

# 益樂鉑定凍晶注射劑 5 毫克/毫升

## ELOXATIN 5mg/ml

### Powder for Solution for Infusion

本藥限由醫師使用  
衛署藥輸字第 022568 號

#### 成份

每 1ml 稀釋液含 Oxaliplatin 5mg:

- 稀釋液可使用注射用水或5%葡萄糖注射液。
- Eloxatin 50毫克裝：加入10 ml的稀釋液可獲得濃度5 mg/ml的oxaliplatin溶液。
- Eloxatin 100毫克裝：加入20 ml的稀釋液可獲得濃度5 mg/ml的oxaliplatin溶液。

賦型劑：Lactose monohydrate

劑型：白色至微白色，塊狀或粉末狀的注射用乾燥粉末。

#### 適應症

和 5-fluorouracil (5-FU)及 folinic acid(FA)併用，作為

- 第三期結腸癌(Duke's C)原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。
- 治療轉移性結腸直腸癌

#### 劑量與用法

##### 劑量

##### 限成人使用

Oxaliplatin 使用於手術後輔助療法的建議劑量為 85 mg/m<sup>2</sup>，以靜脈途徑給藥，每 2 週給藥一次，持續 12 個療程(6 個月)。

Oxaliplatin 使用於治療轉移性結腸直腸癌的建議劑量為 85 mg/m<sup>2</sup>，以靜脈途徑給藥，每 2 週給藥一次。

劑量應依病人耐受性來調整(請參考"警語及注意事項"欄)。

當 Oxaliplatin 和 fluoropyrimidines 併用時，應在給與 fluoropyrimidine 前先給與 oxaliplatin。

Oxaliplatin 一般以 250~500ml 的 5%葡萄糖注射液稀釋後以持續 2~6 小時點滴給藥。

通常 oxaliplatin 和 5-fluorouracil 併用，以靜脈點滴給藥。每兩週重複給藥一次的治療，其 5-FU 的給藥方式亦可以 bolus dose 合併靜脈點滴給藥。

##### 具有潛在危險性的特殊病人群

##### - 腎功能不良的病人:

Oxaliplatin 尚未對重度腎功能不良的病人進行研究(請參考"禁忌"欄)。

對於中度腎功能不良的病患，可以建議劑量開始治療(請參考"警語及注意事項"欄)。輕度腎功能不良的病人則不需調整劑量。

##### - 肝功能不良的病人:

Oxaliplatin 尚未對重度肝功能不良的病人進行研究。對於肝功能異常的病人使用 oxaliplatin 後並未觀察到有急性肝毒性加劇的現象，在臨床試驗時對於肝功能異常的病患並無調整劑量。

##### - 老年病人:

對於 65 歲以上的病患，單獨使用 oxaliplatin 或和 5-FU 併用時並未觀察到有嚴重的毒性加劇的現象，因此老年病人不需調整劑量。

##### 用法

Oxaliplatin 以點滴給藥。

給予 oxaliplatin 時，病患不需要先給予過多的水分。

以 250~500ml 的 5%葡萄糖注射液稀釋成濃度不低於 0.2mg/ml 的注射液後之 oxaliplatin 必須由中央靜脈管或週邊靜脈持續 2~6 小時點滴給藥。Oxaliplatin 一定要在 5-FU 之前先輸注。

當發生藥物外滲時，應立即停藥。

##### 藥品之處理

Oxaliplatin 在給藥前應先將本藥調劑成注射用溶液，然後再稀釋成靜脈點滴給藥，僅有建議的溶劑才可以用來調劑及稀釋本藥(請參考"使用指導"欄)。

#### 禁忌

Oxaliplatin 禁用於下列病人：

- 對 oxaliplatin 過敏者
- 授乳婦女
- 治療前有骨髓抑制(myelosuppression)現象的病人(嗜中性白血球數目 < 2 x 10<sup>9</sup>/l 或血小板數目 < 100 x 10<sup>9</sup>/l)
- 治療前有周邊感覺神經病變且功能異常者
- 重度腎功能不良的病人(creatinine clearance < 30 ml/min)

#### 警語及注意事項

Oxaliplatin 僅可在具有給予抗癌藥物設備之醫療機構使用，oxaliplatin 應在有經驗的臨床腫瘤醫師的監督下使用

孕婦之使用請參考"懷孕及哺乳"欄。

由於中度腎功能不良的病病人的安全性資料有限，用藥前應先評估其利弊。若評估後仍決定使用本藥，應嚴密監測腎功能並依毒性症狀來調整劑量。

曾對其他 platinum 類藥物過敏的病患使用 oxaliplatin 時應監測其過敏反應，若有疑似對 oxaliplatin 過敏的反應發生時，應立即停藥，且開始採取合適的症狀治療，對於此類病人禁止再次使用 oxaliplatin。

