

文克斯汀注射液1公絲 / 公撮

本藥限由醫師使用 Vincristine Sulphate Injection 1mg/1ml "DBL"

【名稱】

Vincristine sulfate是從periwinkle類植物 (cantharanthus roseus) 抽出的植物鹼鹽類。

【概述】

Vincristine sulfate是一白色或稍微黃色，吸水性的，無晶形或結晶形的粉末，可易溶於水和微溶於酒精。

Vincristine Sulphate Injection: 1mg/1ml Vincristine及100mg/ml Mannitol的無菌水溶液，不含任何防腐劑。

【藥理學】

本藥的作用機制仍在研究。它似乎會和有絲分裂中紡錘轉變期的微管狀蛋白質相結合或起結晶化，以阻止原應會發生的聚合作用並造成轉變期 (metaphase) 的停止。Vinca alkaloids抗腫瘤的效用與其和細胞內蛋白質 tubulin相結合之能力有關，Tubulin是細胞的微管狀的主成分。

Vincristine和其代謝物進入人身體組織和體液的分佈並沒有明顯的特徵，但本藥經i.v.投與後會快速，明顯且廣泛的分佈。

本藥會廣泛地和蛋白質結合 (75%)，並有報告指出本品會聚集在血小板中。在注射後的15到30分鐘內，超過90%的本藥會從血液再分佈到組織中，和組織緊密，且不可逆的結合。

本藥及其代謝物迅速地和廣泛分佈進入膽汁中，在快速的i.v.注射後，2-4小時內會出現尖峰的膽汁濃度。

以本藥治療CNS白血病並無成功的報告。這暗示著本藥不容易穿過腦脊髓液。

藥動學在癌症病人身上研究指出迅速i.v.注射本藥後會顯出三相的血清衰退型。此初、中、末期的半衰期分別為5分、2.3小時和85小時。然而，在人類末期的半衰期的範圍是從19到155小時。無論在人類或動物中，肝都是主要的代謝器官；本藥注射後約有80%的劑量出現於糞便中，而10%到20%被發現於尿中。

【適應症】

急性白血病。

Vincristine sulfate之適應症為急性白血病。

說明：一般抗癌化學療法包括同時使用多種藥劑。為了增加治療效用和避免加成，一般會選用不同的限制劑量和不同作用機序的毒性藥劑。使用單一藥劑治療很少達到相同效果的結果。因為本藥在推薦劑量下缺乏顯著的骨髓抑止作用及對神經疾病之專一臨床毒性，所以常被選用於多重化學療法中的一劑。參閱用法用量來瞭解合併使用時可能增加的毒性。本劑和其他抗腫瘤劑併用，會對以下疾病有效：如Hodgkin's疾病，非Hodgkin's惡性淋巴瘤 (淋巴球的，混合細胞的，未分化的，結性的和擴散性型)，橫紋肌肉瘤，神經母細胞瘤，Wilm's腫瘤，骨癌。韋棗肉芽腫，Ewing's瘤，子宮頸瘤，乳癌，惡性黑色素瘤，肺的Oatcell瘤，及童年的婦科腫瘤。

近年來發展出許多種藥劑來治療小孩子的各種惡性疾病。小兒科病人有神經性母細胞瘤，骨癌，Ewing's瘤，橫紋肌肉瘤，Wilm's腫瘤，Hodgkin's疾病，非Hodgkin's淋巴瘤，卵巢胚胎瘤，子宮的橫紋肌肉瘤等疾病，應被考慮採取合併多樣化學療法的治療。在腫瘤科醫師，小兒科醫師，放射線師和外科等必須緊密的合作以達到最好的可能結果。

有特發性血小板減少性紫斑病，且對脾臟切除術仍無效之病人，和以腎上腺皮質的類固醇做短期治療也無效的病人，可能對本藥有反應。但本藥並不推荐當做初期治療之選擇。

在某些病人身上以本藥每週數次，連續3到4星期之治療之後，可產生永久性的病情緩解。如果病人使用3到6劑量之後仍無反應時，不要期望附加劑量可得到任何效果。

【禁忌症】

病人有Charcot-Marie-Tooth綜合徵狀的脫髓鞘症狀者不應給予本藥。在警語和注意事項下詳列了在此症狀下需小心注意之項目。

本藥不能投給正接受透過肝門接受放射線治療的病人。

使用於孕婦 (分類D)：藥物會引起，或懷疑會引起增加人類胎兒畸形的發生率或造成不可逆的損害，這些藥物可能也有藥理學的不良效用。孕婦投與Vincristine會引起胎兒損害。在懷孕老鼠或田鼠投與數次本藥會被胎兒吸收23%到85%，在那些殘存胎兒會造成畸形胎。五隻猴子在懷孕27天到34天之間投與本藥，其中有三隻胎兒正常，

