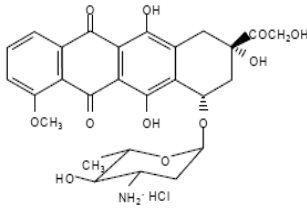


益彼欣注射液

Epicin Injection

【說明】

Epirubicin Hydrochloride 的化學名稱為(8S,10S)-10-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-arabino-hexopyranosyloxy)-S-glycolloyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxyl-1-methoxynaphthacene-5,12-dione hydrochloride.化學結構式為：



【成分】

每毫升含有 Epirubicin hydrochloride 2.0 mg。

【外觀】

澄清橘紅色液體。

【劑型】

注射劑。

【賦形劑】

氯化鈉及注射用水。

【藥理學】(依文獻記載)

Epirubicin 的作用機轉尚未完全明瞭，可能與其結合 DNA 的能力有關。

細胞培養的實驗證實，會穿透細胞進入細胞核，抑制核酸合成及有絲分裂。

Epirubicin 已被證實對下列的實驗腫瘤具有活性：L 1210 腹水及 P388 白血病、肉瘤 SA180 (固體型及腹水型)、黑色素瘤 B16、乳癌、利惠式肺癌 (Lewis lung carcinoma)、大腸癌 38。

基本上，Epirubicin 特有的毒性作用與其影響正常組織的增生有關。因此，骨髓、胃腸道、淋巴器官、性腺是主要受損害的正常組織。由動物實驗亦觀察到投與 Epirubicin 造成肝臟及腎臟的病變及功能退化。

就像其他抗癌藥與免疫抑制劑一樣，在實驗的狀態下，Epirubicin 在實驗動物具突變性及致癌性。(請見「【注意事項】-孕婦之使用」欄)。

在動物的毒性試驗證實，以重量來計 (毫克/毫克) Epirubicin 比 Doxorubicin 有較好的治療指數 (Therapeutic index) 及較少的全身性及心臟毒性。

【臨床藥理學】(依文獻記載)

在具正常肝腎功能的病人，靜脈注射本藥 75-90mg/ml 的測量，血清濃度呈現三相式衰退，初期很快，末期很慢，平均半衰期約 40 小時。主要代謝物 13-OH 衍生物的血清濃度維持略低，且幾乎與未改變的原型藥物成正比。

Epirubicin 主要經由肝臟排泄，高血清清除值 (0.9L/min) 顯示，Epirubicin 分布廣泛是造成排泄緩慢的原因。

投藥後 48 小時，約有 11% 由尿液排除。無論如何，就如同 Doxorubicin，主要的排除管道為膽汁，肝臟功能損傷會延緩血

液清除率。就像 Doxorubicin 一般，Epirubicin 被認為不會通過血腦障壁。膀胱內投與 Epirubicin，全身性吸收少。

Epirubicin 治療乳癌的劑量與作用與毒性間有關聯性，對淋巴癌作用則較小，此一關聯性的斜率相當陡峭，因此 Epirubicin 的劑量若大於 90mg/m²，具有較佳之效果。最新的試驗數據顯示，劑量的增加會加速身體對藥品作用的反應速率 (在高劑量範圍)。

在動物實驗顯示，Epirubicin 具免疫抑制作用，雖然目前並無臨床數據可證實 Epirubicin 在人體免疫抑制作用，但是仍可預期其會如同 Doxorubicin 一般，具有此一作用。

【適應症】

乳腺癌、惡性淋巴瘤、軟組織肉瘤、胃癌、肺癌、卵巢瘤。

【禁忌症】(依文獻記載)

本品不應使用於曾接受抗癌藥物治療及放射性治療而引起骨髓抑制的病人。現有或曾有心臟功能不全病史者，一般亦為本品投與之禁忌。投與 Mitozantrone、Mitomycin C 或 Anthracycline 類化合物，如：Doxorubicin、Daunorubicin，達最高累積劑量的病人。

【警語】(依文獻記載)

Epirubicin 注射液必須小心處理。若接觸到皮膚或黏膜，應立刻以肥皂及清水或重碳酸鈉 (Sodium bicarbonate) 溶液清洗可能碰觸之區域。

Epirubicin 必須在對細胞毒性劑治療有經驗的專家監督指導之下使用，投藥的速率與靜脈的大小及劑量有關，重要的是，投藥時間不得少於 3 至 4 分鐘。若有靜脈沿線局部紅斑及面部潮紅現象，即顯示投藥速度太快，灼燒感或刺痛感代表藥物已滲出至靜脈四周，應立即終止注射，並另選一條靜脈重新開始注射。

