

Navelbine®
溫諾平靜脈注射劑
溫諾平軟膠囊

Vinorelbine
10, 50 mg/vial
20 mg/cap; 30 mg/cap

專業人員版 | 傅彥崑撰

常見適應症與藥物史 (藥物於 1994 年 FDA 允許上市)

- Vinorelbine 所衍生的長春花生物鹼
是從長春花 (*Catharanthus roseus*) 中提取的。在 20 世紀 60 年代被發現。Vinorelbine 作為特定的衍生物，後來在 1980 年代被開發用與優化抗癌特性並減少其他長春花生物鹼所見的某些副作用。Vinorelbine 主要的適應症在於轉移性 NSCLC 的新病人；然而當時得到 FDA 適應症時尚未有標靶治療，如今 NCCN 指引以將此類療法列為後線選擇，與 cisplatin 或 gemcitabine 並用。
- 另一方面，vinorelbine 並未被 FDA 核可使用於任何期別的乳癌，原因是現有實證的一二線療法已很多種，加上 vinorelbine 缺乏於乳癌上有成功結果的大型試驗。目前臨床上作為轉移性乳癌後線使用，或為 taxanes 類與 anthracyclines 類以外的替代療法。
- 口服 vinorelbine 軟膠囊目前在 TFDA 僅有單獨使用於 NSCLC 及轉移性乳癌的適應症。
- 亦用於復發性子宮頸癌、復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤、惡性胸膜間皮瘤、復發卵巢癌、復發唾液腺癌、難治性小細胞肺癌、晚期軟組織肉瘤。
- 安全性方面。神經毒性的發生率較 vincristine (30~40%) 為低且較為輕微，並以 autonomic neurotoxicity 為主。但受限於其血液毒性，若與其他化療藥並用時，常須因為 neutropenia 而需要調降後續劑量。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Untreated metastatic NSCLC [2]	Open-label RCT. 216 untreated pts with advanced NSCLC (J Clin Oncol. 1996 Oct;14(10):2774-84)	median OS: 30 weeks vs 22 weeks. * OS at 1-year: 25% vs 16%. ORR: 12% vs 3%. Granulocytopenia, grade 3-4: 54% vs 24%.	1. Vinorelbine 30 mg/m ² IVF QW 2. 5-FU 425 mg/m ² and LV 20 mg/m ² IVF, for 5 days every 4 weeks.
Untreated metastatic NSCLC in combination with cisplatin [3]	Open-label RCT. 432 untreated pts with stage IV or stage IIIb NSCLC with malignant pleural effusion or multiple lesions. (1:1) (SWOG 9308. J Clin Oncol. 1998 Jul;16(7):2459-65.)	median OS: 7.8 months vs 6.2 months. * median PFS: 4 months vs 2 months. * ORR: 19% vs 8%. * Granulocytopenia, grade 3-4: 81% vs 5. Anemia, grade 3-4: 24% vs 8%.	1. Vinorelbine 30 mg/m ² IVF QW + cisplatin 120 mg/m ² IVF D1 every 28 days-cycle. 2. Cisplatin 100 mg/m ² IVF D1 every 28 days-cycle.
	Open-label RCT. 612 untreated pts with stage III or IV NSCLC (1:1:1) (Semin Oncol. 1994 Oct;21 (5 Suppl 10):28-33)	median OS: 9.2 months vs 7.4 months vs 7.2 months. * ORR: 28% vs 19% vs 14%. *	1. Vinorelbine 30 mg/m ² IVF QW + cisplatin 120 mg/m ² D1 & D29 every 6W-cycle. 2. Vindesine 3 mg/m ² IVF for 6 weeks, then QOW with cisplatin 120 mg/m ² IVF on Days 1 and Day 29 every 6W-cycle.

