L-抗腫瘤及免疫調節劑

BSI-002
衛部藥製字第058094號

"永信" 鉑瑞停 注射液 5毫克/毫升

Folep Injection 5mg/mL "Yung Shin"

本藥限由醫師使用

【成分】
每mL中含Oxaliplatin 5 mg
50 毫克裝：10 mL的注射液含有50 mg的Oxaliplatin。
100 毫克裝：20 mL的注射液含有100 mg的Oxaliplatin。
200 毫克裝：40 mL的注射液含有200 mg的Oxaliplatin。
【賦形劑】：Lactose Hydrate、Water For Injection。
【劑型】：無色澄清注射劑

【適應症】
和5-fluorouracil (5-FU)及folinic acid (FA)併用，作爲
—第三期結腸癌(Duke's C)原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。
—治療轉移性結腸直腸癌
Oxaliplatin與Capecitabine併用可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。

【劑量與用法】
劑量
限成人使用
Oxaliplatin使用於手術後輔助療法的建議劑量爲85 mg/m²，以靜脈途徑給藥，每2週給藥一次，持續12個療程（6個月）。
Oxaliplatin使用於治療轉移性結腸直腸癌的建議劑量爲85 mg/m²，以靜脈途徑給藥，每2週給藥一次。
Oxaliplatin使用於治療局部晚期及復發性/轉移性胃癌的建議劑量爲每3週130 mg/m²（在治療期的第一天及第八天給予65 mg/m²），以靜脈途徑給藥。
劑量應依病人耐受性來調整（請參考〝警語及注意事項〞欄）。
當Oxaliplatin和fluoropyrimidines併用時，應在給與fluoropyrimidine（例如5-fluorouracil）前先給與Oxaliplatin。
Oxaliplatin一般以250～500 mL的5%葡萄糖注射液(50 mg/mL)稀釋至濃度介於0.2 mg/mL及0.70 mg/mL之間；而後以持續2～6小時點滴給藥。在臨床使用上，以Oxaliplatin 85 mg/m²的劑量投與時，0.70 mg/mL爲最高稀釋濃度。
通常Oxaliplatin和5-flurouracile併用，以靜脈點滴給藥。每兩週重複給藥一次的治療，其5-FU的給藥方式亦可以bolus dose合併靜脈點滴給藥。
具有潛在危險性的特殊病人群
—腎功能不良的病人：
Oxaliplatin尚未對重度腎功能不良的病人進行研究（請參考〝禁忌〞欄）。
對於中度腎功能不良的病患，可以建議劑量開始治療（請參考〝警語及注意事項〞欄）。輕度腎功能不良的病人則不需調整劑量。
—肝功能不良的病人：
在一個包含不同程度之肝功能異常病患的phase I study中，肝膽異常的發生頻率和嚴重性似乎和疾病惡化及治療前即有肝功能異常有關。Oxaliplatin尚未對重度肝功能不良的病人進行研究。對於肝功能異常的病人使用Oxaliplatin後並未觀察到有急性肝毒性加劇的現象，在臨床試驗時對於肝功能異常的病患並無調整劑量。
—老年病人：
對於65歲以上的病患，單獨使用Oxaliplatin或和5-FU併用時並未觀察到有嚴重的毒性加劇的現象，因此老年病人不需調整劑量。
—兒童病人：
不建議兒童使用Oxaliplatin。
用法
Oxaliplatin以點滴給藥。
給予Oxaliplatin時，病患不需要先給予過多的水分。以250～500 mL的5%葡萄糖注射液稀釋成濃度不低於0.2 mg/mL的注射液後之Oxaliplatin必須由中央靜脈管或週邊靜脈持續2～6小時點滴給藥。Oxaliplatin一定要在5-FU之前先輸注。
當發生藥物外滲時，應立即停藥。
藥品之處理
Oxaliplatin在給藥前應先稀釋再靜脈點滴給藥，僅有5%葡萄糖注射液才可以用來稀釋本藥（請參考〝使用指導〞欄）。

【禁忌】依文獻記載
Oxaliplatin禁用於下列病人：
—對Oxaliplatin過敏者。
—授乳婦女
—治療前有骨髓抑制(myelosuppression)現象的病人（嗜中性白血球數目<2x10⁹/L或血小板數目<100x10⁹/L）
—治療前有周邊感覺神經病變且功能異常者
—重度腎功能不良的病人(creatinine clearance<30 mL/min)

