

爾定康靜脈注射液

Kemocarb Injection

衛署藥輸字第024804號
本藥限由醫師使用

【警告】

Kemocarb（carboplatin注射液）必須在有使用癌症化學療劑經驗的醫師督導下給藥。只有備妥足夠的診斷和治療設備，才有可能適當地處理併發症。骨髓抑制作用與劑量相關，並且可能很嚴重，引起感染及／或出血。貧血可能是日積月累的，有時可能需要輸血治療。嘔吐是另一種常見的藥物副作用。曾經有對Kemocarb產生過敏性休克反應之報告，此種反應可能在給予Kemocarb的數分鐘之內發生。曾使用腎上腺素（epinephrine）、皮質類固醇、及抗組纖胺來減輕症狀。

【成分】

每ml中含carboplatin 10 mg。Carboplatin是一種鉑配位化合物，可作為癌症化學治療藥物。Carboplatin的化學名稱爲platinum, diamine [1,1-cyclobutane-dicarboxylato(2-)-0,0']-(SP-4-2)，化學結構式如下：



Carboplatin是一種結晶性粉末，化學式為C6H12N2O4Pt，分子量為317.25。它以大約14 mg/ml的速率溶於水，1%溶液的pH值為5~7；不溶於乙醇、丙酮及二甲基乙醯胺。

【臨床藥理學】（依文獻記載）

Carboplatin和cisplatin一樣，在雙股DNA之間引起明顯的交互連結，而不是DNA蛋白質的交互連結。這種作用顯然沒有細胞週期特异性。一般認為carboplatin之水合作用（aquation）會產生活性物質，這種水合作用的速率比cisplatin緩慢。Carboplatin和cisplatin雖然有此種差異，但似乎兩者所引起的藥物－DNA交互連結數量相等，造成同樣的損傷及生理作用。Carboplatin與cisplatin之間的力價差距似乎和水合作用速率直接相關。肌酸酐廓清率約在60毫升／分鐘（ml/min）以上之患者，靜脈輸注Kemocarb 300至500 mg/m²後，完整carboplatin的血漿濃度呈二相式（biphasic manner）減少。初期血漿半衰期（alpha）為1.1至2小時（N=6），分佈後血漿半衰期（beta）為2.6至5.9小時（N=6）。Carbaplatin的全身廓清率、擬似分佈體積及平均殘留時間分別為4.4公升／小時、16公升及3.5小時。最高血中濃度（C_{max}）及血中濃度與時間（零至無限大）曲線下的面積（AUC inf）隨劑量的增加而呈線性增加；但其增加幅度略大於劑量增加比例。因此，carboplatin在研究劑量範圍內（300~500 mg/m²）呈現出線性藥品動力學。Carboplatin不會與血漿蛋白質結合。血漿內除carboplatin之外，不含蛋白質且可超微過濾之含鉑物質並不多。然而，carboplatin中的鉑卻和血漿蛋白質形成不可逆結合，並且緩慢排出，其最小半衰期為5天。Carboplatin的主要排泄途徑為腎排除。肌酸酐廓清率約在60毫升／分鐘以上的患者，12小時之內尿液中可排除65%劑量；24小時之內可排除71%劑量。24小時尿液中的鉑均呈carboplatin之型態。在給予的鉑劑量中，只有3至5%是在24至96小時之間經尿液排除。現有資料還不足以判定是否有膽汁排泄。肌酸酐廓清率低於60毫升／分鐘的患者，當肌酸酐廓清率降低時，carboplatin的全身廓清率及腎廓清率亦隨之降低。因此，這些患者使用Kemocarb時，應減低劑量（參閱【用法用量】）。Kemocarb廓清率的主要決定因子是腎絲球過濾率（GFR）。對老年人而言，這種腎功能參數往往會降低。用於老年患者時，必須使用根據GFR推定值的Kemocarb劑量公式，提供可預期的Kemocarb血漿AUC，將毒性的危險性降至最低。

【臨床研究】（依文獻記載）

與cyclophosphamide併用於卵巢癌之起始治療

由加拿大國家癌症協會臨床試驗小組（NCIC）和西南腫瘤小組（SWOG）所進行的兩項前瞻性隨機分配對照研究，共有789名未曾接受化學治療的晚期卵巢癌患者隨機接受Kemocarb或cisplatin之治療，兩組皆合併使用cyclophosphamide，每28天重複一次，在手術再評估之前總共進行了六個療程。研究結果如下：