若有 oxaliplatin 外滲的情況發生時，應立即停止點滴給藥且開始採取合適的方法治療局部症狀。

使用 oxaliplatin 時應小心監測其神經毒性，尤其是和其他有特殊神經毒性的藥品併用時，應在每次給藥前進行神經學檢查，之後亦應做定期的神經學檢查。若採用 2 小時點滴給藥的病患，在治療期間發生急性咽喉感覺異常(請參考"不良反應"欄)者，下次點滴給藥時應延長為 6 小時。

若發生神經學症狀時(如 paresthesia, dysaesthesia)，oxaliplatin 的劑量應依神經學症狀的時間長短和嚴重程度來調整：

- 若症狀持續超過 7 天而且會造成病人困擾，則下一個療程 oxaliplatin 的劑量應自 85 降至 65mg/m<sup>2</sup>(治療轉移性結腸直腸癌時)或降至 75mg/m<sup>2</sup>(手術後輔助療法時)。
- 若感覺異常但無功能上之障礙的症狀持續到下一個療程，則下一個療程 oxaliplatin 的劑量應自 85 降至 65mg/m<sup>2</sup>(治療轉移性結腸直腸癌時)或降至 75mg/m<sup>2</sup>(手術後輔助療法時)。
- 若伴隨着功能不良的感覺異常持續到下一個療程，則 oxaliplatin 應停藥。
- 若上述症狀隨着 oxaliplatin 的停藥而改善，應考慮重新開始治療。

應通知病人在治療結束後，周邊感覺神經病變仍可能持續存在。在手術後輔助療法治療結束後，局部的中度感覺異常可能會影響功能性活動長達三年。胃腸道毒性之主要症狀為噁心、嘔吐，可以給予病人預防性/治療性止吐劑來防止(請參考"不良反應"欄)。

脫水、痙攣性腸阻、腸阻塞、低血鉀症、代謝性酸中毒及腎功能不良可能會導致嚴重的腹瀉/嘔吐，特別容易發生於 oxaliplatin 和 5-FU 併用時。

若發生血液毒性(嗜中性白血球數目 < 1.5 x 10<sup>9</sup>/l 或血小板數目 < 50 x 10<sup>9</sup>/l) 時，下一個療程應延後到血球數恢復到可接受之程度後，且應在重新開始治療前及之後每次給藥前進行全血球計數檢查。

應適度的通知病人在接受 oxaliplatin/5-FU 治療後可能有發生腹瀉/嘔吐、黏膜炎/胃炎和嗜中性白血球缺乏症的危險，病人應緊急通知醫師並做適當的處理。

若病人治療後產生黏膜炎/胃炎，無論是否伴隨有嗜中性白血球減少症，應延遲下一個療程直到黏膜炎/胃炎降至一級以下和嗜中性白血球數目 ≥ 1.5 x 10<sup>9</sup>/l。

當併用 oxaliplatin 和 5-fluorouracil(併用/不用 folinic acid)時，5-fluorouracil 的毒性應依 5-fluorouracil 常用之劑量調整方式調降劑量。

若發生等級 4 的腹瀉、等級 3~4 的嗜中性白血球減少症(嗜中性白血球數目 < 1 x 10<sup>9</sup>/l)或等級 3~4 的血小板減少症(血小板 < 50 x 10<sup>9</sup>/l)時，除了 5-fluorouracil 應依其常用之劑量調整方式調降劑量之外，oxaliplatin 的劑量亦應減少自 85 降至 65mg/ml (治療轉移性結腸直腸癌時)或降至 75mg/m<sup>2</sup>(手術後輔助療法時)。若發生無法解釋的呼吸道症狀，如無痰之乾咳、呼吸困難的喘息聲(dyspnoea crackles)或放射線可見之肺浸潤(pulmonary infiltrates)，應停止給與 oxaliplatin 並進行肺部檢查，直到排除間質性肺炎的可能後才可使用(請參考"不良反應"欄)。

## 交互作用

對於在給與5-FU之前接受單一劑量85mg/m<sup>2</sup>的oxaliplatin,並未觀察到5-FU 的血中濃度有改變。

體外試驗顯示下列藥品對 oxaliplatin 和血漿蛋白結合之取代性不明顯：

erythromycin, salicylates, granisetron, paclitaxel 和 sodium valproate。

## 懷孕及哺乳

到目前為止,本藥尚無孕婦使用的安全性資料,根據臨床前資料顯示,oxaliplatin 在建議治療劑量下可能對人類胎兒有致死性或致畸胎性,因此懷孕時禁用本藥。僅有在通知病人此藥對胎兒的危險並獲得孕婦同意的特殊情況下,才可考慮使用本藥。

