

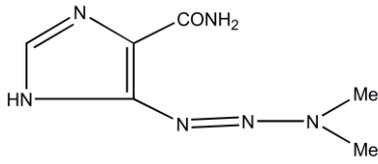
# 達卡巴仁注射劑 200 毫克

## DBL Dacarbazine for Injection 200mg

本藥限由醫師使用

衛署藥輸字第 022131 號

Dacarbazine 的分子式為  $C_6H_{10}N_6O$ ，分子量為 182.2。Dacarbazine 的 CAS 登記編號為 4342-03-4。Dacarbazine 結構式顯示如下：



### 概述

Dacarbazine 是一無色至淺黃色固體，對光線敏感，微溶於水和酒精。本藥是需調配的無菌注射劑。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 和 mannitol 3.75 mg。調配後的溶液 pH 值為 3.0 - 4.0。

### 賦形劑

Citric Acid Monohydrate, Mannitol, Sodium Hydroxide

### 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 - 是一烷基化劑，其作用和氮芥相同。
3. 本藥可能有硫基基劑的作用，因本藥對細菌生長的抑制會被巯基基硫制止。

### 藥動學

#### 吸收：

本藥很難被胃腸管吸收且吸收不規律，可能進而導致無法預測的腫瘤反應且可能提升毒性；因此，建議本藥僅以靜脈途徑給藥。靜脈注射本藥 4.5 mg/kg 後，很快的到達約 8  $\mu$  g/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；腦脊液體的濃度曾報告出大約是血漿濃度的 14%，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 - 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。

由於本藥約有 50% 由肝臟代謝，其餘原始型態的藥物和代謝物則由尿液排泄，因此使用者如有肝或腎功能障礙，可能需要調降劑量以避免毒性。

本藥的血漿濃度有雙相下傾狀態。初相的半衰期 ( $t_{1/2\alpha}$ ) 非常短，有一項試驗曾通報  $t_{1/2\alpha}$  為 2.9 分鐘；終相半衰期 ( $t_{1/2\beta}$ ) 普遍較長 41.4 到 75 分鐘。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

孕婦或授乳者。

曾對本藥有過敏性之病人。

先前有嚴重骨髓抑制的病人。

### 警語

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。

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。

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（詳前文與**不良反應**）。

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。

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。

肝和腎功能的損害：詳**用法用量**。

避免與皮膚及眼睛接觸。

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。

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。

### 使用於孕婦

分級為 **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。

本藥使用於動物時具有致畸胎性和致癌性。在大鼠中以 50 或 70 mg/kg/日的劑量（約人用劑量的 11 倍）進行腹腔注射時，曾觀察到致畸胎效果，包括骨骼系統、眼睛、心血管系統和腹壁的異常。過去在腹腔注射 10 mg/kg 的兔子身上，也曾觀察到致畸胎效果。尚未在孕婦身上進行充分且對照良好的研究。因此本藥不得使用於孕婦。

### 使用於授乳者

目前並不清楚 dacarbazine 是否會分泌至乳汁中。由於可能對嬰兒造成風險，dacarbazine 禁止用於授乳者。

### 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/m<sup>2</sup> ) 及 fotemustine ( 100 mg/m<sup>2</sup> ) 與急性肺毒性有關，可能發生呼吸窘迫症候群。

過去曾有 dacarbazine 減弱帕金森氏症患者對 levodopa 反應的報告。此交互作用的機制仍不明，但由於 levodopa 的血漿濃度無變化，因此不太可能是由藥動學變化所導致。

投與 dacarbazine 可能會增強活病毒疫苗的複製，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

**嘔吐**：90% 的病人在治療的最初兩天會發生噁心和嘔吐，也可能發生腹瀉。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，且通常需要給予 5HT<sub>3</sub> 阻斷劑或 dexamethasone 的預防性止吐療法。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、心電圖異常、姿勢性低血壓。低血壓似乎與高劑量 ( > 850 mg/m<sup>2</sup> ) 有關，而且可能對劑量造成限制。

**皮膚**：( 1%，通常是暫時的 ) 皮膚疹、脫髮。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冒症候群。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 ( AST 和 ALT )、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：**

**骨髓抑制：**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%。

**致命性肝毒性：**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/m<sup>2</sup>/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%。緩解期間為 ( 合計部份和完全 ) 從 5 至 100 週不等。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常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 需加入注射用水 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反應如噁心、嘔吐和腹瀉可能發生。

**治療：**Dacarbazine 中毒沒有特定的解毒劑。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 - 不良反應 )。

## 相容性

調配成溶液後在 25°C 可保持化學上安定 8 小時，在 2-8°C 時則可達 24 小時，請避光。但為減少微生物的危險，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，不要超過 24 小時。

靜脈注射用混合物應於施用前，以肉眼檢視其澄清度、有無顆粒物、沈澱物、變色及滲漏。溶液如有混濁、顆粒物、沈澱物、變色或滲漏現象，即不得使用。未用完的部分請予以丟棄。

## 貯存

貯存於 2-8°C，請冷藏，勿冷凍，須避光。

## 包裝

200 毫克小瓶裝，100 支以下盒裝。

版本：HSP Australia 20150701-2

製造廠名：Zydus Hospira Oncology Private Limited

製造廠址：Pharmez Special Economic Zone, Plot No. 3, Sarkhej-Bavla Road, N.H. No. 8A, Village: Matoda, Taluka: Sanand, District-Ahmedabad-382 213 (Gujarat), India.

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：新北市淡水區中正東路二段 177 號