比較性療效

關鍵研究摘要		
	NCIC	SWOG
隨機分配患者數	447	342
年齡中位數（歲）	60	62
Cisplatin之劑量	75 mg/m ²	100 mg/m ²
Carboplatin之劑量	300 mg/m ²	300 mg/m ²
Cytoxan之劑量	600 mg/m ²	600 mg/m ²
殘留腫瘤<2公分（患者數）	39% (174/447)	14% (49/342)
可測量疾病患者之臨床反應		
	NCIC	SWOG
Carboplatin（患者數）	60% (48/80)	58% (48/83)
Cisplatin（患者數）	58% (49/85)	43% (33/76)
95% C.I.差距 (Carboplatin-Cisplatin)	(-13.9%, 18.6%)	(-2.3%, 31.3%)
病理完全反應*		
	NCIC	SWOG
Carboplatin（患者數）	11% (24/224)	10% (17/117)
Cisplatin（患者數）	15% (33/323)	10% (17/171)
95% C.I.差距 (Carboplatin-Cisplatin)	(-10%, 2.5%)	(-6.9%, 6.9%)
*在NCIC研究中，Kemocarb組有114名患者，Cisplatin組有109名患者未做第二次手術檢查。在SWOG研究中，Kemocarb組有90名患者，Cisplatin組有106名患者未做第二次手術檢查。		
無惡化存活期（PFS）		
	NCIC	SWOG
中位數		
Carboplatin	59週	49週
Cisplatin	61週	47週
兩年PFS*		
Carboplatin	31%	21%
Cisplatin	31%	21%
95% C.I.差距 (Carboplatin-Cisplatin)	(-9.3, 8.7)	(-9.0, 9.4)
三年PFS*		
Carboplatin	19%	8%
Cisplatin	23%	14%
95% C.I.差距 (Carboplatin-Cisplatin)	(-11.5, 4.5)	(-14.1, 0.3)
危險比率**	1.10	1.02
95% C.I.差距 (Carboplatin-Cisplatin)	(0.89, 1.35)	(0.81, 1.29)
*Kaplan-Meier推定值 此種分析將無惡化之不相關死亡算成事件（惡化）。 **會影響預後因子之校正分析和未校正分析相符。		

存活期		
	NCIC	SWOG
中位數		
Carboplatin	110週	86週
Cisplatin	99週	79週
兩年PFS*		
Carboplatin	51.9%	40.2%
Cisplatin	48.4%	39.0%
95% C.I.差距 (Carboplatin-Cisplatin)	(-6.2, 13.2)	(-9.8, 12.2)
三年PFS*		
Carboplatin	34.6%	18.3%
Cisplatin	33.1%	24.9%
95% C.I.差距 (Carboplatin-Cisplatin)	(-7.7, 10.7)	(-15.9, 2.7)
危險比率**	0.98	1.01
95% C.I.差距 (Carboplatin-Cisplatin)	(0.78, 1.23)	(0.78, 1.30)
*Kaplan-Meier推定值 **會影響預後因子之校正分析和未校正分析相符。		

比較性毒性

含Kemocarb療法的毒性型態和含cisplatin療法的毒性型態大不相同。這兩項研究的差別可由cisplatin劑量不同與支持性照護不同來解釋。含Kemocarb療法引起的小血小板減少症明顯較多；並且在一項研究中，引起的白血球減少症明顯較多，輸血支持需求也更多。在一項研究中，含cisplatin療法引起的貧血明顯較多。然而，感染及出血事件的發生率卻無明顯差異。非血液學毒性（嘔吐、神經毒性、耳毒性、腎毒性、低鈣血症及禿髮）則以含cisplatin治療組較常見。

NCIC研究卵巢癌患者之副作用（依文獻記載）				
	Kemocarb組		Cisplatin組	P值**
	百分比*		百分比*	
骨髓	血小板減少症	<100,000/mm ³	70	<0.001
		<50,000/mm ³	41	<0.001
嗜中性白血球減少症		<2,000/mm ³	97	n.s.
		<1,000/mm ³	81	n.s.
白血球減少症		<4,000/mm ³	98	n.s.
		<2,000/mm ³	68	0.001
貧血		<11 g/dl	91	n.s.
		<8 g/dl	18	n.s.