和二隻可活的胎兒有明顯畸形。有某些動物，本藥會引起畸形胎形成和胚胎死亡，而此劑量對懷孕的母體動物是無毒性的。對懷孕婦人仍然沒有適宜的且良好研究。如果孕婦使用本藥或如果接受本藥中而懷孕了，應告知孕婦胎兒可能產生的危險性。有可能生育的婦女應被告知危險性，在治療過程中避免懷孕。

【警語及注意】

本藥只可由有經驗的細胞毒性化學療法醫師才能使用。

本藥有刺激性不可做肌肉，皮下或鞘內注射。本藥做鞘內投與通常會致命。當調劑針筒或小瓶含有本藥時，標籤應注明：**警語—不可做鞘內使用。僅做i.v.使用。**

有病人突然以本藥做鞘內投與時，應立即做抽離脊髓液和以lactated Ringer溶液沖洗，如同其他溶液一樣，並不能防止上行麻痺和死亡。有一病例，一成人鞘內注射後，立即以下列治療來阻止進行性的麻痺：

1. 藉由腰部出入口安全地移出多量的脊髓液。
2. 藉導管插入腦側室，連續地以150ml/h流速輸注Lactated Ringer's溶液來沖洗蜘蛛膜下腔。此流液再由腰部的出入口移出。
3. 立即準備新鮮冰凍的血漿25ml稀釋於1公升的Lactated Ringer's溶液中藉由腦室的導管以流速75ml/h輸注，再由腰部出入口大量移出。輸注速率調整到維持在腦脊髓液蛋白質於150mg/dl之水準。
4. 以Glutamic acid 10g i.v.投與24小時以上，隨後每次口服500mg1天3次，連續1個月直到神經學上官能障礙穩定下來。此glutamic acid所扮演的角色未被確定，且可能是不需要的。

本劑外滲時可能引起嚴重的刺激和起泡。如果i.v.注射本劑外洩到周圍的組織，立即中止注射，餘下部份改由其他部位靜脈投與。局部注射hyaluronidase及熱敷以擴散本藥，以減輕不適和避免可能的組織損害。

使用本藥較其他抗腫瘤藥劑少引起白血球減少。然而，醫師和病人要保持警覺可能發生併發症感染的訊號。如果白血球減少或併發感染發生了，下次投與本藥要小心劑量。

病人有痛風和尿酸鹽的腎臟結石的病歷時必須考慮到危險 / 有益性，投與溶劑及Vincristine後，有報告指出可能引發急性尿酸腎病。由於本藥較難穿過血管腦障礙，中樞神經系白血病可能需要附加劑和其他投與途徑。本藥不可鞘內投與。

本藥和其他神經毒性藥劑共用時會使神經毒性加乘並增加脊髓刺激和增加神經學的疾病。

如果病人先前有以細胞毒性的藥物治療，或使用放射線治療，或是原本即有神經肌病 (包括感覺末梢神經病和類固醇引起的肌病)，或是使用其他可能造成神經毒性藥物時，投與本藥的劑量和神經學副作用應該特別注意。那些可能對神經毒性敏感 (參閱用法用量) 的年老病人使用應小心。

投與vinca alkaloids之後曾有報告指出會有呼吸急短促和嚴重的枝氣管痙攣之現象。當vinca alkaloid併用mitomycin-c時發生此症狀之機率最高，可能需要採取較積極之治療，特別是針對已有的肺功能損害的人。使用mitomycin後這些症狀可能在2星期內發生。需治療可能發生的呼吸困難。Vincristine不可再投與。

因Vincristine是在肝中代謝和排泄。病人有肝癌或黃膽時需要修改本藥的劑量。

因本藥會對眼睛刺激而引起角膜潰瘍，使用時要小心不沾到眼睛。沾到眼時宜立即用水徹底的沖洗。

偵測和實驗室試驗：

由於本藥神經毒性故有劑量限制及臨床的毒性。臨床評斷 (如病史，身體的檢驗) 是必要的，以判斷如何增減劑量。投與本藥後，某些個體可能會發生白血球數目或血小板數目減少，特別是之前有治療，或疾病本身會降低骨髓功能的時候。所以投與本藥的每一劑量前皆要做完全的血液計數。在急性白血病的誘導緩解時會發生血清尿酸的急速上昇，在第3到4週時，應常常測試血清尿酸的濃度或採取適宜的措施以防止尿酸腎病 (閱上)。此實驗室所做的測試應參考其正常值的範圍。

