台灣大昌華嘉股份有限公司　函

地　　址：台北市內湖區堤頂大道二段 407 巷 22 號 10 樓
傳　　真：(02)8752-6100
聯絡方式：(02)8752-6666　分機：7334
聯 絡 人：張小姐
E-MAIL：　order.cs@dksh.com

受文者：臺中榮民總醫院嘉義分院

發文日期：中華民國 112 年 01 月 05 日
發文字號：嘉標字第 112-001 號
附　　件：原廠函文影本、新舊包裝圖、仿單

主旨：本公司物流配銷賽諾菲股份有限公司之產品「Amaryl 2.0 Tablets 瑪爾胰 2.0 錠(衛署藥輸字第 022671 號/健保碼:BC226711G0)」包裝變更事宜，請查照。

說明：

1. 產品「Amaryl 2.0 Tablets 瑪爾胰 2.0 錠(衛署藥輸字第 022671 號/健保碼:BC226711G0)」，外盒樣式變更如附件所示。另，外盒及仿單更改製造廠名稱如下：

舊製造廠名稱	新製造廠名稱
Sanofi S.p.A.	SANOFI S.R.L.

2. 新包裝預計於 112 年 1 月中開始供貨，首批供貨批號為 2U017，特此通知，敬請轉知相關部門，造成不便之處，尚祈見諒，並請繼續支持本公司為禱。

台灣大昌華嘉股份有限公司

負責人：伍安得

溫諾平注射液 10 公克 / 公撮
Navelbine 10mg/ml Injectable Solution

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第 022215 號

【1. 成份】
每一小瓶含

vinorelbine tartrate	10mg/1ml	50mg/5ml
相當於 vinorelbine base	13.85 mg	69.25 mg
注射用水 (q.s.)	10.00mg	50.00 mg
	1ml	5ml

【2. 藥理治療分類】
抑制細胞分裂，有絲分裂的紡錘體毒素

目前尚未確定溫諾平用於兒科病人的安全性及有效性。在四項針對 33 位及 46 位復發性實體腫瘤 (包括橫紋肌肉瘤、其它軟組織肉瘤、尤感氏肉瘤、腦幹肉瘤、滲液護肉瘤、纖維肉瘤、中樞神經系統胚瘤、骨肉瘤、骨纖母細胞瘤) 兒科病人的單組、第二期臨床試驗中靜脈注射 vinorelbine，其中以每隔 3 週的 D1 和 D8 或是每隔 8 週每週一次共持續 6 週的時間表輸注 30 至 33.75 mg/m² 的劑量，未顯示具有意義的劑床滴定，兒科病人的毒性特徵與成人病人的特徵相似。

【3. 適應症】
非小細胞肺癌
轉移性乳癌

【4. 藥物動力學】
病人經由靜脈注射 30mg/m² Navelbine 後，vinorelbine 的血中濃度以三相室模式衰退，初期快速衰退乃是因藥物分佈至組織所致。接著，則因藥品本身之代謝及排泄而過緩，後慢階段，則是由於 vinorelbine 由週邊室以緩慢分佈回中央室所致，其最後階段的半衰期平均為 27.7 至 43.6 小時，其平均清除率從為 0.6 至 1.3L/h/kg。Vinorelbine 被攝實可與人類血小板及淋巴球高度結合，在癌症病人，本藥與這些血漿蛋白結合率可達 79.6% 到 92.2%。vinorelbine 與紅蛋白素的結合現象，並不會受 Cisplatin、5-Fluorouracil、或是 Doxorubicin 出現而改變。在一經由口片給食證實的臨床試驗得知，vinorelbine 進入腫瘤組織後，其分佈於紅纖與血漿之藥品濃度比例為 300。
人體經靜脈注射本藥後，vinorelbine 大部份經由肝臟排除，可於其糞便中發現大部份藥品，且曾於血漿中發現一有療效的代謝物 deacetylvinorelbine，但未曾檢測其含量。對腎臟功能不全者之影響，尚未曾評估過，但依據其他同屬長春花鹼類之抗癌藥物的經驗得知，腎功能不全者應調整其劑量。

【5. 用法用量】
在適當稀釋後緩慢地靜脈給藥。
溫諾平必須用實體注射液藥有效性之可憑，[藥藥本品實體腫瘤注射]

