

久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2206

聯絡人：邱怡惠

受文者：各醫療院所

發文日期：中華民國 111 年 12 月 30 日

發文字號：字第 11112044 號

速別：普通件

附件：FDA 藥字第 1110726677 號公文、紙本仿單

主旨：美時化學製藥品項「易莎平注射劑 IXEMPRA for Injection」（衛署藥輸字第 025053 號），於未來試辦期間輸入之批次將以電子化仿單取代藥盒內之紙本仿單一案，如說明段。

說明：

- 一、本公司為美時化學製藥股份有限公司之經銷商。
- 二、產品「易莎平注射劑 IXEMPRA for Injection」（衛署藥輸字第 025053 號），核可適應症為「IXEMPRA 合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者」。以下簡稱本產品，承蒙 貴單位採用，特此致謝。
- 三、本產品電子結構化仿單取代紙本仿單試辦，依據衛生福利部食品藥物管理署發文字號，藥字第 1110726677 號，准予執行。
- 四、本產品電子仿單之查閱方式與紙本仿單之索取方式如下：
 - (一) 電子結構化仿單之查閱方式
提供本產品之電子化仿單連結 QR code 於藥盒上，供醫事人員查閱，或可至衛生福利部食品藥物管理署藥品仿單查詢平台查詢(參考以下連結)。
藥品仿單查詢平台：https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/衛署藥輸字第 025053 號
 - (二) 紙本仿單之索取方式
若需要紙本仿單，可連絡本公司之物流供應商久裕企業股份有限公司（電話 0800-221-228），將儘快提供給各院所。
 - (三) 試辦期間將於下列情形提供紙本仿單
 1. 出貨予各醫療機構時，隨貨檢附紙本仿單至少一份。

2. 藥品仿單內容經核准變更後，將於一個月內主動發公文並提供紙本仿單予近六個月有購買本產品之醫療院所，每家至少一份。

3. 醫療院所尚有紙本仿單之需求時。

五、 本產品目前出貨之批號尚未更改為電子仿單，使用電子仿單之批號以及藥盒外觀變更將於該批次輸入後另行通知。目前本產品外觀不變及維持提供紙本仿單。

六、 除上述變更外，成分含量維持不變，特函知 貴單位，造成困擾，敬祈見諒。

順頌 商祺

久裕企業股份有限公司
負 責 人：傅 輝 東



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：115209 臺北市南港區昆陽街161-2號
聯絡人：簡妙如
聯絡電話：02-2787-7808
傳真：02-2653-2072
電子郵件：miaoju@fda.gov.tw

110



台北市信義區松仁路277號17F

受文者：美時化學製藥股份有限公司

發文日期：中華民國111年11月21日
發文字號：FDA藥字第1110726677號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

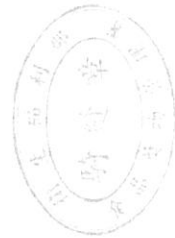
主旨：有關貴公司申請試辦「易莎平注射劑（IXEMPRA for Injection）」（衛署藥輸字第025053號）以電子結構化仿單取代紙本仿單一案，本署同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年10月18日111(總)美字第766號函。
- 二、請貴公司依據試辦計畫書辦理後續事宜，倘試辦計畫於試辦期間有所變更，請提出變更後之試辦計畫書向本署另案申請核准。

正本：美時化學製藥股份有限公司
副本：

署長吳秀梅



易莎平注射劑

IXEMPRA for Injection

衛署藥輸字第 025053 號
限由醫師使用
版本日期 2022-08-16
版次 3

僅供靜脈輸注使用。

警告：對肝功能不全者之毒性

IXEMPRA 合併 capecitabine 禁止用於 AST 或 ALT > 2.5 x ULN 或膽紅素 > 1 x ULN 的患者，因為毒性和嗜中性白血球減少相關性死亡的風險增加[參閱禁忌症(4)與警語及注意事項(5.1.2, 5.1.3)]。

1 性狀

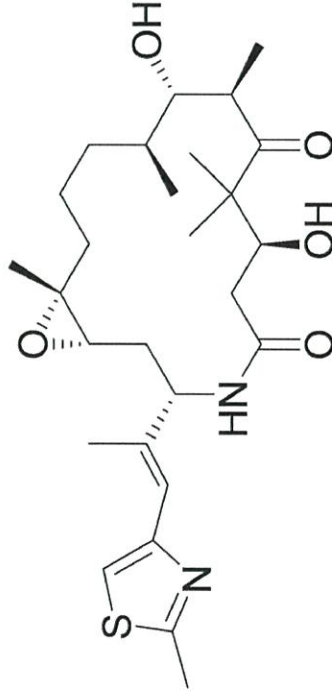
1.1 有效成分及含量

1.1.1 有效成分

IXEMPRA (Ixabepilone) 是一種微小管抑制劑，屬於 epothilones 類抗腫瘤劑。

Epothilones 是從黏液細菌 (Mycobacterium) 纖維堆囊菌 (Sorangium cellulosum) 分離出來的。Ixabepilone 是 epothilone B 的半合成類似物，一種 16 元聚縮酮類大環內酯 (16-membered polyketide macrocyclic)，以化學修飾的內酯胺取代自然存在的內酯。

Ixabepilone 的化學名是 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[(1E)-1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-17-oxa-4-azabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione，分子量 506.7。Ixabepilone 結構式如下：



1.1.2 含量

IXEMPRA 注射劑 15 mg/小瓶 含 ixabepilone 16mg 附 IXEMPRA 稀釋液 8 mL。

IXEMPRA 注射劑 45 mg/小瓶 含 ixabepilone 47mg 附 IXEMPRA 稀釋液 23.5 mL。

1.2 賦形劑

Purified Polyoxyethylated Castor Oil, Dehydrate Alcohol

1.3 劑型

1.4 藥品外觀

IXEMPRA 注射劑 15 mg 每盒有 1 支玻璃小瓶裝白色注射用乾粉及 1 支 8 mL 配製液，外盒標示有「IXEMPRA 15 mg」。IXEMPRA 注射劑 45 mg 每盒有 1 支玻璃小瓶裝白色注射用乾粉及 1 支 23.5 mL 配製液，外盒標示有「IXEMPRA 45 mg」。

2 適應症

IXEMPRA (ixabepilone) 合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者。

說明：Anthracycline 抗藥性的定義是在治療期間或輔助療法的 6 個月內或轉移性療法的 3 個月內乳癌惡化。Taxane 抗藥性的定義是在治療期間或輔助療法的 12 個月內或轉移性療法的 4 個月內乳癌惡化。

說明：Ixabepilone 合併 Capecitabine 治療轉移性或局部晚期乳癌患者之療效僅在無惡化存活期 (progression free survival) 方面可達到統計上優於 Capecitabine 單方使用的效果，但在整體存活期 (overall survival) 方面，Ixabepilone 合併 Capecitabine 未能達到統計上優於 Capecitabine 單方使用的效果。

3 用法及用量

3.1 用法用量

IXEMPRA 的建議劑量是 40 mg/m² 靜脈輸注 3 小時，每 3 週一次。體表面積 (BSA) 大於 2.2 m² 患者的劑量應根據 2.2 m² 計算。