			3. Vinorelbine 30 mg/m ² IVF QW every 6W-cycle.
Untreated metastatic NSCLC in combination with gemcitabine (Off-label) [4]	Open-label RCT. 316 untreated pts with stage III or IV NSCLC (1:1) (Lung Cancer 2005; 49:233- 240.)	median # of cycles: 4 ORR: 28% vs 20.8%. median PFS: 3.9 months vs 4.4 months. median OS: 11.5 months vs 8.6 months. * Neutropenia, grade 3-4: 23.4% vs 44.5 %	1. Vinorelbine 25 mg/m ² IVF with gemcitabine 1000 mg/m ² D1 & D8 Q3W. 2. Vinorelbine 30 mg/m ² IVF D1 & D8, with carboplatin AUC=5 D1 Q3W.
Palliative, metastatic breast cancer (Off-label) [5]	Single-arm study 40 pts previously received taxanes and anthracyclines. (Cancer 2001; 92:2267- 2272.)	ORR: 25% median time to failure: 6 months Grade 2-3 neuropathy: 12.5% , Grade 2-3 ileus: 17.5%.	1. Vinorelbine 25 mg/m ² IVF QW.
Early-stage and locally advanced HER2 (+) breast cancer (Off-label) [6]	46 chemotherapy-naïve patients with HER2 (+) stage (Curr Oncol 2014;21: e723-e727)	Median f/u: 60 months. 1 local recurrence with only 4 cycles of vinorelbine. Neutropenia, grade 3-4: 33%.	21-day cycles (trastuzumab 8 mg/kg, then 6 mg/kg IVF on day 1; vinorelbine 25–30 mg/m ² IVF on D1 & D8) or 28-day cycles (trastuzumab 4 mg/kg, then 2 mg/kg weekly; vinorelbine 25–30 mg/m ² IVF D1, D8, D15) for 6–8 cycles, followed by single-agent trastuzumab for 6 more months.

- 5-FU: fluorouracil; f/u: following-up period; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; LV: leucovorin; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; OS: overall survival PFS: progression-free survival; RCT: randomized controlled trial. “*” denotes statistically significant.

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中致吐風險 (口服/注射劑型，30~90%的病人會發生噁心或嘔吐)
- 抑制血球生長程度：嗜中性白血球減少 (90%，3/4 級：36%)、白血球減少 (92%，3/4 級：15%)、貧血 (83%，3/4 級：9%)、血小板低下 (4~5%，3/4 級：1%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：靜脈炎 (3~7%，3/4級：2~3%)。
2. 皮膚系統：落髮或毛髮脫落 (7~29%)、注射部位疼痛 (針劑，16~13%)。
3. 胃腸系統：噁心 (注射 34~44%，3/4級：1~2%；口服 75%，3/4級：7.3%)、嘔吐 (57%，3/4級：6.3%)、便秘 (19~35%，3/4級：1~3%)、腹瀉 (13~49%，3/4級：1~6%)、食道炎 (4%)。
4. 肝臟系統：肝功能指數上升 (54~67%，3/4級：3~6%)、膽紅素上升 (9~13%，3/4級：5~7%)。
5. 免疫系統：嗜中性白血球減少性感染 (嚴重: 3.5%)。
6. 肌肉骨骼系統：肌肉痛 (7%)、關節痛、下顎痛 (5%)。
7. 神經系統：無力 (35%)、周邊神經病變 (20~25%，3/4級：1~2%)、感覺異常 (11.1%)、反射減退，3/4級僅1%、失眠 (2.8%)、視覺障礙 (1.3%)。
8. 腎臟系統：排尿困難 (1.6%)、其他泌尿道症狀 (1.9%)。
9. 呼吸系統：呼吸困難 (3~7%，3/4級：2~3%)、胸痛 (5%)。
10. 其它：疲勞 (37%，3/4級：8.5%)、輸注反應 (針劑，28~38%)、體重下降 (25%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

➤ 腎功能調整

- 腎功能不全：無劑量調整建議；謹慎使用。

➤ 肝功能不全

- 膽紅素 2.1 至 3 mg/dL: 給予 50%藥劑量
- 膽紅素 > 3 mg/dL : 25%
- 乳癌肝轉移(佔肝臟 75%) : 50%

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 骨髓抑制

副作用	處理
■ 骨髓抑制：嚴重的骨髓抑制可能導致嚴重感染、感染性休克、住院和死亡。 ■ （單獨使用或與其他化療聯合使用）可能會出現中性粒細胞減少症、血小板減少症和貧血症；嗜中性粒細胞減少症是主要的劑量限制性毒性（經常發生 3 級或 4 級中性粒細胞減少症）。 ■ 嗜中性粒細胞減少症導致住院（發燒）和/或敗血症。中性粒細胞最低點出現在給藥後 7 至 10 天內，並在接下來的 7 至 14 天內恢復。	
ANC 1000~1499 cells/mm ³	● 50% dose
ANC < 1000 cells/mm ³	● 延後一週再次測量 ANC。若連續三週 ANC 皆 < 1000 cells/mm³ 建議停用。
Fever and/or sepsis while neutrophil count is < 1,500 cells/mm ³	● 當 ANC > 1,500: 75% 原始劑量 ● 當 ANC 1000-1500: 37.5% 原始劑量 ● 當 ANC < 1000: 不給藥，下週再次測量 ANC