建議將溫諾平稀釋在 20 至 50 ml 的 0.9% 氯化鈉注射液 (9 mg/ml) 或 5% 葡萄糖注射液中，然後輸注 6 至 10 分鐘，在輸注結束之後，請再沖注生理 250 ml 的等張溶液沖洗靜脈。本藥限由醫師使用且僅供靜脈注射。
- 作為單一化學療法時，每週給藥 25-30mg/m²。
- 在使用合併化學療法時，給藥方法 (劑量及次數) 必須依治療計劃而定，Navelbine 注射前趨先用生理食鹽水稀釋 (例如 125ml)，並於 6-10 分鐘內經靜脈注射完畢，每次注射後均應使用等張點滴液沖洗靜脈
- 腎功能不全病人，適應低劑量。
- 肝功能不全病人 (詳見注意事項)。

注射 Navelbine 之控嗎遇針頭完全切入靜脈，這是非常重要的，因為若是 Navelbine 於靜脈注射時滲漏至周邊組織可能會造成明顯的組織反應。一旦發生滲漏，靜脈注射應立即停止，紅蛋白素之劑量可改由其他靜脈注射給藥。

5.1. 肝功能不全者之劑量調整
肝功能不全者給與 Navelbine 治療時，應小心謹慎，若病人在使用 Navelbine 治療期間發生污體紅素血症時，應視體紅素血中濃度而調整劑量，劑量調整如下：

Total Bilirubin (mg/dL)	Dose of Navelbine (mg/m²)
≤ 2.0	30
2.1 - 3.0	15
>3.0	7.5

5.2 年長病人的用藥
臨床試驗顯示，年長病人與年輕病人在用藥的反應上並無顯著的不同，但是些年長病人可能會有較強烈的反應，年齡並不會改變 vinorelbine 的藥物動力學。

5.3 孩童病人的用藥
尚無本藥對於孩童的安全性及有效性的研究報告，因此不建議孩童使用本藥。

【6. 禁忌】
- 已知對 vinorelbine 或其它長春花屬植物離或本品任何其他成分過敏者
- 嗜中性白血球數目 < 1500/mm³ 或目前或最近 (2 週內) 有感電路染者
- 血小板數目 < 100000/mm²
- 授乳婦女
- 合併使用黃熱病疫苗

【7. 警語】
Navelbine 需在嚴格的監督下經靜脈注射方式給藥。

給予溫諾平時，應由具化療使用經驗的醫師進行監督。

由於溫諾平的毒性風險為這紅素統抑制作用，因此治療期間應進行嚴密的血液監測 (在每次開投予藥物當天測定紅素的含量和血球)，嗜中性白血球與血小板的數目)。

溫諾平主要的劑量限制不良反應是嗜中性白血球減少症，這個影響不會累積，血球數目降至最低點發生在給藥後的第 7 到 14 天之間，並且在 5 至 7 天內迅速復原。

若嗜中性白血球數目低於 1500/mm³ 和 / 或血小板數目低於 100000/mm³，則用藥延遲到恢復正常值。

若病人出現感染的徵候或症狀，應迅速進行檢查。

曾有報告指出，使用溫諾平靜脈注射劑可導致肺毒性的發生，包括嚴重急性支氣管炎、間質性肺炎、急性呼吸窘迫症候群 (ARDS)。ARDS 的事件發生時用為 vinorelbine 給藥後的 1 週 (3 天 8 天)。
當病人發生無法解釋的呼吸困難或有任何肺毒性徵兆時，必須立即中斷檢查，對於嚴密的間質性肺病，必須水交停用溫諾平。

本藥不建議與活性疫苗併用 (如黃熱病疫苗，詳見 6. 禁忌)。

當溫諾平與細胞色素 CYP3A4 的強效抑制劑或誘導劑併用時，請務必注意，因此，本藥不建議與 phenytoin、fosphenytoin、itraconazole、ketoconazole 及 posaconazole 併用。

與其他藥物併用之交互作用及其他型態之交互作用
細胞毒性藥物常見的交互作用
由於骨髓抑制會導致血液細胞減少，因此使血液性的治療組合被使用，如果決定用口服抗凝血劑治療病人，骨質疏鬆與血液能力的高個體肉質異性以及口服抗凝血劑和抗癌化療之間發生交互作用的可能性，必須增加 INR (國際標準化比值) 監測的頻率。

