

## Vesanoid Soft Gelatin Capsules 10mg

### 凡善能軟膠囊 10 公絲

#### 分化誘導劑

#### 成分

**主成分：**全反式維生素 A 酸 (Tretinoin)。 (All-trans retinoic acid)(Tretinoin)

**劑型：**10 毫克膠囊。

**賦形劑：**膠囊內容物：黃色蜂蠟、氫化大豆油、部分氫化大豆油、大豆油。膠囊外殼：明膠、甘油、karion (山梨醇、甘露醇、澱粉)、二氧化鈦、黃色氧化鐵、紅色氧化鐵。

#### 性質及作用

全反式維生素 A 酸是維他命 A 醇的天然代謝產物，屬於視黃醇(retinoid)類，有天然及合成之分。體外試驗顯示全反式維生素 A 酸可誘導包括人類骨髓白血病細胞系之不正常造血細胞系分化並抑制其增生。本藥對急性前髓性白血病 (APL) 的作用機制尚不清楚，可能是因為全反式維生素 A 酸與維生素 A 酸核受器 (RAR) 的結合受到 PML 蛋白質與受器融合的作用而產生變化。

#### 藥物動力學

全反式維生素 A 酸是維生素 A 的內源性代謝產物，通常存在於血漿中。口服吸收良好，健康自願者口服 3 小時後達到最高血中濃度，但個體間差異及個體內差異相當大。全反式維生素 A 酸與血漿蛋白呈高度結合，在達到最高濃度後，以平均 0.7 小時的排泄半衰期下降。單次投藥 40 毫克後 7-12 小時血中濃度回復正常，多次投藥後不會蓄積，也不會存留於體內組織中。

其主要排泄途徑(60%)為由氧化及尿甘酸化(glucuronidation)形成之腎臟排除代謝物。全反式維生素 A 酸經異構化形成 13-順式維生素 A 酸，經氧化形成 4-氧-代謝物。這些代謝產物的半衰期比全反式維生素 A 酸更長，因此可能會有一些蓄積現象。

連續投藥會使血中濃度顯著降低，這可能是因為誘導細胞色素 P-450 酵素導致口服藥物廓清率上升及生體可用率下降。

目前尚無全反式維生素 A 酸(ATRA)與 daunorubicin 交互作用的資料。

### 特殊情況的藥物動力學

目前尚未有關於腎或肝功能障礙病患是否需要調整劑量的研究，但為了謹慎起見將劑量降低至 25mg/m<sup>2</sup>/day (見用法用量欄)。

## 適應症

急性前髓性白血病

說明：

Vesanoid 用來誘導 APL (急性前髓球性白血病,在 FAB 分類上屬 AML-M3 級) 之緩解; All-trans retinoic acid 可用以治療以前未接受過治療、無法進行標準化學治療 (daunomycin, cytosine arabinoside, 或其同類治療)、或做過標準化學治療又復發的急性前髓球性白血病患者。待病情緩解後應做全劑量化學強化治療。有報導指出持續服用的患者會對 all-trans retinoic acid 失去反應,到復發的中間期約為 2 到 4 個月。

## 用法用量

每日總劑量為 45 mg/m<sup>2</sup> 體表面積,急性前髓性白血病患者應將總劑量均分二次口服,每位成人約需服 8 顆膠囊。兒童患者的建議劑量亦為 45 mg/m<sup>2</sup> 除非有嚴重的毒性反應,若兒童出現頑固性頭痛應考慮減少劑量。

治療應持續 30-90 天直到完全緩解。

目前並無腎及/或肝功能不全的完整資料,謹慎起見建議將劑量降低至 25 mg/m<sup>2</sup>。

病情完全緩解之後應立即開始進行加強化療包括 anthracycline 及 cytosine arabinoside, 例如 3 個療程,每次間隔 5-6 週。

如果單獨使用全反式維生素 A 酸出現緩解,則與化療合併使用時不需調整全反式維生素 A 酸的劑量。

食物對於全反式維生素 A 酸生體可用率的影響尚不清楚,但已知食物可增加視黃醇類的生體可用率,因此建議用餐時或餐後立即服用全反式維生素 A 酸。

## 禁忌症

凡善能禁止使用於對全反式維生素 A 酸或任何成分過敏的病患。

全反式維生素 A 酸具致畸胎性，因此禁用於懷孕或授乳婦女（見懷孕及授乳婦女欄）。

全反式維生素 A 酸不得與維他命 A 一起使用（見交互作用欄）。

## 注意事項

臨床試驗經常出現白血球增多症（75%），有時會伴隨出現「維生素 A 酸症候群（RAS）」。許多以全反式維生素 A 酸治療的急性前髓性白血病患者都會出現維生素 A 酸症候群（有些臨床試驗高達 25%）。