3.1.1 劑量修改

治療期間應定期做臨床觀察與實驗室檢驗，包括全血球計數，藉以評估患者的狀況。

如果有毒性，治療應延後讓患者復原。合併治療的劑量調整基準列於表 1。如果毒性復發，劑量應再降低 20%。

IXEMPRA (合併治療)	IXEMPRA 劑量修改
非血液學毒性：	
第 2 級神經病變 (中度) 持續 ≥ 7 天	劑量降低 20%
第 3 級神經病變 (重度) 持續 < 7 天	劑量降低 20%
第 3 級神經病變 (重度) 持續 ≥ 7 天或致殘的神經病變	停止治療
任何神經病變以外的第 3 級毒性 (重度)	劑量降低 20%
短暫的第 3 級關節痛/肌痛或疲倦	IXEMPRA 劑量不變
第 3 級手足症候群 (掌足紅腫疼痛)	
任何第 4 級毒性 (致殘的)	停止治療

血液學毒性：	
嗜中性白血球 <500 cells/mm ³ 持續≥ 7天	劑量降低20%
發熱性嗜中性白血球減少症	劑量降低20%
血小板 < 25,000/mm ³ 或血小板 < 50,000/mm ³ 合併出血	劑量降低20%
CAPECITABINE (與IXEMPRA併用時)	Capecitabine 劑量修改

非血液學毒性：

遵照Capecitabine仿單

血液學毒性：

血小板 < 25,000/mm³或 < 50,000/mm³合併出血

因同時發生的腹瀉或口炎暫停治療，等到血小板計數 > 50,000/mm³以後用相同的劑量繼續治療。

嗜中性白血球 < 500 cells/mm³持續≥ 7天或發熱性嗜中性白血球減少症

因同時發生的腹瀉或口炎暫停治療，等到嗜中性白血球計數> 1,000 cells/mm³以後用相同的劑量繼續治療。

表1：劑量調整基準^a

^a 毒性依照美國國家癌症研究所(NCI)不良事件通用術語標準(CTCAE v3.0)分級。

重新治療標準：在一個治療週期開始時之劑量調整應該遵照表1的指導方針，以由前一週期得到的非血液學毒性或血球計數為根據。患者不可以開始新的治療週期，除非嗜中性白血球計數至少回升到1500 cells/mm³，血小板計數至少回升到100,000 cells/mm³，而且非血液學毒性改善至第1級(輕度)或消退。

3.2 調製方式

3.2.1 前置用藥

為了將發生過敏反應的可能性減到最低，所有的患者在輸注IXEMPRA之前約1小時都要接受下列前置用藥：

- 一種H₁拮抗劑(例如口服diphenhydramine 50 mg或其相當藥品)及
 - 一種H₂拮抗劑(例如口服ranitidine 150-300 mg或其相當藥品)。
- 對IXEMPRA產生過敏反應的患者，前置用藥除了H₁與H₂拮抗劑之外，還要加上皮質類固醇(例如dexamethasone 20 mg，輸注前30分鐘靜脈注射或輸注前60分鐘口服)。

3.2.2 製備與靜脈輸注給藥的指示

IXEMPRA包裝內有兩支小瓶，一支標示IXEMPRA (Ixabepilone)注射液的小瓶內含有Ixabepilone粉末，另一支小瓶含有IXEMPRA稀釋液。只有包裝內提供的稀釋液才可用來配製IXEMPRA A (Ixabepilone)注射液。IXEMPRA必須以原始包裝避光保存在2 ~8°C的冰箱中。配製IXEMPRA A注射液之前，應先將它從冰箱取出，靜置在室溫下約30分鐘。從冰箱取出小瓶後，可能會看到稀釋液小瓶內有白色沉澱。一旦稀釋液的溫度回升至室溫，這種沉澱便會溶解而形成澄

清的溶液。為了容許抽取的損失，標示15mg IXEMPRA注射液的小瓶實際含有16 mg的Ixabepilone；而標示45 mg IXEMPRA注射液的小瓶實際含有47 mg的Ixabepilone。15 mg IXEMPRA的包裝內附有一支含8 mL稀釋液的小瓶；45 mg IXEMPRA的包裝內附有一支含23.5 mL稀釋液的小瓶。

用稀釋液配製後，Ixabepilone的濃度是2 mg/mL。

製備前請先參閱製備與處理注意事項[參閱用法用量(3.2.3)]。

A. 配製：

1. 取一支合適的注射筒，以無菌技術抽出稀釋液，緩慢注入IXEMPRA注射劑小瓶。15 mg IXEMPRA用8 mL的稀釋液配製，45 mg IXEMPRA用23.5 mL的稀釋液配製。

2. 輕輕旋轉及翻轉小瓶，直到IXEMPRA 粉末完全溶解。

B. 稀釋：

給藥前，配好的溶液必須使用以下列出的輸注射液進一步稀釋。IXEMPRA必須只用裝在不含DEHP [di- (2-ethylhexyl) phthalate] 藥袋中。

下列輸注射液已被認可用來稀釋IXEMPRA：

- 乳酸林格氏注射液(Lactated Ringer's Injection，USP)
- 0.9%生理食鹽水注射液(以碳酸氫鈉注射液調整pH，USP)

- 於加入IXEMPRA配好的溶液之前，使用一袋250毫升或500毫升的0.9%生理食鹽水注射液準備輸注液時，其pH值必須藉由加入2mEq碳酸氫鈉注射液(例如：加入2.4毫升的70 mg/mL碳酸氫鈉注射液，2毫升的8.4% w/v碳酸氫鈉注射液或4毫升的4.2% w/v碳酸氫鈉注射液)將調整為6.0與9.0之間。

- PLASMA-LYTE A注射液pH 7.4[®]

雖然對大多數的劑量而言，250毫升的輸注射液可稀釋成最終濃度。還是必須根據使用輸注射液來計算每次輸注IXEMPRA的最終輸注濃度。

對於IXEMPRA使用劑量少於60mg的情況，即使是已經使用了250毫升的容器，仍有可能部份的輸注射液必須先被移除才能稀釋最終濃度在0.2 mg/mL 至 0.6 mg/mL範圍內的IXEMPRA注射液。

IXEMPRA 輸注射液的最終濃度必須在0.2 mg/mL至0.6 mg/mL的範圍裡。用下列公式計算最終輸注濃度：

輸注射液總容積 = 配好的溶液毫升數(mL) + 輸注射液毫升數(mL)

最終輸注濃度 = IXEMPRA劑量(mg)/輸注射液總容積(mL)

1. 以無菌技術抽取適量配好的溶液，每毫升含有2 mg的Ixabepilone。
2. 以無菌技術注入含有適量輸注射液的靜脈注射藥袋內，以達到預定IXEMPRA 最終濃度。
3. 用手轉動輸注袋徹底混合之。

輸注射液必須通過有0.2至1.2微米(micron)微孔膜的適當管線內過濾器給藥。必須使用不含DEHP的輸注容器和給藥器組。剩下的溶液必須按照醫院的抗腫瘤藥物處理規定丟棄。

安定性

配製IXEMPRA注射液之後，配好的溶液應儘快用輸注射液進一步稀釋；保存在小瓶(不是注射筒)內於室溫與室內光線下最多安定1小時。一旦用輸注射液稀釋之後，該溶液於室溫與室內光線下最多安定6小時。稀釋過的IXEMPRA必須在這6小時內給藥完畢。