- 併用之禁忌
- 黃熱病疫苗：作致命的全身性感染病變之危險。
- 不建議之併用
- 活性減毒疫苗 (黃熱病疫苗情另見 "併用之禁忌 ")：有全身性感染病變之致命危險性，可能會致死，這種危險性將會增加在原始免疫系統已被本身的疾病所抑制的病人身上。建議可使用其他減活性的疫苗 (如 poliomyelitis)。
- Phenytoin：與細胞毒性藥物併用時，因細胞毒性藥物導致腸胃吸收減少的發生率高於溫諾平單獨使用時的發生率。

在一項研究靜脈注射 vinorelbine 及 lapatinib 併用之第一期臨床試驗中，說明此兩者併用會增加第 3、4 級嗜中性白血球減少之發生率，此試驗中，建議使用劑量為每隔 3 週的第 1 天和第 8 天以靜脈注射 vinorelbine 22.5 mg/m²，且每日併用 lapatinib 1000 mg。因此，此類型之併用必須慎重使用。

生育、懷孕和哺乳
懷孕
目前 vinorelbine 使用在孕婦的資料尚不足，在動物的繁殖試驗中，觀察到 vinorelbine 具有胚胎毒性和致畸性。
藥物動物試驗的結果和藥物的藥理作用，本品有導致胚胎和胎兒異常的潛在風險。
除非對病人的預期效益明顯勝於潛在風險，不應懷孕期間不建議使用溫諾平。
如果病人在治療期間懷孕，必須告知對本由生胎兒之風險並提供資訊。方應將遺傳諮詢的可能性納入考量。

生育年齡婦女

- 黃熱病疫苗：作致命的全身性感染病變之危險。
- 活性減毒疫苗 (黃熱病疫苗情另見 "併用之禁忌 ")：有全身性感染病變之致命危險性，可能會致死，這種危險性將會增加在原始免疫系統已被本身的疾病所抑制的病人身上。建議可使用其他減活性的疫苗 (如 poliomyelitis)。
- Phenytoin：與細胞毒性藥物併用時，因細胞毒性藥物導致腸胃吸收減少的發生率高於溫諾平單獨使用時的發生率。

在一項研究靜脈注射 vinorelbine 及 lapatinib 併用之第一期臨床試驗中，說明此兩者併用會增加第 3、4 級嗜中性白血球減少之發生率，此試驗中，建議使用劑量為每隔 3 週的第 1 天和第 8 天以靜脈注射 vinorelbine 22.5 mg/m²，且每日併用 lapatinib 1000 mg。因此，此類型之併用必須慎重使用。

生育、懷孕和哺乳
懷孕
目前 vinorelbine 使用在孕婦的資料尚不足，在動物的繁殖試驗中，觀察到 vinorelbine 具有胚胎毒性和致畸性。
藥物動物試驗的結果和藥物的藥理作用，本品有導致胚胎和胎兒異常的潛在風險。
除非對病人的預期效益明顯勝於潛在風險，不應懷孕期間不建議使用溫諾平。
如果病人在治療期間懷孕，必須告知對本由生胎兒之風險並提供資訊。方應將遺傳諮詢的可能性納入考量。

生育年齡婦女在治療期間和治療後的最多三個月內必須使用有效的避孕措施。

授乳
目前尚未知溫諾平是否會分泌到乳汁中，由本有動物試驗研究溫諾平會分泌於乳汁的情形，由於為了防止動物分泌至乳汁的風險，因此使用溫諾平需暫停哺乳。

生育
建議使用溫諾平的男性在治療期間和結束治療後的最多三個月內不可授精，由於使用 vinorelbine 可能會導致永久不孕，因此在開始治療前，建議考慮保存精子。

對駕駛及操作器具的影響
目前並無研究 vinorelbine 影響駕駛和操作器具的能力進行研究，不過推測藥物動力學資料顯示，vinorelbine 不會影響駕駛和操作器具的能力，不過，考慮到本品的一般不良影響，病人使用 vinorelbine 以後必須更謹慎小心。

