

可美淨® 凍晶注射劑

COSMEGEN®

Lyophilized Powder for Injection

衛署藥輸字第019289號

本藥限由醫師使用

COSMEGEN® (dactinomycin) 為 actinomycin 類抗生素的一種，這類抗生素係由各個不同種的鏈黴菌屬 (streptomycetes) 所產生。Dactinomycin 是 *Streptomyces parvullus* 所產生的 actinomycin 類抗生素混合物中的主要成份，由於 actinomycin 類抗生素的抗菌活性伴隨而來的毒性，使它不能用於感染性疾病的治療，然而對實驗動物各類型植入腫瘤的研究證實具有抗腫瘤作用，這種細胞毒性作用可用於治療某些癌症。

適應症

小兒癌，睪丸惡性腫瘤。

說明：

Wilm 氏癌

以 COSMEGEN 治療最常有反應的腫瘤疾病為 Wilm 氏癌。與單獨使用較高劑量的治療效果相比，低劑量的 dactinomycin 加上放射線治療能得到不錯的初始效果以及更好的反應。在美國國內所做的 Wilm 氏腫瘤研究試驗中，併用 dactinomycin 及 vincristine，加上手術及放射線治療顯示，II 組及 III 組病人之預後有顯著的改善。Dactinomycin 及 vincristine 總共授予七個療程，然後繼續約十五個月的維持治療。

I 組病人在手術後接受放射線治療，IV 組病人併用化學療法後得到充分緩解。應注意最終結果尚未發表。適當地併用放射線、dactinomycin 及 vincristine 治療，約有 70% 的肺部腫瘤轉移情形已經消失。

橫紋肌肉瘤

橫紋肌肉瘤與大多數的軟組織腫瘤一樣，放射線治療效果相對較差，但以 dactinomycin 治療結果時，腫瘤暫時縮小，病人主觀上也感覺好轉。

有數組研究報導，cyclophosphamide、vincristine、dactinomycin 及 doxorubicin hydrochloride 以各種不同的方式併用十分成功。有效的併用方法包括

- (1) vincristine 加 dactinomycin，
- (2) vincristine 加 dactinomycin 加 cyclophosphamide (VAC 療法)，
- (3) 此四種藥依序併用。目前對孩童無法手術或轉移型的橫紋肌肉瘤，最有效的治療方法是 VAC 化學療法，這些病童當中有三分之二在治療後三年間狀況良好，沒有癌症跡象。

睪丸癌

Dactinomycin 單獨使用以治療轉移型非精細胞瘤之睪丸癌，每日劑量 500 mcg 連續五天的療程，每六至八週一個療程，共治療四個月或四個月以上，結果很有助益。

其他腫瘤

Dactinomycin 靜脈注射或局部注射，單獨使用或併用其他抗腫瘤藥物或放射線治療，可做為 Ewing 氏肉瘤及葡萄狀肉瘤的治療。以 dactinomycin (劑量 450 mcg/m² 或 15 mcg/kg) 與 cyclophosphamide、vincristine、adriamycin 及放射線療法併用，治療非轉移型之 Ewing 氏肉瘤已得到了令人鼓舞的結果。至於那些轉移型腫瘤，以各種含 dactinomycin 的化學療法與放射線療法併用的臨床試驗仍是繼續研究的主題。

