

達卡巴仁注射劑 200公絲

Dacarbazine for Injection 200mg

本藥限由醫師使用

【概述】

Dacarbazine是一細胞毒性劑。當依指引調配在200 mg的小瓶中時，每毫升含dacarbazine 10 mg、citric acid 10 mg、mannitol 3.75 mg。

【藥理學】

與其他藥品之交互關係：Dacarbazine為5-amino-imidazole-4-carboxamide的結構類似物，後者為生物合成嘌呤的中間產物。

作用方式和部位：本藥是抑制細胞複製，機轉尚未知。然而，有三種可能的機轉曾被主張：

1. 由於Dacarbazine的結構式和5-amino-imidazole-4-carboxamide相類似，為一種生物合成嘌呤的中間產物，它可能干擾嘌呤的生物合成和其後DNA的生物合成。本藥高濃度時確實有此功用，但在低濃度下可增強DNA、RNA和蛋白質的生物合成。
2. Dacarbazine有一代謝物-diazomethane是一一氫化劑，其作用和氮芥相同。
3. 本藥可能有硫氫基劑的作用，因本藥對細菌生長的抑制會被巯胺基疏制止。

【藥動學】

吸收：本藥很難被胃腸管吸收。靜脈注射本藥4.5 mg/kg 後，很快的到達約8 µg/ml的尖峰血漿濃度。

分佈：本藥的分佈容積超過總身體含水量，顯示存在於某些組織中或可能於肝中。本藥僅少部份和血漿蛋白結合。本藥穿過腦血管障壁的程度有限；腦脊髓液的濃度曾報告出大約是血漿濃度的1/4。本品是否穿過胎盤和分佈至乳汁，至今未知。

代謝／排泄：本藥被肝細胞微粒的酵素氮一去甲基作用後產生的二氧化碳呼出於空氣中，而aminoimidazole-carboxamide(AIC)則在尿中排出。大約有一半的本藥維持原狀被腎小管分泌排出。

本藥的血漿濃度有雙相下傾狀態。有正常腎功能的個體，初相的半衰期($t_{1/2\alpha}$)平均為19分鐘，而終相半衰期($t_{1/2\beta}$)平均為5小時。有腎和肝功能障礙的病人， $t_{1/2\alpha}$ 是55分鐘， $t_{1/2\beta}$ 是7.2小時。

【適應症】

惡性黑色素腫瘤症狀之改善。

【說明】

轉移性惡性黑色素腫瘤及若干肉瘤的化學治療。對其他癌症，可得的證據顯示dacarbazine無效或比其他療程的效果差。

注意：Dacarbazine只可在有腫瘤醫療服務的醫院使用。

【禁忌】

1. 孕婦。
2. 授乳者。
3. 曾對本藥有過敏性之病人。
4. 先前有嚴重骨髓抑制的病人。

【警語】

1. 最嚴重的毒性為造血的抑制，主要影響白血球和巨核細胞，並引起血小板抑制，而且還有其他血液形成的成分抑制。白血球減少症和血小板減少症嚴重會造成死亡，必須小心監測紅、白血球細胞和血小板。血液毒性可以判定暫時終止或結束治療。
2. 肝毒性伴同肝靜脈栓塞和肝細胞壞死(Budd-Chiari Syndrome)曾有造成死亡報告。這些反應的發生率很低，大約是佔治療病人的0.01%。當本藥合併其他抗腫瘤藥物投與時曾出現此毒性；然而，有些病人以本藥單一治療時也有報告出此毒性。

【注意】

1. 毒性：治療每一病人時，醫師必須小心衡量治療有益性大於毒性的危險性(詳警語與不良反應)。
2. 僅在有腫瘤治療服務的醫院才可進行投藥給病人，以便在治療中或後病人能接受時常小心的觀察，特別是造血的毒性。
3. 投與前的4~6小時要禁食可減少病人的噁心和嘔吐，此副作用為大多數病人在投藥的前兩天會發生，投與鎮吐劑可減輕這些副作用。
4. 肝和腎功能的損害：詳肝和腎功能損害者的劑量。
5. 避免與皮膚及眼睛接觸。
6. 進行活病毒疫苗的免疫作用給予應特別謹慎(詳與其他藥物的相互作用)。會與病患接近者，尤其是家人，應延緩接受口服小兒麻痺病毒疫苗。
7. Dacarbazine的骨髓抑制作用可能會導致微生物感染發生率增加、延遲康復及牙齦出血。牙科治療應在dacarbazine開始治療前完成，或延至血球數恢復正常。應指導病人治療期間適當的口腔衛生，包括牙刷、牙線和牙籤的小心使用。

對病人的指導：無特別的教導。

使用於孕婦：

D級。此類藥物會引起或可能引起人類胎兒畸形或不可逆傷害之機率的增加。這些藥物也可能有不良的藥理反應。

本藥不得使用於孕婦。

使用於授乳者：禁忌。

與其他藥物的相互作用：肝細胞微粒酵素誘導劑如barbiturates、rifampicin、phenytoin理論上可加速活化dacarbazine變成AIC。

Mercaptopurine、azathioprine、allopurinol：本藥會抑制xanthine oxidase且理論上可能增加這些藥物的活性。

當dacarbazine與其他抗癌劑併用時，副作用的發生率或嚴重度可能會改變。白血球減少及/或血小板減少的作用可能會隨著同時或最近有接受會引起這些反應的藥物治療而增加。如果同時投與dacarbazine及骨髓抑制劑或放射治療，可能會發生加成性骨髓抑制。可能必須調整Dacarbazine的劑量。

