本藥限由醫師使用　　衛署藥輸字第 025053 號

易莎平®注射劑

IXEMPRA® for Injection

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(5.3)]*。

1　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。

2　用法用量

2.1 一般給藥資訊

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。

2.2 劑量修改

治療期間之劑量調整

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%。

表1：劑量調整基準[a]

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 第3級手足症候群(掌足紅腫疼痛)	IXEMPRA劑量不變
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/mm³持續≥ 7天 發熱性嗜中性白血球減少症 血小板< 25,000/mm³或血小板< 50,000/mm³合併出血	劑量降低20% 劑量降低20% 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。

[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，以由前一個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。

特殊族群的劑量調整 – 肝功能不全

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(5.3)及用於特殊族群(8.6)]*。

強效CYP3A4抑制劑

應該避免同時使用強效CYP3A4抑制劑(例如ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、atazanavir、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*[參閱藥物交互作用(7.1)]*。

2.3 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)。

2.4 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)注射劑的小瓶內含有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 (Ixabepilone)注射劑。IXEMPRA必須以原始包裝避光保存在2 ~ 8°C的冰箱中。配製IXEMPRA注射劑之前，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沈澱。一旦稀釋液的溫度回升至室溫，這種沈澱便會溶解而形成澄清的溶液。為了容許抽取的損失，標示15 mg 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(2.5)]*。

A. 配製：

1. 取一支含適的注射劑，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(以破酸氫鈉注射液調整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毫升的輸注液可稀釋成最終濃度。還是必須根據使用輸注液量來計算每次輸注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：

輸注液總容積=配好的溶液毫升數(mL) + 輸注液毫升數(mL)

最終輸注濃度= IXEMPRA劑量(mg)/輸注液總容積(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液的靜脈注射藥袋內，以達到預定的IXEMPRA 最終濃度。
3. 用手轉動輸注袋徹底混合之。

輸注液必須通過有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。指定用于前提到的輸注液，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。其他輸注液不可與IXEMPRA合用。

2.5 製備與處理注意事項

應遵循適當處理與丟棄抗腫瘤藥物(參閱參考文獻(15))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　劑型與含量

IXEMPRA注射劑15 mg附IXEMPRA稀釋液8 mL。

IXEMPRA注射劑45 mg附IXEMPRA稀釋液23.5 mL。

4　禁忌症

IXEMPRA禁用於對含有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(5.4)]。

IXEMPRA禁用於嗜中性白血球計數< 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(5.2)]*。

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(5.3)]*。

5　警語與注意事項

5.1 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(2.2)]*。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置。神經病變是藥物毒性導致終止治療最常見的原因。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。

表2：與治療有關的周邊神經病變

	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

[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有周邊神經病變的患者須小心。

5.2 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(5.3)]*。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的患者均需時常檢查周邊血液血球計數。經歷嚴重嗜中性白血球減少或血小板減少的患者應減低劑量*[參閱用法用量(2.2)]*。

5.3 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(5.2)]*。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，一項則顯提高研究在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(8.6)]*。

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(5.2)]*。

5.4 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治療週期發生過敏反應的患者，後續治療週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(2.3)與禁忌症(4)]*。

5.5 懷孕

懷孕用藥分級D級。

將IXEMPRA給予懷孕的嫙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使用本藥期間懷孕，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、0.1、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、腕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。

5.6 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。

5.7 賦形劑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*[參閱成分(11)]*。

6　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)]*
- 骨髓抑制*[參閱警語及注意事項(5.2)]*
- 過敏反應*[參閱警語及注意事項(5.4)]*

6.1 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在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 1250 mg/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：掌足紅腫疼痛(手足)症候群、厭食、腹痛、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。

