

友華生技醫藥股份有限公司 書函

地址：台北市復興南路一段 368 號 3 樓
電話：02-2755-4881 轉 2585
傳真：02-2755-6660
聯絡人：王怡中

受文者：各醫療院所

發文日期：中華民國 110 年 8 月 31 日

發文字號：OEP-P-210831001

- 附件：1. 衛生福利部核准專案進口公文
2. 健保署核定專案健保價公文
3. 外盒變更對照及鋁箔注意事項
4. 專案仿單

主旨：通知本公司經銷藥品溫諾平 20 毫克軟膠囊，衛署藥輸字第 024269 號 (Navelbine 20mg soft capsule)，將以短期專案進口藥品供貨。

說明：

- 一、本公司銷售予 貴院之溫諾平 20 毫克軟膠囊，原包裝廠因人員感染 COVID-19 造成供貨不足，為維持藥品供應，本公司暫時將以專案進口之同製造廠、包裝廠生產之中國市場包裝產品，原廠批號為 AQ20475 與 AQ20475_A，經本公司更換仿單、外盒與鋁箔貼標後，供應藥品予 貴院，以應所需。
- 二、衛生福利部核准專案進口藥品之公文衛授食字第 1106813003A 號，請參見附件 1。
- 三、健保署核定專案進口藥品「Navelbine oral 20mg (vinorelbine tartrate)」，健保審字第 1100059273 號之健保碼 X000218100，健保價格為 2,348 元，自 110 年 9 月 1 日生效，請參見附件 2。
- 四、本藥品與專案進口藥品之外盒變更對照及鋁箔注意事項，請參見附件 3。
- 五、專案進口藥品之仿單並未標示衛署藥輸字號，其他則同本藥品之原核定仿單，請參見附件 4。
- 六、預計 110 年 10 月下旬後，原廠可恢復供應原核定藥品。

線

友華生技醫藥股份有限公司
負責人：蔡正弘



正本：(依筆劃順序排列)

三軍總醫院附設民眾診療服務處、三軍總醫院澎湖分院附設民眾診療服務處、大千綜合醫院、中山醫學大學附設醫院、中美醫院、中國醫藥大學北港附設醫院、中國醫藥大學附設醫院、中國醫藥大學新竹附設醫院、仁愛醫療財團法人、天主教中華聖母修女會醫療財團法人、天主教耕莘醫療財團法人耕莘醫院、天主教靈醫會醫療財團法人羅東聖母醫院、台北市立聯合醫院、台北榮民總醫院、台東馬偕紀念醫院、台南市立醫院、台灣基督長老教會新樓醫療財團法人台南新樓醫院、台灣基督長老教會新樓醫療財團法人麻豆新樓醫院、光田醫療社團法人光田綜合醫院、安泰醫療社團法人安泰醫院、佑民醫療社團法人佑民醫院、佛教慈濟醫療財團法人大林慈濟醫院、佛教慈濟醫療財團法人台中慈濟醫院、佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院、佛教慈濟醫療財團法人花蓮慈濟醫院、沙爾德聖保祿修女會醫療財團法人、秀傳醫療社團法人秀傳紀念醫院、秀傳醫療財團法人彰濱秀傳紀念醫院、阮綜合醫療社團法人阮綜合醫院、亞洲大學附屬醫院、奇美醫療財團法人奇美醫院、奇美醫療財團法人柳營奇美醫院、怡仁綜合醫院、東基醫療財團法人台東基督教醫院、林新醫療社團法人林新醫院、林新醫療社團法人烏日林新醫院、長安醫院、長庚醫療財團法人、屏基醫療財團法人屏東基督教醫院、為恭醫療財團法人、員林基督教醫院、埔基醫療財團法人埔里基督教醫院、振興醫療財團法人振興醫院、高雄市立大同醫院、高雄市立小港醫院、高雄市立民生醫院、高雄市立聯合醫院、高雄榮民總醫院、高雄醫學大學附設中和紀念醫院、國立台灣大學醫學院附設癌醫中心醫院、國立台灣大學醫學院附設醫院、國立台灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院生醫醫院竹北院區、國立台灣大學醫學院附設醫院雲林分院、國立成功大學醫學院附設醫院、國立成功大學醫學院附設醫院斗六分院、國立陽明交通大學附設醫院、國立台灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院、國軍台中總醫院、國軍桃園總醫院、國軍高雄總醫院左營分院、國軍高雄總醫院附設民診處、國泰綜合醫院、基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院、盛弘醫藥股份有限公司、郭綜合醫院、童綜合醫療社團法人童綜合醫院、陽明醫院、新北市立土城醫院、新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院、新竹馬偕紀念醫院、義大醫療財團法人義大大昌醫院、義大醫療財團法人義大癌治療醫院、義大醫療財團法人義大醫院、彰化基督教醫療財團法人彰化基督教醫院、維馨乳房外科醫院、臺中榮民總醫院、臺中榮民總醫院嘉義分院、臺北市立萬芳醫院、臺北榮民總醫院桃園分院、臺北醫學大學附設醫院、臺南市立安南醫院、臺灣基督長老教會馬偕醫療財團法人馬偕紀念醫院、臺灣基督長老教會馬偕醫療財團法人淡水馬偕紀念醫院、臺灣基督教門諾會醫療財團法人、輔仁大學學校財團法人輔仁大學附設醫院、輔英科技大學附設醫院、澄清綜合醫院、衛生福利部台中醫院、衛生福利部南投醫院、衛生福利部屏東醫院、衛生福利部苗栗醫院、衛生福利部桃園醫院、衛生福利部嘉義醫院、衛生福利部彰化醫院、衛生福利部臺北醫院、衛生福利部臺南醫院、衛生福利部澎湖醫院、衛生福利部豐原醫院、衛生福利部雙和醫院、戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院、聯新國際管理開發興業股份有限公司、醫療財團法人徐元智先生醫藥基金會亞東紀念醫院、醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院、醫療財團法人羅許基金會羅東博愛醫院、寶建醫療社團法人寶建醫院