Oxaliplatin 是否會由乳汁排除尚未被研究,因此授乳婦禁用本藥。

## 操作機械能力

無資訊

## 不良反應

Oxaliplatin 和 5-fluorouracil/folinic acid(5FU/FA)併用時最常見的不良反應為胃腸不適(腹瀉、嘔心、嘔吐及黏膜炎)、血液學異常(嗜中性白血球減少症、血小板減少症)及神經方面異常(急性和劑量蓄積性周邊感覺神經病變)。整體而言,上述為 oxaliplatin 和 5-FU/FA 併用時和 5-FU/FA 單獨使用時比較之常見或較嚴重之不良反應。

下表所列之不良反應發生率的數據乃取自於轉移性結腸直腸癌之治療及手術後輔助療法的臨床試驗結果(其中,以 oxaliplatin 併用 5-FU/FA 治療的病人數分別為 416 人及 1108 人)與藥品上市後的使用經驗數據。

下表中對於發生頻率的解釋乃依照慣例加以定義,即:極常見(>1/10),常見(>1/100, ≤ 1/10),不常見(1/1,000, ≤ 1/100),罕見(>1/10,000, ≤ 1/1,000),極罕見(≤ 1/10,000)包括特殊的個案。

更進一步的詳細資料將列於表後。

不良反應依系統器官來分類			
極常見	常見	不常見	罕見
施打部位的不適			
注射部位的反應+			
+ 外滲作用可能導致局部的疼痛與發炎,它有可能嚴重至引起併發症,特別是 oxaliplatin 經由週邊靜脈給予靜脈點滴時較容易發生(請參考“警語及注意事項”欄)。			
自主神經系統的失調			
潮紅			
全身性的整體不適*			
發燒+++ , 疲倦 過敏/過敏反應++ 衰弱 疼痛 體重增加(術後輔助療法)	胸痛 體重減輕 (轉移性結腸直腸癌之治療)		過敏免疫性的血小板減少症, 溶血性貧血
++ 常見的過敏反應如皮膚疹(特別是蕁麻疹)、結膜炎及鼻炎。 常見的過敏反應包括,支氣管痙攣、血管水腫、低血壓性的過敏性休克。 ++ 發燒極為常見,可能為感染(不論是否伴隨有發熱性的嗜中性白血球減少症)或免疫反應所引起的單純性發燒。			
中樞及週邊神經系統失調*			
週邊感覺神經病變 頭痛 感覺失調	暈眩 運動神經炎 假性腦脊髓膜炎		構音困難
腸胃系統失調			
腹瀉、嘔心、嘔吐 口腔炎/黏膜炎 腹痛、便秘	消化不良 胃食道逆流 打呃	腸塞 腸道阻塞	結腸炎,包括 Clostridium difficile 腹瀉

厭食			
代謝與營養方面的失調			
	脫水	代謝性酸中毒	
肌肉-骨骼系統的失調			
背痛	關節痛 骨骼疼痛		
血小板、出血與血液凝固方面的失調			
流鼻血	出血 血尿 深部血栓性靜脈炎 肺部栓塞 直腸出血		
精神方面的失調			
	憂鬱症、失眠	神經質	
抗藥性機轉的問題			
感染			
呼吸系統的失調			
呼吸困難 咳嗽	鼻炎 上呼吸道感染		肺間質疾病 肺纖維病變
皮膚及其附屬組織之疾病			
皮膚疾患 禿髮	皮膚剝落(例如,手腳方面的症狀), 紅斑性的皮膚疹,皮膚疹,出汗增多,指甲的疾患		
極常見	常見	不常見	罕見
特殊感覺及其他的異常			
味覺倒錯		耳毒性	耳聾
尿道系統的失調			
	排尿困難 排尿頻率異常		
視覺方面的失調			
	結膜炎 視覺異常		視覺敏銳度暫時性下降,視野上的障礙, 視神經炎
檢驗數值的異常			
血液方面* 貧血,嗜中性白血球減少症, 血小板減少症, 白血球減少症,血中淋巴球減少症	血液方面* 伴有發燒之嗜中性白血球減少症/嗜中性白血球減少之敗血症(例如,第3、4級的嗜中性白血球減少症及法定傳染病)。 化學方面 Alkaline phosphate 增加, Bilirubin 增加, 血糖過高, LDH 增加,低血鉀症, 肝臟酵素(SGPT/ALAT, SGOT/ASAT)增加, Phosphate alkaline 增加,血中鈉濃度異常		

\* 參考下表的詳細資料

\*\* 請參考“警語及注意事項”。

**血液方面的毒性**

依照病人數及等級所統計的發生率 (%)

Oxaliplatin 併用 5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> 每兩週給藥一次	轉移性結腸直腸癌之治療			手術後輔助療法		
	所有等級	第 3 級	第 4 級	所有等級	第 3 級	第 4 級
貧血	82.2	3	<1	75.6	0.7	0.1
嗜中性白血球減少症	71.4	28	14	78.9	28.8	12.3
血小板減少症	71.6	4	<1	77.4	1.5	0.2
伴有發燒之嗜中性白血球減少症	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0
嗜中性白血球減少之敗血症	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6	0.4