【警語及注意事項】依文獻記載
Oxaliplatin僅可在具有給予抗癌藥物設備之醫療機構使用，Oxaliplatin應在有經驗的臨床腫瘤醫師的監督下使用。
由於重度腎功能不良的病人的安全性資料有限，用藥前應先評估其利弊。這類病人使用本藥應嚴密監測腎功能並建議其起使劑量為65 mg/m²。
曾對其他platinum類藥物過敏的病患使用Oxaliplatin時應密切監測其過敏反應，過敏反應有可能在任何治療週期發生。若有疑似對Oxaliplatin過敏的反應發生時，應立即停藥，且開始採取合適的症狀治療，對於此類病人禁止再次使用Oxaliplatin。
若有Oxaliplatin外滲的情況發生時，應立即停止點滴給藥且開始採取合適的方法治療局部症狀。
使用Oxaliplatin時應小心監測其神經毒性，尤其是和其他有特殊神經毒性的藥品併用時，應在每次給藥前進行神經學檢查，之後亦應做定期的神經學檢查。
若採用2小時點滴給藥的病患，在治療期間發生急性咽喉感覺異常（請參考〝不良反應〞欄）者，下次點滴給藥時間應延長為6小時。
可逆性後腦部白質病變症候群（RPLS，又稱之為PRES，後側腦部可逆性腦病變症候群）可能有頭痛、心智功能改變、癲癇、視力產生模糊至眼盲之異常，這可能與高血壓有關或無關。可逆性後腦部白質病變症候群的診斷是依腦部掃描的結果來確定。若發生神經學症狀時（如paresthesia, dysaesthesia），Oxaliplatin的劑量應依神經學症狀的時間長短和嚴重程度來調整：
—若症狀持續超過7天而且會造成病人困擾，則下一個療程Oxaliplatin的劑量應自85降至65 mg/m²（治療移轉性結腸直腸癌時）或降至75 mg/m²（手術後輔助療法時）。
—若感覺異常但無功能上之障礙的症狀持續到下一個療程，則下一個療程Oxaliplatin的劑量應自85降至65 mg/m²（治療移轉性結腸直腸癌時）或降至75 mg/m²（手術後輔助療法時）。
—若伴隨著功能不良的感覺異常持續到下一個療程，則Oxaliplatin應停藥。
—若上述症狀隨著Oxaliplatin的停藥而改善，應考慮重新開始治療。
應告知病人在治療結束後，周邊感覺神經病變仍可能持續存在。在手術後輔助療法治療結束後，局部的中度感覺異常可能會影響功能性活動長達三年。
胃腸道毒性之主要症狀為噁心、嘔吐，可以給予病人預防性/治療性止吐劑來防止（請參考〝不良反應〞欄）。
嚴重的腹瀉/嘔吐可能會導致脫水、麻痺性腸阻塞，腸阻塞，低血鉀症、代謝性酸中毒及腎功能不良，特別容易發生於Oxaliplatin和5-FU併用時。
曾有使用Oxaliplatin治療導致腸道缺血的報告，包括致命性的報告。如發生腸道缺血，Oxaliplatin治療應停止，並採取相應的措施（請參考〝上市後的經驗頻率未知〞段落）。
若發生血液毒性（嗜中性白血球數目<1.5x10⁹/L或血小板數目<50x10⁹/L）時，下一個療程應延後到血球數恢復到可接受之程度後，且應在重新開始治療前及之後每次給藥前進行全血球計數檢查。
應適度的告知病人在接受Oxaliplatin/5-FU治療後可能有發生腹瀉/嘔吐、黏膜炎/胃炎和嗜中性白血球缺乏症的危險，病人應緊急通知醫師並做適當的處理。
若病人治療後產生黏膜炎/胃炎，無論是否伴隨有嗜中性白血球減少症，應延遲下一個療程直到黏膜炎/胃炎降至等級1以下和嗜中性白血球數目≥1.5x10⁹/L。
當併用Oxaliplatin和5-fluorourcil（併用/不用folinic acid）時，5-fluorourcil的毒性應依5-fluorourcil常用之劑量調整方式調降劑量。
若發生等級4的腹瀉、等級3或4的嗜中性白血球減少症（嗜中性白血球數目<1x10⁹/L）或等級3或4的血小板減少症（血小板<50x10⁹/L）時，除了5-fluorourcil應依其常用之劑量調整方式調降劑量之外，Oxaliplatin的劑量亦應減少自85降至65 mg/m²（治療移轉性結腸直腸癌時）或降至75 mg/m²（手術後輔助療法時）。
曾有使用Oxaliplatin導致敗血症，嗜中性白血球減少所引起的敗血症及敗血性休克的報告，其中包括致命性報告（請參考〝不良反應〞欄）。若有這些副作用發生，應停止使用Oxaliplatin。
已有報告Oxaliplatin治療與瀰漫性血管內凝血（DIC）的關聯，包括致命性的報告。若DIC存在，Oxaliplatin的治療應停止並進行適當處理（請參考〝不良反應〞欄）。
若發生無法解釋的呼吸道症狀，如非建設性咳嗽、呼吸困難的喘息聲(dyspnoea crackles)或放射線可見之肺浸潤(pulmonary infiltrates)，應停止給與Oxaliplatin並進行肺部檢查，直到排除間質性肺炎的可能後才可使用（請參考〝不良反應〞欄）。
溶血性尿毒症候群 (Haemolytic-uraemic syndrome-HUS) 是一種危及生命的副作用（請參考〝不良反應〞欄）。若發生任何微血管病性溶血性貧血的初步證據時應停止使用Oxaliplatin，如血紅素快速下降伴隨血小板減少症，血清膽紅素，血清肌酸酐，血清尿素氮或乳酸脫氫酶升高。腎功能衰竭可能是不可逆的，可能需要透析和停止治療。
若有肝功能指數異常或肝門靜脈高血壓，但不是明顯的由肝臟轉移所造成，須考慮是否為罕見的藥物引起的肝血管障礙。
QT間期延長可能導致室性心律失常包括Torsade de Points的風險增加，可能是致命的（請參考〝上市後的經驗頻率未知〞段落）。應注意有QT延長歷史或傾向的患者，正在服用延長QT間期的藥品的患者，以及電解質紊亂的患者如低鉀血症，低鈣血症，或低鎂血症。如果QT間期延長，Oxaliplatin治療應停止（請參考〝交互作用〞和〝上市後的經驗頻率未知〞段落）。
Oxaliplatin治療的患者曾有橫紋肌溶解的報告，包括致命性的報告。若有肌肉疼痛和腫脹伴隨無力，發燒或尿色變暗，應停止使用Oxaliplatin。若證實發生橫紋肌溶解症，應採取適當的措施。建議應小心注意同時使用與橫紋肌溶解症有關的藥品與Oxaliplatin併用（請參考〝交互作用〞欄）。
Oxaliplatin治療可能引起十二指腸潰瘍（DU）和潛在的併發症，如十二指腸潰瘍出血和穿孔，可能導致致命的結果。若發生十二指腸球部潰瘍，應停止Oxaliplatin的治療藥並採取適當的措施。
勿腹腔注射Oxaliplatin。Oxaliplatin由腹腔途徑注射可能會發生腹腔內出血（未經核准的投與途徑）。
孕婦之使用請參考〝懷孕及哺乳〞欄。
在臨床前試驗中觀察到遺傳毒性。所以接受Oxaliplatin治療期間及治療後6個月內的男性患者不建議生育。建議在治療前做精子保存的諮詢，因為Oxaliplatin可能有不可逆的抑制生育的作用。
女性患者在以Oxaliplatin治療期間不要懷孕，應進行有效的避孕（請參考〝不良反應〞欄）。