線

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：許寶文(02)2787-8237

電子郵件信箱：xav5611@fda.gov.tw

10656

臺北市大安區復興南路一段368號7樓

受文者：友華生技醫藥股份有限公司

發文日期：中華民國110年8月20日

發文字號：衛授食字第1106813003A號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：貴公司依據「必要藥品短缺通報登錄及專案核准製造輸入辦法」申請專案輸入「Navelbine oral 20mg (Vinorelbine tartrate)」(製造廠：德國CATALENT GERMANY EBERBACH GMBH)一案，復如說明段，請查照。

說明：

一、復貴公司110年8月13日友事字第RA1100813076號書函。

二、本部核准項目說明如下：

(一)至110年10月17日止同意貴公司專案輸入「Navelbine oral 20mg (Vinorelbine tartrate)」共50,400顆；簽審文件編號：DHS0000，項次：001，單位：CAP；批號：AQ20475、AQ20475_A。

(二)於友華生技醫藥股份有限公司桃園製藥廠執行專案輸入藥品二級包裝，請貴公司確實依所提交之二級包裝作業標準書執行。

三、請貴公司通知使用案內藥品之醫療院所以下資訊：

(一)經查旨揭藥品尚未經衛生福利部核准上市，請相關醫療院所在使用時必須加強對旨揭藥品之不良反應監視及通報，若經發現，請立即通知藥物不良反應通報中

心，以保障病人權益。

(二)確保民眾知情同意之權利，藥品使用前應向病人清楚說明與告知，必要時取得病人同意，惟若情況緊急無法取得病患同意時，應註明於病歷，以供查考。

四、請貴公司確實管控本案藥品出貨數量及流向，並建立相關統計資料備查。

正本：友華生技醫藥股份有限公司

副本：衛生福利部中央健康保險署、財團法人藥害救濟基金會全國藥物不良反應通報中心

部長陳時中

衛生福利部中央健康保險署 函

地址：台北市信義路3段140號
傳真：(02)27026324
承辦人及電話：邱垂昇(02)27065866轉
2613
電子信箱：A110897@nhi.gov.tw



受文者：台北市西藥代理商商業同業公會

發文日期：中華民國110年8月31日
發文字號：健保審字第1100059273號
速別：最速件
密等及解密條件或保密期限：
附件：無

主旨：茲通知本保險健保用藥新增品項「Navelbine oral 20mg
(vinorelbine tartrate)」(健保代碼:X000218100)，
請查照並轉知所屬會員或特約醫事服務機構。

說明：

- 一、「Navelbine oral 20mg(vinorelbine tartrate)」(健保代碼:X000218100)之收載係為解決目前缺藥問題及病人醫療需要，故專案暫予支付，其健保支付價自110年9月1日生效，並於111年9月1日停止給付。
- 二、旨揭新品項之全民健康保險藥品價格明細表，將於110年8月底置於本署全球資訊網(www.nhi.gov.tw)/健保藥品與特材/健保藥品/健保藥品品項查詢/健保用藥品項/2. 健保用藥品項異動檔，可自行下載。

正本：中華民國醫師公會全國聯合會、社團法人中華民國牙醫師公會全國聯合會、中華民國基層醫師協會、中華民國基層醫療協會、中華民國罕見疾病研發製藥發展協會、中華民國診所協會全國聯合會、中華民國藥師公會全國聯合會、中華民國藥劑生公會全國聯合會、中華民國開發性製藥研究協會、台灣藥品行銷暨管理協會、臺灣製藥工業同業公會、中華民國製藥發展協會、台北市西藥代理商商業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國西藥代理商商業同業公