**消化道方面的毒性**

依照病人數及等級所統計的發生率 (%)

Oxaliplatin 併用 5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> 每兩週給藥一次	轉移性結腸直腸癌之治療			手術後輔助療法		
	所有等級	第 3 級	第 4 級	所有等級	第 3 級	第 4 級
嘔心	69.9	8	<1	73.7	4.8	0.3
腹瀉	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
嘔吐	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
黏膜炎/口腔炎	39.9	4	<1	42.1	2.8	0.1

可以給予強效的止吐劑加以預防及/或治療。

嚴重腹瀉/嘔吐有可能導致脫水、痙攣性腸塞、腸阻塞、低血鉀症、代謝性酸中毒以及腎功能受損，特別是 oxaliplatin 併用 5-fluorouracil 時較容易發生。

**神經系統**

Oxaliplatin 引起的神經毒性為和 oxaliplatin 的劑量相關。oxaliplatin 會造成周圍感覺神經病變，其特徵為四肢末梢感覺異常，可能伴隨有痙攣的症狀，低溫會誘發或加劇此症狀。這些症狀可能發生在 95% 被治療的病人身上，此症狀通常會在療程間自行復原，但會隨著治療次數的增加而加劇。

治療時若發生疼痛或功能障礙時，根據其持續時間及症狀，可能需要調整劑量甚至於停藥(請參考“警語及注意事項”)。

這些功能性的障礙包括在施展精細的動作上之困難，這可能是由於感覺神經受損的結果。劑量累積至 850 mg/m<sup>2</sup> (給藥 10 次) 與 1020 /m<sup>2</sup> (給藥 12 次) 時，發生永久性症狀的機率分別為 10% 及 20%。

大多數這類的個案在停藥後，其神經方面的症狀及徵兆就可獲得改善或完全恢復。於直腸癌的手術後輔助療法中，停藥 6 個月後有 87% 的病人無任何症狀或症狀輕微。在經過長達 3 年的追蹤後，仍約有 3% 的病患中有中度 (2.3%) 的持久性局部麻痺或有干擾功能性活動的麻痺症狀 (0.5%)。

曾有出現急性感覺神經徵兆之報告 (請參考“臨床前安全性資料”)。這些徵兆通常在給藥後數小時內發生，而且大多發生在暴露於天冷的情況下。其症狀包括暫時性麻痺、觸覺痛感及感覺遲鈍或咽喉感覺疼痛的急性徵狀。咽喉感覺疼痛的急性徵狀之發生率約為 1% 至 2%，其特徵為主觀性感覺的吞嚥困難或呼吸困難，但並無任何呼吸窘迫的客觀證據(無發紺或氧氣不足)或喉痙攣或支氣管痙攣(喘鳴或哮喘)；但頸痙攣、舌頭的異常感覺、構音困難及胸部有壓迫感都會出現過。雖然這些病人可給予抗組織胺及支氣管擴張劑治療，但即使不給予藥物，這些症狀也會很快地消失。延長靜脈點滴的時間將有助於降低此類症狀發生的機率(請參考“警語及注意事項”)。

其他神經方面的症狀，例如構音困難、深部肌腱反射消失及 Lhermitte's 徵兆也都會在 oxaliplatin 治療期間被報告過。視神經炎的零星個案亦曾被提及過。

**過敏反應**

依照病人數及等級所統計的發生率 (%)

Oxaliplatin 併用 5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> 每兩週給藥一次	轉移性結腸直腸癌之治療			手術後輔助療法		
	所有等級	第 3 級	第 4 級	所有等級	第 3 級	第 4 級
過敏性反應/過敏	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

**過量**

目前 oxaliplatin 尚無解毒劑，過量時其不良反應會加劇，此時應開始監測血液學參數並針對症狀給予治療。

**藥理學特性**

**藥效學特性**

細胞生長抑制劑

(L: anti - neoplastic and immunosuppressants - platinum)

ATC code: L01XA03

Oxaliplatin 為新一代 platinum 類之抗癌藥，是 oxalate 和

1,2-diaminocyclohexane ( "DACH") 與 platinum 原子所組成之複合物。

Oxaliplatin 為 cis-[oxalato(trans 1-1-1.2-DACH) platinum]，無光學異構物(a single enantiomer)

Oxaliplatin 對於許多的腫瘤細胞模型系統包括人類結腸直腸癌模型，具極廣泛的體外細胞毒性及體內抗腫瘤活性。在許多已對 cisplatin 產生抗藥性的腫瘤細胞模型中，Oxaliplatin 亦被證實具體外及體內活性。