【交互作用】依文獻記載
對於在給與5-FU之前接受單一劑量85 mg/m² 的Oxaliplatin，並未觀察到5-FU的血中濃度有改變。
體外試驗顯示下列藥品對Oxaliplatin和血漿蛋白結合之取代性不明顯：erythromycin, salicylates, granisetron, paclitaxel和sodium valproate。
應注意Oxaliplatin治療併用已知會引起QT間期延長的其他藥品。若同時併用此類藥品組合，應密切監測QT間期（請參考〝警語及注意事項〞欄）。
應注意Oxaliplatin治療併用已知與橫紋肌溶解症有關的其他藥品（請參考〝警語及注意事項〞欄）

【懷孕及哺乳】依文獻記載
到目前為止，本藥尚無孕婦使用的安全性資料。動物試驗顯示有生殖毒性，因此Oxaliplatin不建議使用於懷孕和沒有進行避孕的孕齡婦女。僅有在通知病人此藥對胎兒的危險並獲得孕婦同意的特殊情況下，才可考慮使用本藥。
治療期間須進行適當的避孕，治療後女性患者應持續避孕4個月而男性患者應持續6個月。
Oxaliplatin是否會由乳汁排除尚未被研究，因此授乳婦禁用本藥。
Oxaliplatin可能有抑制生育的作用。

【開車及操作機械能力】依文獻記載
無資訊沒有開車及操作機械相關的試驗。然而Oxaliplatin治療所引起的頭昏，噁心，嘔吐及其他神經學症狀會影響步伐及平衡可能導致輕度至中度的影響開車及操作機械的能力。視力障礙，特別是視力的暫時喪失（停藥後該症狀會消失）可能會影響其開車及操作機械的能力。因此應警告病患，服用本藥物可能會對其開車及操作機械的能力造成影響。

【不良反應】依文獻記載
Oxaliplatin和5-fluorouracil/folinic acid (5FU/FA)併用時最常見的不良反應為胃腸不適（腹瀉、噁心、嘔吐及黏膜炎）、血液學異常（嗜中性白血球減少症、血小板減少症）及神經方面異常（急性和劑量蓄積性周邊感覺神經病變）。整體而言，上述為Oxaliplatin和5-FU/FA併用時和5-FU/FA單獨使用時比較之常見或較嚴重之不良反應。
下表所列之不良反應發生率的數據乃取自於轉移性結腸直腸癌之治療及手術後輔助療法的臨床試驗結果（其中，以Oxaliplatin併用5-FU/FA治療的病人數分別為416人及1108人）與藥品上市後的使用經驗數據。以及Oxaliplatin用於治療胃癌的不良反應報告分析，主要評估台灣的第二期的臨床試驗，共有55人。
下表中對於發生頻率的解釋乃依照慣例加以定義，即：極常見(≥1/10)，常見(≥1/100，＜1/10)，不常見(≥1/1,000，＜1/100)，罕見(≥1/10,000，＜1/1,000)，極罕見(＜1/10,000)包括特殊的個案，未知（無法從現有資料判斷）。
更進一步的詳細資料將列於表後。

MedDRA Organ system classes	極常見	常見	不常見	罕見
感染和寄生*	感染	鼻炎；上呼吸道感染；伴有發燒之嗜中性白血球減少症/嗜中性白血球減少之敗血症；嗜中性白血球減少所引起的敗血症(包括致命性報告)	敗血症(包括致命性報告)	
血液方面和淋巴系統*	貧血；嗜中性白血球減少症；血小板減少症；白血球減少症；血中淋巴球減少症	伴有發燒之嗜中性白血球減少症		過敏免疫性的血小板減少症；溶血性貧血；瀰漫性血管內凝血（DIC），包括致命性報告
免疫系統*	過敏/過敏反應+			
代謝與營養方面	厭食；血糖過高；低血鉀症；血中鈉濃度異常	低鈣血症；脫水	代謝性酸中毒	
精神方面的失調		憂鬱症；失眠	神經質	
神經系統失調*	週邊感覺神經病變；感覺失調；味覺倒錯；頭痛	暈眩；運動神經炎；假性腦脊髓膜炎		構音困難；可逆性後腦部白質病變症候群
眼睛方面的失調		結膜炎；視覺異常		視覺敏銳度暫時性下降；視野上的障礙；視神經炎;暫時性視力喪失，停止治療後即可恢復
耳及內耳疾患			耳毒性	耳聾
血管方面的疾病	流鼻血	出血；潮紅；深部血栓性靜脈炎；肺部栓塞；高血壓		
呼吸道，胸腔和縱隔的疾患	呼吸困難；咳嗽	打嗝		肺間質疾病；肺纖維病變
腸胃系統失調*	噁心；腹瀉；嘔吐；口腔炎/黏膜炎；腹痛；便祕	消化不良；胃食道逆流；胃腸道出血；直腸出血	腸塞；腸道阻塞	結腸炎，包括 *Clostridium difficile*，腹瀉；胰臟炎
皮膚和皮下組織	皮膚疾患；禿髮	皮膚剝落（例如，手腳方面的症狀）；紅斑性的皮膚疹；皮膚疹；出汗增多；指甲的疾患		
肌肉骨骼系統，結締組織	背痛	關節痛；骨骼疼痛		
腎臟及尿道系統		排尿困難；排尿頻率異常；血尿		
全身性的整體不適及施打部位	疲倦；發燒++；衰弱；疼痛；注射部位的反應+++			
檢驗數值的異常	肝臟酵素增加；血中Alkaline phosphatase增加；血中Bilirubin增加；血中(LDH) lactate dehydrogenase 增加；體重增加（術後輔助療法）	血中Creatinine增加；體重減輕（轉移性結腸直腸癌之治療）		