會、台灣研發型生技新藥發展協會、社團法人中華民國學名藥協會、台灣醫院協會、台灣私立醫療院所協會、台灣教會醫療院所協會、台北市電腦商業同業公會、本署各分區業務組

副本：衛生福利部附屬醫療及社會福利機構管理會、衛生福利部社會保險司、友華生技醫藥股份有限公司、衛生福利部食品藥物管理署

電 2011/06/18
交 換 文 章



全民健康保險藥品價格明細表

項次	發文號	健保代碼	藥品名稱	廠牌	成分及含量	劑型	規格量	原核定價	新核定價	生效日期
1	1100059273	X000218100	Navelbine oral 20mg(vinorelbine tartrate)	友華生技 醫藥公司	VINORELBINE TARTRATE 20MG	軟膠囊劑		—	2348	110/09/ 01
2	1100075967	X000218100	Navelbine oral 20mg(vinorelbine tartrate)	友華生技 醫藥公司	VINORELBINE TARTRATE 20MG	軟膠囊劑		2348	0	111/09/ 01

原外盒：
外文包裝上貼中文貼紙



專案外盒：
直接更換為中文外盒
無許可字號
條碼不同



專案膠囊錫箔：
上貼原核定版貼紙，覆蓋專案進口簡體中文錫箔，
撕開隱約可見簡體中文樣式（下圖為示意），
本專案進口之藥品由德國製造及包裝，供應台灣及中國銷售，
請安心服用



溫諾平 20 毫克軟膠囊 **NAVELBINE 20 mg, Soft Capsule**

溫諾平 30 毫克軟膠囊 **NAVELBINE 30 mg, Soft Capsule**

本藥須由醫師處方使用

1. 成份

溫諾平 20 毫克軟膠囊：

每一顆膠囊含 Vinorelbine 20.00 毫克

相當於 vinorelbine tartrate 27.70 毫克

已知作用之賦形劑：ethanol, sorbitol

賦形劑(詳見 5.1 賦形劑)

溫諾平 30 毫克軟膠囊：

每一顆膠囊含 Vinorelbine 30.00 毫克

相當於 vinorelbine tartrate 41.55 毫克

已知作用之賦形劑：ethanol, sorbitol

賦形劑(詳見 5.1 賦形劑)

2. 藥物劑型

軟膠囊

溫諾平 20 毫克軟膠囊：淺棕色軟膠囊並標記 N20

溫諾平 30 毫克軟膠囊：粉紅色軟膠囊並標記 N30

3. 臨床資料

3.1. 適應症

溫諾平口服軟膠囊係為下列適應症的單一化學治療(single-agent chemotherapy)藥物：

1. 非小細胞肺癌
2. 轉移性乳癌

3.2. 劑量及用藥方法

僅用於口服

溫諾平軟膠囊必須在用餐時以水整顆吞服(不可嚼食或剝開膠囊)。

溫諾平軟膠囊僅用於單一化學療法。

建議劑量：

前三次：依體表面積每週給藥 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 一次。

第四次開始：增加為每週給藥 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 一次，除非在前三次服用 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 時，病人的嗜中性白血球數目曾低於 $500/\text{mm}^3$ 或曾經一次以上嗜中性白血球數目介於 $500\sim 1000/\text{mm}^3$ 之間。

前三次用藥時 ($60\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$)的嗜中 性白血球數目	嗜中性白血 球數目 >1000	嗜中性白血球 數目=500及 <1000 (一次偶發)	嗜中性白血 球數目=500 及<1000 (二次偶發)	嗜中性白血 球數目<500
第四次開始的建議用量	80	80	60	60

在每週給藥 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 用量的治療期間，若病人的嗜中性白血球數目低於 $500/\text{mm}^3$ 或曾經一次以上嗜中性白血球數目介於 $500\sim 1000/\text{mm}^3$ 之間，治療時間必須暫緩到數目回復正常值，同時必須降低劑量至每週 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 。

在第四次用藥後 ($80\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$)的嗜中 性白血球數目	嗜中性白血 球數目 >1000	嗜中性白血 球數目=500 及<1000 (一次偶發)	嗜中性白血 球數目=500 及<1000 (二次偶發)	嗜中性白血 球數目<500
下一次開始的建議用量	80		60	

在最近三次使用每週 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 用量的治療期間，如果嗜中性白血球數目不低於 $500/\text{mm}^3$ 或超過一次以上介於 $500\sim 1000/\text{mm}^3$ 之間，可再次將用量增加為每週 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 。

當嗜中性白血球數目低於 $1500/\text{mm}^3$ 和/或血小板數目介於 $75,000\sim 100,000/\text{mm}^3$ 之間，治療時間應該延緩至數目恢復正常時，並應嚴密監視病人狀況：詳見 3.4 警語及注意事項。