指定用之前提到的輸注射液，因為它的pH值範圍是6.0至9.0，是維持IXEMPRA安定性所需要的。其他輸注射液不可與IXEMPRA合用。

3.2.3 製備與處理注意事項

應遵循適當處理與丟棄抗腫瘤藥物[參閱其他(15.1)]的程序。為使皮膚暴露的風險減至最低，處理含有IXEMPRA小瓶時，不論情況為何，包括打開包裝與檢視、在設施內運送，以及製備劑量與給藥，都應戴不能滲透的手套。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 用於肝功能不全病人的合併治療

IXEMPRA合併capecitabine禁止用於AST或ALT > 2.5 x ULN或膽紅素 > 1 x ULN的患者。AST與ALT ≤ 2.5 x ULN，並且膽紅素 ≤ 1 x ULN的患者，接受合併治療時可以接受標準劑量的Ixabepilone (40 mg/m²) [參閱加框警告、禁忌症(4)、警語及注意事項(5.1.3)]及特殊族群注意事項(6.6)]。

3.3.2 與強效CYP3A4抑制劑的合併治療

應該避免同時使用強效CYP3A4抑制劑(例如ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、azanavir、nefazodone、saquinavir、telithromycin、ritonavir、amprenavir、indinavir、nelfinavir、delavirdine或voriconazole)。葡萄柚汁也會提高IXEMPRA的血漿濃度，故應避免。根據藥動學研究，如果必須同時給予強效CYP3A4抑制劑，應考量將Ixabepilone的劑量降至20 mg/m²以期將Ixabepilone的AUC調整到未併用抑制劑時的範圍內。如果停止使用強效抑制劑，應先容許約一週的清洗期，然後再將IXEMPRA的劑量調高到需要的劑量[參閱交互作用(7)]。

3.3.3 與強效CYP3A4誘導劑的合併治療

應避免同時併用強效CYP3A4誘導劑(例如phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、dexamethasone和phenobarbital)。應考慮選擇使用不含或僅有最少量酵素誘導型的替代併用藥物。根據與rifampin的藥物交互作用試驗的外推，需要同時併用強效CYP3A4誘導劑的患者時，若無可行的替代藥物，可以考慮遵照以下指示。一旦病患持續接受強效CYP3A4誘導劑，即應根據耐受性逐漸將IXEMPRA的劑量從40 mg/m²增加至60 mg/m²。如果劑量增加，應改用為期4小時的IXEMPRA靜脈輸注。為期4小時的60 mg/m² IXEMPRA靜脈輸注，預計會將AUC調整至不含誘導劑的觀察範圍。但是，目前沒有針對接受調整劑量之強效CYP3A4誘導劑的病患臨床試驗數據。給藥劑量增加至40 mg/m²以上的病患，應仔細監控IXEMPRA相關的毒性。如果停用強效誘導劑，IXEMPRA的劑量應恢復至開始併用強效CYP3A4誘導劑前的劑量[參閱交互作用(第7.1節)]。

4 禁忌

IXEMPRA禁用於對於含有Cremophor® EL或其衍生物(例如polyoxyethylated蓖麻油)的製劑有嚴重(CTC分級3/4級)過敏反應病史的患者[參閱警語及注意事項(5.1.4)]。

IXEMPRA禁用於中性白血球計數 < 1500 cells/mm³或血小板計數 < 100,000 cells/mm³的患者[參閱警語及注意事項(5.1.2)]。

IXEMPRA併用capecitabine禁止用於AST或ALT > 2.5 x ULN或膽紅素 > 1 x ULN的患者[參閱加框警告及警語及注意事項(5.1.3)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 周邊神經病變

周邊神經病變常見(參閱表2)。應監測接受IXEMPRA治療的患者是否出現神經病變的症狀，例如灼熱感、感覺過敏、感覺遲鈍、感覺異常、不適或神經病變性疼痛。神經病變發生在治療初期，大約有75%新發作或惡化的神經病變發生在最初3個治療週期。出現神經病變新症狀或症狀惡化的患者，可能必須減低或延後給與IXEMPRA劑量[參閱用法用量(3.1)]。在臨床試驗，周邊神經病變係以減低劑量、延後劑量與停止治療等方式處理。神經病變是藥物毒性導致終止治療常見的原因。在臨床試驗046和081，分別有80%與87%接受IXEMPRA後出現周邊神經病變的患者在減低劑量後，其神經病變得到改善或未惡化。以在臨床試驗046與081發生第3/4級神經病變的患者來說，分別有76%和79%在神經病變開始以後12週好轉到治療前基礎值或第1級。但此好轉並未經神經傳導速率檢查證實。

	IXEMPRA合併 capecitabine 研究046	IXEMPRA 單一療法 研究081
周邊神經病變(所有級數) ^{a,b}	67%	63%
周邊神經病變(第3/4級) ^{a,b}	23%	14%
因神經病變停止治療	21%	6%
開始出現第3/4級神經病變的中位週期數	4	4
第3/4級神經病變好轉至基線或第1級的中位時間	6.0週	4.6週

表2：與治療有關的周邊神經病變

^a 結合了感覺與運動神經病變。

^b 研究046與081分別有24%與27%的患者先前已有神經病變(第1級)。

一項對1540名接受IXEMPRA治療癌症患者的綜合分析顯示，有糖尿病或早已存在周邊神經炎的患者發生嚴重神經病變的風險增高。以前接受過神經毒性化學治療劑治療不能預測神經病變是否會發生。有中度至重度神經病變(第2級或更嚴重)的患者被排除在IXEMPRA研究之外。治療有糖尿病或早已存在周邊神經病變的患者須小心。

5.1.2 骨髓抑制

骨髓抑制與劑量有關，主要表現是嗜中性白血球減少症。在臨床研究，有36%接受IXEMPRA合併capecitabine治療的患者與23%接受IXEMPRA單一治療的患者發生第4級嗜中性白血球減少(< 500 cells/mm³)。發熱性嗜中性白血球減少症與感染合併嗜中性白血球減少症分別發生在5%與6%接受IXEMPRA合併capecitabine治療的患者，以及3%與5%接受IXEMPRA單一治療的患者。414名接受IXEMPRA合併capecitabine治療，且肝功能正常或有輕度肝功能不全的患者有1.9%發生嗜中性白血球減少相關性死亡。嗜中性白血球減少相關性死亡率在AST或ALT > 2.5 x ULN或膽紅素 > 1.5 x ULN的患者中比較高(29%，17人之中有5人)[參閱加框警告、禁忌症(4)]以及警語及注意事項(5.1.2)]。在240名接受IXEMPRA單一治療的患者中，有0.4%發生嗜中性白血球減少相關性死亡。接受IXEMPRA單一治療的24位AST或ALT > 2.5 x ULN或膽紅素 > 1.5 x ULN的病人中，沒有與嗜中性白血球減少相關的死亡報告。IXEMPRA不可用於

嗜中性白血球計數 < 1500 cells/mm³ 的患者。為監測骨髓抑制，建議所有接受 IXEMPRA 的患者均應時常檢查周邊血液球計數。經歷嚴重嗜中性白血球減少或血小板減少患者應減低劑量[參閱用法用量(3.1)]。