Oxaliplatin 和 5-FU 併用時，體外及體內試驗證實有細胞毒性加成作用。

Oxaliplatin 的作用機轉雖尚未完全明瞭，仍顯示其經生體轉化後之水解產物與去氧核糖核酸(DNA)作用後，形成 DNA 股內及股間交互連結(intra and interstrand crosslinks)，經破壞 DNA 合成達到細胞毒性及抗癌效果。

以 oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup> 每兩週給藥一次) 併用 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) 治療轉移性結腸直腸癌的病患，其療效可由下列 3 個臨床試驗的結果得知：

- 第一線的治療，乃為隨機性、兩組比較性，編號 EFC2962 的第三期臨床試驗。進行隨機分組的病人共 420 名，一組為單獨接受 5-FU/FA 治療 (LV5FU2，病人數為 210 名)，另一組則為 oxaliplatin 併用 5-FU/FA 治療 (FOLFOX4，病人數為 210 名)。
- 已接受其它抗癌藥物治療的病患，共選取 821 名對 irinotecan (CPT-11) 併用 5-FU/FA 治療無效者，以納入隨機性、三組比較性，編號 EFC4584 的第三期臨床試驗。三組治療組分別為，單獨使用 5-FU/FA (LV5FU2，病人數為 275 名)，或 oxaliplatin 單藥治療(病人數為 275 名)，或 oxaliplatin 併用 5-FU/FA 治療 (FOLFOX4，病人數為 271 名)。
- 最後，無對照組、編號 EFC2964 的第二期臨床試驗收納的病患為對單獨以 5-FU/FA 治療無效者，改以 oxaliplatin 併用 5-FU/FA 治療 (FOLFOX4，病人數為 57 名)

在上述兩個隨機性臨床試驗中，即 EFC2962 之第一線治療與 EFC4584 的已接受其它抗癌藥物治療病患，證實了相較於單獨使用 5-FU/FA，oxaliplatin 併用 5-FU/FA 治療在統計上有明顯較高的反應率與較長的疾病沒有惡化的存活時間 (PFS)/疾病發生惡化的時間 (TTP)。在 EFC4584 臨床試驗中，先前治療無效但已接受其它抗癌藥物治療後復發之病患，若併用 oxaliplatin 與 5-FU/FA 治療，它與單獨使用 5-FU/FA 治療者在整體存活時間中位數 (median overall survival, OS) 的比較上，其差異並未達到統計上的意義。

FOLFOX4 相對於 LV5FU2 之反應率

反應率, % (95%信賴區間) 獨立放射性 檢視 ITT 分析	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin 單藥治療
第一線的治療 EFC2962 每 8 週做一次 反應評估	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
P 值 = 0.0001			
已接受其它抗癌藥物治療 的病患 EFC4584 (以 CPT-11 併用 5-FU/FA 治療無效者) 每 6 週做一次 反應評估	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
P 值 < 0.0001			
已接受其它抗癌藥物治療 的病患 EFC2964		23	

(以 5-FU/FA 治療無效者) 每 12 週做一次 反應評估	無數據	(13-36)	NA*
--	-----	---------	-----

\*NA: 無數據

疾病沒有惡化的存活時間中位數 (PFS) / 疾病發生惡化的時間中位數 (TTP)

FOLFOX4 相對於 LV5FU2

PFS/TTP 比值的中位數, 月數 (95%信賴區間) 獨立放射性 檢視 ITT 分析	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin 單藥治療
第一線的治療 EFC2962 (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	NA*
Log P 值 = 0.0003			
已接受其它抗癌藥物治療 的病患 EFC4584 (TTP) (以 CPT-11 併用 5-FU/FA 治療無效者)	2.6 (1.8-2.9)	5.3 (4.7-6.1)	2.1 (1.6-2.7)
Log P 值 < 0.0001			
已接受其它抗癌藥物治療 的病患 EFC2964 (以 5-FU/FA 治療無效者)	NA*	5.1 (3.1-5.7)	NA*

\*NA: 無數據

FOLFOX4 相對於 LV5FU2 的整體存活時間的中位數 (Median Overall Survival (OS))

整體存活時間的中位數, 月數 (95%信賴區間) ITT 分析	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatin 單藥治療
第一線的治療 EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	NA*
Log P 值 = 0.12			
已接受其它藥物治療 的病患 EFC4584 (TTP) (以 CPT-11 與 5-FU/FA 併用治療無 效者)	8.8 (7.3-9.3)	9.9 (9.1-10.5)	8.1 (7.2-8.7)
Log P 值 = 0.09			
已接受其它藥物治療 的病患 EFC2964 (以 5-FU/FA 治療無 效者)	NA*	10.8 (9.3-12.8)	NA*