* 參考下表的詳細資料
** 請參考〝警語及注意事項〞。
\+ 常見的過敏反應(allergic)如皮膚疹（特別是蕁麻疹）、結膜炎及鼻炎。
常見的嚴重過敏反應(anaphylactic)包括，支氣管痙攣、血管水腫、低血壓、胸痛感和過敏性休克。
++ 極為常見的發燒和發燒前的寒顫，可能為感染（不論是否伴隨有發熱性的嗜中性白血球減少症）或免疫反應所引起的單純性發燒。
+++ 注射部位的反應包括局部疼痛，腫漲，和血栓形成。外滲作用可能導致局部的疼痛與發炎，它有可能嚴重至引起併發症如壞死，特別是Oxaliplatin經由週邊靜脈給予靜脈點滴時較容易發生（請參考〝警語及注意事項〞欄）。

肝膽異常
極罕見(≤1/10,000)
肝竇狀隙阻塞症候群(Hepatic sinusoidal obstruction syndrome)，又稱為肝靜脈閉鎖疾病(hepatic veno-occlusive disease)，或是與這一類症候群有關的組織學上的異常，包括肝性紫斑(peliosis hepatis)，結節再生增殖(nodular regenerative hyperplasia)和竇狀隙周圍纖維變性(perisinusoidal fibrosis)。
臨床上可能以肝門靜脈高血壓和/或胺基移轉酵素(transaminases)上升為表徵。
腎臟及泌尿道疾患
極罕見(≤1/10,000)
急性腎小管間質腎病(tubulo-interstitial nephropathy)導致急性腎衰竭。
血液及淋巴系統異常

依照病人數及等級所統計的發生率（%）

Oxaliplatin 85 mg/m²併用	轉移性結腸直腸癌之治療			手術後輔助療法		
5-FU/FA每兩週給藥一次	所有等級	第3級	第4級	所有等級	第3級	第4級
貧血	82.2	3	＜1	75.6	0.7	0.1
嗜中性白血球減少症	71.4	28	14	78.9	28.8	12.3
血小板減少症	71.6	4	＜1	77.4	1.5	0.2
伴有發燒之嗜中性白血球減少症	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0
嗜中性白血球減少之敗血症	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6	0.4

在台灣的第二期的胃癌臨床試驗的55位病人中，發生貧血、嗜中性白血球減少症和血小板減少症的發生率如下：

	每三週給藥劑量130 mg/m²		
Oxaliplatin和5-FU併用（胃癌）	所有等級	第3級	第4級
貧血（%病人數）	70.9	7.34	1.8
嗜中性白血球減少症（%病人數）	94.5	16.4	5.5
血小板減少症（%病人數）	72.7	12.7	0

消化道方面異常

依照病人數及等級所統計的發生率（%）

Oxaliplatin 85 mg/m²併用	轉移性結腸直腸癌之治療			手術後輔助療法		
5-FU/FA每兩週給藥一次	所有等級	第3級	第4級	所有等級	第3級	第4級
噁心	69.9	8	＜1	73.7	4.8	0.3
腹瀉	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
嘔吐	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
黏膜炎/口腔炎	39.9	4	＜1	42.1	2.8	0.1

在台灣的第二期的胃癌臨床試驗的55位病人中，發生噁心、嘔吐、腹瀉和胃炎/咽炎的發生率如下：

	每三週給藥劑量85 mg/m²		
Oxaliplatin和5-FU併用（胃癌）	所有等級	第3級	第4級
噁心（%病人數）	92.7	10.9	0
嘔吐（%病人數）	100	12.7	0
腹瀉（%病人數）	81.8	7.3	5.5
胃炎/咽炎（%病人數）	54.5	3.6	0

在本試驗胃癌患者之第三級胃炎/咽炎的發生率為3.6%。
可以給予強效的止吐劑加以預防及/或治療。
嚴重腹瀉/嘔吐有可能導致脫水、麻痺性腸阻塞、腸阻塞、低血鉀症、代謝性酸中毒以及腎功能受損，特別是Oxaliplatin併用5-fluorouracil時較容易發生（請參考〝警語及注意事項〞欄）。
免疫系統異常

依照病人數及等級所統計的發生率（%）

Oxaliplatin 85 mg/m²併用	轉移性結腸直腸癌之治療			手術後輔助療法		
5-FU/FA每兩週給藥一次	所有等級	第3級	第4級	所有等級	第3級	第4級
過敏性反應/過敏	9.1	1	＜1	10.3	2.3	0.6