5.1.3 肝功能不全

在乳癌研究中，當基線 AST 或 ALT > 2.5 x ULN 或膽紅素 > 1.5 x ULN 的患者接受 IXEMPRA 40 mg/m² 合併 capecitabine 治療或 IXEMPRA 單一治療時，經歷到的毒性大於基線 AST 或 ALT ≤ 2.5 x ULN 或膽紅素 ≤ 1.5 x ULN 的患者。與 capecitabine 併用時，第 3/4 級不良反應、發熱性嗜中性白血球減少症、重度不良反應、以及毒性相關死亡的總頻率都比較高[參閱警語及注意事項(5.1.3)]。作為單一治療時，第 4 級嗜中性白血球減少、發熱性嗜中性白血球減少症、以及重度不良反應較常發生。一項劑量提高研究在 56 名有各種程度肝功能不全的患者中評估 IXEMPRA 單一治療的安全性與藥動學。在 AST 或膽紅素升高的患者中，IXEMPRA 的暴露量增加[參閱用於特殊族群(6.6)]。

IXEMPRA 合併 capecitabine 不可用於 AST 或 ALT > 2.5 x ULN 或膽紅素 > 1 x ULN 的患者，因為毒性與嗜中性白血球減少相關性死亡的風險增加[參閱加框警告、禁忌症(4)、警語及注意事項(5.1.3)]。

5.1.4 過敏反應

對於含有 Cremophor® EL 或其衍生物(例如 polyoxyethylated 蓖麻油)的製劑有嚴重過敏反應病史的患者不可以接受 IXEMPRA 治療。所有的患者在輸注 IXEMPRA 之前約 1 小時都要預先接受一種 H₁ 拮抗劑與一種 H₂ 拮抗劑，並接受過敏反應監測(例如潮紅、皮疹、呼吸困難與支氣管痙攣)。發生嚴重過敏反應時，應停止輸注 IXEMPRA 並開始積極的支持性治療(例如 epinephrine，皮質類固醇)。在臨床研究接受 IXEMPRA 治療的 1323 名患者中，有 9 人(1%)發生嚴重過敏反應(包括過敏性休克)。在這 9 人當中有 3 人能夠重新接受治療。在一個 IXEMPRA 治療過期發生過敏反應的患者，後續治療過期的前置用藥必須在 H₁ 及 H₂ 拮抗劑之外再加上皮質類固醇，也應考慮延長輸注時間[參閱用法用量(3.1)與禁忌症(4)]。

5.1.5 心臟不良反應

心臟不良反應(心肌缺血與心室功能障礙)的頻率在 IXEMPRA 合併 capecitabine 治療組(1.9%)比單用 capecitabine 治療組(0.3%)為高。在合併治療組觀察到心室上心律不整(0.5%)，但在單用 capecitabine 治療組則未觀察到。用於有心臟病史的患者應小心。發生心臟缺血或心臟功能受損的患者，應考慮停止使用 IXEMPRA。

5.1.6 懷孕

懷孕用藥分級 D 級。
將 IXEMPRA 給予懷孕的婦女可能對胎兒造成損傷。目前尚無以孕婦為對象適當且控制良好的研究。建議婦女在服用 IXEMPRA 期間不要懷孕。患者若要在懷孕期間使用本藥或在服用本藥期間懷孕，則應被告知對胎兒的潛在危險性。

對懷孕的大鼠與兔子分別靜脈注射投予 0.02、0.08、0.3 mg/kg/day 與 0.01、0.03、0.11、0.3 mg/kg/day 的劑量，研究 ixabepilone 對胚胎-胎兒發育的影響。沒有致畸胎作用。大鼠在 0.3 mg/kg/day (以 AUC 計算，約為人類臨床暴露量的十分之一)的母體毒性劑量下，有吸收與著床後流失增加、活胎數目與胎兒體重減少等現象。異常包括尾椎、胸椎及掌骨的骨化減少。在兔子，0.3 mg/kg/day (以體表面積計算，約為人類臨床劑量的十分之一)的 ixabepilone 會引起母體

毒性(死亡)與胚胎-胎兒毒性(再吸收)，在這個劑量下沒有胎兒可進行評估。

5.1.7 畸形創造成認知功能損傷的可能性

IXEMPRA 含有無水酒精，因此應該考慮酒精影響中樞神經系統及其他作用的可能性[參閱賦形劑成分(1.2)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕用藥分級 D 級 [參閱警語及注意事項(5.1.6)]。

6.2 哺乳

目前還不清楚 ixabepilone 是否會分泌至人類乳汁中。在大鼠產後第 7-9 天靜脈注射具有放射性標記的 ixabepilone 之後，乳汁中的放射性濃度與血漿中的相當，也與血漿濃度平行下降。因為許多藥品會分泌至人類乳汁中，而且可能使授乳的嬰兒產生嚴重的不良反應，所以必須考量藥品對母親的重要性來決定停止授乳或停用 IXEMPRA。

6.3 有生育能力的女性與男性

應指導患者在接受 IXEMPRA 治療期間須採取有效的避孕措施以防懷孕，並且避免授乳 [參閱警語及注意事項(5.1.6)和特殊族群注意事項(6.1, 6.2)]。

6.4 小兒

用於兒童的安全性與有效性尚未建立。於兒科病患，曾執行一項第一期和一項第二期試驗；在這些試驗中，兒科病患的安全性資料與成人一致，未發現新的安全警訊。

在一項第一期、開放性、劑量探索試驗中，針對 19 名罹患晚期或難治型實體腫瘤、以及 2 名罹患急性型白血病的兒科病患，評估 IXEMPRA 的安全性。試驗設計探索 IXEMPRA 5 個劑量組(範圍從 3 至 10 mg/m²)，在為期 21 天週期的前五日，每日靜脈(IV)輸注一小時 IXEMPRA。在 21 名病患中，其中 12 名病患的年齡介於 2 至 12 歲，9 名年齡介於 13 至 18 歲。最大耐受劑量為每 21 天週期中，每日 IV 輸注 8 mg/m²，連續 5 天。未觀察到顯著抗腫瘤活性。本試驗針對 16 名病患(年齡介於 2 至 18 歲，中位數 12 歲)進行族群藥動學分析，以顯示 ixabepilone 的藥動學特性。本臨床試驗將兒科病患的 ixabepilone 藥動學參數與 130 名使用相同藥物劑量的成人病患對應參數相互比較，發現兒科病患以體表面積(BSA)校正後的 ixabepilone 清除率中位數(17 L/h/m²)與成人病患(20 L/h/m²)的相似。

一項針對 59 名罹患晚期或難治型實體腫瘤病患的第 2 期試驗，28 名病患的年齡介於 3 至 12 歲，19 名年齡介於 13 至 18 歲。另外 12 名年齡超過 18 歲的病患，也納入本試驗接受治療。每 21 天的週期中，每日 IV 輸注 8 mg/m² 的 IXEMPRA，連續 5 天。這項試驗因缺乏療效而提前終止。

6.5 老年人

IXEMPRA 的臨床研究納入的 65 歲以上受試者人數不足以決定他們的反應是否與年輕的受試者不同。

在 431 名接受 IXEMPRA 合併 capecitabine 治療的患者中有 45 人 ≥ 65 歲，3 人 ≥ 75 歲。總體來說，年齡 ≥ 65 歲的患者發生第 3/4 級不良反應的比率較 < 65 歲的患者為高(82% 比 68%)，包括第 3/4 級口炎(9% 比 1%)、腹瀉(9% 比 6%)、手足紅腫疼痛症候群(27% 比 20%)、周邊神經病變(24% 比 22%)、發熱性嗜中性白血球減少症(9% 比 3%)、疲倦(16% 比 12%)，以及衰弱無力(11% 比