與其他藥物的交互作用：

Allopurinol可能增加細胞毒素的病發率並引發骨髓抑止。此可能機轉未被完整的分類。

本藥會因asparaginase isoniazid或和其他作用於週邊神經系統藥物作用而增加神經毒性。

本藥併用doxorubicin和prednisone可能產生增加骨髓抑止；應避免合併使用。

Vincristine似乎會增加惡性細胞對methotrexate的攝入，此原理應用於高劑量methotrexate的治療。此交互作用的臨床重要性至今未知。曾有報告指出在高劑量的methotrexate投與23小時後再投與vincristine可增加methotrexate在腦脊髓液濃度至2.5倍。此效用大約維持3小時之久。

因為本治療可能抑止正常的防禦機序，若與活菌濾過性病毒疫苗併用可能增強濾過性病毒疫苗的複製，而可能增加濾過性病毒疫苗的不良反應，和/或可能降低病人對疫苗的抗體反應。病人去殺死濾過性病毒的抗體反應也會降低。正接受或已接受Vincristine的病人要發生免疫作用需小心檢查病人的血液學的狀況和病人認知和同意醫師處理Vincristine治療之後，非常注意且小心的進行。停藥的時間間隔所引起病人能力去反應對疫苗的免疫抑止和恢復要依據多種因素；估計變化是3個月到1年。

由於降低抗微生物藥劑的吸收，口服quinolones (ciprofloxacin, norfloxacin和ofloxacin) 的抗菌效用可能因投與Vincristine所降低。

同時使用口服或IV投與的Phenytoin和多種抗癲癇合併治療劑 (含有vincristine sulfate) 曾被報告出會降低anticonvulsant血中濃度和增加癲癇活動。應連續監測血中濃度以調整劑量。本藥對這種交互作用的影響並不確定。此交互作用也許是減少phenytoin的吸收和增加它的代謝和排泄的速率所造成。

Nifedipine會降低vincristine的廓清力。

研究指出癌症的化學治療和放射線治療會減低毛地黃屬配醣類digoxin和B-acetyldigoxin的口服錠劑的吸收。在做化學治療之前，進行中和之後，必須做連續的檢查digoxin的血中濃度，以隨時調整劑量。

使用於授乳者：

本藥是否會在人乳汁排出至今未知。因為許多藥物會在人乳汁中排出，也因為人哺育的嬰兒服用vincristine可能引起嚴重的不良反應，應該在停止餵乳和服用本藥對母親的重要性兩者之一做一決定。

致癌性，致遺傳突變，生育損害：

無論是在體外或活體內試驗皆未確定地指出本藥會引起突變。並沒有人體研究證實以本藥治療惡性疾病的病人其生育能力所受之影響。臨床報告指出，男性或女性病人接受多種合併藥物的化學療法 (含本藥)，會使pubertal的病人發生無精子和停經。在某些人，但不是全部的病人，在完成化學療法的幾個月後會恢復。當前發身期 (prepubertal) 病人做同樣治療時似乎很少發生永久性的無精子和停經。病人接受合併抗癌藥物的化學療法 (合併本藥及其他carcinogenic之抗癌藥) 做化學治療時，曾有發展出第二次的malignancies。此種發展，本藥扮演的角色仍未被確定。雖然此研究有所限制，以本藥在老鼠和小種鼠的腹部投與本藥未被發現會致癌性。

【不良反應】

使用本藥之前，病人和雙親/監護者應被告知可能發生的不良綜合徵狀。

一般不良反應是可逆的並和劑量相關，最多的不良反應是脫髮，最令人困擾的不良反應會發生在神經肌肉之起端。以單劑，每週劑量投與時，會發生如白血球減少，神經痛，和便秘等不良反應，但皆為期短 (即少於7天)。當劑量減少時，這些反應可能減少或消失。當總劑量分成數次投與時似乎增加反應的嚴重性。其他不良反應如失髮，感覺消失，感覺異常，舉步困難，沉重步態，深肌腱反射喪失和肌肉消失，可能持續整個療程之久。當持續治療時可能對全身感覺及運動功能障礙有更嚴重之影響。雖然大部分的綜合徵狀通常在停止治療6星期後會消失。某些病人的肌神經的困擾可能維持一段長時期，當維持治療持續時，可能會使毛髮再生。

