



喜蒙庇肌肉注射液

Hemabate® I.M. Injection

Carboprost tromethamine injection

衛署藥輸字第020215號

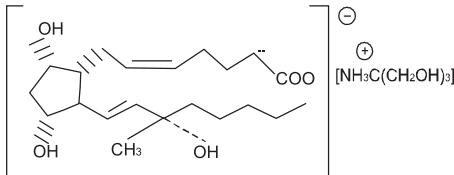
【性狀】

Hemabate注射液為天然prostaglandin F_{2α}之(15S)–15methyl衍生物之tromethamine鹽類溶於溶液中，適於肌肉注射用。

化學名及別名：Carboprost tromethamine為Hemabate主成分，有四個化學名如下：

1. (15S) – 15 – methyl prostaglandin F_{2α} tromethamine salt
2. 7 – (3α, 5α – dihydroxy – 2β – [(3S) – 3 – hydroxy – 3 – methyl – trans – 1 – octenyl] – 1α – cyclopentyl] – cis – 5 – heptenoic acid compound with 2 – amino – 2 – (hydroxymethyl) – 1, 3 – propanediol
3. (15S) – 9α, 11α, 15 – trihydroxy – 15 – methylprosta – cis – 5, trans – 13 – dienoic acid tromethamine salt
4. (15S) – 15 – methyl PGF 2α – THAM

結構式：



分子式是C₂₅H₄₇O₈N。Carboprost tromethamine分子量489.64，為白色或灰白色結晶粉末，通常於95°至105°C間熔解，依加熱速度而定。

室溫下carboprost tromethamine極易溶於水，水中溶解度大於75 mg/ml。

每毫升Hemabate含Carboprost tromethamine相當於250 mcg carboprost，83 mcg tromethamine，9 mg sodium chloride及加9.45 mg benzyl alcohol當防腐劑。必要時，可以加氯化鈉及(或)氯化鈣調整pH，溶液呈無菌狀態。

【臨床藥理學】

肌肉注射carboprost tromethamine刺激妊娠子宮收縮，類似足月妊娠終了分娩收縮，此種收縮是否由於carboprost直接作用於子宮肌尚無法確定，對多數病例而言均可排除子宮內妊娠產物。

產後，上述子宮肌收縮作用，可在胎盤形成部位發揮止血之功效。

Carboprost tromethamine亦刺激人類胃腸道平滑肌。引起嘔吐或下痢，或二者均有發生，當使用carboprost tromethamine於終止妊娠及產後使用時常見此副作用。實驗動物及人類使用carboprost tromethamine會使體溫昇高。在carboprost tromethamine的臨床劑量用於終止妊娠或用於產後，一些病人出現暫時體溫昇高。

實驗動物及人類使用大劑量carboprost tromethamine引起血壓昇高，可能因為本劑刺激血管平滑肌收縮；但使用終止妊娠劑量時此副作用未具有臨床意義。實驗動物及人類使用carboprost tromethamine會使體溫昇高。使用終止妊娠臨床劑量時若干病人確實出現體溫昇高現象。某些病人，carboprost tromethamine可能會引起暫時支氣管收縮的現象。

若干研究調查者由10位終止妊娠病人收集末梢血液檢體，以放射性免疫效價法測定血漿藥物濃度。病人每隔2小時肌肉注射250 mcg carboprost，第一次注射後半小時達到顛峰血中濃度(平均為2060 pg/ml)然後逐漸下降，第一次注射後2小時恰在第二次注射前降至平均濃度770 pg/ml。第二次注射後半小時平均血漿濃度比第一次稍高(2663 pg/ml)，第二次注射後2小時降至1047 pg/ml。10位病人中有5位繼續收集其餘各次注射之血漿檢體。接連注射後所得顛峰血中濃度均較前稍高，但注射後2小時濃度均降至前次顛峰濃度以下。

五位自發性分娩的產婦，產後立即注射250 mcg Carboprost tromethamine，在接下來的四小時內，分次收集其血液檢體，血中carboprost tromethamine濃度以放射性免疫效價法測定。結果顯示，血中carboprost tromethamine最高濃度，有兩位病人，出現在15分鐘後(分別為3009和2916 pg/ml)，兩位在30分鐘後(3097和2792 pg/ml)，一位在60分鐘後(2718 pg/ml)。

【適應症】

治療性流產。

說明

Hemabate(carboprost tromethamine)適用於治療性流產，適用期間為最後一次正常月經週期第一天算起妊娠第13週至第20週之間。以下述與妊娠中期流產有關之情況：

1. 以其他療法無法驅出胎兒時。
2. 無藥物輔助和子宮活動力不足或缺乏的子宮內搔括法，所引起的早熟性胎膜。
3. 施行驅出胎兒時，有必要使用一套重覆投與，子宮內滴注之藥物治療時。
4. 胎兒已成形卻無驅出胎兒之適當作用，所導致之不當或自發性胎膜破裂。