6%)。在46名治療前基礎肝功能正常或有輕度肝功能不全的≥ 65歲患者中有2人(4.7%)發生毒性相關性死亡。
在240名接受IXEMPRA單一治療的乳癌患者中有32人≥ 65歲，6人≥ 75歲。在這些患者中觀察到的安全性與< 65歲的患者相比沒有整體差異。

6.6 肝功能不全

在56名依賴紅素和AST水平，被定義為有輕度至重度肝功能不全的患者中評估IXEMPRA。與肝功能正常的患者(n = 17)相比，下列患者的Ixabepilone曲線下面積(AUC_{0-∞})會增加：

- 22%，在a)膽紅素> 1 - 1.5 x ULN或b) AST > ULN(但膽紅素< 1.5 x ULN)的患者；
- 30%，在膽紅素> 1.5 - 3 x ULN與任何AST水平的患者，以及
- 81%，在膽紅素> 3 x ULN與任AST水平的患者。

Ixabepilone以10與20 mg/m²的劑量作為單一治療可被17名有重度肝功能不全(膽紅素> 3 x ULN)的患者耐受。

IXEMPRA合併使用capecitabine禁止用於ALT > 2.5 x ULN或膽紅素> 1 x ULN的患者[參閱加框警告、禁忌症(4)與警語及注意事項(5.1.3)]。

6.7 腎功能不全

Ixabepilone很少經由腎臟排泄，沒有在腎功能不全患者進行IXEMPRA的對照性藥動學研究。IXEMPRA合併capecitabine治療未曾在計算得到肌酸酐清除率< 50 mL/min的患者做過評估。IXEMPRA單一治療未曾在肌酸酐> 1.5倍ULN的患者做過評估。一項IXEMPRA單一治療的族群藥動學分析顯示，輕度至中度腎功能不全(C_{CL} > 30 mL/min)對Ixabepilone的藥動學不具有意義影響。

7 交互作用

7.1 其他藥品對Ixabepilone的影響

會提高Ixabepilone血漿濃度的藥品

CYP3A4抑制劑：Ixabepilone與ketoconazole (一種強效CYP3A4抑制劑)同時給藥會使Ixabepilone AUC比單用Ixabepilone治療增加79%。如果不能改用其他治療，應考慮調整劑量。弱效與中效抑制劑(例如erythromycin、fluconazole或verapamil)對Ixabepilone暴露量的作用尚未經研究。因此在IXEMPRA治療期間投予弱效與中效CYP3A4抑制劑時應小心，並且考慮使用其他不會抑制CYP3A4的治療藥物。在

IXEMPRA治療期間接受CYP3A4抑制劑的患者，應密切監測有無急性毒性 (例如在IXEMPRA治療週期相隔之間時常監測周邊血球計數) [參閱用法用量(3.1)]。

會降低Ixabepilone血漿濃度的藥品

CYP3A4誘發劑：IXEMPRA是CYP3A4的受質。IXEMPRA與rifampin (一種強效CYP3A4誘發劑)併用會使Ixabepilone AUC比單用IXEMPRA治療減少43%。其他強效CYP3A4誘發劑 (例如dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifampicin、rifabutin、phenobarbital) 會降低Ixabepilone的血漿濃度，使其低於治療濃度。因此應考慮以酵素誘導可能性低的治療藥與IXEMPRA併用。聖約翰草(實

葉連翹，金絲桃科，St. John's wort)會不可預測地降低Ixabepilone的血漿濃度，應避免併用。如果必須同時給予病患強效CYP3A4誘發劑，可能須考慮逐步調整劑量 [參閱用法用量(3.1.1)]。

7.2 Ixabepilone對其他藥品的影響

Ixabepilone在臨床相關劑量時不會抑制CYP酵素，預計不會改變其他藥物的血漿濃度[參閱藥物動力

藥特性(11)]。

7.3 Capecitabine

在接受Ixabepilone (40 mg/m²)合併capecitabine (1000 mg/m²)治療的癌症患者中，與Ixabepilone或capecitabine 分開給藥相比，Ixabepilone的C_{max}降低了19%，capecitabine的C_{max}降低了27%，而5-fluorouracil的AUC增加了14%。鑑於這種合併治療已有療效資料支持，AUC及C_{max}的改變可能不具有臨床上的意義。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在其他各節有更詳細的討論。

- 周邊神經病變[參閱警語及注意事項(5.1.1)]
- 骨髓抑制[參閱警語及注意事項(5.1.2)]
- 過敏反應[參閱警語及注意事項(5.1.4)]

8.2 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在各種不同的條件下進行的，所以在藥品臨床試驗觀察到的不良反應比率不能與其他臨床試驗觀察到的直接比較，並且可能不會反映在臨床作業觀察到的比率。

除非另有指明，不良反應評估是以一項隨機研究(研究046)與一項單臂研究(研究081)為根據。在研究046中，369名轉移性乳癌患者接受IXEMPRA 40 mg/m²靜脈輸注3小時，每21天一次，合併capecitabine 1000 mg/m²每天二次，持續2週然後休息1週。在這個研究中，接受capecitabine單一治療的患者(n = 368)接受capecitabine 1250mg/m²每天二次，持續2週然後休息1週。在研究081中，126名轉移性或局部晚期乳癌患者接受IXEMPRA 40 mg/m²靜脈輸注3小時，每21天一次之治療。最常被接受IXEMPRA治療的患者通報的不良反應(≥ 20%)是周邊感覺神經病變、疲倦/衰弱無力、肌痛/關節痛、禿髮、噁心、嘔吐、口炎/黏膜炎、腹瀉及肌肉骨骼疼痛。

下列附加反應發生在≥ 20%接受合併治療的患者：手足紅腫疼痛(手足)症候群，厭食、腹瀉、指甲疾病及便秘。最常見的血液學異常(> 40%)包括嗜中性白血球減少、白血球減少、貧血及血小板減少。

表3列出5%或更多患者通報的非血液學不良反應。血液學異常另列於表4。

系統器官類別 ^{a)} 編碼用辭	研究046			研究081		
	IXEMPRA合併 capecitabine n=369	Capecitabine n=368	IXEMPRA 單一治療 n=126	第3/4級 總共(%)	第3/4級 總共(%)	第3/4級 (%)
感染與侵染						
上呼吸道感染 ^b	4	0	3	0	6	0
血液與淋巴系統障礙						
發熱性嗜中性白血球減少症	5	4 ^c	1	1 ^d	3	3 ^d

免疫系統障礙									
2	1 ^d	0	0	5	1 ^d				
34	3 ^d	15	1 ^d	19	2 ^d				
5	2	2	<1 ^d	2	1 ^d				
精神障礙									
9	<1 ^d	2	0	5	0				
神經系統障礙									
65	21	16	0	62	14				
16	5 ^d	<1	0	10	1 ^d				
8	<1 ^d	3	0	11	0				
12	0	4	0	6	0				
8	1 ^d	5	1 ^d	7	0				
眼睛障礙									
5	0	4	<1 ^d	4	0				
血管障礙									
5	0	2	0	6	0				
呼吸、胸腔與縱隔障礙									
7	1	4	1	9	1 ^d				
6	0	2	0	2	0				
胃腸障礙									
53	3 ^d	40	2 ^d	42	2 ^d				
39	4 ^d	24	2	29	1 ^d				
31	4	20	3 ^d	29	6				
44	6 ^d	39	9	22	1 ^d				
22	0	6	<1 ^d	16	2 ^d				
24	2	14	1	13	2				