曾有被告出下列的不良反應：

過敏性：

很少有典型的過敏型反應，曾有報告指出以含vincristine的多種藥物合併治療時，病人有短暫的敏感，皮膚疹和水腫發生。

腸胃道的：

自主的毒性如便秘和麻痺性腸隔並不會不常見，且常伴隨腹部痙攣。軟便可以溫和的緩瀉劑和灌腸劑加以緩解。有一常用的預防方式是病人使用本劑時常推荐使用瀉劑和灌腸劑。

便秘可能造成上結腸撞擊，做身體檢查時，直腸可能是空的，結腸腹部病伴同空直腸可能誤導醫師。做一平的腹部底片在處理此種狀況是有用的。

麻痺性腸隔 (擬態於外科腹部) 可能發生，特別是年輕小孩。暫時停止本藥此腸隔應會保留，可予以徵狀的照顧。

噁心，嘔吐，下瀉，口炎和口腔潰瘍偶而發生。

生殖泌尿的：

有些人接受本藥可能產生高尿酸血症，特別是那些非Hodgkin's淋巴瘤或白血病。有些病人可能引起尿酸腎病。此效用可以適宜的adequate hydration 使尿酸性化，或投與allopurinol (參閱藥物交互作用) 來降低。

由於膀胱鬆弛會導致多尿，排尿困難和尿滯留。其他藥物已知會引起尿滯留的 (特別是年齡大的) 應該在投與本藥後的幾天內停用。

心臟血管：

會發生高血壓和低血壓。病人先前以mediastinal的放射療法治療再做含vincristine sulfate的化學併用療法曾有發生冠狀動脈疾病和心肌梗塞。起因還不清楚。

神經學的：

肌神經的副作用常頻繁且持續的發生。首先可能僅是感覺傷害和可能引起感覺異常。繼續治療神經炎痛之後，可能發生運動困難。並無報告指出併用vincristine治療時可以用任何藥物來反轉此肌神經的副作用。

連續使用vincristine有報告出深肌腱反射喪失，足垂症，運動不良和麻痺。腦神經的副作用包含隔離的輕癱和/或腦運動神經所控制的肌肉麻痺，他處可能發生運動功能的缺失，extra-ocular和喉肌肉最常發生。曾有報告指出頷痛，咽痛，腮腺痛，骨痛，背痛，肢痛和肌痛；這些部位的痛苦可能很嚴重的。有報告出不少的病人接受本藥時發生驚厥通常伴隨高血壓，亦有發生於小孩嚴重經厥造成昏迷的報告，短暫皮質性盲及視神經萎縮亦曾發生。亦有報告有抑鬱，精神激昂，失眠和迷幻之情況發生。

肺：

參閱注意。

內分泌：

接受本藥治療的病人很少發生抗利尿激素 (SIADH) 的高分泌。在這些病人身上-低鈉症合併尿鈉的排泄增加而無腎的或腎上腺疾病-會發生低血壓，脫水，氮血症或臨床的水腫的証據。由於流體的喪失，低鈉症和腎鈉的損失要採取補救措施。

血液學的：

本藥對血小板或紅血球細胞似乎並無任何恆定的或顯著的效用。嚴重的骨髓抑止通常並無關於主要劑量限制。無論如何，亦有報告指出貧血，白血球減少症或血小板減少症。當以vincristine開始治療時，若出現血小板減少症，在出現骨髓緩解之前可實際改善。

皮膚 / 頭髮：

接受本藥的病人曾有報告出大約有20到70%會發生禿頭。當停止本藥時是可以恢復的。有報告出光敏感反應引起皮膚疹。

其他：

曾有發生發燒和頭痛。也有其他副作用包括防衛的出汗，肌痙攣反射，異常的脈管反應，陽萎和性慾減退。有報告出高劑量會引起體重減少。

【用法用量】

本劑僅供做IV使用 (參閱下面注意) 並由有vincristine sulfate投與經驗之人士投與。本劑做鞘內投與通常會致命。

神經毒性似乎和劑量有關。投與本藥的劑量要非常地小心，因當過量會有嚴重的致命的結果。

本藥在投與前要先檢視內容物，顏色及容器。

本劑可注入IV輸注液的0.9% sodium chloride或5% glucose的流管內或旁管，或直接打入靜脈內大約一分鐘。要小心以避免外滲。

再配製：

Vincristine Sulphate凍晶粉末可和10ml無菌水，或生理食鹽水，或其他

溶解劑混合。
再配置之後的溶液配置之後需儘快使用。

如果配置的溶液含有抗微生物的保存劑，則配置之後可保存14天。但為避免微生物的污染，配置之後最好立即使用。不論在任何情況之下，配置好的溶液最好在24小時之內用完，並將剩餘的丟棄。