不同劑量的膠囊可適當的混合使用以達到需要的用量。下表顯示依據體表面積所需要的使用

量。

體表面積(m ²)	60mg/m ²	80mg/m ²
	劑量(mg)	劑量(mg)
0.95 to 1.0	60	80
1.05 to 1.14	70	90
1.15 to 1.24	70	100
1.25 to 1.34	80	100
1.35 to 1.44	80	110
1.45 to 1.54	90	120
1.55 to 1.64	100	130
1.65 to 1.74	100	140
1.75 to 1.84	110	140
1.85 to 1.94	110	150
= 1.95	120	160

即使病人的體表面積大於 2m²，每週的總用藥量也不可超過 120mg (單次給藥 60mg/m²) 或 160mg (單次給藥 80mg/m²)。

依據血液中劑量，口服劑量 80 mg/m² 相對應於靜脈注射劑量 30 mg/m²，口服劑量 60 mg/m² 相對應於靜脈注射劑量 25 mg/m²。

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，但某些年長病人可能有較強烈的反應。年齡並不會改變 vinorelbine 的藥物動力學。

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。因此不建議讓孩童使用本藥。

肝功能不全病人的用藥

患有輕度肝功能不全的病人 (膽紅素 < 1.5 倍正常值上限 [ULN]，且 ALAT 和/或 ASAT 為 1.5 至 2.5 倍 ULN)，每週可給予溫諾平 60 mg/m² 的標準劑量。患有中度肝功能不全的病人 (膽紅素為 1.5 至 3 倍 ULN，且無論 ALAT 和 ASAT 的數值為何)，每週應給予溫諾平 50mg/m² 的劑量。由於尚未有足夠資料確認溫諾平在嚴重肝功能不全病人之藥物動力學、療效及安全性，因此不建議患有嚴重肝功能不全的病人服用溫諾平。

腎功能不全病人的用藥

由於僅有少量經由腎臟排泄，因此依照藥物動力學的觀點來看，對於嚴重腎功能不佳的病人並不須要減少劑量。

參考 3.4 警語與注意事項調整對於危急病人的用藥量。

溫諾平口服軟膠囊的使用及處理方法：參考 5.6 服用及處理。

3.3. 禁忌

- 已知對 vinorelbine 或其它長春花屬植物過敏或本品任何其他成分過敏者
- 腸胃嚴重不適影響吸收者
- 曾有大範圍的胃或小腸切除歷史者
- 血小板數目 < 100000/mm³
- 需要接受長期氧氣治療的病人
- 授乳婦女
- 嗜中性白血球數目低於 1500/mm³ 或最近兩週內曾發生嚴重感染或現在處於嚴重感染。
- 與黃熱病疫苗混合使用

3.4. 警語與注意事項

警語

- 溫諾平口服軟膠囊須在合格並有化療經驗的醫師監督下服用。
- 若病人不慎嚼食或咬破膠囊，請使用大量清水漱口或用生理食鹽水更佳。

如果膠囊破損，膠囊內含有刺激性的液體可能會在接觸到皮膚、黏膜或眼睛時造成傷害。破損的膠囊絕對不可吞食，必須退還給醫師並以正確的方法予以銷毀。如不慎接觸到，請立刻以清水小心沖洗，或以生理食鹽水沖洗更佳。如在服藥後數小時有嘔吐的情形發生，勿重複投予此劑量並可給予如 5HT₃ 拮抗劑 setron (如 ondansetron、granisetron)，降低嘔吐的發生。

- 相較於靜脈注射配方，溫諾平軟膠囊與較高的噁心/嘔吐發生率有關。建議的主要預防方式為使用止吐藥。

- 在治療期間必須進行嚴密的血液監測(在每次新投予藥物當天測定血紅素的含量和白血球、嗜中性白血球與血小板的數目)。

- 本品所含之少量酒精不會造成任何顯著影響。

- 使用劑量的決定應依據血液檢驗結果：

- 當嗜中性白血球數目低於 1500/mm³ 和/或血小板數目低於 100000/mm³ 時，治療時間應該延緩至數目恢復正常時，並應嚴密監視病人狀況：詳見 3.2 劑量及用藥方法
- 關於前三次用藥後將藥量由 60mg/m² 增加至 80mg/m²。
- 服用 80mg/m² 時，如果嗜中性白血球數目低於 500/mm³ 或介於 500~1000/mm³ 的次數超過一次以上，用藥必須延後到恢復正常值，劑量也必須降到每週 60mg/m²。【劑量可再次由 60mg/m² 增加至 80mg/m²。詳見 3.2 劑量及用藥方法。】