皮膚病									
胃食管逆流症 ^b									
			7	1 ^d	8	0	6	0	
皮膚與皮下組織障礙									
禿髮 ^b									
皮疹 ^b			31	0	3	0	48	0	
指甲障礙 ^b			17	1 ^d	7	0	9	2 ^d	
			24	2 ^d	10	<1 ^d	9	0	
掌足紅腫疼痛症候群 ^{b,f}			64	18 ^d	63	17 ^d	8	2 ^d	
搔癢			5	0	2	0	6	1 ^d	
皮膚剝落 ^b			5	<1 ^d	3	0	2	0	
皮膚色素沈著過度 ^b			11	0	14	0	2	0	
肌肉骨骼、結締組織與骨障礙									
肌痛/關節痛 ^b			39	8 ^d	5	<1 ^d	49	8 ^d	
肌肉骨骼疼痛 ^b			23	2 ^d	5	0	20	3 ^d	
一般障礙與給藥部位狀況									
疲倦/衰弱無力 ^b			60	16	29	4	56	13	
水腫 ^b			8	0	5	<1 ^d	9	1 ^d	
發熱			10	1 ^d	4	0	8	1 ^d	
疼痛 ^b			9	1 ^d	2	0	8	3 ^d	
胸痛 ^b			4	1 ^d	<1	0	5	1 ^d	
檢查									
體重減輕			11	0	3	0	6	0	

表3：至少有5%接受IXEMPRA治療的轉移性或局部晚期乳癌患者發生的非血液學藥物相關性不良反應

^a 系統器官分類以由國際醫學科學組織協會(Council for International Organizations of Medical Sciences, 簡稱CIOMS)發佈的準備藥物核心臨床安全資訊指導方針的大綱方式呈現。

^b 混合多種MedDRA編碼用辭。

^c NCI CTC對嗜中性白血球減少合併發生的分級從第3級至第5級。三名患者(1%)經歷第5級(致死性)發熱性嗜中性白血球減少症。其他與嗜中性白血球減少有關的死亡(9)發生在沒有發熱性嗜中性白血球減少症報告的情況下[參閱警語及注意事項(5.1.2)]。

^d 沒有第4級之報告。

^e 周邊感覺神經病變(以NCI CTC量表分級)的定義是出現下列任一症狀：反射消失、灼熱感、感覺

不良、感覺過敏、感覺遲鈍、反射減弱、神經痛、神經炎、神經變、周邊神經病變、神經毒性、對正電流失、周邊感覺神經病變、多發性神經炎的疼痛反應、感覺異常、震動感覺缺損、毒性多發性神經病變及感覺運動障礙。

以下任一狀況，皆定義為週邊運動神經病變：多灶性運動神經病變、神經肌肉毒性、週邊運動神經病變和週邊感覺運動神經病變。

f. 手足紅腫疼痛(手足症候群)在研究046中係以1-3嚴重度量表分級。

血液學參數	研究046		研究081			
	IXEMPRA合併 capecitabine n=369		IXEMPRA 單一治療 n=126			
	第3級 (%)	第4級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)
嗜中性白血球減少 ^a	32	36	9	2	31	23
白血球減少(WBC)	41	16	5	1	36	13
貧血(Hgb)	8	2	4	1	6	2
血小板減少	5	3	2	2	5	2

表4：接受IXEMPRA治療的轉移性或局部晚期乳癌患者發生的血液學異常

^a 在研究046與研究081中分別有20%和17%接受IXEMPRA的患者使用G-CSF (顆粒性白血球刺激劑)或GM-CSF (顆粒性白血球巨噬細胞刺激因子)。

1323名在第二期與第三期研究中接受IXEMPRA單一治療或合併其他治療的患者也有發生下列嚴重不良反應的報告。

感染與侵染：敗血症、肺炎、感染、嗜中性白血球減少性感染、尿道感染、細菌感染、小腸結腸炎、喉炎、下呼吸道感染

血液與淋巴系統障礙：凝血病變、淋巴球減少

代謝與營養障礙：低鈉血症、代謝性酸中毒、低鉀血症、血容量減少

神經系統障礙：認知障礙、昏厥、腦出血、動作協調異常、嗜眠

心臟障礙：心肌梗塞、心室上心律不整、左心室功能障礙、心絞痛、心房撲動、心肌病變、心臟缺血

血管障礙：低血壓、血栓、栓塞、出血、低血容性休克、血管炎

呼吸、胸腔與縱膈障礙：肺炎、缺氧、呼吸衰竭、急性肺水腫、發音障礙、咽喉疼痛

胃腸障礙：腸阻塞、結腸炎、胃排空不良、食道炎、吞嚥困難、胃炎、胃腸出血

肝膽障礙：急性肝衰竭、黃疸

皮膚與皮下組織障礙：多形性紅斑

肌肉骨骼、結締組織與骨障礙：肌肉無力、肌肉痙攣、牙關緊閉

腎與泌尿障礙：腎結石、腎衰竭

一般障礙與給藥部位狀況：寒顫

檢查：轉胺酶增加、血中鹼性磷酸酶增加、 γ -穀胺轉移酶增加

8.3 上市後經驗

IXEMPRA上市後有放射線治療回憶反應的案例。由於這些反應是自願通報的，故不太可能準確地估計發生率或找出該反應與藥物暴露的因果關係。

9 過量

IXEMPRA過量的使用經驗僅限於少數個案。這些個案的副作用通報包含了周邊神經炎(peripheral neuropathy)、疲倦、肌肉與骨骼的疼痛/肌痛(musculoskeletal pain/myalgia)、與腸胃道症狀(噁心、厭食、腹瀉、腹痛、口腔炎)。誤用的最高劑量是100mg/m² (總劑量185 mg)。

IXEMPRA過量沒有已知的解毒劑。如果使用過量，應密切監測患者並給予支持性治療。過量的處理應該包含支持性醫療，治療出現的臨床症狀。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Ixabepilone是epothilone B的半合成類似物。Ixabepilone直接與微管(microtubules)上的 β -微管素(β -tubulin)亞單位結合，進而抑制微管動力學。Ixabepilone抑制 $\alpha\beta$ -II與 $\alpha\beta$ -III微管的動態不穩定性。Ixabepilone對多種腫瘤抗藥性機制具有低體外(in vitro)感受性，包括藥物排出的輸送體(efflux transporters)，例如MRP-1與P-糖蛋白(P-gp)。Ixabepilone阻斷細胞在細胞分裂週期的有絲分裂期，導致細胞死亡。