以 dactinomycin 治療葡萄狀肉瘤，通常併用放射線治療，病人隨之得到治療期間的改善，並且由於抑制腫瘤生長而使腫瘤暫時縮小，因而減輕疼痛及不適。

COSMEGEN 與放射線治療

許多證據顯示 dactinomycin 可加強放射線之療效，反之亦然，亦即同時使用放射線治療時 dactinomycin 可能

更有效。

當 dactinomycin 與放射線療法併用時，正常皮膚與頰黏膜及咽黏膜一樣會出現早發性紅斑。低於正常劑量之放射線與 dactinomycin 併用時會引起紅斑與水泡，這些症狀經過碳酸治療及脫屑的階段後，癒合會較快，大約在四至六週即可癒合，而不需二至三個月。單獨使用 dactinomycin 也可能使先前放射線治療引發的紅斑再發作，即使是許多個月前所做的照射也一樣，特別是這兩種方式的治療間隔短時更為明顯。當放射線治療的區域包括黏膜時，放射線可加重負面的皮膚反應。當放射線集中於鼻咽時，併用方法可能產生嚴重的口咽黏膜炎，若 dactinomycin 與放射線治療皆使用高劑量或病人對這種併用療法特別敏感時，病人可能會發生嚴重的反應。由於具有這種加強效果，dactinomycin 可與放射線治療併用於對正常放射線劑量無反應的腫瘤。當兩種治療的方法以與單獨使用相比較低、較能忍受的劑量併用時，腫瘤的大小及活性可能會在治療期間減少。

COSMEGEN 與灌注技術

Dactinomycin 單獨使用或與其他抗腫瘤藥物併用時，也可以「隔離-灌注技術」來授予，作為緩解治療或作為手術時的輔助治療。當 dactinomycin 以灌注技術授予時，有些被認為抗拒化學療法與放射線治療的腫瘤也有反應。曾以這種技術用 dactinomycin 治療的腫瘤包括各類型的肉瘤、癌瘤及腺癌。

在某些病例中，腫瘤縮小，疼痛緩解，手術治療也成為可行。但是其他的情況並無正面反應。雖然如此，在某些病例中，dactinomycin 以灌注方法治療，減輕疼痛的效果較靜脈授予的藥物更佳。

Dactinomycin 以隔離灌注技術給藥的方式也具有優點：藥物經由全身循環而溢漏到身體其他部位的情形可減到最低。經由這種技術，在整個治療期間，藥物可持續直接接觸腫瘤，其劑量可增加至高於靜脈授予的用藥劑量，通常不會因此而增加其他毒性作用的危險。由於局部使用藥物，就不會干擾病人的身體防衛系統。當治療完成時，灌流液即可移除，腫瘤組織內的有毒物質被全身吸收的程度便可減到最低。

用法用量

一般用法

Dactinomycin 引起的毒性反應可以很常見，也可能很嚴重 (見「副作用」)。因此，必須緊密監測病患的用量。但是毒性作用的嚴重程度各有不同，使用的劑量只是其中一個因素。此藥物必須短期使用。

靜脈注射

Dactinomycin 的劑量根據病人的耐受程度、腫瘤的大小及位置，以及是否使用其他的治療方法而定。若與其他化學療法或放射線療法併用或以前曾使用這些方法時，下列常用劑量可能需要減量使用。

Dactinomycin 的劑量以毫克 (mcg) 來計算，成人或孩童靜脈注射的劑量均不得超過 15 mcg/kg 或

400-600 mcg/m² (人體面積)，最多使用五天。成人靜脈注射劑量一般為每天 500 mcg (0.5 mg)，最多使用五天。至於肥胖或水腫病人的劑量應根據體表面積計算，因為劑量只以涵蓋身體非脂肪部份為準。

成人

通常成人的劑量是每日靜脈注射 500 mcg (0.5 mg)，最多使用五天。

孩童

通常孩童每日每公升體重靜脈注射 15 mcg (0.015 mg)，使用五天。

另一個替代的療程是為期一週靜脈注射總劑量為體表面積每平方公尺 2500 mcg (2.5 mg)。

成人及孩童必須要經過三週以後在所

有藥物毒性的徵候都消失的前提下，才能開始第二個療程。

給藥方法

COSMEGEN 須以無菌操作方式加入 1.1 mL 無菌注射用水 (不加防腐劑) 稀釋，配製後的溶液每 mL 約含 500 mcg (0.5 mg) 的 dactinomycin。注射用藥劑在使用前，應目測溶液是否有顆粒物質存在或有溶液變色現象。COSMEGEN 稀釋後應是澄清的金黃色溶液。

Dactinomycin 的溶液一旦配製好後，可直接加入 5% 的 Dextrose 或氯化鈉的輸注液中，或加入正在作靜脈輸注的管子中。雖然配製後的 COSMEGEN 溶液的化學性質安定，但是因不含防腐劑，可能發生被微生物污染的意外。任何未用完的部份必須丟棄，若用含防腐劑 (benzyl alcohol 或 parabens) 的注射用水來配製 COSMEGEN 注射液時，可能會有沉澱物形成。