維生素 A 酸症候群(RAS)的症狀包括發燒、呼吸困難、急性呼吸窘迫、肺浸潤、低血壓、胸膜及心包囊積液、水腫、體重增加、肝、腎及多重器官衰竭。

維生素 A 酸症候群(RAS)常導致白血球增多症並可能致命。

僅接受全反式維生素 A 酸治療時出現白血球增多症的病患，可以根據白血球總數（WBC）使用全反式維生素 A 酸加上全劑量的 anthracycline 化學治療以預防維生素 A 酸症候群。目前的治療建議如下：

診斷時或任何時候白血球  $> 5 \times 10^9/l$  的病患立即以全反式維生素 A 酸及化學療法合併治療。

全反式維生素 A 酸療程第 0 天時白血球  $< 5 \times 10^9/l$  及白血球呈現下列變化的病患，以全反式維生素 A 酸加上全劑量化學療法治療：

治療第 1-6 天，白血球數目  $\geq 6 \times 10^9/l$ ，及/或

治療第 7-10 天，白血球數目  $\geq 10 \times 10^9/l$ ，及/或

治療第 11-28 天，白血球數目  $\geq 15 \times 10^9/l$

出現維生素 A 酸症候群的早期臨床症狀以 dexamethasone 治療（每 12 小時 10 毫克最多 3 天或直到症狀解除）。

出現中度及嚴重維生素 A 酸症候群應考慮暫時中斷全反式維生素 A 酸治療。

治療的頭一個月可能在任何器官系統出現（靜脈及動脈性）血栓症（見副作用欄），因此凡善能與抗纖維溶解劑例如 tranexamic acid, aminocaproic acid 或 aprotinin 併用時應特別小心（見交互作用欄）。

全反式維生素 A 酸會引起顱內高血壓/假性腦瘤，同時使用其他已知會造成顱內高血壓/假性腦瘤的藥物例如四環素可能增加其風險（見交互作用欄）。

全反式維生素 A 酸只能在有治療血液/腫瘤疾病經驗的醫師嚴格監督下使用於急性前髓性白血病的病患。

Tretinoin 治療期間也應給予適合急性前髓性白血病病患的支持療法，例如預防出血及立即治療感染，並經常監測病患的血液學檢查、凝血功能、肝功能指數、三酸甘油酯及膽固醇濃度。

全反式維生素 A 酸治療可能會影響駕車或操作機械的能力。尤其是出現暈眩或嚴重頭痛的全反式維生素 A 酸治療患者。

全反式維生素 A 酸治療期間不適合採用低劑量黃體素製劑 (“minipill”) 的避孕方式。

## 懷孕及授乳婦女

下列所有事項均應與疾病嚴重性及治療急迫性一併考慮。

**懷孕：**全反式維生素 A 酸具有致畸胎性，除非在嚴重疾病需要緊急治療而使用全反式維生素 A 酸的好處超過畸胎的風險時，不得使用於懷孕婦女及停止用藥的一個月內可能懷孕的婦女。服用全反式維生素 A 酸時懷孕胎兒畸形的風險極高，不論使用的劑量多寡甚至短時間服用都會導致畸胎。育齡婦女只有在符合下列所有條件時才可以使用全反式維生素 A 酸：

