

cisplatin 而聽力受損的病患，其聽力功能在 carboplatin 治療過程中可能會出現進一步惡化。

腎毒性

儘管 carboplatin 給藥時不用給大量液體或強迫利尿，腎功能檢驗結果異常卻不常見。報告指出，腎功能檢驗結果異常的發生率為：血清肌酸酐異常 6%、血中尿素氮異常 14%、尿酸異常 5%。這些大多為輕度異常，而且約有二分之一病患是可逆的。

肌酸酐廓清率已證實是對接受 PARAPLATIN 患者最敏感的腎功能指標，它也似乎是對關聯藥物廓清率和骨髓抑制最有用的檢驗。在肌酸酐廓清率的基線值為 60 毫升 / 分鐘以上的患者中，有 27% 患者的肌酸酐廓清率在 PARAPLATIN 治療期間下降到這個數值之下。

電解質變化

血清電解質濃度異常降低的發生率如下：鈉 29%、鉀 20%、鈣 22% 及鎂 29%。電解質補充劑並未與 PARAPLATIN 一同施用。合併治療並未增加這些電解質變化的發生率。

曾接獲自發性通報發生早期低血鈉症。雖然由於有其他的促成因素 (利尿、呼吸功能障礙、惡性腫瘤等) 存在，PARAPLATIN 與低血鈉的相關性未能釐清。但是當病患具有其他的危險因子 (如同時接受利尿治療) 時要考慮低血鈉的可能性，補充鈉或限水均可改正此情況。

肝毒性

原本肝功能正常患者的肝功能試驗異常發生率如下：總膽紅素異常 5%、SGOT 異常 15% 及鹼性磷酸酶異常 24%。這些異常現象通常不嚴重，並且約有半數案例可以恢復正常，少數接受極高劑量 PARAPLATIN 和自體骨髓移植的患者有出現嚴重肝功能試驗異常。

過敏反應

報告指出，2% 患者對 PARAPLATIN 過敏。這些過敏反應和其他含鉑化合物過敏反應的特質及嚴重性類似，如皮疹、蕁麻疹、紅斑、瘙癢及罕見的支氣管痙攣和低血壓。此類過敏反應會在注射數分鐘內發生，使用標準腎上腺素、皮質類固醇及抗組織胺標標準療法即可控制。(請參閱 5.1【警語與注意事項】產品特殊警語與注意事項)

注射部位反應

在上市後的監視期中，曾接獲注射部位反應之報告，包括發紅、腫脹及疼痛；也有組織壞死、蜂窩性組織炎、灼熱感及皮疹與藥物外滲有關的報告。

其他事件

曾通報繼發性惡性腫瘤與多重藥物治療有關，不過目前還不清楚其與 PARAPLATIN 的關係。呼吸、心血管、黏膜、泌尿生殖系統、皮膚和肌肉骨骼的副作用發生在 5% 以下的病患中。心血管事件 (心臟衰竭、栓塞、腦中風) 的死亡事件發生在不到 1% 的病患中。目前還不清楚這些死亡是否與治療或併發症有關。在上市後經驗中曾通報發生高血壓。也曾通報發生虛弱 (8%) 和禿髮 (3%)。它們的發生頻率在接受 PARAPLATIN 合併藥物治療的病患中顯著增加。罕見情況下，曾通報發生溶血性尿毒症候群。自體免疫溶血性貧血、肺炎、腫瘤溶解症候群、虛弱、脫水及口腔炎也曾在上市後監測期間發生。

7.1 臨床經驗及上市後經驗

下表包含目前詳列在 CCDS 中的所有藥物不良事件。表列按系統器官類別、MedDRA 首選用語與發生頻率，分成以下數大類：很常見 (≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100, < 1/10)、不常見 (≥ 1/1000, < 1/100)、罕見 (≥ 1/10000, < 1/1000)、極罕見 (< 1/10000) 及未知 (無法根據現有資料評估)。此表是根據由 CIOMS 第三和第五工作小組以及歐盟委員會準則所建議的產品特性摘要予以編譯。