針對 Dactinomycin 凍晶注射劑的研究指出，以注射用水、0.9% 生理食鹽水及 5% dextrose 稀釋成濃度 10 mcg/mL 或以上的溶液時，在玻璃或 PVC 材質的靜脈輸注容器內，室溫下可保持安定達 10 小時。若稀釋成濃度 10 mcg/mL 以下，在室溫下其安定性會顯著衰退。因此，只有稀釋成濃度 10 mcg/mL 以上並置於室溫下不超過 10 小時，才是建議的給藥方法。

有報導某些製造靜脈注射液的過濾器所使用的 cellulose ester 過濾膜會將靜脈注射溶液中的 dactinomycin 移除。

因為 dactinomycin 對軟組織的腐蝕性極高，因此授予時必須極為小心。

COSMEGEN 的粉末及溶液毒性極高，在操作及給藥過程都必須特別小心，皮膚或黏膜吸收和接觸其粉末或溶液，尤其是眼睛的接觸都必須避免。若意外接觸眼睛時，必須立即以大量的水沖洗，之後立即至眼科診療。若接觸皮膚的意外發生時，接觸部位必須立即以大量的水連續沖洗至少十五分鐘。(「見特殊操作法」) 若本藥直接由靜脈注射時，必須使用「雙針技術」。要稀釋及抽取已計算好的劑量時，需使用一支無菌之注射針，並用另一支無菌的注射針直接注入靜脈。

隔離灌注技術

劑量的給法及技術隨著不同的醫師及發表的文獻而有差異，因此必須參考醫學論文。一般而言，建議以下列劑量授予：以每公斤體重 50 mcg (0.05 mg) 的劑量用於下肢和骨盆部位，每公斤體重 35 mcg (0.035 mg) 的劑量用於上肢。

肥胖病人或以前曾使用化學療法或放射線治療者使用較低劑量較適當。灌注技術引起的併發症主要與藥物滲入全身循環的量有關，可能包括造血功能抑制，腫瘤組織被大量破壞致有毒產物被體內吸收，身體更容易遭受感染，傷口癒合能力受傷害，胃黏膜外表面有表淺性潰瘍。其他的副作用包括受影響四肢發生水腫，灌注區域的軟組織受傷害，以及 (特別是) 靜脈血栓。

禁忌症

對本品中任何成份有高度致敏性者。若 dactinomycin 給藥時間正好在病人感染水痘或帶狀疱疹時，或感染前後期間，可能導致疾病加重，甚至可能導致死亡。

注意事項

一般性

只有在具有癌症化學治療劑使用經驗的醫師監督下才能授予 COSMEGEN。由於 dactinomycin 具毒性 (例如：腐蝕性、致癌性、突變性、致畸胎)，特殊的處理過程應事前檢視及謹慎遵循。COSMEGEN 毒性極高，其粉劑及液劑都必須小心操作且授予。本藥對軟組織腐蝕性極強，適於靜脈注射。粉末或蒸氣吸入及與皮膚或黏膜的接觸，尤其是眼睛的接觸都必須避免。當處

使用COSMEGEN時，應穿戴合適之防護措施；當意外接觸眼睛時，應立即以水、生理食鹽水或一種平衡鹽之眼科沖洗液大量沖洗至少15分鐘，再迅速請眼科醫師檢查。當意外接觸皮膚時，應立即脫下被污染之衣服與鞋，並迅速以大量水沖洗受影響的部份至少15分鐘，再立即就醫。被污染之衣服應銷毀，鞋應完全潔淨後再穿(見「特殊操作法」)。

若在做靜脈注射時發生藥物外滲情形，對軟組織可能會造成嚴重傷害。(見「特殊操作法」)

Dactinomycin與所有抗腫瘤藥物一樣，是一種有毒藥物，需要非常小心，且要時時觀察病人的副作用。其副作用可涉及身體的任何器官，但最常見的是身體造血系統，引起骨髓抑制。例如：當以COSMEGEN治療期間，不可使用活病毒疫苗，必須牢記有可能發生類過敏性反應。