- 在一開始就服用 80mg/m² 劑量的臨床試驗過程中，有些病人會發生嚴重的嗜中性白血球減少之併發症。包括體能狀態欠佳。

因此建議由 60mg/m² 劑量開始服藥，在有良好的耐受性之後再增加劑量至 80mg/m²。

- 如果有任何感染的現象發生，必須立刻接受檢查。

- 本藥不建議與活性減毒疫苗併用(如黃熱病疫苗，詳見 3.3 禁忌)。

- 當溫諾平與細胞色素 CYP3A4 的強效抑制劑或誘導劑混合使用時，請務必注意。因此，本藥不建議與 phenytoin、fosphenytoin、itraconazole、ketoconazole 或 posaconazole 併用(詳見 3.5 與其他藥物併用之交互作用及其他型態之交互作用)。

*注意事項

- 有以下情形之病人，建議在使用本藥前時須特別注意：

- 患有缺血性心臟病之病人(詳見 3.8 不良反應)
- 體能狀態欠佳之病人

- 當接受範圍涵蓋肝臟之放射療法時，不可與溫諾平軟膠囊併用。

- 不宜以 80mg/m² 作為起始劑量，以免產生副作用。

- 依文獻報導以 80mg/m² 作為起始劑量，可能造成 9% 病人死亡。

- 必須在嚴格的血液監測之下給予治療(每一次給藥前須測定其血紅素值、白血球、顆粒性白血球數目)。

- 口服溫諾平劑量曾使用於肝功能不全病人之研究：

• 患有輕度肝損傷功能不全的病人(膽紅素 < 1.5 倍 ULN，且 ALAT 和/或 ASAT 為 1.5 至 2.5 倍 ULN)，給予 60 mg/m² 的劑量；

• 患有中度肝損傷功能不全的病人(膽紅素為 1.5 至 3 倍 ULN，且無論 ALAT 和 ASAT 的數值為何)，給予 50 mg/m² 的劑量。

- 病人以這些劑量進行檢測時，不會使 vinorelbine 的安全性和藥物動力學產生變化。

- 並未針對嚴重肝損傷功能不全病人進行口服溫諾平的研究，因此不建議這些病人服用溫諾平。

- 由於僅有極少量的 vinorelbine 經由腎臟排泄，因此依照藥物動力學的觀點來看，對於腎功能不佳的病人並不須要減少劑量。

- 生育年齡婦女及懷孕婦女

溫諾平軟膠囊服藥前須作懷孕檢驗，以確認病人並未懷孕。(詳見 3.6 生育、懷孕和哺乳)。

3.5. 與其他藥物併用之交互作用及其他型態之交互作用

食物交互作用

曾有報告指出與葡萄柚汁併服時，會增加長春花生物鹼的生體可用率。食物不會改變 vinorelbine 的藥物動力學。

藥物交互作用

*與經細胞色素 P450 代謝的交互作用

溫諾平主要由 Cytochrome P450 3A4 代謝，當溫諾平與該酵素抑制劑(如 fluoxetine、ketoconazole、itraconazole)併用時，可能降低溫諾平的肝代謝，而提高其毒性；與強效酵素誘

導藥物（如 phenytoin）併用時，可能增加溫諾平的肝代謝而降低其藥效。

*與骨髓細胞毒性藥物的交互作用

Navelbine 與其他已知對於骨髓細胞具有毒性的藥物混合使用，其骨髓毒性會更加惡化。

*止吐藥物如 5HT₃ 拮抗劑(如 ondansetron、granisetron)不會改變溫諾平軟膠囊的藥物動力學。

*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三週的第一天和第八天以靜脈注射 vinorelbine 22.5 mg/m²，且每日併用 lapatinib 1000 mg。因此，此類型之併用必須謹慎使用。

*細胞毒性藥物常見的交互作用

與抗凝血藥物的交互作用

癌症會提高栓塞的危險性，因此抗凝血性的治療經常被使用。因為各種疾病病人間凝血性質之多變性，加上口服抗凝血藥與癌症化療之間可能之交互作用，如果決定讓病人使用口服抗凝血藥，INR 測定的次數必須增加。

混合服用之禁忌

+黃熱病疫苗

有致命的全身性疫苗疾病之危險。

不建議之混合服用

+Phenytoin, fosphenytoin

與細胞毒性藥物合併使用時，因細胞毒性藥物導致腸胃對 phenytoin 的吸收降低而引起癲癇發作的危險性；或者，因 phenytoin 或 fosphenytoin 導致肝代謝增加，造成細胞毒性藥物失去藥效。

+活性減毒疫苗(黃熱病疫苗請另見"混合服用之禁忌")

有全身性疫苗疾病之潛在致命危險性，可能會致死。這種危險性將會增加在那些其免疫系統已被本身的疾病所抑制的病人身上。如果需要的話，可使用去除活性的疫苗(如 poliomyelitis)。