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

系統器官類別[a]/編碼用辭	研究046 IXEMPRA合併capecitabine n=369 總共 (%)	研究046 IXEMPRA合併capecitabine n=369 第3/4級 (%)	研究046 Capecitabine n=368 總共 (%)	研究046 Capecitabine n=368 第3/4級 (%)	研究081 IXEMPRA單一治療 n=126 總共 (%)	研究081 IXEMPRA單一治療 n=126 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						
過敏[b]	2	1[d]	0	0	5	1[d]
代謝與營養障礙						
厭食[b]	34	3[d]	15	1[d]	19	2[d]
脫水[b]	5	2	2	<1[d]	2	1[d]
精神障礙						
失眠[b]	9	<1[d]	2	0	5	0
神經系統障礙						
周邊神經病變	65	21	16	0	62	14
感覺神經病變[b,e]	16	5[e]	<1	0	10	1[d]
運動神經病變[b]						
頭痛	8	<1[d]	3	0	11	0
味覺障礙[b]	12	0	4	0	6	0
頭重	8	1[d]	5	1[d]	7	0
眼睛障礙						
流淚增多	5	0	4	<1[d]	4	0
血管障礙						
熱潮紅[b]	5	0	2	0	6	0
呼吸、胸腔與縱隔障礙						
呼吸困難[b]	7	1	4	1	9	1[d]
咳嗽[b]	6	0	2	0	2	0
胃腸障礙						
噁心	53	3[d]	40	2[d]	42	2[d]
嘔吐[b]	39	4[d]	24	2	29	1[d]
口炎/黏膜炎[b]	31	4	20	3[d]	29	6
腹瀉[b]	44	6[d]	39	9	22	1[d]
便秘	22	0	6	<1[d]	16	2[d]
腹痛[b]	24	2[d]	14	1[d]	13	2[d]
胃食道逆流症[b]	7	1[d]	8	0	6	0
皮膚與皮下組織障礙						
禿髮[b]	31	0	3	0	48	0
皮疹[b]	17	1[d]	7	0	9	2[d]
指甲障礙[b]	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

[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(5.2)]*。

[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、神經病變、周邊神經病變、神經毒性、對正常刺夫、周邊感覺神經病變、多發性神經激的疼痛反應、感覺異常、震動感覺缺失病變、毒性多發神經疾病及感覺運動障礙。以下任一狀況，皆定義為遲邊運動神經病變：多社性運動神經病變、神經肌肉毒性、遲邊運動神經病變和遲邊感覺運動神經病變。

[f] 掌足紅腫疼痛(手足症候群)在研究046中係以1-3級重度表分級。

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

血液學參數	研究046 IXEMPRA合併capecitabine n=369 第3級 (%)	研究046 IXEMPRA合併capecitabine n=369 第4級 (%)	研究046 Capecitabine n=368 第3級 (%)	研究046 Capecitabine n=368 第4級 (%)	研究081 IXEMPRA單一治療 n=126 第3級 (%)	研究081 IXEMPRA單一治療 n=126 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

[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 (顆粒性白血球群落刺激因子)或GM-CSF (顆粒性白血球巨噬細胞群落刺激因子)。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、血量過少

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、胸腔與縱隔障礙：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

肝體障礙：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-麩胺醯轉移酶增加

6.2 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。

7 藥品交互作用

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(2.2)]*。
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 誘導劑 (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。因此應考慮以替素誘導可能性低的治療藥與IXEMPRA併用。聖約翰草(貫葉連翹，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。

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*[參閱臨床藥理學(12.3)]*。

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Cmax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Cmax的改變可能不具有臨床上的意義。

8 用於特殊族群

8.1 懷孕
懷孕用藥分級D級*[參閱警語與注意事項(5.5)]*。

8.3 授乳婦女
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，乳汁中的放射活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抑或停用IXEMPRA。

8.4 兒童之使用
用於兒童的安全性與有效性尚未確立。

8.5 老年人之使用
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名治療前基線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。

8.6 肝功能不全
在56名依膽紅素和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血線下面積($AUC_{0-\infty(iv)}$)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AST或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(5.3)]*。因為需要根據肝功能來調整劑量，所以建議開始IXEMPRA治療之前先評估肝功能，以後還要定期評估。

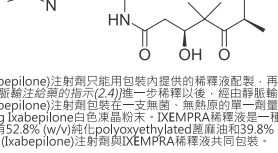
8.7 腎功能不全
Ixabepilone很少經由腎臟排泄。沒有在腎功能不全患者進行IXEMPRA的對照性藥動學研究。IXEMPRA合併capecitabine治療未曾在計算得到肌酸酐清除率 < 50 mL/min的患者做過評估。IXEMPRA單一治療未曾在肌酸酐> 1.5倍ULN的患者做過評估。一項IXEMPRA單一治療的族群藥動學分析顯示，輕度至中度腎功能不全(CrCL > 30 mL/min)對Ixabepilone的藥動學沒有有意義的影響。

10 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100 mg/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。過量的處置應該包含支持性醫療，治療出現的臨床症狀。

11 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(Myxobacterium)纖維進囊菌(*Sorangium cellulosum*)分離出來的。Ixabepilone是epothilone B的半合成類似物，一種16元聚縮酚類大環內酯(16-membered polyketide macrolide)，以化學修飾的內醯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：