感染	14	12	n.s.
出血	10	4	n.s.
輸血	42	31	0.018
胃腸系統			
噁心及嘔吐	93	98	0.010
嘔吐	84	97	<0.001
其他胃腸副作用	50	62	0.013
神經系統			
周邊神經病變	16	42	<0.001
耳毒性	13	33	<0.001
其他感覺副作用	6	10	n.s.
中樞神經毒性	28	40	0.009
腎臟			
血清肌酸酐升高	5	13	0.006
血中尿素升高	17	31	<0.001
肝臟			
膽紅素升高	5	3	n.s.
SGOT升高	17	13	n.s.
鹼性磷酸酶升高	--	--	--
電解質流失			
鈉	10	20	0.005
鉀	16	22	n.s.
鈣	16	19	n.s.
鎂	63	88	<0.001
其他副作用			
疼痛	36	37	n.s.
衰弱	40	33	n.s.
心血管系統	15	19	n.s.
呼吸系統	8	9	n.s.
過敏	12	9	n.s.
生殖泌尿系統	10	10	n.s.
禿髮+	50	62	0.017
黏膜炎	10	9	n.s.

*數值為可評估患者的百分比。
**n.s.=無統計學意義，P>0.05。
+可能受到cyclophosphamide給予劑量之影響。

SWOG研究卵巢癌患者之副作用（依文獻記載）				
		Carboplatin組 百分比*	Cisplatin組 百分比*	P值**
<u>骨髓</u>				
血小板減少症	<100,000/mm ³	59	35	<0.001
	<50,000/mm ³	22	11	0.006
嗜中性白血球減少症	<2,000/mm ³	95	97	n.s.
	<1,000/mm ³	84	78	n.s.
白血球減少症	<4,000/mm ³	97	97	n.s.
	<2,000/mm ³	76	67	n.s.
貧血	<11 g/dl	88	87	n.s.
	<8 g/dl	8	24	<0.001
感染		18	21	n.s.
出血		6	4	n.s.
輸血		25	33	n.s.
<u>胃腸系統</u>				
噁心及嘔吐		94	96	n.s.
嘔吐		82	91	0.007
其他胃腸副作用		40	48	n.s.
<u>神經系統</u>				
周邊神經病變		13	28	0.001
耳毒性		12	30	<0.001
其他感覺副作用		4	6	n.s.
中樞神經毒性		23	29	n.s.
<u>腎臟</u>				
血清肌酸酐升高		7	38	<0.001
血中尿素升高		--	--	--
<u>肝臟</u>				
膽紅素升高		5	3	n.s.
SGOT升高		23	16	n.s.
鹼性磷酸酶升高		29	20	n.s.
<u>電解質流失</u>				
鈉		--	--	--
鉀		--	--	--
鈣		--	--	--
鎂		58	77	<0.001
<u>其他副作用</u>				
疼痛		54	52	n.s.
衰弱		43	46	n.s.
心血管系統		23	30	n.s.
呼吸系統		12	11	n.s.
過敏		10	11	n.s.
生殖泌尿系統		11	13	n.s.
禿髮+		43	57	0.009
黏膜炎		6	11	n.s.
*數值為可評估患者的百分比。				
**n.s.=無統計學意義，P>0.05。				
+可能受到cyclophosphamide給予劑量之影響。				

單獨作為晚期卵巢癌之第二線治療

在兩項針對曾接受化學治療的晚期卵巢癌患者的前瞻性、隨機分配對照研究中，Kemocarb用於47名患者可得到6個臨床完全反應，這些反應為期45至71+週。

【適應症】

卵巢癌

說明

晚期卵巢癌之起始治療

Kemocarb適用於和其他核准化學療劑共同作為晚期卵巢癌的起始治療。有一種既定的組合療法係由Kemocarb及cyclophosphamide所組成。NCIC及SWOG完成了兩項隨機分配對照研究，比照Kemocarb與cisplatin療效，這兩種藥物皆與cyclophosphamide併用，而其結果證實兩組的總存活率相等（參閱【**臨床研究**】）。證實兩組總病理完全反應率及長期（≥三年）存活率相等的統計學檢力很小，因為只有少數患者具有這些結果：初步手術後殘留腫瘤<2公分的患者人數很少，也限制了證實對此種次族群體療效相等的統計學檢力。