口服劑量按照血液毒性調整：前三次的起始劑量為 60 mg/m²。即使 BSA > 2 m²，每週的總用藥量也不可超過 120 mg。

前三次用藥時	ANC >1000	ANC 500-1000, 一次	ANC 500-1000, 兩次	ANC < 500
第四次的建議劑量	80 mg/m ²		60 mg/m ²	
第四次用藥後	ANC >1000	ANC 500-1000, 一次	ANC 500-1000, 兩次	ANC < 500
下一次的建議劑量	80 mg/m ²		60 mg/m ²	

➤ 胃腸道毒性

副作用	處理
■ 胃腸道毒性：可能導致嚴重和致命的麻痺性腸梗塞、便秘、腸梗塞、壞死和穿孔。	■ 開始預防性腸道治療（包括攝入足夠的膳食纖維、補充水分和常規大便軟化劑），以盡量減少潛在的便秘、腸阻塞和/或麻痺性腸阻塞。

➤ Extravasation 外滲

副作用	處理
Vinorelbine 是一種血管起泡劑	在輸注前（和輸注期間）確保導管或針頭位置正確。避免外滲。外滲可能導致局部組織壞死和/或血栓性靜脈炎。

➤ 神經病變

副作用	處理
神經病變：接受 Vinorelbine 治療的病人可	神經毒性（周邊神經病變或自主神經病變導致便秘）≥ 2 級：停止使用 vinorelbine 治療。

能會出現感覺和運動神經病變。可能很嚴重。神經病的體徵/症狀包括感覺異常、感覺過敏、反射減退和肌肉無力。

➤ 肺毒性

副作用	處理
■ 肺部毒性：Vinorelbine 可能發生肺部毒性，包括嚴重急性支氣管痙攣、間質性肺炎和/或急性呼吸窘迫綜合徵（ARDS）；間質性肺炎和急性呼吸窘迫綜合徵（ARDS）導致死亡的情況時有發生。 ■ 間質性肺炎和 ARDS 的平均發病時間為 1 週（範圍：3 至 8 天）。	■ 若診斷出間質性肺炎 (IPD) 或急性呼吸窘迫症候群，應永久停止使用 vinorelbine。