若投藥時滲漏到血管外，可能會發生嚴重的局部組織壞死。Epirubicin 不得以肌肉或皮下投與途徑治療給藥。

Epirubicin 並無對抗微生物的作用。

血液學的考量

應經常性的執行血液監測，以觀察出可能的發生嚴重骨髓抑制。在建議劑量的療程中會發生短暫的白血球減少現象，在投藥後 10-14 天會達到最低值，但通常在投藥後第 21 天，血液會恢復正常數值。

Anthracycline 引起之心臟毒性作用

在接受 Epirubicin 治療的病人應該監測 Anthracycline 引起心臟毒性作用。如同其他對 Anthracycline 類化合物的描述一般，在治療期間應小心監測心臟功能，以使發生心臟衰竭的危險降至最低。Anthracycline 引起之心肌病變與持續性的 QRS 電位下降、心收縮間隔 (PEP/LVET) 延長超過正常範圍及下降心輸出量有關。心臟衰竭會突然發生，及早確認可增加治療可能的效益，有報告指出，心臟衰竭發生於在停藥後數週至數月，在併用或曾接受縱膈-心包區域 (Mediastinal-pericardial area) 放射性療法、高血壓性心肌病變、及接受其他具潛在性心臟毒性藥物，如高劑量的 Cyclophosphamide 及 5-Fluorouracil，會提高病人發生心臟衰竭的危險性，因此需要降低這類病人的總累積劑量。Epirubicin 的總 (累積) 劑量與藥物引起的充血性心臟衰竭 (心肌病變) 的發生確實有關。限制 Epirubicin 的總劑量在 1000 mg/m²，可降低具充分危險因素的病人，藥物引起的心肌病變之可能性。在細胞的層次，Epirubicin 表現出與 Doxorubicin 相同的心臟毒性作用。建議於治療前給予心電圖 (ECG) 檢查。心電圖的改變，包括 T 波變平或反轉，S-T 波降低，或心律不整的發生，通常是暫時且可逆的，無須停止治療。建議亦得藉由其他技術監測心臟功能，如：心臟超音波，或以放射線血管攝影術測量心輸出量。

肝臟毒性

肝臟功能不良會增加 Epirubicin 的毒性。肝膽系統為 Epirubicin 主要排除管道，因此肝臟功能不良病人應降低使用劑量。(見【用法用量】)

腎臟毒性

中度腎臟損傷並不需要降低劑量，因為 Epirubicin 以此途徑排除的量有限。

其它

Epirubicin 可能會增加放射療法所引起之毒性作用，如皮膚反應及黏膜炎。就像其他細胞毒性藥一般，使用 Epirubicin 產生的癌細胞快速分解，可能導致高尿酸。臨床醫師應監測病人血液中尿酸的濃度，並準備採取支持性治療或給予藥理學上的調整，以因應所需，控制此一問題。

【注意事項】(依文獻記載)

在使用 Epirubicin 治療之初，必須密切的觀察病人，並以密集的實驗室試驗監測，每次使用 Epirubicin 療法之前，應檢測病人的血球數目，肝腎功能。

孕婦之使用 (懷孕用藥分級 D)

目前對 Epirubicin 使用於懷孕婦女並無特別的資料。無論如何，在動物實驗顯示，其具有胚胎及胎兒毒性，因此不應使用於懷孕或有可能懷孕的病人。雖然沒有以 Epirubicin 的實驗結果，但 Epirubicin 被預期會像 Doxorubicin 一般，在投藥期間引起不孕。終止治療數月後，預期可恢復排卵及月經，通常伴隨正常生育力的恢復。雖然生育力可能在停止治療超過五年後恢復，但在男性病人所造成的精子減少或不足現象，仍可能是永久性的。

哺乳婦女之使用

目前尚不知 Epirubicin 是否會由乳汁排出，或是否對新生兒有害。因此，除非衡量治療效益大於任何潛在危險，否則不推薦使用於哺乳的母親。

【不良反應】(依文獻記載)

與劑量範圍有關的毒性作用為骨髓抑制及心臟毒性作用 (詳見【注意事項】欄) 觀察到的不良作用為：

較常見的反應 (>5%)