晚期卵巢癌的二級治療

Kemocarb適用於化學治療後卵巢癌復發的患者，作為舒緩治療，包括以前用cisplatin的患者。先前曾以cisplatin治療的患者中，在cisplatin治療期間病情惡化者的反應率比較低。

【禁忌症】（依文獻記載）

Kemocarb禁用於曾對cisplatin、其他含鉑化合物或mannitol產生嚴重過敏反應的患者。Kemocarb（carboplatin注射劑）禁用於具有嚴重骨髓抑制或大出血的患者。

【警語】（依文獻記載）

骨髓抑制（白血球減少症、嗜中性白血球減少症及血小板減少症）和劑量有關，也是劑量限制毒性。在Kemocarb治療期間，應經常並適時監測周邊血球計數，直到血球數恢復正常為止。接受Kemocarb單一療法的患者，嗜中性白血球的中位數在第21天達到最低點。一般而言，在白血球、嗜中性白血球及血小板數恢復正常之前，不可以重複Kemocarb的單一間歇性療程。由於貧血是日積月累的，因此在Kemocarb治療期間可能需要輸血，特別是接受長期治療的患者。用於曾經接受治療，尤其是含cisplatin療法的患者，骨髓抑制會增加；用於腎功能不全的患者，骨髓抑制也可能會增加。所以用於這些患者時，必須適度減低Kemocarb的起始劑量（參閱【**用法用量**】），而在療程之間亦須小心監測血球計數。Kemocarb與其他骨髓抑制療法併用時，必須謹慎控制劑量及使用時機，將相加性作用減低至最小的程度。Kemocarb的腎毒性相當有限，但與aminoglycosides併用曾導致腎毒性及／或聽力毒性增加。患者同時接受這兩種藥物時，必須很小心。高於建議劑量之Kemocarb與其他耳毒性藥物併用於兒童患者，曾有發生明顯聽覺喪失的臨床報告。Kemocarb會引起嘔吐，先前接受致吐療法的患者可能更加嚴重。預先給予抗吐劑可減低嘔吐的發生率和嚴重度。下列Kemocarb給藥時間表雖然還沒有確切的療效資料，但將單次靜脈輸注時間延長為24小時，或將總劑量分成連續五天的脈衝劑量可使嘔吐減少。周邊神經炎雖然不常見，但在65歲以上患者和曾接受cisplatin療法患者中的發生率比較高。在/0%接受Kemocarb作為第二級治療的患者中，原先由cisplatin引起的神經毒性並未惡化。使用高於仿單建議劑量之Kemocarb曾有導致視覺喪失的報告，可能完全看不到光及色彩。停用此種高劑量後，視覺在數週之內便會完全恢復，或者大部分恢復。正如其他鉑配位化合物一樣，Kemocarb（carboplatin注射劑）也有引起過敏反應的報告。這些過敏反應可能在給藥的幾分鐘內出現，必須用適當的支持性療法加以控制。以前接受過鉑療法的患者，發生過敏反應的危險性會增高，包括過敏在內（參閱【**禁忌症**】及【**副作用**】之過敏反應）。高劑量Kemocarb（超過建議劑量的四倍）會造成肝功能試驗結果的嚴重異常。孕婦使用Kemocarb可能會危害胎兒。已在大鼠身上證實Kemocarb具有胚胎毒性及致畸性。目前尚無以孕婦為對象的適當且良好的對照研究。患者若要在懷孕期間使用Kemocarb，或在使用Kemocarb期間懷孕，則應得知對胎兒的潛在危險性。應勸告可能懷孕的婦女避孕。

【注意事項】（依文獻記載）

一般注意事項

製備或給予本品時，不可以使用含鋁針頭，或可能與藥品接觸部位含鋁的靜脈給藥器組。鋁會與carboplatin產生反應而形成沉澱，並使力價喪失。

藥品交互作用

Kemocarb會加強腎毒性藥物的腎臟作用。

致癌性、致突變性、生育力損害

Kemocarb之致癌性尚未經研究；但報導指出，作用機轉及致突變性概況類似之化合物具有致癌性。體外試驗及體內試驗皆已證實carboplatin有致突變性。對於在器官發生期間接受此藥的大鼠，也已證實它具有胚胎毒性及致畸性。曾有次發性惡性病與多重藥物療法有相關的報告。