10.2 藥效藥理特性

在癌症患者，Ixabepilone對於微管束形成的周邊血液骨髓細胞內之微管素動態變化有影響。這個作用與藥物的血漿濃度相關。Ixabepilone在活體內對多種人類腫瘤移植具有抗腫瘤活性，包括過度表現P-gp、MRP-1及 β III微管素同分異構物或有微管素突變的抗藥性腫瘤。Ixabepilone對於包括taxanes、anthracyclines及長春花(vinca)生物鹼等多種抗癌藥物有抗藥性的移植植物有活性。活體內研究證明Ixabepilone合併capecitabine治療有協同作用的抗腫瘤活性。除了直接的抗腫瘤活性以外，Ixabepilone還有抗血管新生活性。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力損害

Ixabepilone尚未進行致癌性研究。Ixabepilone在微生物致突變測試(Ames 試驗)中不會誘導突變，而且在使用原始人類淋巴球進行的體外細胞遺傳學測試中不會導致染色體斷裂。在活體大鼠微核測試法中，Ixabepilone在 ≥ 0.625 mg/kg/day的劑量下會導致染色體斷裂(誘導微核)。

在高達0.2 mg/kg/day的劑量下(以AUC計算，大約是預期人類臨床暴露量的五分之一)，對雄大鼠或雌大鼠交配或生育力沒有影響。Ixabepilone對人類生育力的影響不明。然而，當大鼠在繁殖期及到懷孕頭7天時接受Ixabepilone靜脈輸注，在0.2 mg/kg/day的劑量下觀察到胚胎吸收及著床前與著床後產明顯增加，以及黃體數目減少。在為期6個月的的大鼠研究與9個月的狗研究觀察到，每21天靜脈注射Ixabepilone一次，大鼠在Ixabepilone 6.7 mg/kg (40 mg/m²)的劑量下(以AUC計算，大約是預期人類臨床暴露量的2.1倍)，狗在0.5和0.75 mg/kg的劑量下(10和15 mg/m²) (以AUC計算，大約是預期人類臨床暴露量的0.2和0.4倍)有睪丸萎縮或退化的現象。

10.3.2 動物毒理學



對大鼠投予Ixabepilone 6-180 mg/m² (平均AUC值 $\geq$ 8156 ng•h/mL)的單一靜脈注射劑量後大鼠會在給藥後5至14天之間死亡，毒性主要表現在胃腸、造血(骨髓)、淋巴、周邊神經與雄性生殖系統。對狗投予Ixabepilone 100 mg/m² (平均AUC值6925 ng•h/mL)的單一靜脈注射劑量毒性很大，給藥後3天引起嚴重的胃腸毒性與死亡。

10.4 Ixabepilone對QT/QTc期間的效果

在一個非對照、開放標籤、單劑量的晚期癌症研究中評估ixabepilone延長QT期間的可能性。14位病患接受單一劑量IXEMPRA 40 mg/m² 3小時靜脈輸注，並收集24小時一系列的心電圖(ECG)結果。輸液後1小時得到最長平均ΔQTcF變化量，此變化量為8毫秒(95%信心區間(CI)上限：為12毫秒)。IXEMPRA注射後，沒有病患的QTcF間期超過450毫秒或ΔQTcF變化量大於30毫秒。然而，因為研究設計限制，故不能排除ixabepilone會稍微增加QTcF間期。

11 藥物動力學特性

11.1 吸收

對癌症患者投予IXEMPRA 40 mg/m²的單一劑量後，平均C_{max}是252 ng/mL (變異係數，CV 56%)，平均AUC是2143 ng•hr/mL (CV 48%)。C_{max}通常在3小時輸注結束時達到。Ixabepilone用於癌症患者者在15-57 mg/m²的劑量範圍內呈現線性藥動學。

11.2 分佈

40 mg/m² Ixabepilone的穩定狀態平均分佈體積超過1000 L。在體外，Ixabepilone與人類血清蛋白結合的比率是67 ~ 77%，在50 ~ 5000 ng/mL的人類血中濃度範圍內，血液-血漿濃度比為0.65至0.85。

11.3 代謝

Ixabepilone廣泛在肝臟代謝。體外研究顯示，Ixabepilone的主要經由CYP3A4途徑進行氧化代謝。超過30種Ixabepilone代謝產物被排除至人類尿液與糞便中。沒有一種代謝產物可代表超過6%的投予劑量。由人類肝臟微小體從Ixabepilone生成的生物轉化產物對人類腫瘤細胞系沒有體外細胞毒殺活性。使用人類肝臟微小體的體外研究顯示，Ixabepilone在臨床相關濃度時不會抑制CYP3A4、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6。Ixabepilone在臨床相關濃度時不會誘導經培養的人類肝細胞內CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9或CYP3A4的活性或其對應mRNA的量。因此Ixabepilone影響CYP酵素受質藥物的血漿濃度的可能性低。

11.4 排除

Ixabepilone主要以代謝物的形式排除。對患者投予¹⁴[C]-Ixabepilone的靜脈注射劑量之後，約有86%的劑量在7天內排到糞便(65%的劑量)和尿液(21%的劑量)中。未改變的Ixabepilone各佔糞便與尿液中劑量的1.6%與5.6%。Ixabepilone的末端排除半衰期大約是52小時。Ixabepilone每3週投予一次預計不會蓄積在血漿內。

11.5 代謝藥物傳輸系統

Ixabepilone在體外試驗中是藥物排出運送體P-糖蛋白(P-gp)的受質和弱抑制劑。

ixabepilone在體外試驗中不是乳癌耐藥蛋白(BCRP)的受質。

11.6 年齡、性別與種族的影響

根據對676名癌症患者進行的族群藥動學分析，性別、種族和年齡對Ixabepilone的藥動學沒有有意義的影響。

12 臨床試驗資料

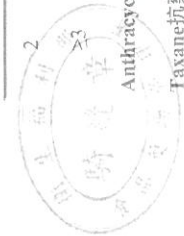
12.1 合併治療

一項包含752名轉移性或局部晚期乳癌患者的開放性標記、多中心、多國隨機試驗評估IXEMPRA (40 mg/m²，3週一次)合併capecitabine (1000 mg/m²，每天二次服用2週，接著休息1週)相較於capecitabine單一治療(1250 mg/m²，每天二次服用2週，接著休息1週)的療效與安全性。患者以前接受過anthracyclines及taxanes治療。患者必須證實有腫瘤惡化或者對taxanes和 anthracyclines有抗藥性，說明於下：

- 在轉移性療法投予最後一次anthracycline劑量的3個月內乳癌惡化，或在輔助療法或新輔助療法的6個月內乳癌復發；及
 - 在施行轉移性療法投予最後一次taxane劑量的4個月內乳癌惡化，或在輔助療法或新輔助療法的12個月內乳癌復發。
- 以anthracyclines來說，接受累積劑量至少是doxorubicin 240 mg/m²或epirubicin 360 mg/m²的患者也有資格參加研究。

67%的患者是白人，23%是亞洲人，3%是黑人。兩組在種族、年齡(中位數53歲)、基線體態狀態(Karnofsky 70-100%)，以及先前接受輔助性化學治療(75%)等方面相當。47%患者的腫瘤是ER陽性，43%是ER陰性；15%患者的腫瘤是HER2陽性，61%是HER2陰性；25%患者的腫瘤是ER陰性、PR陰性、HER-2陰性。所有患者(n = 752)的基線疾病特徵與先前接受的治療列於表5。