臨床經驗上所回報的藥物不良反應		
臨床或上市後經驗 (MedDRA 用語)		
系統器官類別	服藥頻次	MedDRA 用語
腫瘤、良性和惡性 (包含囊腫與息肉)	未知	與治療相關的繼發性惡性腫瘤
感染與寄生蟲感染	常見	感染 *
	未知	肺炎
血液與淋巴系統異常	很常見	血小板減少症、嗜中性白血球減少症、白血球減少症、貧血
	常見	出血 *
	未知	骨髓衰竭、嗜中性白血球減少症併發症、溶血性尿毒症候群、自體免疫溶血性貧血
免疫系統異常	常見	過敏症、全身型過敏反應
代謝與營養異常	很少見	腫瘤溶解症候群
	未知	脫水、厭食、低血鈉症
神經系統異常	常見	周邊神經病變、感覺異常、神經症狀、感覺功能障礙、味覺障礙
	未知	腦中風 *、可逆性後腦病變症候群 (PRES)
眼睛異常	常見	視力障礙
耳朵及耳迷路異常	常見	耳毒性
心臟異常	常見	心血管疾病 *
	未知	心衰竭 *
血管異常	未知	栓塞 *、高血壓、低血壓
呼吸、胸腔及橫膈異常	常見	呼吸系統疾病、支氣管痙攣
	很常見	嘔吐、噁心、腹痛
胃腸異常	常見	腹瀉、便秘、黏膜疾病
	未知	口腔炎
皮膚及皮下組織異常	常見	禿髮、皮膚疾病
	未知	蕁麻疹、皮疹、紅斑、皮膚癢
肌肉骨骼、結締組織和骨骼異常	常見	肌肉骨骼疾病
腎與泌尿異常	常見	泌尿生殖系統疾病
	常見	虛弱
全身性疾患與注射部位症狀	未知	注射部位壞死、注射部位反應、注射部位外滲 [†] 、注射部位出現紅斑、全身無力
檢查	很常見	腎肌酸酐清除率降低、血中尿素升高、血中鹼性磷酸酶升高、天門冬胺轉胺酶升高、肝功能檢測異常、血鈉降低、血鉀降低、血鈣降低、血鎂下降。
	常見	血中膽紅素升高、血中肌酸酐升高、血中尿酸升高

* 致死率 <1%。發生 <1% 的致死性心血管事件 (包括心臟衰竭、栓塞及腦中風)。

[†] 通報與外滲有關的併發症包括壞死、蜂窩性組織炎、灼傷感和皮疹。

下表列出與 CCDS 所列目前最相關 MedDRA 用語之不良事件。表列依照系統器官類別。

系統器官類別	CCDS 用語	MedDRA 用語
腫瘤、良性和惡性 (包含囊腫與息肉)	繼發性惡性腫瘤	與治療相關的繼發性惡性腫瘤
感染與寄生蟲感染	感染性併發症	感染
	肺炎	肺炎
血液與淋巴系統異常	骨髓抑制	骨髓衰竭
	血小板減少	血小板減少
	嗜中性白血球減少	嗜中性白血球減少
	白血球減少症	白血球減少症
	貧血	貧血
	嗜中性白血球減少合併發燒	嗜中性白血球減少合併發燒
	溶血性尿毒症候群	溶血性尿毒症候群
	出血性併發症	出血
	自體免疫溶血性貧血	自體免疫溶血性貧血
免疫系統異常	過敏症、過敏反應	過敏症
	全身型過敏反應	全身型過敏反應
	腫瘤溶解症候群	腫瘤溶解症候群
代謝與營養異常	脫水	脫水
	厭食	厭食
	低血鈉	低血鈉症
神經系統失調	周邊神經病變	周邊神經病變
	感覺異常	感覺異常
	中樞神經症狀	神經症狀
	感覺功能障礙	感覺功能障礙
	味覺改變	味覺障礙
	中風	中風
	可逆性後腦病變症候群 (PRES)	可逆性後腦病變症候群 (PRES)
眼睛異常	視力障礙	視力障礙
耳朵及耳迷路異常	耳毒性	耳毒性
心臟異常	心血管反應 (事件)	心血管疾病
	心衰竭	心衰竭
	栓塞	栓塞
血管異常	高血壓	高血壓
	低血壓	低血壓
呼吸、胸腔及橫膈異常	呼吸系統副作用	呼吸疾病
	支氣管痙攣	支氣管痙攣
	嘔吐	嘔吐
	噁心	噁心
胃腸異常	胃腸道副作用 疼痛	腹痛
	腹瀉	腹瀉
	便秘	便秘
	黏膜副作用	黏膜疾病
	口腔炎	口腔炎
皮膚及皮下組織異常	禿髮	禿髮
	皮膚副作用	皮膚疾患
	蕁麻疹	蕁麻疹
	皮疹	皮疹
	紅斑	紅斑
	瘙癢	瘙癢
肌肉骨骼、結締組織和骨骼異常	肌肉骨骼副作用	肌肉骨骼疾患
腎與泌尿異常	泌尿生殖系統副作用	泌尿生殖系統疾患
	虛弱	虛弱
	注射部位壞死	注射部位壞死
	注射部位反應	注射部位反應
	注射部位外滲 [†]	注射部位外滲 [†]
	注射部位發紅	注射部位出現紅斑
	注射部位疼痛和腫脹	注射部位反應
	不適	不適
檢查	血清鈉減少	血鈉減少
	血清鉀減少	血鉀減少
	血清鈣減少	血鈣減少
	血清鎂減少	血鎂減少
	血清肌酸酐上升	血中肌酸酐升高
	血中尿素氮升高	血中尿酸升高
	肌酸酐清除率減少	腎肌酸酐清除率降低
	尿酸升高	血中尿酸升高
	鹼性磷酸酶升高	血中鹼性磷酸酶升高
	天門冬胺轉胺酶升高	天門冬胺轉胺酶增加
	肝功能檢測值升高	肝功能檢查異常