2156044

神經系統異常
Oxaliplatin引起的神經毒性和劑量有關。它包括周邊感覺神經病變，其特徵為四肢末稍的觸物感痛和/或感覺異常，可能伴隨有痙攣的症狀，低溫會誘發或加劇此症狀。這些症狀可能發生在95%被治療的病人身上。此症狀通常會在療程間自行復原，但這些症狀的持續時間會隨著治療次數的增加而拉長。
治療時若發生疼痛或功能障礙時，根據其持續時間及症狀，可能需要調整劑量甚至於停藥（請參考〝警語及注意事項〞欄）。
這些功能性的障礙包括在施展精細的動作上之困難，這可能是由於感覺神經受損的結果。劑量累積至850 mg/m²（給藥10次）與1020 /m²（給藥12次）時，發生永久性症狀的機率分別為10%及20%。
大多數這類的個案在停藥後，其神經方面的症狀及徵兆就可獲得改善或完全恢復。
於直腸癌的手術後輔助療法中，停藥6個月後有87%的病人已無任何症狀或症狀輕微。在經過長達3年的追蹤後，約只有3%的病患有中度（2.3%）的持久性局部麻痺或有干擾功能性活動的麻痺症狀（0.5%）。
曾有出現急性感覺神經徵兆之報告（請參考〝臨床前安全性資料〞）。這些徵兆通常在給藥後數小時內發生，而且大多發生在暴露於天冷的情況下。其症狀包括暫時性的感覺異常、觸覺痛感及感覺遲鈍。咽喉感覺疼痛的急性徵狀之發生率約為1%至2%，其特徵為病患主觀性地感覺到有吞嚥困難或呼吸困難/窒息感，但並無任何呼吸窘迫（無發紺或氧氣不足）或喉痙攣或支氣管痙攣（無喘鳴或哮喘）的客觀證據；雖然這些病人可給予抗組織胺及支氣管擴張劑治療，但即使不給予藥物，這些症狀也會很快地消失。延長靜脈點滴的時間將有助於降低此類症狀發生的機率（請參考〝警語及注意事項〞）。
其他的偶發症狀包括，下顎痙攣，肌肉痙攣，肌肉不自主收縮，肌肉陣攣及協調異常，步伐不正常，運動失調，平衡感失調，喉嚨及胸部有壓迫，疼痛及不適感。此外，腦神經受損可能合併或單獨的發生，例如眼瞼下垂，複視，失音，發聲困難，嘶啞，也可稱為聲帶麻痺，舌頭的感覺異常或構音困難，也可稱為失語症，三叉神經痛，臉部或眼睛疼痛，視力降低，視野受損。
其他神經方面的症狀，例如構音困難、深部肌腱反射消失及Lhermitte's徵兆也都曾在Oxaliplatin治療期間被報告過。視神經炎的零星個案亦曾被提及過。
上市後的使用經驗：癲癇—發生頻率不明。
神經毒性雖然為一常被報告的不良反應（發生率可高達85.5%）但很少發生嚴重的神經毒性，在台灣的胃癌臨床研究中顯示約有都12.7%的病人發生第三級或第四級的神經毒性。
上市後的經驗頻率未知
感染和寄生：敗血性休克，包括致命性報告。
血液及淋巴系統異常：溶血性尿毒症候群。
神經系統異常：抽搐，喉痙攣。
心臟失調：QT間期延長，可能會導致室性心律失常包括尖端扭轉，可能導致致命。（請參考〝警語及注意事項〞欄）。
腸胃系統失調：腸道缺血，可能導致致命的結果。（請參考〝警語及注意事項〞欄）；十二指腸潰瘍及其併發症，如十二指腸潰瘍出血或穿孔，包括致命性報告。

【過量】依文獻刊載
目前Oxaliplatin尚無解毒劑，過量時其不良反應會加劇，此時應開始監測血液學參數並針對症狀給予治療。

【藥理學特性】依文獻刊載

藥效學特性
藥理治療學分類：其他類抗腫瘤藥劑，鉑類(platinum) 化合物。
ATC code: L01XA03
(L: anti-neoplastic and immunosuppressants-platinum)
Oxaliplatin爲新一代platinum類之抗癌藥，是oxalate和1,2-diaminocyclohexane ("DACH") 與platinum原子所組成之複合物。Oxaliplatin無光學異構物（a single enantiomer），分子式爲(SP-4-2)-[1R,2R]-Cyclohexane-1,2-diamine-kN,kN'] [ethanedioato(2-)-kO^1,kO^2] platinum。
Oxaliplatin對於許多的腫瘤細胞模型系統包括人類結腸直腸癌模型，具極廣泛的體外細胞毒性及體內抗腫瘤活性。在許多已對cisplatin產生抗藥性的腫瘤細胞模型中，Oxaliplatin亦被證實具體外及體內活性。
Oxaliplatin和5-FU併用時，體外及體內試驗證實有細胞毒性加成作用。
Oxaliplatin的作用機轉雖尚未完全明瞭，仍顯示其經生體轉化後之水解產物與去氧核糖核酸(DNA)作用後，形成DNA股內及股間的交互聯結(intra and interstrand crosslinks)，經破壞DNA合成達到細胞毒性及抗癌效果。
以Oxaliplatin（85 mg/m²每兩週給藥一次）併用5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA)治療轉移性結腸直腸癌的病患，其療效可由下列3個臨床試驗的結果得知：
－第一線的治療，乃爲隨機性、兩組比較性，編號EFC2962的第三期臨床試驗。進行隨機分組的病人共420名，一組爲單獨接受5-FU/FA治療（LV5FU2，病人數爲210名），另一組則爲Oxaliplatin併用5-FU/FA治療（FOLFOX4，病人數爲210名）。
－已接受其它抗癌藥物治療的病患，共選取821名對irinotecan (CPT-11)併用5-FU/FA治療無效者，以納入隨機性、三組比較性，編號EFC4584的第三期臨床試驗。三組治療組分別爲，單獨使用5-FU/FA（LV5FU2，病人數爲275名），或Oxaliplatin單藥治療（病人數爲275名），或Oxaliplatin併用5-FU/FA治療（FOLFOX4，病人數爲271名）。
－最後，無對照組、編號EFC2964的第二期臨床試驗收納的病患爲對單獨以5-FU/FA治療無效者，改以Oxaliplain併用5-FU/FA治療（FOLFOX4，病人數爲57名）。
在上述兩個隨機性臨床試驗中，即EFC2962之第一線治療與EFC4584的已接受其它抗癌藥物治療病患，證實了相較於單獨使用5-FU/FA， Oxaliplatin併用5-FU/FA治療在統計上有明顯較高的反應率與較長的疾病沒有惡化的存活時間(PFS)/疾病發生惡化的時間(TTP)。在EFC4584臨床試驗中，先前治療無效但已接受其它抗癌藥物治療後復發之病患，若併用Oxaliplatin與5-FU/FA治療，它與單獨使用5-FU/FA治療者在整體存活時間中位數(median overall survival，OS)的比較上，其差異並未達到統計上的意義。