醫師告知在全反式維生素 A 酸治療期間與治療後一個月內懷孕的風險。

願意遵守強制性避孕措施，所有接受全反式維生素 A 酸治療的孕齡婦女都一定要在治療期間與治療後一個月內採取有效的避孕措施。

治療期間每個月均應進行驗孕測試。

即使遵守上述規定仍在全反式維生素 A 酸治療期間或治療後一個月內懷孕會有非常高的嚴重畸胎風險，尤其在懷孕第一期服用全反式維生素 A 酸的病患。

**授乳：**開始服用全反式維生素 A 酸時應停止授乳。

## 不良反應

服用全反式維生素 A 酸每日建議劑量的病患最常出現的不良反應與維生素 A 過多症候群的症狀相同，此為全反式維生素 A 酸與其他視黃醇類相同之處。

**皮膚：**乾燥、發紅起疹、搔癢、流汗、脫毛、生殖器潰瘍及史維特症候群(Sweet's syndrome) 並不常見，很少有紅斑性結節的報告。

**黏膜：**唇炎、口鼻結膜及其他黏膜乾燥，也許伴隨有發炎症狀。

**中樞神經系統：**頭痛、顱內高血壓/假性腦瘤（多發生於兒童）、發燒、顫抖、暈眩、意識模糊、焦慮、情緒低落、感覺異常、失眠、抑鬱。

**感覺神經系統：**視力及聽力異常。

**肌肉骨骼系統：**骨骼疼痛、胸痛，肌炎較不常見。

**消化系統：**噁心、嘔吐、腹痛、便秘、下痢、食慾減退、胰臟炎。

**代謝及肝腎異常：**血中三酸甘油酯、膽固醇、血清轉胺酶（ALAT, ASAT）、肌酸酐上升，也曾有高血鈣之報告。

**呼吸系統：**呼吸困難、呼吸急促、胸膜積液、氣喘類症候群。

**心血管系統：**心律不整、臉紅、水腫，不同部位的（靜脈及動脈性）血栓症（例如腦血管栓塞、心肌梗塞、腎梗塞）並不常見（見注意事項欄）。

**血液學：**血小板增多症罕見，出現高組織胺血症症狀或沒有症狀的嗜鹼性球增多症也很少，大多發生在罕見的嗜鹼性球性急性前髓性白血病患者。

**其他：**血管炎並不常見，主要發生在皮膚。

要中斷或持續治療應根據治療之效益與副作用的嚴重性來權衡評估。

**急性前髓性白血病患者的維生素 A 酸症候群：**這種致命性症候群的症狀表現及其預防治療如上所述（見注意事項欄）。

**致畸胎性：**見懷孕及授乳婦女。

Tretinoin 使用於兒童的安全性資料很少，有些報告指出 tretinoin 用於兒童的毒性增加尤其會增加假性腦瘤的風險。

## 交互作用

由於全反式維生素 A 酸是經由肝臟的 P450 系統代謝，因此同時使用此酵素系統之誘導劑或抑制劑可能會改變全反式維生素 A 酸的藥物動力學。通常誘導肝臟 P450 酵素的藥物包括 rifampicin, glucocorticoids, phenobarbital 及 pentobarbital。抑制肝臟 P450 酵素的藥物則包括 ketoconazole, cimetidine, erythromycin, verapamil, diltiazem 及 cyclosporine，但是目前並無資料顯示併用這些藥物會增加或降低全反式維生素 A 酸的療效或毒性。全反式維生素 A 酸與 daunorubicin 及 AraC 之間沒有資料顯示有可能的交互作用。

**抗纖維溶解劑例如 tranexamic acid, aminocaproic acid 及 aprotinin：**同時接受全反式維生素 A 酸及抗纖維溶解劑治療的病患曾出現罕見的致死性栓塞性併發症，因此全反式維生素 A 酸與這類藥物併用時應特別小心（見注意事項欄）。

引起顱內高血壓/假性腦瘤的藥物例如四環素：全反式維生素 A 酸可能會造成顱內高血壓/假性腦瘤，因此併用全反式維生素 A 酸與也會引起顱內高血壓/假性腦瘤的藥物可能會提高發生的風險 (見注意事項欄)。

**禁忌用藥 (見禁忌症欄)**

**維他命 A**：全反式維生素 A 酸與其他視黃醇(retinoid)類藥物一樣不得與維他命 A 一起使用，否則會使維他命 A 過多症的症狀更加嚴重。

## 藥物過量

到目前為止還沒有全反式維生素 A 酸急性過量的病例出現，然而如果意外使用過量可能會出現可逆的維他命 A 過多症狀 (頭痛、噁心、嘔吐)。治療急性前髓性白血病的建議劑量為實質腫瘤病患可容忍劑量的 1/4 且低於兒童的最高容忍量。

過量無特殊治療；但是病患必須在血液科專用室治療。

## 儲存

保持藥瓶密封；避免膠囊光照；存放於 30°C 以下。

超過外包裝盒上的有效期限 (EXP) 後不得使用。

請勿置於小孩可拿取之處

## 包裝

2-1000 顆膠囊瓶裝

本藥須由醫師處方使用  
衛署藥輸字第 022357 號  
2004 年 2 月

08.04-VES-3A01

製造廠：Manufactured by R.P. Scherer GmbH & Co. KG (Gammelsbacher Straße 2, D-69412 Eberbach, Germany) for F.Hoffmann-La Roche Ltd. (CH-4070 Basel, Switzerland)

藥商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓  
電 話：02-27153111