當多種化學療法同時應用時，每日觀察病人是否出現毒性副作用是極為重要的，因為病人有時無法忍受一個完整的療程。若治療期間出現口腔炎、腹瀉或嚴重造血功能抑制時，必須停止使用這些藥物，直到病人恢復為止。

靜脈阻塞疾病

特別對於4歲以下幼兒之靜脈阻塞疾病，可能造成意外死亡之不幸。(見「肝之副作用」)

COSMEGEN及放射療法

有報導指出，以放射線及dactinomycin合併治療後，腸胃道毒性比率及骨髓抑制情形增加。此外，正常皮膚及口腔、咽喉黏膜可能提早出現紅斑。給予比平常還少的放射線劑量與併用COSMEGEN後所造成紅斑及小水泡，其顏色變深及剝落階段過程快速，可能4-6週就修復，不須等到2-3個月後才修復。單獨使用dactinomycin也可能使先前放射線治療引發的紅斑再發作，即使是許多個月前所做的照射也一樣，特別是這兩種方式的治療間隔短時更易發生。

當放射療法包括黏膜部份，會因放射線治療產生可能的特殊問題。當放射線直接照射鼻咽時，合併治療可能會產生嚴重口咽黏膜炎。如果放射線療法及COSMEGEN都是高劑量同時使用，或如果對於合併治療特別敏感之患者，會有嚴重之反應出現。

以放射線治療右側Wilm氏腫瘤兩個月內要投予dactinomycin時，必須特別小心，因為曾發生過肝腫大及AST濃度升高。一般而言，治療Wilm氏腫瘤時，不應以放射線並伴隨COSMEGEN治療，除非好處大於危險性。

根據報導指出，以放射線及抗腫瘤藥物治療後，第二個原發性腫瘤(包括白血病)的發生率增加。使用多重療法治療有必要小心，並長期觀察癌症患者復發率。

注意

有報導腫瘤病患者接受dactinomycin治療後出現腎臟、肝臟及骨髓功能異常的情形。建議常常做腎臟、肝臟及骨髓的功能檢查。

有報導dactinomycin可能干擾抗菌藥物濃度的生物分析過程。

孕婦

至今對於孕婦尚無正式且嚴謹的臨床研究，因此只有在對母親的潛在益處超過對胎兒的潛在危險時，COSMEGEN才能用於孕婦。

授乳婦女

尚未知本藥物是否會滲入人體乳汁中，因為許多藥物都會滲入人體乳汁中，並且因COSMEGEN對嬰兒可能有潛在的嚴重副作用，應決定母親是否停止哺乳或停止用藥。不得向授乳母親投予此藥物非常重要。

兒科用法

Dactinomycin對嬰兒毒性作用的發生率較高，因此，只有年齡在六至十二個月以上的嬰兒方能使用本藥。

老年患者

COSMEGEN臨床試驗並未包括足夠的65歲及以上的受試者，無法判定老年患者與年輕患者使用COSMEGEN的反應差異性；有報導指出老年患者與年輕患者使用COSMEGEN無差異性存在。然而，已發表一項對Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)在13年期間所有研究的後設分析，顯示COSMEGEN投予老年患者與年輕患者相比，骨髓抑制危險性增加。

開車或操作機械能力影響

本產品有一些副作用可能影響某些患者開車或操作機械能力(見副作用)。

副作用

毒性作用(除噁心及嘔吐外)通常在一個療程停止二至四天後才變明顯，經過一至二週後達到高峰，也有死亡例報導。但是在停藥後，副作用通常就不再出現。副作用包括下列項目：

其他：身體不適、疲勞、嗜睡、發燒、肌痛、直腸炎、低血鈣症、生長遲滯及感染。

肺部：肺炎。

口部：唇炎、吞嚥困難、食道炎、潰瘍性口腔炎、咽炎。

胃腸道系統：厭食、噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉、胃腸道潰瘍，投藥後最初數小時內所發生的噁心及嘔吐在給予止吐劑後即可減輕症狀。

肝臟：肝毒性包括肝功能檢驗異常、腹水、肝腫大、肝炎及肝衰竭(有死亡病例)。有報告指出患者接受COSMEGEN做為多種化療藥物中之一種治療後，發生肝靜脈阻塞疾病，並伴隨血管間血液凝結病變及多重器官衰竭。(見「注意事項」，靜脈阻塞疾病)。