血液方面：骨髓抑制、白血球減少、血小板減少、輕微貧血、二度感染。
心臟血管方面：短暫的心電圖改變，包括：低 QRS 電位、心跳加速、心律不整、T 波變平、ST 段下降及 T 波反轉。
胃腸道方面：噁心、嘔吐、腹瀉、黏膜炎。黏膜炎可能會出現於開始治療後的第 5 到 10 天，通常為伴有痛楚的糜爛性口腔炎，舌頭邊緣及舌下黏膜為潰爛的主要部位。
皮膚方面：脫髮，通常是可以恢復的，大約會發生在 60-90% 的病例中。
一般性：脫水現象。

較少見的反應 (<5%)

血液方面：嚴重的血小板減少、貧血、嚴重的骨髓抑制、血液再生不良貧血、出血。
心臟血管方面：心肌病變、鬱血性心臟衰竭、心臟肥大、心肌束分枝傳導阻斷。
胃腸道方面：食道炎。
皮膚方面：局部疼痛、皮膚壞死、蜂窩組織炎、起泡、靜脈炎、暫時性的蕁麻疹、靜脈硬化。
一般性：發冷及發燒、缺乏食慾、過敏。
中樞神經系統方面：衰弱、頭昏眼花、混亂、抑鬱、感覺異常。以膀胱內投藥，本藥吸收少，鮮少有全身性副作用。較常見者為化學性膀胱炎，有時亦會觀察到出血現象，此時需要降低這些病人的使用劑量 (40%)。

【嚴重的致死副作用】(依文獻記載)

骨髓抑制作用

伴隨著 Epirubicin 有效的治療，幾乎 100% 病人都有此一副作用，主要的副作用為白血球減少，血小板減少及貧血則較少見。骨髓抑制作用較常發生在已接受密集的放射性治療，癌細胞已侵入骨髓，肝功能不良 (未給予合適的劑量調整者) 病人。(見【用法用量】欄)。

其它血液學上的作用

有報告指出，在併用 Epirubicin 及其他 DNA 傷害性抗腫瘤藥物做為輔助劑或進一步疾病治療的病人，無論是否有白血病發生前兆，曾發生續發性骨髓性白血病，這些病徵可能具有短暫 (1-3 年) 的潛伏期。

黏膜炎

為常見且疼痛的副作用，最常發生在治療後 5 至 10 天。口腔及咽喉的灼燒感是典型的開始徵兆，黏膜炎亦可能發生在陰道、直腸及食道，其可能逐漸發展成潰瘍，並引發續發性感染的危險。黏膜炎副作用通常於 10 天後逐漸緩和。

心臟毒性作用

經此治療方式所引起的心臟不正常作用可分為二種：

- (1) 心電圖改變
- (2) 鬱血性心臟衰竭

接受 Epirubicin 治療的病人大約有 10% 會產生心電圖改變。這種改變是可逆的，且未顯示與後續發生的鬱血性心臟衰竭相關聯。經由下列的監測結果，可確認出 Anthracycline 引發心肌病變的早期症狀：T 波逐漸變平或反轉 (主要是左心前指標)。低 QRS 電位、心收縮間隔延長、心輸出量降低 (心臟超音波或心輸出腔室掃描)、或以組織檢驗法觀察到電子顯微鏡下的特徵改變，早期診斷及治療可控制心臟衰竭的發生。Epirubicin 引起的心肌病變可能是致命的 (見【警語】欄)。

【用法用量】本藥限由醫師使用(依文獻記載)

Epirubicin 僅得以靜脈注射或膀胱內給藥方式投與，不得以肌肉、皮下或口服投與途徑投藥。
小心以靜脈投與可降低血液外滲透的機會，亦會降低局部副作用，如蕁麻疹或紅斑性痕線。(見【警語】欄)
注意：在病人的有生之年，建議累積劑量應限制於每平方公尺體表面積投與 1000mg Epirubicin。
成人建議使用劑量及療程，如下列所述，以 21 天的間隔靜脈注射投與，標準劑量為每平方公尺投藥 75-90mg。可由藥物劑量反應曲線預估 Epirubicin 引起主要血液毒性作用的劑量，醫師應依病人血液狀態來決定使用的劑量。
由於年老、已接受其他療法、癌細胞侵入骨髓，造成骨髓功能不良的病人應給予較低的劑量。

膀胱內給藥

治療膀胱乳突狀過渡癌細胞，建議給予輸注 50mg 八週之治療方式。在產生局部毒性 (化學性膀胱炎) 的病人，建議降低劑量至 30mg，對於治療身體上的癌組織，乃依據各個病人對本品的耐受性，劑量可增加至 80mg。為預防切除尿道的表淺腫瘤的再發，投與 50mg 四星期後，建議並接受給予 11 個月輸注以相同的劑量。
肝臟功能的損傷可能會增加臨床上的毒性反應，若肝功能不良必須依照下表內容降低 Epirubicin 劑量。