需嚴密觀察之混合服用

+Ciclosporine (與 doxorubicin; etoposide 處方)、tacrolimus、everolimus、sirolimus

過度抑制免疫系統造成淋巴組織增生的危險。

*長春花屬植物鹼特有的交互作用

不建議之混合服用

+itraconazole、posaconazole、ketoconazole

經由降低肝代謝而增加長春花生物鹼藥物的神經毒性。

使用時必須特別注意的交互作用

+蛋白酶抑制劑

由於蛋白酶抑制劑使肝臟代謝能力下降，因此長春花屬植物鹼的毒性增加。必須有嚴密的臨床監測，最後並且需減少化療的劑量。

需嚴密觀察之混合服用

+Mitomycin C

Mitomycin 和長春花屬植物鹼混合服用會增加對支氣管痙攣及呼吸困難的危險性。

由於已知長春花屬植物鹼為 P-糖蛋白的基質，而且缺乏具體的研究，因此溫諾平與此種細胞膜運輸蛋白的強效調節劑併用時，應謹慎小心。

3.6. 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（詳見 4.3 臨床前試驗安全性資料）。

基於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，否則懷孕期間不得使用溫諾平。

如果病人在治療期間懷孕，必須告知對未出生胎兒之風險並謹慎監測。另應將遺傳諮詢的可能

性納入考量。

生育年齡婦女

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。

哺乳

並無資料顯示溫諾平是否會分泌到乳汁中。服用溫諾平軟膠囊前應停止授乳。

生育

建議服用溫諾平的男性在治療期間和開始治療後的最多三個月內不可授精。由於服用 vinorelbine 可能會導致永久不孕，因此在開始治療前，應先針對保存精子與否徵詢醫師意見。

3.7. 對駕駛及操作器具的影響

目前並無針對 vinorelbine 影響駕駛和操作器具的能力進行研究，不過根據藥效動力學資料顯示，vinorelbine 不會影響駕駛和操作器具的能力。不過，考慮到本品的一些不良影響，病人服用 vinorelbine 以後必須更謹慎小心。

3.8. 不良反應

安全性資料摘要

上市前經驗：

所有的不良反應是由 316 名 (132 名非小細胞性肺癌病人及 184 名乳癌病人)

接受溫諾平軟膠囊治療的病人的臨床試驗結果所得知(前三次之劑量為 60mg/m²/week，第四次開始之劑量為 80mg/m²/week)。

以下通報之不良反應係依據 MedDRA 以系統器官分級和發生頻率進行分類：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)。另外也列入其他由於上市後經驗及臨床試驗整合而來的不良反應，並根據 MedDRA 分類表，將頻率歸類為未知。

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專有名詞及嚴重程度進行說明(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

很常見：在不同位置有細菌、病毒或黴菌感染的案例發生，未伴隨嗜中性白血球減少症，G1-4：12.7%；G3-4：4.4%。

常見：由於骨髓抑制和/或免疫系統受損(嗜中性白血球減少性感染)所導致的細菌、病毒或黴菌感染，進行適當的治療通常為可逆性。嗜中性白血球減少性感染，G3-4：3.5%。

未知：嗜中性白血球減少性敗血症。複雜性敗血症，偶爾造成致命。嚴重敗血症有時會伴隨其他器官衰竭、敗血症。

- 血液及淋巴系統異常

很常見：骨髓抑制，主要導致嗜中性白血球減少症，G1-4：71.5%；G3：21.8%；G4：25.9%，可逆性且有劑量限制毒性。白血球減少症，G1-4：70.6%；G3：24.7%；G4：6%。貧血，G1-4：67.4%；G3-4：3.8%。

血小板減少症，G1-2：10.8%。

常見：G4 嗜中性白血球減少症伴隨發燒超過 38°C，並包括發燒性嗜中性白血球低下：2.8%。

未知：血小板低下 G3-4、全血球低下。

-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

未知：嚴重低血鈉症。

- 精神異常

常見：失眠，G1-2：2.8%。

- 神經系統異常

很常見：感覺神經障礙，G1-2：11.1%，一般皆侷限在肌腱反射消失，且嚴重情況不常見。

常見：運動神經障礙，G1-4：9.2%；G3-4：1.3%。頭痛：G1-4：4.1%；G3-4：0.6%。頭暈：G1-4：6%；G3-4：0.6%。味覺異常：G1-2：3.8%。

不常見：第3級運動失調：0.3%。

- 眼睛異常

常見：視覺障礙，G1-2：1.3%。

- 心臟異常

不常見：心臟衰竭和心律不整。

未知：有心臟病史或心臟危險因子的病人發生心肌梗塞。

- 血管異常

常見：動脈性高血壓，G1-4：2.5%；G3-4：0.3%。動脈性低血壓，G1-4：2.2%；G3-4：0.6%。

- 呼吸系統、胸部和縱隔異常

常見：呼吸困難，G1-4：2.8%；G3-4：0.3%。咳嗽：G1-2：2.8%。

- 胃腸異常

很常見：噁心，G1-4：74.7%；G3-4：7.3%。嘔吐，G1-4：54.7%；G3-4：6.3%；支持療法(如口服 setrons)可減少噁心和嘔吐發生。腹瀉，G1-4：49.7%；G3-4：5.7%。厭食，G1-4：38.6%；G3-4：4.1%。口腔炎，G1-4：10.4%；G3-4：0.9%。腹痛，G1-4：14.2%。便秘，G1-4：19%；G3-4：0.9%有便秘病史和/或接受嗎啡或嗎啡類似物治療的病人可能適合給予輕瀉劑。胃部疾病，G1-4：11.7%。