Hemabate適用於對傳統療法不起反應之子宮弛緩，所引起的產後出血現象。開始治療前的準備工作，包括靜注投與oxytocin，嫋熟的技巧像子宮按摩，以及除非禁忌使用，肌肉注射ergot製劑。研究報告顯示，Hemabate的應用，對出血現象的控制，可達到令人滿意的結果，雖然對先前投與的催產劑所產生的作用，是否有繼續或延後的效果，其理仍未明。有極高比例的病人，在使用Hemabate後，確可獲致具生命威脅的出血現象減少和避免危急的手術中斷現象。

【禁忌】

1. 對本劑過敏者(包括過敏性反應(anaphylaxis)與血管水腫)[參見副作用，上市後經驗]。
2. 急性骨盆發炎病人。
3. 已知患有活動性心肺腎肝疾病病人。

【警告】

本劑與其他強力催產劑相同，必須嚴格遵循推薦劑量使用，限於有加護病房及緊急手術設備醫院由專業醫事人員使用。

本劑不會直接影響胎兒胎盤整體，故以本劑流產出來胎兒可能出現活命現象，尤其妊娠齡接近中期末了胎兒。Hemabate不應使用做墮胎藥。

若干動物試驗研究顯示某些前列腺素(prostaglandins)可能具有致畸胎作用，因此，以本劑中止妊娠失敗時應以其他方法完成中止妊娠。

本劑含benzyl alcohol，據報benzyl alcohol與早產兒致命的哮喘症候有關。

【注意】

概論：

動物試驗顯示，在持續數週高劑量投與後，前列腺素E和F系列可導致骨骼的增生。此類作用已在長期使用前列腺素E1治療後，產下之新生兒身上出現。至今仍無證據顯示，短期投與Hemabate會引起類似的骨骼增生作用。

有氣喘病歷、低血壓或高血壓、心臟血管、腎臟或肝臟疾患、貧血、黃疸、糖尿病或癲癇病人，使用本劑時應小心。

與其他催產劑相同，子宮曾受傷(有疤痕)病人，使用本劑應小心。

流產

與自發性流產相同，以本劑治療性流產亦有時可能不完全，不完全流產比例約佔20%。

雖然子宮頸創傷可能性極微，但流產後通常應立即仔細檢查子宮頸。

使用本劑可能伴隨有暫時性體溫昇高，原因可能由於下視丘體溫調節機能不良。使用推薦劑量病人約有1/8體溫上升超過2°F(1.1°C)。治療結束後體溫均恢復正常。流產後子宮內膜炎引起之體溫昇高與藥物引起者區別困難，但隨著臨床經驗的增加，二者差異愈來愈明顯，茲摘要如下：

	子宮內膜炎發熱	Hemabate引起發熱
開始	典型地於治療後第三天(38°C或以上)	第一次注射後1至16小時內
期間	未加治療則發熱及感染持續，可能引起其他骨盆感染	停藥後體溫回復至用藥前體溫，不需任何治療
滯留	妊娠產物通常滯留於子宮頸口或子宮腔	不論組織是否滯留，體溫均上升
組織學	子宮肌層有淋巴球浸潤，若干區域壞死出血	子宮肌層可能水腫，血液供應充裕，但無發炎
子宮	子宮底通常維持鬆弛和鬆軟並隨壓痛，當在子宮頸觸診移動檢查時會疼痛	子宮復舊正常，子宮無觸痛
排液	常伴隨有惡臭的惡露及白帶	惡露正常

子宮頸培養

在無敗血病之臨床徵象時，流產後子宮頸或子宮腔培養的病原菌，不能診斷一定屬於感染性流產。曾有未感染病人流產後培養得病原菌，當培養結果持續呈陽性並有明顯臨床感染徵象時，對鑑別診斷而言有意義。

血球計數

子宮內膜炎性發熱與本劑引起發熱間無法以白血球增多及白血球分類計數來加以區別，因為感染時白血球總數可能增加，本劑亦能引起暫時性白血球增多症。

本劑引起發熱而無子宮內感染臨床或細菌學徵象之病人，應強迫其多喝流質。其他由經驗中得來之簡單降低體溫辦法不必要，因為本劑引起之發熱均為暫時性或自我限制性的。

產後出血

血壓升高。本劑用於產後出血的治療，有5/115(4%)的病人使用後，有血壓升高的現象，為其副作用之一。血壓升高的程度是緩和的，是否導源於Hemabate的直接作用或起因於血容積過少性休克所引起妊娠有關高血壓現象的矯正作用，至今仍未有定論。任何有血壓升高的現象的病人，不需做特別的治療處理。