患者	IXEMPRA合併 capecitabine n=375	Capecitabine n=377
內臟疾病(肝或肺)	316 (84%)	315 (84%)
肝	245 (65%)	228 (61%)
肺	180 (48%)	174 (46%)
淋巴結	250 (67%)	249 (66%)
骨	168 (45%)	162 (43%)
皮膚/軟組織	60 (16%)	62 (16%)
轉移性乳癌治療先前接受化學治療次數 ^a		
0	27 (7%)	33 (9%)
1	179 (48%)	184 (49%)



Anthracycline抗藥性^b
Taxane抗藥性^c

輔助性治療
轉移性乳癌治療

表5：基礎疾病特徵與先前接受的治療

^a IXEMPRA加capecitabine相較於只使用capecitabine，先前的轉移性乳癌治療包括cyclophosphamide (25%比23%)、fluorouracil (22%比16%)、vinorelbine (11%比12%)、gemcitabine (各組9%)、carboplatin (9%比7%)、微脂體(liposomal)doxorubicin (各組3%)、cisplatin (2%比3%)。
^b 在轉移性療法的3個月內乳癌惡化，或在輔助療法的6個月內乳癌復發。
^c 合併治療組與單一治療組分別有24%與21%的患者接受過2種或多種含taxane療法。

合併治療組的患者接受的中位數治療週期是5個週期，capecitabine單一治療組的患者接受的中位數治療週期是4個週期。

研究的主要療效指標是疾病無惡化存活期(PFS)，其定義是從隨機分組到由獨立的放射線檢查結果審查(IRR)判定疾病有放射線檢查上的惡化、可測量皮膚病灶的臨床惡化、或因任何原因死亡的時間。其他療效指標包括依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST)的客觀腫瘤反應，達到反應時間、反應期、總存活率。

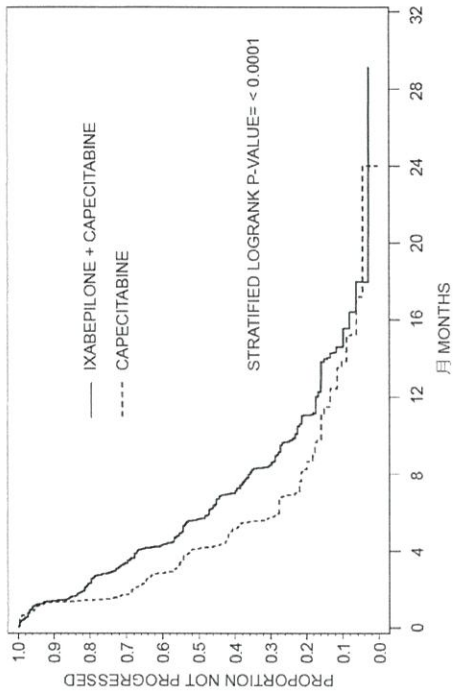
與capecitabine相比，IXEMPRA合併capecitabine在統計上能顯著改善PFS。研究結果列於表6與圖1。

療效分析	IXEMPRA合併 Capecitabine n=375	Capecitabine n=377
PFS		
事件數 ^a	242	256
中位數 (95% CI)	5.7個月 (4.8 - 6.7)	4.1個月 (3.1 - 4.3)
危險比 ^b (95% CI)	0.69 (0.58 - 0.83)	
p值 ^c (Log rank)	<0.0001	
客觀腫瘤反應率(95% CI)	34.7% (29.9 - 39.7)	14.3% (10.9 - 18.3)
p值 ^c (CMH) ^d	<0.0001	
反應期中位數(95% CI)	6.4個月 (5.6 - 7.1)	5.6個月 (4.2 - 7.5)

表6：IXEMPRA合併使用Capecitabine與單獨使用Capecitabine之療效比較 - 意圖治療分析

- ^a 針對有接受後續治療的病人，其PFS是截斷(censored)在之前最後一次腫瘤評估時間點。針對沒有任何經獨立審查腫瘤評估的病人，PFS是censor在隨機分派當天。
^b 以危險比來說，數值小於1.00表示合併治療有效。
^c 依肝/肺的內臟轉移、先前的轉移性乳癌治療及anthracycline抗藥性分層。
^d Cochran-Mantel-Haenszel檢定。

圖1：無疾病存活Kaplan Meier曲線



在本研究與第二個相似研究的治療組之間整體存活率(overall survival)差異未達統計上顯著意義。對於上述的研究，合併療法組的整體存活率的中位數是12.9個月(95% CI：11.5, 14.2)，而capecitabine單獨治療組是11.1個月(95% CI：10.0, 12.5) [危險比0.90 (95% CI：0.77, 1.05)，p值= 0.19]。

在第二個試驗比較IXEMPRA合併capecitabine與單獨使用capecitabine，執行於1221個前置使用Anthracycline與Taxane的病人，合併療法組的整體存活率的中位數是16.4個月(95% CI：15.0, 17.9)，而capecitabine單獨治療組是15.6個月(95% CI：13.9, 17.0) [危險比0.90 (95% CI：0.78, 1.03)，p值= 0.12]

13 包裝及儲存

13.1 包裝

IXEMPRA包裝內有兩個小瓶，以下列方式呈現：

- 一支IXEMPRA (Ixabepilone) 注射劑小瓶，15 mg；一支 IXEMPRA 稀釋液小瓶，8 mL
- 一支IXEMPRA (Ixabepilone) 注射劑小瓶，45 mg；一支 IXEMPRA 稀釋液小瓶，23.5 mL

13.2 效期

如外包装所示。

13.3 儲存條件

IXEMPRA必須冷藏於2-8°C，保留在原始包裝內避光，使用時再取出。

13.4 儲存注意事項



應遵循適當處理與丟棄抗腫瘤藥物的程序。為使皮膚暴露的風險減至最低，處理含有IXEMPRA小瓶時，不論情況為何包括打開包裝與檢視，在設施內運送，以及製備劑量與給藥，都應戴不能滲透的手套。

14 病人使用須知

14.1 周邊神經病變

應指示患者若有手腳麻木或刺痛的現象應該通報醫師 [參閱警語及注意事項 (5.1.1)]。

14.2 發燒/嗜中性白血球減少

應指導患者如果發燒到38°C (100.5°F) 或更高，或者出現其他感染跡象例如寒顫、咳嗽或灼熱感或排尿疼痛，要通報醫師 [參閱警語及注意事項(5.1.2)]。

14.3 過敏反應

應指導患者若在輸注IXEMPRA後出現蕁麻疹、搔癢、皮疹、潮紅、腫脹、呼吸困難、胸悶或其他過敏相關症狀，要通報醫師 [參閱警語及注意事項(5.1.4)]。

14.4 懷孕

應指導患者在接受IXEMPRA 治療期間須採取有效的避孕措施以防懷孕，並且避免授乳 [參閱警語及注意事項 (5.1.6)和特殊族群注意事項(6.1, 6.2, 6.3)]。

14.5 心臟不良反應

應指導患者若有胸痛、呼吸困難、心悸或體重不尋常的增加，要通報醫師[參閱警語及注意事項(5.1.5)]。

15 其他

15.1 參考文獻

1. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2: Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

製造廠

製造廠：BAXTER ONCOLOGY G
MBH

KANTSTR. 2, 33790 HALLE/WESTFALEN, GERMANY

包裝廠：Corden Pharma Latina S.p.
A.

Via Murillo, 7-04013 Sermoneta (LT), Italy

藥商

美時化學製藥股份有限公司

台北市信義區松仁路277號17樓