並應在特定區域內進行(在層流無菌操作櫃操作較佳)。操作cisplatin時，應穿戴長實驗服、面具、手套，及予以眼睛適當的保護措施。如果皮膚及黏膜不小心碰到本溶液，應立即用肥皂及清水沖洗。建議婦女不應

操作如cisplatin之細胞毒作用劑。建議採用Luer-Lock吻合注射器。建議採用大孔的針頭以使壓力及可能產生的氣體降至最低。配製時採用通氣針頭頭可能會降低氣泡的產生。用於配製cisplatin的器具或與身體相關之廢棄物，應置於雙層密封之塑膠袋(polythene bag)，並以1100°C焚燒後丟棄。

【灑漏或丟棄】

如果發生灑漏事件，應限制人員接近可能影響的區域。處理人員應穿戴兩層橡膠(latex rubber)手套、防毒面具、保護性長袍及安全眼鏡，並以適當物質如吸附性毛巾或吸附性顆粒覆蓋灑漏限制地區，或以5% sodium hypochlorite處理。收集吸附物質及其他灑漏碎片，應置於防漏塑膠容器，並予以標示。細胞毒性廢棄物應被認為是具危險性，且是有毒性的，應標示以“需1100°C焚燒之細胞毒性廢棄物”字樣。廢棄物應以1100°C焚燒至少一鐘鐘，經上述方法清理後，再以大量清水清洗該區域。

【儲存】

儲存於25°C以下。避免光照。不可冷藏。

【包裝】

10毫升、50毫升玻璃小瓶裝，100支以下盒裝。



製造廠：Fresenius Kabi Oncology Limited
廠址：Village Kishanpura, P.O. Guru Majra, Tehsil-Nalagarh, Distt. Solan, (H.P.) - 174101, India
藥商：台灣費森尤斯卡比股份有限公司
地址：台北市大安區仁愛路三段32號5樓