【8. 注意事項】
- 必須在規律的血液監測之下給予治療 (第一次的檢查請測定其血紅素值、白血球、嗜酸性白血球數目)。
- 當顯相性白血球過少時 (<1500/mm³)，給藥時需延延每週到達白血球恢復正常時，並為最適當監視病人狀況。

330947

- 中度或嚴重肝功能不全病人的溫諾平藥物動力學並未產生變化，針對此特殊病人族群仍需調整劑量。[請見 5.1 列表]
- 由於溫諾平的腎廓清率低，因此依照藥物動力學的觀點來看，對於對功能不全的病人並不須減劑
- 避免藥物接觸眼睛，若將藥液過程中不慎將藥物塗到眼睛，可能會造成眼睛嚴重刺激甚或角膜潰瘍，一旦發生時應立即使用等張溶液沖洗眼睛。
- 當換完乾閉鎖式肝臟之放射療法時，不可與 Navelbine 併用。
- Navelbine 不可使用鹼性溶液稀釋，因它能會造成沉澱發生。
- 在使用合併化學療法時，不可將 Navelbine 與其他化學療法藥物混合調劑後一起使用。
- 有缺血性心臟病病史的病人用藥時必須更謹慎小心。
- 由於報告指出日本病人發生間質性肺病較為頻繁，因此對於此族群需要提高警惕

【9. 副作用】

F 過敏之不良反應係依照 MedDRA 以系統器官分類和發生率來進行分類：*很常見 (≥ 1/10)，常見 (≥ 1/100，< 1/10)，不常見 (≥ 1/1,000，< 1/100)，罕見 (≥ 1/10,000，< 1/1,000)，很罕見 (< 1/10,000)*

溫諾平還輸注後所產生的不良反應

在臨床報告的藥物不良反應是所體抑制並伴隨增中性白血球減少症、貧血、神經系統疾病、胃腸毒性並伴隨噁心、嘔吐、

17 腔炎和便秘、肌功能檢測值短暫升高、毛髮脫落和局部靜脈炎。

另外也列入其他由於上市後經驗及臨床試驗發告而來的不良反應，並根據 MedDRA 分類表，將頻率歸類為如

很常見	≥ 1/10
常見	≥ 1/100，< 1/10
不常見	≥ 1/1,000，< 1/100
罕見	≥ 1/10,000，< 1/1,000
很罕見	< 1/10,000
未知	上市後監測

詳細資訊：

不良反應以常見不良事件評價標準 (CTCAE) 的分類方式以提供不良反應之事前名詞及與重症度進行說明 (第 1 級 = G1：第 2 級 = G2； 第 3 級 = G3； 第 4 級 = G4； 第 1 至 4 級 = G1-4；第 1 至 2 級 = G1-2；第 3 至 4 級 = G3-4)。

- **感染和寄生**

常見：在不同位置 (呼吸道、泌尿道、胃腸道等) 有輕度至中度的細菌、病毒或黴菌感染，這行適當的治療復通常為可逆性。

不常見：敗血症血液有神經作怪其他器官發病、敗血症

很罕見：併發性敗血症，有時甚至會致命。

未知：嗜中性白血球減少性敗血症，嗜中性白血球低下合併感染 G3-4。

- **血液及淋巴系統**

很常見：骨髓抑制，毛囊學枝嗜中性白血球減少症 (G3：24.3%；G4：27.8%)，它在 5 至 7 天內復原，且不會隨時間累積。貧血 (G3-4：7.4%)

常見：血小板減少症 (G3-4：2.5%) 可能會發生，但很少敗血症

未知：發燒性嗜中性白血球低下、全血球減少症、白血球減少症 G1-4。

- **免疫系統異常**

未知：全身性過敏反應和過敏症，過敏性休克或類固醇型反應。

- **內分泌系統異常**

未知：抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH)

- **代謝和營養異常**

罕見：厭食低血糖症。

未知：厭食症

- **神經系統異常**

很常見：神經障礙 (G3-4：2.7%)，包括深層肌腱反射消失有報告指出長期治療之後會出現下肢無力。

不常見：感覺和運動神經的嚴重感覺異常，這些影響一般為可逆性

未知：頭痛、頭暈、共濟失調 (Ataxia)。

- **心臟異常**

罕見：缺血性心臟病 (心絞痛、心肌梗塞，偶爾造成致命)