\*NA: 無數據

已接受其它抗癌藥物治療的病患 (EFC4584) 在納入試驗前皆有某些症狀, 這些與疾病相關的症狀在接受 oxaliplatin 併用 5-FU/FA 的治療組中會比單獨使用 5-FU/FA 治療有較高比例的改善 (27.7% 相對於 14.6%, p=0.0033)。

對於非已接受其它藥物治療的病患 (EFC2962), 兩個治療組在任何方面的生活品質上並無統計上顯著的差異。然而, 在評估整體的健康狀態與疼痛的生活品質指數上, 對照組的得分較高, oxaliplatin 組則因噁心與嘔吐的因素, 表現較差。

在手術後輔助療法中, MOSAIC 隨機比較性的第三期臨床試驗 (EFC3313) 有 2246 名完成結腸癌原發腫瘤切除的病人 (899 人為第二期/Duke's B2, 1347 人為第三期/Duke's C), 其治療藥物為單獨使用 5-FU/FA (LV5FU2, 病人數為 1123 人 (B2/C = 448/675)), 或併用 oxaliplatin 及 5-FU/FA (FOLFOX4, 病人數為 1123 人 (B2/C = 451/672))。

EFC3313 臨床試驗中所有病患之 3 年無疾病復發的存活率 (ITT 分析)\*

治療組	LV5FU2	FOLFOX4
3 年無疾病復發之存活率 (%) (95%信賴區間)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)

危險係數 (95%信賴區間)	0.76 (0.64-0.89)
Stratified log rank 測試	p = 0.0008

\*追蹤時間的中位數為 44.2 個月 (所有的病人都至少追蹤 3 年)

經由研究證實, 以 oxaliplatin 併用 5-FU/FA (FOLFOX4) 的治療組在 3 年無疾病復發的存活率上明顯優於單獨使用 5-FU/FA 的治療組 (LV5FU2)。

依照疾病的等級來探討 EFC3313 臨床試驗中, 3 年無疾病復發的存活率 (ITT 分析)\*

病患的疾病期別	第二期 (Duke's B2)		第三期 (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
3 年無疾病復發的存活率 (%) (95%信賴區間)	84.3 (80.9-87.7)	87.4 (84.3-90.5)	65.8 (62.2-69.5)	72.8 (69.4-76.2)
危險係數 (95%信賴區間)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.9)	
log rank 測試	p = 0.151		p = 0.002	

\*追蹤時間的中位數為 44.2 個月 (所有的病人都至少追蹤 3 年)

整體存活率 (ITT 分析)

MOSAIC 臨床試驗主要的評估終點為 3 年無疾病復發的存活率。在該分析的評估時間點, 仍然存活的病人於 FOLFOX4 組有 85.1%, 於 LV5FU2 組則為 83.8%。此結果說明整體死亡率降低了 10%, 其中以 FOLFOX4 組表現較佳, 但尚未達到統計上的意義 (危險係數為 0.90)。

在第二期 (Duke's B2) 的次族群 (危險係數為 1.01) 中, FOLFOX4 組與 LV5FU2 組之存活率約為 92.2% 及 92.4%。在第三期 (Duke's C) 的次族群 (危險係數為 0.87) 中, FOLFOX4 組與 LV5FU2 組之存活率約為 80.4% 及 78.1%。

藥動學特性

各個活性代謝物的藥動學性質尚未被判定。以劑量 130 mg/m<sup>2</sup> 的 Oxaliplatin 持續 2 小時的點滴, 每 3 週給藥一次, 進行 1-5 個療程及 Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> 每 2 週給藥一次, 進行 1-3 個療程後, 超微濾 platinum, 代表所有未接合型態的活性和非活性 platinum, 之藥動學參數如下:

以 Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> 每 2 週給藥一次或 130 mg/m<sup>2</sup> 每 3 週給藥一次, 以估計 Platinum 超過濾的藥動學參數

劑量	C <sub>max</sub> µg/mL	AUC <sub>0-48</sub> Mg.h/mL	AUC µg.h/mL	t <sub>1/2α</sub> h	t <sub>1/2β</sub> h	t <sub>1/2γ</sub> h	V <sub>ss</sub> L	CL L/h
85 mg/m <sup>2</sup> 平均標準 差	0.814 0.193	4.19 0.647	4.68 1.40	0.43 0.35	16.8 5.74	391 406	440 199	17.4 6.35
130 mg/m <sup>2</sup> 平均標準 差	1.21 0.10	8.20 2.40	11.9 4.60	0.28 0.06	16.3 2.90	273 19.0	582 261	10.1 3.07

平均 AUC<sub>0-48</sub> 及 C<sub>max</sub> 乃在第 3 次 (85 mg/m<sup>2</sup>) 或第 5 次 (130 mg/m<sup>2</sup>) 給藥時測定。平均 AUC、V<sub>ss</sub>、CL、CL<sub>R0-48</sub> 則在第 1 次給藥時就能決定。