使用於患有絨毛羊膜炎的病人，經Hemabate的臨床試驗顯示，併發之絨毛羊膜炎而導致產後子宮弛緩和出血之發生率約8/115(7%)，其中三位對Hemabate不具反應。此分娩併發症可能阻斷子宮對Hemabate的反應機轉，正如其他催產劑之相關報告。

藥物交互作用

Hemabate可能會加強其他催產藥的現象，故不推薦與其他催產藥併用。

致癌性，致突變性和生殖力障礙

Hemabate的動物致癌性生物檢定研究，至今仍未進行，乃因有限可應用的適應症和投與後作用期太短。Micronucleus Test或Ames Assay顯示，不具突變性。

妊娠：致畸胎性

動物試驗未顯示Hemabate具畸胎性，但在老鼠和兔子的試驗指出，其具有胚胎毒性，而且任何會引起子宮張力增加的劑量，都會使胚胎或胎兒有危險之虞。

兒童使用

目前無兒童的安全性及有效性方面的資料。

【副作用】

Hemabate(carboprost tromethamine)副作用一般為暫時性的，治療停止後可恢復，最常見副作用多與平滑肌收縮作用有關。

試驗病人中約有2/3嘔吐、下痢、1/3噁心，1/8體溫上升超過2°F，1/14潮紅。

用藥前或同時投予止吐劑及止瀉劑，可使本劑胃腸道副作用發生率大為減低，故對以本劑進行流產病人而言，止吐劑及止瀉劑應視為療法中不可或缺的一部分。

體溫昇高病人中約有1/16臨床診斷為子宮內膜炎，其餘病人於最後一次注射後數小時內體溫恢復正常。

Hemabate用於流產及出血時出現之副作用，並非全部明顯地因本劑所引起，依出現次數遞減順序列出如下：

嘔吐	神經質
下痢	流鼻血
噁心	睡眠失常
潮紅或熱潮紅	呼吸困難
發冷或發抖	胸部緊迫
咳嗽	哮鳴
頭痛	後子宮頸穿孔
子宮內膜炎	虛弱
呃逆	發汗
似痛經之疼痛	目眩
感覺異常	視覺模糊
背痛	上腹痛
肌痛	過度口渴
乳房壓痛	眼皮震顫
眼痛	作嘔，乾嘔
昏昏欲睡	喉乾
肌肉無力	窒息感
氣喘	甲狀腺急性發作
注射部位疼痛	暈厥
耳鳴	心悸
頭暈	發疹
血管及迷走神經綜合病徵	上呼吸道感染

口乾
換氣過度
呼吸窘迫
嘔血
味覺改變
尿路感染
感染性休克
斜頸
嗜眠
高血壓
心跳過速
肺水腫
子宮內避孕器引起子宮內膜炎

腿痙攣
子宮穿孔
焦慮
胸痛
胎盤片段滯留
呼吸迫促
喉發脹
子宮形成小囊
易昏厥，頭昏眼花
子宮破裂

病人出院後最常見併發症為子宮內膜炎，胎盤片段滯留，子宮過度出血，五十位病人中約有一位出現此類併發症需要再行治療。

上市後經驗

過敏反應(如，過敏性反應、過敏性休克、類過敏性反應、血管水腫)。

【用法用量】本藥限由醫師使用

1. 治療性流產和適應症說明項1-4項：

起始劑量為250 mcg carboprost (相當於1 ml Hemabate)，以結核菌素注射針筒，做肌肉深層注射，此後依子宮反應，間隔1.5至3.5小時注射250 mcg carboprost。

開始時亦可嘗試投與試驗劑量100 mcg (即0.4 ml)，在數次投與250 mcg (1 ml)劑量後，如子宮收縮力仍不足時，可增至500 mcg (2 ml)。

Carboprost tromethamine總劑量不得超過12 mg，且不建議做超過二天以上的連續使用。

2. 不反應性產後出血：

起始劑量為250 mcg Carboprost (1 ml Hemabate)，做深層肌肉注射。實驗顯示，大部分的成功案例(73%)都在單一劑量注射後，即有反應。

某些特定的病例，在間隔15到90分鐘注射，也可得到良好的療效，而注射次數和間隔，應由專責的主治醫師來決定。總劑量不得超過2 mg (8次劑量)。

針劑製品在注射前，應以目視檢測是否有顆粒懸浮或變色的現象。

【包裝】

Hemabate無菌注射液為1 ml安瓿裝，100支以下盒裝。每1 ml含相當於250 mcg Carboprost的Carboprost tromethamine。

本劑須冷藏於2°C ~ 8°C (36° ~ 46°F)

製造廠：Pharmacia & Upjohn Company LLC

廠 址：7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan, 49001 U.S.A.

藥 商：輝瑞大藥廠股份有限公司

住 址：新北市淡水區中正東路二段177號

版本：USPI 201704-2