很罕見：心臟過速、心悸和心律不整。

未知：心臟衰竭。

- **血管異常**

不常見：動脈性低血壓、動脈性高血壓、潮紅和末梢性紫斑。

罕見：嚴重低血壓、暈厥。

- **呼吸系統、胸部和縱隔異常**

不常見：肺片狀纖維化、肺部間質性疾病可能會出現呼吸困難和支氣管痙攣。

罕見：偶爾造成致命之間質性肺病

未知：咳嗽 (G1-2，急性呼吸窘迫症候群 (ARDS)，有時為致命性的 (詳見 7. 警語)。

- **胃腸異常**

很常見：口腔炎 (G1-4：15%，發生於溫諾平為單獨給藥)，噁心和嘔吐 (G1-2：30.4% 和 G3-4：2.2%)；止吐劑治療可減少其發生。便秘為主要症狀，但極少發生麻痺性腸阻塞，當溫諾平以單獨給藥時發生率為 G3-4：2.7%，而併用其他化療藥物時為 G3-4：4.1%。

常見：腹瀉通常為輕度至中度。

罕見：腸梗阻腸阻塞，正常的便便可恢復治療。腸鏈炎，

不常見：胃腸出血、結腸潰瘍、腹痛。

- **肝膽異常**

很常見：肝功能檢測值短暫升高 (G1-2)，但未有臨床症狀 (SGOT 有 27.6% 且 SGPT 有 29.3%)。

未知：肝功能異常。

- **皮膚和皮下組織異常**

很常見：通常可能出現脫髮毛髮脫落 (G3-4：4.1%)。

罕見：全身性皮膚反應

未知：發燒和皮疹

- **骨骼肌和結締組織異常**

常見：肌肉痛、也包括常常背痛和坐骨神經

- **一般性疾病和給藥部位狀況**

很常見：注射部位反應可能包括紅斑、灼痛、靜脈變色和局部靜脈炎 (G3-4：3.7%，發生於溫諾平為單獨給藥的化療劑)。

常見：乏力、疲勞、發燒、不明原因的疼痛、也坊胸腔深處和腹腔部位疼痛

罕見：局部壞死，正確地置放靜脈注射針頭或導管，並在注使充分沖洗靜脈，可減少壞死情況發生

未知：寒顫 (G1-2)

- 檢查

未知：體重減少

對於溫諾平口服賦形劑，曾有報告指出發生以下其他藥物不良反應：運動神經障礙、味覺異常、視覺障礙、失眠、暫時間歇、食道炎、體重增加、胰臟炎等絕沒除生殖系統疾病

疑似不良反應之通報

上市後通報藥品之疑似不良反應是重要的。

它可以持續保藥品穩定 / 減溶劑的平衡受到監測。

專業醫護人員應通報任何疑似不良反應。

【10. 過量】

症狀

溫諾平用藥過量可能會產生骨髓發育不全，有時會伴隨感染，發燒和粒細胞缺乏。

急救程序

當服用過量時，請即施視病況給予輸血治療、提供血球生長因子及腦復活生產治療等支持療法，並且建議與肝臟專家測肝功能。

解毒劑

目前尚無針對溫諾平藥物過量的解毒劑

【11. 有效期限】

經包裝盒上有效期限使用，請勿使用過期之藥品。

【12. 貯存條件】

本品為於冰箱內 (2 - 8°C) 冷藏，且避免光線直接照射。當藥品被封閉，內瓶是不經過稀釋之藥品溶液，只要是貯存於密閉的玻璃或 PVC 容器內，均可於室溫下 (30°C 以下) 保存 24 小時。Navelbine 帶微黃的透明色，並不影響藥品的品質。

【13. 廢棄物處理】

使用過後之藥品空瓶及注射器予以銷毀。

製造廠：FAREVA PAU
廠址：FAREVA PAU 1, Avenue du Béarn, 64320 Idron, France
品標廠：麥爾生技製藥股份有限公司納閩製藥廠
品標廠地址：馬來西亞聯邦直轄區納閩島文誠路 11 號
藥商：麥爾生技製藥股份有限公司
地址：台北市復興南路一段 368 號 7 樓
電話：(02)2755-4881