血液系統：貧血(甚至達到再生不良性貧血的程度)、顆粒性白血球缺乏、白血球減少、嗜中性白血球減少、發熱性嗜中性白血球減少、血小板缺乏、全部血球減少、網狀紅血球過多。必須每天進行血小板及白血球計數檢驗，以檢查是否發生嚴重的造血功能抑制現象，若血球計數顯著下降，必須立即暫停用藥，讓骨髓功能恢復，通常需達三週才能恢復。

皮膚：禿頭、皮膚疹、瘡癤、多形性紅斑、紅斑驟發或先前以放射線照射過的皮膚色素沉著加深。在上市後的使用經驗中，曾觀察到毒性表皮壞死症(TEN)和Stevens Johnson Syndrome(SJS)發生。

軟組織：Dactinomycin腐蝕性極強，若在靜脈注射時發生外滲，將對軟組織造成嚴重傷害，至少有一個病例因此而導致手臂攣縮的症狀。曾經有局部區域性肢體灌注後發生表皮鬆解皮膚病、紅斑及水腫之案例。

化驗：有報導指出腫瘤病患者接受COSMEGEN治療後出現許多腎臟、肝臟及骨髓功能異常的情形。建議應經常評估腎臟、肝臟及骨髓的功能檢查。

用藥過量

目前關於人類用藥過量的資料仍有限。用藥過量的症狀包括噁心、嘔吐、腹瀉、黏膜炎包括口腔炎和胃腸道潰瘍、嚴重的皮膚病變包括皮膚剝落、發疹、脫屑、表皮鬆解、嚴重造血功能抑制、靜脈阻塞疾病、急性腎衰竭及死亡。對於COSMEGEN用藥過量的治療方法目前尚無特定的資料，建議治療方法為症狀緩解及維持器官功能。除了皮膚及黏膜完整外，建議應經常檢查腎臟、肝臟及骨髓的功能。

包裝

一小瓶裝。

儲存方法

儲存於25°C(77°F)之乾燥處。可容許之溫度波動範圍為15-30°C(59-86°F)，應避光儲存。

特殊操作法

因本藥具毒性及致突變性，建議在製備COSMEGEN之注射劑時，需格外謹慎注意，要使用適當的安全設備。美國

國家衛生學會目前建議製備注射用抗腫瘤藥劑應在Class II無菌安全的生化室中操作，製備此一等級藥物之操作人員須戴手術用手套，穿著前面不開口、袖口有鬆緊帶的手術袍。

藥物外滲處理法

應停止輸注，截斷靜脈注射管路，但插管和注射針仍留在原處，試著由插管和注射針將滲出的藥物抽吸出來。若有需要即注入解毒劑(見下文)，然後再將插管和注射針移除，將上肢抬高，冷敷四十五分鐘。

目前尚無廣泛接受的解毒劑，但下列藥物使用後有某種程度的效果。

Sodium thiosulfate 25% (1.6 ml + 3 ml 注射溶液)

Sodium thiosulfate 10% (4 ml + 6 ml 注射溶液)

Ascorbic acid 注射劑 (50 mg/ml) (1 ml)

嚴重病例可能需要以手術移除受侵襲的範圍。

棄置COSMEGEN之處理法

a. 欲丟棄的配製溶液及開過的空藥瓶：加入Trisodium phosphate 5%，30分鐘後可破壞COSMEGEN。

b. 未開啟的藥瓶：高溫(982-1204°C(1800-2200°F))燒毀。燒毀後，讓焚燒爐冷卻，刮下殘渣後再次燒毀。

製造廠：Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, D-33790 Halle/Westfalen, Germany

國外許可證持有者：Lundbeck Inc., Four Parkway North, Suite 200, Deerfield, Illinois 60015, U.S.A.

藥商：香港商英維達有限公司台灣分公司

地址：台北市信義區基隆路二段51號5樓之2



© Trademark of Lundbeck Inc., Deerfield, IL 60015, U.S.A.

Revised: September 2010