常見：食道炎，G1-3：3.8%；G3：0.3%。吞嚥困難，G1-2：2.3%。

不常見：麻痺性腸阻塞，G3-4：0.9% [非常致命]，正常排便後可恢復治療。

未知：胃腸出血。

- 肝膽異常

常見：肝疾病：G1-2：1.3%。

未知：肝功能檢測值短暫升高。

- 皮膚和皮下組織異常

很常見：通常輕微毛髮脫落，G1-2：29.4%。

常見：皮膚反應，G1-2：5.7%。

- 骨骼肌肉和結締組織異常

常見：關節痛，包括頸骨疼痛。肌痛，G1-4：7%；G3-4：0.3%。

- 腎臟和泌尿系統異常

常見：排尿困難，G1-2：1.6%。其他泌尿生殖系統症狀，G1-2：1.9%。

- 一般性疾病和給藥部位狀況

很常見：疲勞/倦怠，G1-4：36.7%；G3-4：8.5%。發燒，G1-4：13.0%；G3-4：12.1%。

常見：疼痛，包括腫瘤部位的疼痛，G1-4：3.8%；G3-4：0.6%。寒顫，G1-2：3.8%。

- 檢驗

很常見：體重下降，G1-4：25%；G3-4：0.3%。

常見：體重增加，G1-2：1.3%。

對於溫諾平注射液，曾有報告指出發生以下其他不良藥物不良反應：全身性過敏反應、嚴重感

覺異常、下肢無力、心律不整、潮紅、末梢性寒顫、虛脫、心絞痛、支氣管痙攣、急性呼吸窘迫症候群、間質性肺病、胰臟炎及肢端紅腫症候群。

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。

它可以持續讓藥品效益/風險間的平衡受到監測。

專業醫護人員應通報任何疑似不良反應。

3.9. 藥物過量

症狀

過量時會造成骨髓發育不全、有時會伴隨感染、發燒與麻痺性腸阻塞和肝功能不全。

急救程序

當藥物過量發生時，醫師應視病況給予輸血、生長因子及廣效性抗生素治療等支持療法。建議嚴密監測肝功能。

解毒劑

目前仍無針對溫諾平藥物過量之解毒劑。

4. 藥物學性質

L01CA04 長春花植物鹼及類似物質(L-型抗腫瘤藥物及免疫調節劑)

屬於長春花植物鹼類中的抑制細胞生長抗腫瘤藥物。

4.1. 藥效動力學

溫諾平是一種抑制細胞生長的長春花植物鹼類藥物，但不像其它長春花植物鹼類藥物，溫諾平是針對長春花植物鹼類藥物結構的 catharanthine 部份做結構上的改變。其作用機轉為抑制 tubulin 的聚合作用，尤其是針對 mitotic microtubules 的作用，只有在高濃度下才會影響到 axonal microtubules。溫諾平是作用在細胞有絲分裂之 G2/M 期而導致細胞死亡。

目前尚未確立溫諾平用於兒科病人的安全性及有效性。在兩項針對 33 位和 46 位復發性實體腫瘤(包括橫紋肌肉瘤、其它軟組織肉瘤、尤恩氏肉瘤、脂肪肉瘤、滑液膜肉瘤、纖維肉瘤、中樞神經系統癌症、骨肉瘤、神經母細胞瘤)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，未顯示具有意義的臨床活性。兒科病人的毒性特徵與成人病人的結果相似。

4.2. 藥物動力學

溫諾平在經由口服後會快速被吸收且會在 1.5 至 3 小時出現最高血中濃度，如在服用 80mg/m² 的劑量下，血漿濃度最高還會升到 130ng/mL。生體可用率為 40%，與食物同時進食並不會影響溫諾平的作用。

口服劑量 60 mg/m² 和 80mg/m² 與靜脈注射劑量 25mg/m² 和 30mg/m² 的生體可用率相等。

生體可用率與劑量有關。溫諾平與血漿蛋白質的結合率很低(13.5%)，然而，與血球、特別是血小板有高度的結合率(78%)。溫諾平廣泛的分布在體內，而在達到穩定狀況下的分布體積較高，大約與靜脈投藥相當，約為 11~21 L/kg，有意義的與組織結合。在一經由切片檢查證實的臨床試驗得知，溫諾平進入肺部組織後，其分布於肺組織與血漿之藥品濃度比例為 300。