FOLFOX4相對於LV5FU2之反應率

反應率%（95%信賴區間）獨立放射性檢視ITT分析	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin 單藥治療
第一線的治療 EFC2962 每8週做一次反應評估	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
	P 值＝0.0001		
已接受其它抗癌藥物治療的病患EFC4584（以CPT-11併用5-FU/FA治療無效者） 每6週做一次反應評估	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
	P 值＜0.0001		
已接受其它抗癌藥物治療的病患EFC2964（以5-FU/FA治療無效者） 每12週做一次反應評估	無數據	23 (13-36)	NA*

NA*：無數據
疾病沒有惡化的存活時間中位數(PFS)/疾病發生惡化的時間中位數(TTP)：

FOLFOX4相對於LV5FU2

PFS/TTP比值的中位數，月數（95%信賴區間）獨立放射性檢視ITT分析	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin 單藥治療
第一線的治療EFC2962 (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	NA*
	Log P 值＝0.0003		
已接受其它抗癌藥物治療的病患EFC4584 (TTP) （以CPT-11併用5-FU/FA 治療無效者）	2.6 (1.8-2.9)	5.3 (4.7-6.1)	2.1 (1.6-2.7)
	Log P 值＜0.0001		
已接受其它抗癌藥物治療的病患EFC2964（以5-FU/FA治療無效者）	NA*	5.1 (3.1-5.7)	NA*

NA*：無數據

FOLFOX4相對於LV5FU2的整體存活時間的中位數

整體存活時間的中位數，月數（95%信賴區間）ITT分析	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin 單藥治療
第一線的治療 EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	NA*
	Log P 值＝0.12		
已接受其它藥物治療的病患EFC4584 (TTP)（以CPT-11與5-FU/FA併用治療無效者）	8.8 (7.3-9.3)	9.9 (9.1-10.5)	8.1 (7.2-8.7)
	LogP 值＝0.09		
已接受其它藥物治療的病患EFC2964（以5-FU/FA治療無效者）	NA*	10.8 (9.3-12.8)	NA*

NA*：無數據
已接受其它抗癌藥物治療的病患(EFC4584)在納入試驗前皆有某些症狀，這些與疾病相關的症狀在接受Oxaliplatin併用5-FU/FA的治療組中會比單獨使用5-FU/FA治療有較高比例的改善（27.7% 相對於14.6%，p＝0.0033）。
對於非已接受其它藥物治療的病患(EFC2962)，兩個治療組在任何方面的生活品質上並無統計上顯著的差異。然而，在評估整體的健康狀態與疼痛的生活品質指數上，對照組的得分較高，Oxaliplatin組則因噁心與嘔吐的因素，表現較差。
在手術後輔助療法中，MOSAIC 隨機比較性的第三期臨床試驗(EFC3313)有2246名完成結腸癌原發腫瘤切除的病人（899人爲第二期/Duke's B2，1347人爲第三期/Duke's C），其治療藥物爲單獨使用5-FU/FA（LV5FU2，病人數爲1123人(B2/C＝448/675)，或併用Oxaliplatin及5-FU/FA（FOLFOX4，病人數爲1123人(B2/C＝451/672)。

EFC3313臨床試驗中所有病患之3年無疾病復發的存活率（ITT分析）*

治療組	LV5FU2	FOLFOX4
3年無疾病復發之存活率(%)（95%信賴區間）	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)
危險係數（95% 信賴區間）	0.76 (0.64-0.89)	
Stratifield log rank 測試	p＝0.0008	

* 追蹤時間的中位數爲44.2個月（所有的病人都至少追蹤3年）
經由研究證實，以Oxaliplatin併用5-FU/FA(FOLFOX4)的治療組在3年無疾病復發的存活率上明顯優於單獨使用5-FU/FA的治療組(LV5FU2)。
依照疾病的等級來探討EFC3313臨床試驗中，3年無疾病復發的存活率（ITT分析）*

病患的疾病等級	第二級(Duke's B2)		第三級(Duke's C)	
治療組	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3年無疾病復發的存活率(%)（95%信賴區間）	84.3 (80.9-87.7)	87.4 (84.3-90.5)	65.8 (62.2-69.5)	72.8 (69.4-76.2)
危險係數（95%信賴區間）	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.9)	
Log-rank 測試	p＝0.151		p＝0.002	

* 追蹤時間的中位數爲44.2個月（所有的病人都至少追蹤3年）
整體存活率（ITT分析）
MOSAIC臨床試驗主要的評估終點爲3年無疾病復發的存活率。在該分析的評估時間點，仍然存活的病人於FOLFOX4組有85.1%，於LV5FU2組則爲83.8%。此結果說明整體死亡率降低了10%，其中以FOLFOX4組表現較佳，但尚未達到統計上的意義（危險係數爲0.90）。
在第二級(Duke's B2)的次族群（危險係數爲1.01）中，FOLFOX4組與LV5FU2組之存活率約爲92.2%及92.4%。在第三級(Duke's C)的次族群（危險係數爲0.87）中，FOLFOX4組與LV5FU2組之存活率約爲80.4%及78.1%。
在台灣、韓國及法國所進行的三個多中心第二期的臨床試驗顯示，對於未接受其他藥物治療之晚期胃癌，以Oxaliplatin（85 mg/m²，每2週給藥一次或130 mg/m²，每3週給藥一次）和HDFL併用治療，其總反應率爲44.9-56%。治療有效期之中位數爲5.2-6.2個月，存活期之中位數爲8.6-12個月。