配伍禁忌：

本藥不可稀釋於pH值3.5-5.5以外之範圍。不可和任何混合物混合，除了0.9%的Sodium Chloride或5% glucose注射液。

劑量：

Vincristine有許多不同的投與劑量，投與程序和多種併用藥物。因為在治療和毒性濃度之間範圍狹窄和反應變異亦大。為因應個別需要，劑量必須經常的，小心的調整。Vincristine通常以每週間隔投與。

小孩：

一般劑量是1.5-2.0mg/m²身體表面積 (b.s.a.)。

小孩體重10kg或更少，或身體表面積少於1m²時，初次劑量應為0.05 mg/kg，一星期投與一次。

若是病人血清膽紅素值高於3mg/100ml時，本藥的推薦劑量是減少50%。

成人：

一般劑量是0.4-1.4mg/m²身體表面積。

若是病人血清膽紅素質高於3mg/100ml時，本藥推薦劑量減少50%。

年長的：

病人和那些在下面的神經學的疾病者可能對vincristine的神經毒性更敏感。有肝病或黃膽的病人可能也要修改劑量。

在禁忌症有說過的透過肝門接受放射線治療的病人不可接受本藥。

為了減少L-asparaginase之毒性，併用vincristine sulfate必須在投與此酵素的12-24小時之前投與（參閱藥物交互作用）；在vincristine投與時投與L-asparaginase可能降低肝對vincristine sulfate之廓清力。

投與本劑必須藉著一完全的，自由流動的靜脈針或導管。在投與時應該小心以避免外洩或膨脹（參閱警語和注意）。

適宜的給藥秩序和配製抗癌藥物應該要考慮到。有一些有關配製之指導已發表。

若要處理接受vincristine治療的病人的尿液和糞便，在治療後4-7天內必須穿著防護衣服。

【過量】

Vincristine的過量產生的不良反應主要是延伸和劑量相關的一般不良反應。至今仍未發現出本藥的解毒劑，處理方式純粹是支持和徵狀的緩解。

13歲以下的小孩，投與10倍於推薦治療劑量的vincristine曾造成死亡。投與3-4mg/m²劑量時有些病人可能發生嚴重的徵狀。成人投與單一劑量3mg/m²或更多時，曾有發生過嚴重的徵狀（參閱不良反應）。抗驚厥藥如phenobarbiton對控制發作可能有益。如果發展出嗜中性白血球減少症，可以細菌培養來監視是否出現感染。當懷疑有感染時可能須要隔離保護和早期即以抗生素來治療。限制流體和可能使用適當的利尿劑以防止抗利尿激素引起過度分泌的副作用。使用灌腸劑以防止腸隔（在某些病例可能需要胃腸管解除壓力）。應在日常監測心臟血管系統和推荐每日做血液計數以做為輸血需要的指標。投與致死劑量的本藥於正常的老鼠，使用folic acid觀察出有保護作用。有一報告提示folic acid對接受過量的vincristine的人類可能有所助益。一種建議投與程序是每3小時I.V.注射folic acid 15mg達24小時，然後每6小時投與至少達48小時。理論上基於藥動學的數據，Vincristine在組織的濃度能被期望保留長達至少72小時。以folic acid 15mg來治療並不能免除上述的支持措施。

本藥I.V.投與後大多數的劑量與組織迅速結合後被排泄進入膽汁中（參閱藥理學）。因為只有很少量的本藥出現在透析物中。假使過量時，血液透析法似乎對症狀並無幫助。有肝病的病人，會減少膽汁分泌而增加副作用的嚴重性。

狗在非口服投與vincristine之前服用cholestyramine能增強本藥在糞便的排泄。在人類無發表的臨床數據指出使用cholestyramine當做一解毒劑，亦無公開的臨床數據指出口服攝入vincristine的結果。發生口服攝入胃後，應予以排空和口服活性炭當作瀉劑。

【貯藏】

貯存於2-8°C（冷藏，不可冷凍），避光。

【包裝】

1mg/1ml，100支以下小瓶裝。

2mg/2ml，100支以下小瓶裝。

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