C<sub>end</sub>、C<sub>max</sub>、AUC、AUC<sub>0-48</sub>、V<sub>ss</sub> 及 CL 乃經由 non-compartmental 分析計算而得。t<sub>1/2α</sub>、t<sub>1/2β</sub> 及 t<sub>1/2γ</sub> 乃經由 compartmental 分析計算而得 (取自第 1-3 次給藥之數據)。

2 小時的點滴後, 給予的 platinum 約有 15% 存在於全身血液循環中, 其餘的 85% 則迅速分佈到組織內或經由尿液排除。由於其與紅血球細胞和血漿不可逆的結合的結果, 其半衰期與紅血球細胞和血漿白蛋白自然的更新相近。以每 2 個星期投藥一次, 每次 85 mg/m<sup>2</sup> 劑量點滴注射或每 3 個星期投藥一次, 每次 130 mg/m<sup>2</sup> 劑量點滴注射, 其在超微濾血漿中並無累積現象, 而且在第一個療程就達到了血中的穩定狀態。個體差異小。

Oxaliplatin 在體外的生體轉化作用不經酵素降解, 亦無任何跡象顯示其 diaminocyclohexane cycle (DACH) 經 cytochrome P450 代謝。

Oxaliplatin 在體內受到廣泛的生體轉化作用, 兩小時點滴給藥終止時, 在超微濾血漿中無法偵測到未代謝原型, 在全身循環中可偵測到許多細胞毒性代謝物包括

monochloro-, dichloro-和 diaquo-DACH platinum 型式者，並於稍後可偵測到一些無活性的接合產物。

Platinum 主要由尿液中排除，主要的清除率出現在投藥後 48 小時內。

在第 5 天，約有 54%的總劑量經由尿液排除，小於 3%的總劑量經由糞便排除。腎功能不良的病人其清除率明顯下降，從 17.6±2.18 l/hr 降至 9.95±1.91 l/hr，其分佈體積亦明顯下降，從 330±40.9 降至 241±36.1 l，嚴重腎衰竭的病人其 platinum 的清除率尚未被研究。

#### 臨床前安全性資料

以單一劑量和重複給藥方式的臨床前動物試驗 (如老鼠、大鼠、狗和/或猴子)，其標的器官包括有骨髓、消化系統、腎臟、睪丸、神經系統和心臟。Oxaliplatin 與其它型態的 platinum 以及其它以作用於 DNA 來治療人類腫瘤的細胞毒性藥物，除了心臟毒性外，在這些動物標的器官的毒性相似。對心臟的作用，僅於狗觀察到伴有致命性心室纖維顫動的電氣生理學異常。心臟毒性應考慮是狗的特例，不只是因為只發生於狗身上，同時也因為投與的劑量幾近於狗的致死量 (150mg/m<sup>2</sup>)，人類對此劑量有很好的耐受性。

Oxaliplatin 於哺乳類細胞測試系統中顯示有致突變 (mutagenic) 和誘變 (clastogenic) 作用，並於大鼠顯示出胚胎毒性。雖然 Oxaliplatin 的致癌力尚未被測試，但仍可能是一個致癌物質。

#### 藥劑學特性

##### 配伍禁忌

- 勿和藥品或鹼性溶液 (特別是含 5-fluorouracil 的溶液，鹼性溶液，trometamol 或以 trometamol 當賦型劑而含 folinic acid 的藥品) 併用
- 勿以生理食鹽水稀釋或調劑。
- 勿於藥袋內混以其他藥品或以同一點滴管注射 (參閱有關同時投與 folinic acid 的指示。)
- 勿使用含鋁之注射材料。

##### 貯架期

原包裝下效期：3年

##### 在小瓶內經調劑的溶液：

以微生物學與化學的觀點而言，已調劑的溶液應立即稀釋使用。

##### 點滴輸注溶液：

已經證實，在 2°C 至 8°C 時點滴輸注溶液的物理化學安定性有 24 小時。

以微生物學觀點而言，輸注溶液應立即使用。如不立即使用，使用者要自行判斷使用前的狀況和效期，在 2°C 到 8°C 的溫度下不應超過 24 小時，除非稀釋過程是在無菌和確效的情況下操作的。