血清膽紅素濃度	建議劑量
20-50mmol/L	正常劑量之 1/2
超過 50mmol/L	正常劑量之 1/4

若發生血液性毒性需要降低劑量，延緩或中止 Epirubicin 治療，若併用其他抗腫瘤藥物，應降低 Epirubicin 的劑量。
溶液配製 (見【警語】欄)

藥劑學上之注意事項

下列的保護性建議是針對此成份與生俱來的毒性：
● 配製本藥的人員應接受良好的訓練

【地址】 台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓
【電話】 0800086288

- 配製本藥的人員應將懷孕者排除
- 配製本藥應穿戴防護性衣物：護目鏡、長袍、拋棄式手套及面具。
- 應在指定的區域調配（最好在無菌層流操作區），工作區域的表面應鋪上以拋棄式，背面塗佈以塑膠材質之吸收性紙。
- 所有用於調劑、投藥或清潔的用具，包括手套，皆應置於高危險廢棄物垃圾袋，並以高溫焚化。

溢出或滲出物應以稀釋的次氯酸鈉溶液（1%可利用的氯）處理，最好先浸泡再以清水清洗。

所有清洗後之物品皆應以上述拋棄方式處理。

意外接觸到眼睛或皮膚應立即處理，以大量清水清洗眼睛為適當之方法，而水或水及肥皂、或小蘇打水可用於清洗皮膚，並應尋求醫療上的處理。本品不含防腐劑，故應於調配後立即或儘速使用，以降低微生物感染的危險。

本品溶液應避免暴露於陽光下，未用完之溶液應丟棄。

Epirubicin 注射劑應儲存於 2-8°C（冷藏而非冷凍）。

應避免本藥長時間接觸任何鹼性溶液，以防止本藥的水解。

靜脈注射

建議將本藥以緩慢的速度將 Epirubicin 注入流動順暢的靜脈輸注往氯化鈉注射液，或 5% 葡萄糖注射液之輸注管內。應以蝴蝶針連接輸注管插入大的靜脈內。輸注速度依據靜脈的大小及劑量而定。無論如何，投藥不得少於 3-4 分鐘。沿著靜脈局部紅斑及面部潮紅顯示投藥速度太快，灼燒感或刺痛感代表藥物已滲出至靜脈四周，應立即終止輸注，並另選另一條靜脈重新開始。（見【警語】欄）

膀胱內給藥

將 Epirubicin 以導管灌注入膀胱內，應置留一小時，一小時後應指導病人將藥排出。在灌注本藥時，應讓病人轉動屁股，以確保藥物溶液可充份的接觸到膀胱黏膜。

與其他藥物及治療方式的交互作用（見【警語】欄）

Propranolol：併用 Epirubicin 及 Propranolol 可能會造成心臟毒性作用的加成。

併用縱膈放射性療法與 Epirubicin，可能會增加 Epirubicin 的心臟毒性作用。

相容性

Epirubicin 與下列輸注溶液相容：

- 0.9% 氯化鈉
- 5% 葡萄糖
- 0.9% 氯化鈉及 5% 葡萄糖

Epirubicin 可與其他抗腫瘤藥物併用，但不建議將其混合於相同容器中。

Heparin：就像與其他不相容藥品一般，Epirubicin 不可與 Heparin 混合，直到獲得特別藥物相容性數據為止，不建議將 Epirubicin 與其他藥物混合。

【過量】（依文獻記載）

投與非常高劑量的 Epirubicin，預期在 24 小時內就可以產生急性心臟病變，在 10-14 天內可能產生骨髓抑制。

在此期間應給予病人支持性治療及採取必要措施，如阻礙恢復護理。遲發性心臟衰竭可能發生在超過劑量後六個月。應小心觀察病人，若發現心臟衰竭的跡象，以慣用的治療方式處理。

【包裝】 Epicin 10mg/5mL 棕色玻璃小瓶
Epicin 20mg/10mL 棕色玻璃小瓶
Epicin 50mg/25mL 棕色玻璃小瓶

【儲存】 於攝氏 2°C~8°C 冷藏且避光儲存。

【有效期限】 請見藥品外包裝及瓶身標示。

【製造廠】 台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

【廠址】 桃園縣中壢市中華路一段 838 號

【藥商】 台灣東洋藥品工業股份有限公司