連續投與dacarbazine(400-1000 mg/m²)及fotemustine(100 mg/m²)與急性肺毒性有關，可能發生呼吸窘迫症候群。

投與dacarbazine可能會使活病毒疫苗複製，增加疫苗的不良反應，或減少疫苗的抗體反應。Dacarbazine亦可能會抑制對死病毒疫苗的抗體反應。在停止免疫抑制藥物治療後3至12小時內，不應投與病毒疫苗。

【不良反應】

較常見的反應

胃腸：90%的病人前兩天會有以下反應，但此後可能逐漸產生耐受力。噁心、

嘔吐、腹瀉(發展對這些作用的耐受力大約在治療後的兩天)。嘔吐持續1~12小時，且給予phenobarbitone及/或prochlorperazine並不能完全和確定可減輕。難治的噁心和嘔吐以致必須終止本藥的治療是很少見的。

血液學：骨髓抑制(25%)(詳威脅生命的不良反應)。

白血球減少症通常發生在治療開始的14天後，但在第10天即可被注意到，10%的病人於第30天(即治療完成的25天後)才被注意到。平均持續期間為一週，最長三週。

血小板減少症最常發生於治療開始後的18天，但43%的病人在第12天被注意到，10%病人要到30天後才被注意到。平均持續期間為一週，最長3週。

曾有一接受dacarbazine的病人發生嗜伊紅血球增多症。

較少見的反應

心臟血管：顏面潮紅。

皮膚：(1%，通常是暫時的)皮膚疹、禿髮。光敏感反應很少發生。

一般：(3%)發燒至39°C、嚴重肌痛和不適的似流行性感胃症候群。此症候群通常發生在投與本藥大量單一劑量7天後，並持續7~21天。它可復發於連續的治療。

肝：(5%，通常是暫時的)Transaminases(ALT和AST)、alkaline phosphatase、LDH會昇高。通常2週內恢復到正常。造成死亡的肝毒性伴隨著肝靜脈栓塞和肝細胞壞死(Budd-Chiari Syndrome)曾被報告(詳警語)(0.01%)。曾有一個個案在本藥的第一療程期間發生急性肝炎。肉芽腫肝炎亦曾發生。

神經系統：(3%，通常是暫時的)視覺模糊、癲癇、頭痛、感覺異常、迷亂、不適、嗜眠。

局部反應：注射濃縮的dacarbazine溶液可能會延著靜脈引起嚴重的疼痛。本藥外滲至周圍的組織可能會引起嚴重的疼痛、組織損傷及蜂窩組織炎。

過敏：過敏反應偶爾會發生。

牙科影響：Dacarbazine可能對牙科手術有不良影響(詳注意事項)。

其他：Dacarbazine可能罕見地引起口腔炎。

威脅生命的反應：臨床試驗中因顆粒性白血球缺乏症或血小板減少症引起死亡的約有0.4%；Budd-Chiari Syndrome(詳警語)。

【用法用量】

用量

成人

有兩種慣用劑量與投藥方式：

1. 4.5 mg/kg/day連續投與10天，每隔4星期再重複投與。

注意：2 mg/kg/day連續投與10天，曾被計劃主持人採用，發現其和高劑量有相等療效。

2. 250 mg/m²/day連續投與5天，每隔3星期再重複投與。

通常以第二種療程似乎較為有效。有1427位轉移惡性黑色素瘤的病人接受本藥治療，有81位病人(5.7%)達到完全緩解，有208位病人(14.6%)達到部份緩解，總反應率20.3%。緩解期間(部份和完全合併)從5-100週。由3個主要計畫主持人得知緩解期中位數大約為6個月。一旦病人復發，其後的dacarbazine療程未必有效。

合併治療

合併癌症化學治療劑較單一藥劑有顯著改善反應。但對轉移惡性黑色素瘤不適用，除了併用以高和毒性劑量於少數病人例外。然而，治療各種軟組織肉瘤而併用doxorubicin和/或vincristine可增加緩解率。使用者必須熟悉最近關於癌症化學治療的文獻。

投與方法

僅可以靜脈途徑投與。

每小瓶含有200 mg及加入注射用水19.7 ml以溶解之。

此溶液為低滲透壓，含有10 mg/ml的dacarbazine，pH值介於3至4。

靜脈注射大約1分鐘。在靜脈投與時滲出皮下可能造成組織損害和嚴重的疼痛。

小孩

無資料指出是否小孩需要不同的劑量或是否他們對本藥的代謝不同或反應不同。

老年人

如同小孩使用。

肝功能受損者

本藥有一部份在肝中代謝，肝功能損害需改變劑量(詳藥動學)。

腎功能損害者

本藥有50%以原型態被腎小管分泌至尿中排出，腎功能損害者必須改變劑量(詳藥動學)。

【過量】

症狀和綜合徵兆：嚴重的骨髓抑制和腸胃效應如噁心、嘔吐和腹瀉可能發生。治療：停止本藥的投與和建立支持措施，如對骨髓抑制作適當的輸血。(詳血液學一不良反應)。

【貯存】

貯存於2-8°C，避光。

【相容性】

調配成溶液後在25°C可保持安定8小時，在2-8°C時可維持安定96小時。避光。但為避免可能之細菌污染，調配成溶液後需儘可能馬上使用。如果一定需貯存，請存於2-8°C，避光，不要超過8小時。

【包裝】

200公絲小瓶裝，100支以下盒裝。



製造廠名：Hospira Australia Pty Ltd.

製造廠址：1 Lexia Place, Mulgrave, Victoria 3170, Australia

藥商名稱：新加坡商赫士睿股份有限公司台灣分公司

藥商地址：台北市敦化南路二段333號18樓