藥動學特性
各個活性代謝物的藥動學性質尚未被判定。以劑量130 mg/m²的Oxaliplatin持續2小時的點滴，每3週給藥一次，進行1-5個療程及Oxaliplatin 85 mg/m²每2週給藥一次，進行1-3個療程後，超微濾platinum例如所有未接合型態的活性和非活性platinum之藥動學參數如下：
以Oxaliplatin 85 mg/m²每2週給藥一次或130 mg/m²每3週給藥一次，以估計Platinum超過濾的藥動學參數

劑量	C_{max} μg/mL	AUC_{0-48} Mg·h/mL	AUC μg·h/mL	$t_{1/2\alpha}$ h	$t_{1/2\beta}$ h	$t_{1/2\gamma}$ h	V_{ss} L	CL L/h
85 mg/m²平均標準差	0.814 0.193	4.19 0.647	4.68 1.40	0.43 0.35	16.8 5.74	391 406	440 199	17.4 6.35
130 mg/m²平均標準差	1.21 0.10	8.20 2.40	11.9 4.60	0.28 0.06	16.3 2.90	273 19.0	582 261	10.1 3.07

平均AUC_{0-48}及C_{max}乃在第3次(85 mg/m²)或第5次(130 mg/m²)給藥時測定。
平均AUC、V_{ss}、CL、CL_{R0-48}、則在第1次給藥時就能決定。
C_{end}、C_{max}、AUC、AUC_{0-48}、V_{ss}及CL乃經由non-compartmental分析計算而得。
$t_{1/2\alpha}$、$t_{1/2\beta}$及$t_{1/2\gamma}$乃經由compartmental分析計算而得（取自第1-3次給藥之數據）。
2小時的點滴後，給予的platinum約有15%存在於全身血液循環中，其餘的85%則迅速分佈到組織內或經由尿液排除。由於其與紅血球細胞和血漿不可逆的結合的結果，其半衰期與紅血球細胞和血漿白蛋白自然的更新相近。以每2個星期投藥一次，每次85 mg/m²劑量點滴注射或每3個星期投藥一次，每次130 mg/m²劑量點滴注射，其在超微濾血漿中並無累積現象，而且在第一個療程就達到了血中的穩定狀態。個體差異小。
Oxaliplatin在體外的生體轉化作用不經酵素降解，亦無任何跡象顯示其diaminocyclohexane cycle (DACH) 經cytochrome P450代謝。
Oxaliplatin在體內受到廣泛的生體轉化作用，兩小時點滴給藥終止時，在超微濾血漿中無法偵測到未代謝原型，在全身循環中可偵測到許多細胞毒性代謝物包括monochloro-，dichloro-和diaquo-DACH platinum型式者，並於稍後可偵測到一些無活性的接合產物。
Platinum主要由尿液中排除，主要的清除率出現在投藥後48小時內。
在第5天，約有54%的總劑量經由尿液排除，小於3%的總劑量經由糞便排除。

腎功能不全的患者
Oxaliplatin的分布已針對各種不同程度腎功能不全的患者做過研究。Oxaplipatin的排除與肌酐酸的清除率有顯著的相關性。相對於腎功能正常(CLcr>80 mL/min)的患者，輕度（CLcr介於50-80 mL/min）、中度（CLcr介於30-49 mL/min）及重度(CLcr<30 mL/min)腎功能不全患者的超微濾血漿(PUF)之platinum總清除率分別會下降34%、57%及79%。超微濾血漿(PUF)之platinum的β及γ半衰期似乎會隨著腎功能不全的嚴重度增加而增加，且主要發生於嚴重腎功能不全的族群。然而，由於病患之間有很大的差異性且嚴重腎功能不全患者所占的人數很少(4)，因此該結果並不具有決定性。腎功能不全會使platinum在尿液中的排除量及超微濾血漿(PUF)之platinum的腎臟清除率下降。

臨床前安全性資料
以單一劑量和重複給藥方式的臨床前動物試驗（如老鼠、大鼠、狗和/或猴子），其標的器官包括有骨髓、消化系統、腎臟、睪丸、神經系統和心臟。Oxaliplatin與其它型態的platinum以及其它以作用於DNA來治療人類腫瘤的細胞毒性藥物，除了心臟毒性外，在這些動物標的器官的毒性相似。對心臟的作用，僅於狗觀察到伴有致命性心室纖維顫動的電氣生理學異常。心臟毒性應考慮是狗的特例，不只是因爲只發生於狗身上，同時也因爲投與的劑量幾近於狗的致死量(150 mg/m²)，人類對此劑量有很好的耐受性。以大鼠感覺神經進行的臨床前試驗認爲與Oxaliplatin有關的急性感覺神經症狀可能是與鈉離子的電流出入口有關。
Oxaliplatin於哺乳類細胞測試系統中顯示有致突變(mutagenic)和誘變(clastogenic)作用，並於大鼠顯示出胚胎毒性。雖然Oxaliplatin的致癌力尚未被測試，但仍可能是一個致癌物質。

【藥劑學特性】依文獻記載

【配伍禁忌】
勿於點滴瓶內混以其他藥品或以同一點滴管注射。當Oxaliplatin和folinic acid併用，請參照〝使用與操作指導〞的指示，使用Y形管。
—勿和鹼性藥品或溶液，特別是含5-fluorouracil的溶液，以trometamol當賦形劑的folinic acid製劑，以及含trometamol的其他藥品併用。鹼性藥品或溶液對Oxaliplatin的安定性有不良的影響。（請參考〝使用與操作指導〞欄）
—勿以生理食鹽水稀釋或其他含氯離子的溶液（包括鈣，鉀及鈉之氯鹽）。
—勿於點滴瓶內混以其他藥品或以同一點滴管注射（請參考〝使用與操作指導〞欄內有關同時投與folinic acid的指示）。
—勿使用含鋁之注射材料。