- 肝毒性：單藥或與其他化療聯合用藥的病人可能會發生藥物引起的肝損傷（轉氨酶和膽紅素升高）。Vinorelbine 主要通過肝臟代謝；肝功能不全患者慎用。

T-bil 2.0~3.0 fold of ULN	50% 原始劑量
T-bil > 3.0 fold of ULN	25% 原始劑量

藥物交互作用

- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

- Vinorelbine 主要經肝臟代謝，部分由 CYP3A 代謝。

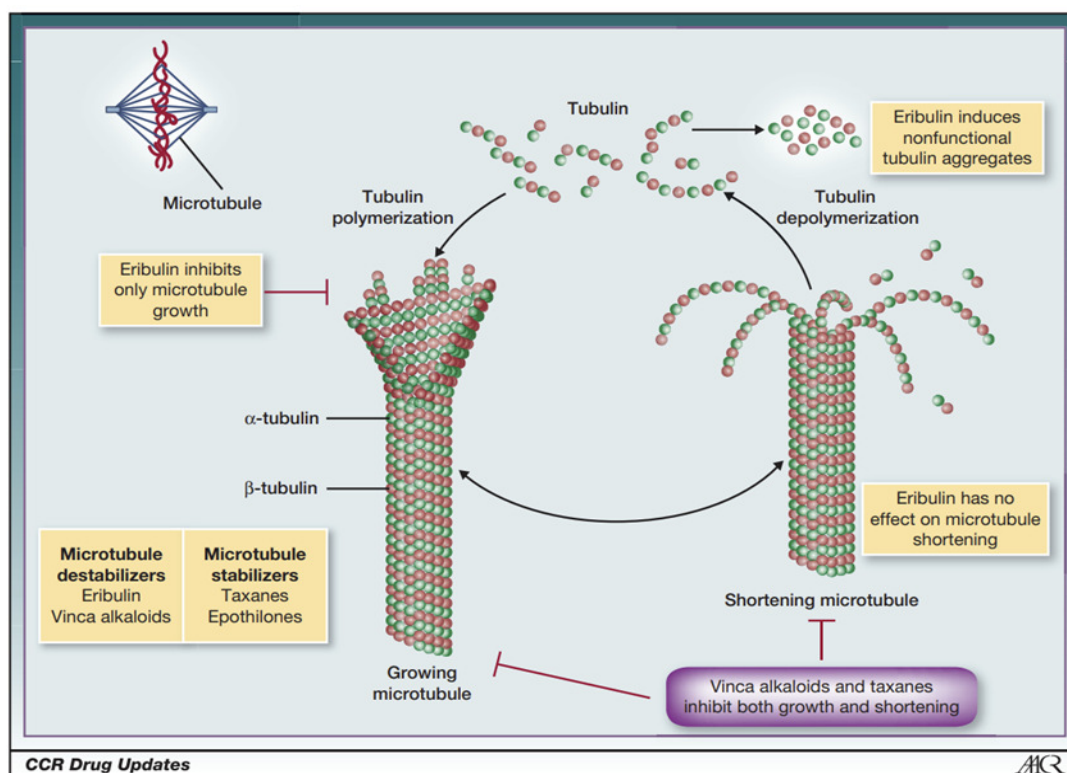
臨床監測項目

- CBC、血小板計數和 Hb；肝功能監測。
- 使用前評估懷孕狀態（在具有生殖潛力的女性中）。
- 監測是否出現新發生的肺部症狀（或與基礎值比）
- 監測神經病變（包括感覺異常、過敏、反射減弱和肌肉無力等新出現或惡化的症狀）。
- 監測便秘/腸阻塞的徵兆/症狀。
- 監測輸液部位是否外滲。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉^[7] [8]

- 跟其他的 vinca alkaloids 一樣，會與 microtubule 微管形成可逆的共價鍵。但不同的是 vinorelbine 會較選擇性地與 mitotic tubule 而非 axonal tubule 結合。這點與 vinblastine 類似，因此其神經毒性較少，而血液毒性較高。

#備註：PO to IV 轉換，口服劑量 60 mg/m² 和 80 mg/m² 分別與靜脈注射劑量 25 mg/m² 和 30 mg/m² 的 AUC (area under the curve)相當。[9]



References :

1. Product Information: NAVELBINE(R), vinorelbine intravenous injection, oral soft capsule. Pierre Fabre Pharmaceuticals Inc (per FDA), 2020.
2. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 1996;14(10):2843-2877.
3. Le Chevalier T, Pujol JL, Douillard JY, et al. A three-arm trial of vinorelbine (Navelbine) plus cisplatin, vindesine plus cisplatin, and single-agent vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer: an expanded analysis. Semin Oncol. 1994;21(5 Suppl 10):28-34.
4. Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M, et al. Randomized study of vinorelbine--gemcitabine versus vinorelbine-carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2005;49(2):233-240.
5. Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. Cancer. 2001;92(9):2267-2272.
6. Esfahani K, Ferrario C, Le P, Panasci L. The trastuzumab and vinorelbine combination: an alternative to taxane-based chemotherapy for early-stage and locally advanced her2-positive breast cancer. Curr Oncol. 2014;21(5):e723-e727.
7. Gregory RK, Smith IE. Vinorelbine-a clinical review. Br J Cancer. 2000; 82(12): 1907-1913.
8. Jain, S.; Vahdat, L.T. Eribulin mesylate. Clin Cancer Res. 2011, 17(21): 6615-6622.

9. Marty M, Fumoleau P, Adenis A, et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. Ann Oncol. 2001;12(11):1643-1649.

藥師小叮嚀

1. (口服溫諾平軟膠囊) 使用時需先打開外包裝，並沿黑線剪開內包裝，隨後移去塑膠包膜並將膠囊由鋁箔推出。此藥為軟膠囊劑型，必須整顆與水併服，並建議與食物共同進食。
2. (口服溫諾平軟膠囊) 可於室溫下置放 72 小時，未使用時需儲存於冷藏氣溫下 (2~8 度 C 間。保持原始包裝儲存。)
3. (口服溫諾平軟膠囊) 若病人不慎嚼食或咬破膠囊，請使用大量清水或用生理食鹽水漱口。
4. 如服藥期間有以下症狀出現，請於立即與您的醫師聯繫：
 - 感染徵象：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、各種疼痛
 - 過敏：蕁麻疹、臉或手紅腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難。
5. 若您於服藥期間有以下症狀出現，請於下次回診時告訴醫師：
 - 周邊神經感覺異常 (手腳麻木刺痛)
 - 噁心、頭痛、疲倦
6. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
7. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後 (3 個月) 應採取有效避孕措施並避免哺乳。
8. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 9 天後才可進行哺乳。
9. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
10. 為盡量減少潛在的便秘、腸阻塞和/或麻痺性腸阻塞，請攝入足夠的膳食纖維、補充水分和常規大便軟化劑。
11. 注射部位反應：注射部位疼痛、發紅和腫脹。
12. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
13. 臨床監測項目: 治療前和後進行全血球計數和血小板計數、肝功能監測。在可能懷孕的病人治療開始前確認懷孕狀況。監測是否出現新發生的肺部症狀 (或與基礎值化)；監測神經病變 (包括感覺異常、過敏、反射減弱和肌肉無力等新出現或惡化的症狀)；監測便秘/腸阻塞的徵兆/症狀。監測輸液部位是否外滲。