[†] 通報與外滲有關的併發症包括壞死、蜂窩性組織炎、灼傷感和皮疹。

8.【過量】

PARAPLATIN 過量迄今尚無解毒劑。過量的主要預期併發症可能是由骨髓抑制及 / 或肝毒性所致。使用超過建議劑量的 PARAPLATIN 與視力喪失有關 (請參閱 5.1【警語與注意事項】產品特殊警語與注意事項)。

9.【藥理學性質】

9.1 作用機轉

Carboplatin 和 cisplatin 一樣，在雙股 DNA 之間引起明顯的交互連結。

9.2 藥動學

針對肌酸酐清除率大於等於 60 mL/min 的病患給予 PARAPLATIN 的劑量為 300 到 500 mg/m²。carboplatin 的血漿濃度以二相式減少，其 alpha 和 beta 的半衰期分別為 1.6 小時和 3.0 小時。Carboplatin 的體內總清除率、表現分布容積及平均停留時間分別為 73 mL/min、16 L 和 3.5 小時。最高血中濃度 (C_{max}) 和濃度曲線下面積 (AUC) 隨劑量呈線性增加。因此，當超過研究的劑量範圍，carboplatin 在肌酸酐清除率 ≥ 60 mL/min 的病患中呈現線性藥動學。

9.2.1 分布

Carboplatin 以外，並未具有顯著數量的游離、超濾過性、含鉑物質出現在血漿中；不過，carboplatin 的鉑成分會與血漿蛋白結合，並在最短 5 天的半衰期內緩慢排除。

9.2.2 排除

Carboplatin 的主要排除途徑是經腎臟排出。肌酸酐清除率大於等於 60 mL/min 的病患最常在 12 到 16 小時內將 70% 的 carboplatin 自尿液排出。24 小時尿液中所有的鉑均以 carboplatin 的形式存在，在 24 和 96 小時之間僅有 3 至 5% 的劑量排出。

9.2.3 特殊族群

腎功能不全

肌酸酐清除率小於 60 mL/min 病患，carboplatin 的腎臟和總體內清除率隨著肌酸酐清除率減少而減少。因此，在肌酸酐清除率 <60 mL/min 的病患中 PARAPLATIN 的劑量應減少 (請參閱 3【用法、用量】)。沒有足夠的資料來確定 PARAPLATIN 是否會由膽道和腸道排出。

10.【臨床試驗資訊】

請參閱 2【適應症】、3【用法、用量】、7【不良反應】、及 9.2【藥理學性質】藥動學。

11.【非臨床安全性】

致癌性、致突變性、生殖力受損

Carboplatin 的致癌性尚未進行研究，但作用機轉和致突變性的類似化合物中曾有致癌性的報導，Carboplatin 已經被證明在體外和體內均具致突變性。孕婦使用 PARAPLATIN，可能會對胎兒造成危害 (請參閱 5.2【警語與注意事項】懷孕、哺乳和生殖力)。

12.【藥物特性】

12.1 儲存

未開封的 PARAPLATIN 水溶液藥瓶在包裝上標示日期前均為穩定，需儲存在室溫 15-25°C 之間並避光。

12.2 使用、處理和拋棄的特殊說明

抗癌藥物的適當操作與拋棄步驟應確實執行，關於此主題已有一些準則發表出來但仍沒有共識。

為了將皮膚曝露的風險降至最低，當處理裝有 PARAPLATIN 注射液的小瓶時，請隨時戴著藥品無法穿透之手套，包括在臨床環境、藥房、倉庫和家庭照護環境中，進行打開包裝、檢查、設施內運送、備載與施用等所有的處理活動時，如果 PARAPLATIN 注射液接觸皮膚，應立即以肥皂和清水完全洗淨，如果 PARAPLATIN 注射液接觸黏膜組織，應立即以清水徹底沖洗。

13.【包裝】

15、45 毫升小瓶裝，100 支以下盒裝。

CCDS 19-August-2019

製造廠：Corden Pharma Latina S.p.A.
廠 址：VIA DEL MURILLO KM 28.00, SERMONETA (LATINA), ITALY
藥 商：台灣必治安施貴賓股份有限公司
地 址：台北市健康路 156 號 4 樓、5 樓
電 話：(02) 2756-1234