【貯架期】
依外盒標示
本品以5% glucose稀釋後，其使用中的化學及物理安定性爲：在2℃到8℃下可保存48小時，在25℃下可保存24小時。
以微生物觀點而言，輸注溶液應立即使用。如不立即使用，使用者要自行判斷經稀釋後於使用前的狀況和效期，在2℃到8℃的溫度下不應超過24小時，除非稀釋過程是在無菌和確效的情況下操作的。

【貯存時的注意事項】
請將藥品保存在外盒中來避光保存。
請勿冷凍。
稀釋後溶液的貯存，請參考〝貯架期〞。

【使用與操作指導】
與所有劇毒藥品一樣，要小心的處理和配製Oxaliplatin。
使用指導
醫護人員處理這類細胞毒性藥物時，須非常小心以保護自身與環境的安全。
須由受過如何使用該類產品訓練的專業人員，在確實保護環境與自身健康的情況下，依據醫院的規定，來配製細胞毒性藥物的點滴輸注液。需要有專用的操作設備，禁止吸煙和飲食。
員工必需有整套適當的配備，特別是長袖實驗衣、面罩、帽子、護目鏡、拋棄式滅菌手套，桌墊以及盛裝廢棄物的容器和袋子。
排泄物和嘔吐物必須小心處理。
孕婦必須被告知並避免操作這類細胞毒性藥物。
壞損的容器須以污染性廢棄物處理。
將醫療廢棄物裝在緊密並貼標的容器內加以焚化（參考〝廢棄物之處理〞欄）。
皮膚接觸到注射劑及輸注溶液時，應立即以清水沖洗之。
黏膜接觸到注射劑及輸注溶液時，應立即以清水沖洗之。

【使用時的注意事項】
—絕不使用含鋁的注射器具。
—絕不投與未經稀釋的藥品。
—絕不以生理食鹽水或含氯溶液來稀釋本品，應以5%葡萄糖輸注液稀釋。
—絕不在同一個點滴瓶或輸注管內併用它藥。
—絕不和鹼性藥品或溶液併用。特別是含5-fluorouracil的溶液，以trometamol當賦形劑的folinic acid製劑，以及含trometamol的其他藥品併用。鹼性藥品或溶液對Oxaliplatin的安定性有不良的影響。

與folinic acid（如calcium folinate或disodium folinate）併用的操作方法
Oxaliplatin以250到500 mL的5%葡萄糖注射液稀釋，以靜脈輸注投與85 mg/m²劑量，同時與以5%葡萄糖注射液稀釋的folinic acid靜脈輸注液，使用裝置在注射部位之前的Y形管，持續2~6小時點滴給藥。
這兩個藥品不可以在同一個注射袋中混合。使用不含trometamol爲賦形劑的Folinic acid，並且只可以用等張的葡萄糖注射液稀釋，不可以使用鹼性溶液或生理食鹽水或其他含氯溶液來稀釋。

與5-fluorouracil併用的操作方法
Oxaliplatin必須在fluoropyrimidines如5-fluorouracil之前投與。
投與Oxaliplatin之後，清洗注射管後再投與5-fluorouracil。
更多與Oxaliplatin併用的資訊，請參閱其他章節。

注射劑的操作
使用前須加以檢視。只有澄淨而無沉殿的溶液可以使用。
此藥劑只能單一次使用。任何未使用的部份必須丟棄。

點滴前之稀釋
從玻璃小瓶中取出適量的Oxaliplatin注射液，以250到500 mL的5%葡萄糖注射液稀釋，使濃度介於0.2 mg/mL到0.7 mg/mL之間。在0.2 mg/mL至2.0 mg/mL濃度範圍的物理化學安定性已被證實。之後以靜脈輸注給藥。
本品以5% glucose稀釋後，其使用中的化學及物理安定性爲：在2℃到8℃下可保存48小時，在25℃下可保存24小時。
以微生物觀點而言，輸注溶液應立即使用。如不立即使用，使用者要自行判斷使用前的狀況和效期，在2℃到8℃的溫度下不應超過24小時，除非稀釋過程是在無菌控制且此無菌控制已被確效驗證的情況下操作的。
使用前須加以檢視。只有澄淨而無沉殿的溶液可以使用。
此藥劑只能單一次使用。任何未使用的部份必須丟棄。
勿使用含氯化鈉或含氯之溶液來調劑或稀釋。
PVC輸注袋及投與器具與Oxaliplatin的配伍禁忌已經過測試。

點滴
給予Oxaliplatin時，病患不需要先施行prehydration療法。
Oxaliplatin以250~500 mL的5%葡萄糖注射液稀釋至濃度高於0.2 mg/mL，必須由週邊靜脈或中央靜脈持續2~6小時點滴給藥。當Oxaliplatin和5-FU併用時，應在給與5-FU前先給與Oxaliplatin。

廢棄物之處理
所有在稀釋和投藥過程中所使用或未使用的物品均應依醫院之毒性廢棄物標準作業程序銷毀。

【保存上之注意】
於25℃以下、避光儲存。請勿冷凍。

【包裝】
10 mL、20 mL、40 mL玻璃小瓶裝，100支以下盒裝。

YUNGSHIN®
永信藥品工業股份有限公司
YUNG SHIN PHARMACEUTICAL IND. CO., LTD.
公 司 地 址：台中市大甲區中山路1段1191號
電　　話：(04)26875100
台中幼獅廠：台中市大甲區日南里工九路27號