##### 貯存時的注意事項：

原包裝下無特別的注意事項。

##### 經調劑的溶液：

##### 應用時才稀釋

##### 點滴輸注溶液：

在 2°C 至 8°C 下，至多保存 24 小時。

使用前要檢視溶液。只有在澄淨無顆粒下才可使用。只能單一次使用，任何剩餘的溶液應丟棄之。

##### 使用與操作指導

與所有劇毒藥品一樣，要小心的處理和配製 Oxaliplatin。

##### 使用指導

醫護人員處理這類細胞毒性藥物時，須非常小心以保護自身與環境的安全。

須由受過如何使用該類產品訓練的專業人員，在確實保護環境與自身健康的情況下，來配製細胞毒性藥物的點滴輸注液。需要專用的操作設備，禁止吸煙和飲食。

員工必需有整套適當的配備，特別是長袖實驗衣、面罩、帽子、護目鏡、拋棄式滅菌手套，桌墊以及盛裝廢棄物的容器和袋子。

排泄物和嘔吐物必須小心處理。

孕婦必須被告知並避免操作這類細胞毒性藥物。

壞損的容器須以污染性廢棄物處理。

將醫療廢棄物裝在緊密並貼標的容器內加以焚化 (參考廢棄物的處理)。

##### 使用時的注意事項

- 絕不使用含鋁的注射器具
- 絕不投與未經稀釋的藥品
- 絕不以生理食鹽水來調劑或稀釋本品
- 絕不在同一個點滴瓶或輸注管內併用它藥 (特別是和 5-FU，鹼性溶液，trometamol 以及含 folinic acid 以 trometamol 當賦型劑的產品)

Oxaliplatin 可以與 folinic acid 同時投與，唯須使用 Y 型管在注射部位之前放入。不可以點滴瓶中混合。

Folinic acid 應以等張輸注液如 5% 葡萄糖溶液稀釋，絕不可使用氯化鈉溶液或鹼性溶液。

投與 Oxaliplatin 之後要沖洗輸注管。

- 只能使用建議的稀釋液 (如下文)
- 任何經調劑的溶液，發現有沉澱物，則不應再使用並依毒性廢棄物清除有關規定將之銷毀 (如下文)。

##### 溶液之調劑

- 稀釋液可使用注射用水或 5% 葡萄糖注射液。
  - Eloxatin 50mg: 加入 10 ml 的稀釋液可獲得濃度 5 mg/ml 的 oxaliplatin 溶液。
  - Eloxatin 100mg: 加入 20ml 的稀釋液可獲得濃度 5 mg/ml 的 oxaliplatin 溶液。
- 以微生物和化學觀點而言，此經調劑的溶液應立即以 5% 葡萄糖溶液稀釋。使用前須加以檢視。只有澄淨而無沉澱的溶液可以使用。此藥劑只能單一次使用。任何未使用的部份必須丟棄。

##### 點滴前之稀釋

取出適量經調劑的 Oxaliplatin 溶液，以 250 到 500ml 的 5% 葡萄糖注射液稀釋，可得到高於 0.2mg/ml 的濃度。之後以靜脈輸注給藥。此稀釋好的溶液可於 2°C 到 8°C 貯存 24 小時。

以微生物學觀點而言，輸注液應於臨用前才稀釋。如不立即使用，使用者要自行判斷使用前的狀況和效期，在 2°C 到 8°C 的溫度下不應超過 24 小時，除非稀釋過程是在無菌和確效的情況下操作的。

使用前須加以檢視。只有澄淨而無沉澱的溶液可以使用。

如不立即使用，使用者要自行判斷使用前的狀況和效期，在 2°C 到 8°C 的溫度下不應超過 24 小時，除非稀釋過程是在無菌和確效的情況下操作的。

使用前要檢視溶液。只有在澄淨無顆粒下才可使用。

此藥劑只能單一次使用。任何未使用的部份必須丟棄。勿使用含氯化鈉之溶液來調劑或稀釋。

##### 點滴

給予 oxaliplatin 時，病患不需要先施行 prehydration 療法。

以 250-500ml 的 5% 葡萄糖注射液稀釋後之 oxaliplatin 濃度高於 0.2mg/ml，必須由週邊靜脈或中央靜脈持續 2-6 小時點滴給藥。當 Oxaliplatin 和 5-FU 併用時，應在給與 5-FU 前先給與 oxaliplatin。

##### 廢棄物之處理

所有在調劑、稀釋和投藥過程中所有使用或未使用的物品均應依醫院之毒性廢棄物標準作業程序銷毀。

##### 包裝

50mg 玻璃瓶裝、100mg 玻璃瓶裝

36ml 玻璃小瓶蓋以 chlorobutyl 橡膠蓋子，內含 50mg 的 Oxaliplatin

50ml 玻璃小瓶蓋以 chlorobutyl 橡膠蓋子，內含 100mg 的 Oxaliplatin

製造廠：Manufactured by Laboratoires Thissen S.A.

廠址：2-6, rue de la Papyree, 1420 Braine-L'Alleud, Belgium.

公司：Distributed by Sanofi Winthrop

9, rue du President Allende, 94258 Gentilly Cedex, France

License Holder: Sanofi Synthelabo France

174 Avenue de France 75013 Paris - France

藥商：賽諾菲聖德拉堡股份有限公司

台北市復興北路 337 號 12 樓