溫諾平的半衰期介於 35~40 小時之間。口服溫諾平大部份經由肝臟膽汁排除，少數會由尿液排除。

溫諾平主要是以原型成分同時在尿及糞便中排除。此外在血中及膽汁中可偵測到活性代謝產物 4-O-desacetyl-vinorelbine。而溫諾平的代謝並不會參與 glucuronic acid 或 sulfuric acid 的結合。Cytochrome P450 是溫諾平在代謝中所必須的酵素，所以當溫諾平與會使該酵素誘導或抑制的藥物併用時，會造成溫諾平藥物動力學方面的改變。

特殊病人族群

腎臟和肝臟損害病人

目前並無腎功能不全對 vinorelbine 藥物動力學影響的研究。不過，由於 vinorelbine 腎排泄量低，因此在腎功能低下的病人，並不需減少 vinorelbine 劑量。

患有輕度肝功能不全的病人(膽紅素<1.5 倍 ULN，且 ALAT 和/或 ASAT 為 1.5 至 2.5 倍 ULN)在口服

投予 60 mg/m²之後，以及患有中度肝功能不全的病人(膽紅素為 1.5 至 3 倍 ULN，且無論 ALAT 和 ASAT 的數值為何)在口服投予 vinorelbine 50 mg/m²之後，藥物動力學並未發生改變。目前沒有嚴重肝功能不全病人的治療數據，因此不建議這些病人服用溫諾平。

年長病人

一項針對患有 NSCLC 的年長病人(≥70 歲)的口服 vinorelbine 研究顯示，vinorelbine 的藥物動力學不會受到年齡影響。不過，由於年長病人身體孱弱，在增加溫諾平軟膠囊的用藥劑量時應謹慎小心。

藥物動力學/藥效動力學關係

目前已經證實，血液中曝藥量與白血球或多形核白血球的減少有強烈關係。

4.3. 臨床前試驗安全性資料

基因突變及致癌的可能性

溫諾平在有絲分裂的過程與非染質梭的交互作用可能導致染色體不正確的分布。在動物的試驗中，靜脈內投與溫諾平曾造成非倍數染色體及多套染色體。所以溫諾平也可能對人類造成遺傳突變。

生殖試驗

在動物的生殖試驗中，溫諾平被證實會造成胚胎死亡、胎兒死亡及畸形胎。

用於老鼠的無毒劑量為每 3 天施打 0.26mg/kg。

以每 3 天對老鼠施打 1.0mg/kg IV 的劑量之後，第 7 週發現成長遲緩。

藥物耐受性

對狗施以最大可忍耐之劑量後並未發現血液動力的作用；與其他長春花植物鹼測試中，僅出現少量、不明顯的再極化障礙。此外對於重複投與溫諾平 39 週後，並不會對心血管系統有任何不良的作用。

動物方面的藥物過量

在試驗動物中藥物過量的症狀為毛髮脫落、不正常行為(疲憊，嗜睡)、肺傷害、體重下降與不同程度的骨髓細胞發育不全。

5. 藥劑學資料

5.1. 賦形劑

無水乙醇，純水，甘油，macrogol 400。

膠囊外殼：明膠、85%甘油、Dry substance of D-sorbitol and 1,4-sorbitan solution、氧化鐵黃(E172；20 毫克軟膠囊)或氧化鐵紅(E172；30 毫克軟膠囊)、二氧化鈦 (E171)、中鏈三酸甘油脂、PHOSAL 53MCT (phosphatidylcholine, glycerides, ethanol)。

5.2. 配伍禁忌

無。

5.3. 效期

36 個月。

5.4. 儲存注意事項

儲存溫度須於+2℃與 8℃間。保持原始包裝儲存。

5.5. 外包裝性質

每一顆膠囊由 PV/PVDC/鋁箔包裝。

5.6. 服用及處理

溫諾平軟膠囊必須整顆與水服用(不可咬破或吸吮)，並且建議與食物同時進食。

溫諾平軟膠囊嚴格限制口服給藥。為安全起見，任何已破損的膠囊必須退還給醫師或藥師依照抗腫瘤藥物銷毀方式處理。

如何使用溫諾平軟膠囊：

- 打開防止誤開的包裝
- 沿著黑線剪開包裝
- 移去塑膠包膜
- 將膠囊由鋁箔推出

使用注意事項詳見 3.4 警語及注意事項。

【製 造】

Catalent Germany Eberbach GmbH

Gammelsbacher Strasse 2, 69412 EBERBACH/BADEN – Germany

【包 裝】

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Aquitaine Pharm International 1, Avenue du Béarn, F-64320 IDRON, FRANCE

【貼 標】

友華生技醫藥股份有限公司桃園製藥廠

桃園市桃園區大誠路 11 號

【藥 商】

友華生技醫藥股份有限公司

台北市復興南路一段 368 號 7 樓

電話：(02)27554881