IXEMPRA (Ixabepilone)注射劑只能用包裝內提供的稀釋液配製，再用適合的輸注液*[參閱製備與靜脈輸注給藥的指示(2.4)]*進一步稀釋以後，經由靜脈輸注給藥。
IXEMPRA (Ixabepilone)注射劑包裝在一支無菌、無熱原的單一劑量小瓶內，含有15 mg或45 mg Ixabepilone白色凍晶粉末。IXEMPRA稀釋液是一種無菌、無熱原的溶液，含有52.8% (w/v)純化polyoxyethylated蓖麻油和39.8% (w/v)無水酒精。IXEMPRA (Ixabepilone)注射劑與IXEMPRA稀釋液共同包裝。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制
Ixabepilone是epothilone B的半合成類似物。Ixabepilone直接與微小管(microtubules)上的β-微管蛋白(β-tubulin)亞單位結合，進而抑制微小管動力學。Ixabepilone抑制αβ-II與αβ-III微小管的動態不穩定性。Ixabepilone對多種腫瘤抗藥性機制具有低體外敏受性，包括藥物排出的輸送體(efflux transporters)，例如MRP-1與P-醣蛋白(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。

12.2 藥效學
在癌症患者，Ixabepilone對於微小管束形成的周邊血液單核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物具有抗腫瘤活性，包括過度表現P-gp、MRP-1及βIII微管素同分異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有抗藥性的移植物有活性。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。

12.3 藥動學
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用於癌症患者在15–57 mg/m²的劑量範圍內呈現線性藥動學。
分布
40 mg/m² Ixabepilone的穩定狀態平均分布體積超過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。
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。
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。
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。
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。

12.4 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QTc間期。

13 非臨床毒理學

13.1 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，當大鼠在緊縮期及到懷孕第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流產明顯增加，以及黃體數目減少，在為期6個月的大鼠研究與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。

13.2 動物毒理學
過量
對大鼠投予Ixabepilone 6-180 mg/m² (平均AUC值≥ 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。

14 臨床研究

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，說明如下：
- 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)、基線體能狀態(Karnofsky 70-100%)，以及先前接受輔助性或新輔助性化學治療(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。

表5：基線疾病特徵與先前接受的治療

	IXEMPRA合併 capecitabine n=375	Capecitabine n=377
患部		
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%)
2	152 (41%)	138 (37%)
≥3	17 (5%)	22 (6%)
Anthracycline抗藥性[b]	164 (44%)	165 (44%)
Taxane抗藥性[c]		
輔助性治療	40 (11%)	44 (12%)
轉移性乳癌治療	327 (87%)	319 (85%)

[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。

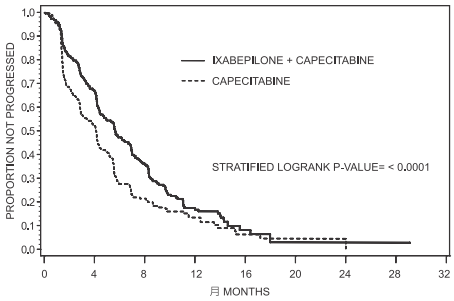
合併治療組的患者接受的中位數治療週期是5個週期，capecitabine單一治療組的患者接受的中位數治療週期是4個週期。
研究的主要療效指標是疾病無惡化存活期(PFS)，其定義是從隨機分組到由獨立的放射線檢查結果審查(IRR)判定疾病有放射線檢查上的惡化、可測量皮膚病灶的臨床惡化、或因任何原因死亡的時間。其他療效指標包括依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST)的客觀腫瘤反應、達到反應時間、反應期、總存活率。
與capecitabine相比，IXEMPRA合併 capecitabine在統計上能顯著改善PFS。研究結果列於表6與圖1。

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

療效分析	IXEMPRA合併 Capecitabine n=375	Capecitabine n=377
PFS		
事件數[a]	242	256
中位數	5.7個月	4.1個月
(95% CI)	(4.8 - 6.7)	(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)

[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/腎的內臟轉移、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]

15 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/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.

16 包裝/儲存與處理

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

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。
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。

17 患者用藥諮詢資訊

17.1 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)]*。

17.2 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(5.2)]*。

17.3 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(5.4)]*。

17. 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(5.5)和用於特殊族群(8.1, 8.3)]*。

17. 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(5.6)]*。

2016年11月修訂版
製造廠：Baxter Oncology GmbH
廠　址：Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfallen Germany
包裝廠：Bristol-Myers Squibb S.r.l.
廠　址：Via del Murillo Km 2,800
04013 Sermoneta, Latina, Italy
藥　商：台灣艾威群股份有限公司
地　址：台北市大安區信義路3段14號15樓
電　話：(02) 2700-5908