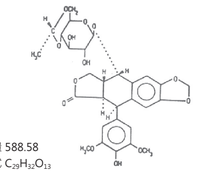
滅必治 軟膠囊 50 毫克

VEPESID Capsules 50mg
(Etoposide)

【藥名】

VEPESID (etoposide；常被稱為 VP-16-213 或 VP-16) 乃是一種鬼臼毒素 (podophyllotoxin) 的半合成衍生物，用於治療特定的贅瘤疾病。它的化學名為 4'-demethylepipodophyllotoxin 9-[4,6-0-(R)-ethylidene-β-D-glucopyranoside]。它極易溶於甲醇及氯仿，微溶於乙醇，少量溶於水及乙醚。藉助於有機溶劑，使它更能與水混合。



分子量 588.58
分子式 $C_{29}H_{32}O_{13}$

說明

VEPESID 以口服方式投予。VEPESID 是 50 毫克粉紅色膠囊劑。每顆充滿了液體的軟膠囊含有 50 毫克 etoposide，溶於由檸檬酸、甘油、純淨水、聚乙烯二醇 400 組成的載體中。軟膠囊含有明膠、甘油、山梨醇、純淨水、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯，具有下列染料系統：氧化鐵 (紅色) 及二氧化鈦，膠囊係以可食用墨印刷。

【藥理學】

體外試驗顯示 etoposide 最初會導致中期 (metaphase) 停滯，然而，此效果似乎在細胞進入有絲分裂前由細胞週期進展干擾所替代。使用人類淋巴母細胞株的細胞螢光測定試驗已證實細胞週期進展的重大延遲及最大細胞死亡效果發生於細胞週期的 S 期和 G_2 期。

這已在數種細胞株中證實。此效果的發生機轉未明，但在海拉細胞 (HeLa cell) 中證實可能與抑制核苷轉運有關。Etoposide 不會干擾微小管的聚合。它在人類白血球細胞中的活性特別高，在小細胞肺癌中亦觀察到高反應率。

Etoposide 間接作用於培養的海拉細胞，誘發去氧核醣核酸 (DNA) 中的單股斷裂。在體外並未證實對 DNA 有此效果。

【藥動學】

吸收

口服投藥途徑的吸收率變異大且不完全。最高血液濃度出現於口服投藥約 1 小時後。

生體可用率

雖然絕對生體可用率平均約為 55%，但在受試者間存在相當的變異性 (17 至 74%)，在一項試驗中個別受試者中亦存在變異性。

分佈

靜脈投予 100 mg etoposide 後，最高血漿濃度介於 2.2 至 6.1μg/mL 間 (平均 4.7)，達到最高濃度的時間介於 0.5 至 2.0 小時 (平均 1 小時)。相較於血漿濃度，僅有些許濃度存在於腦脊髓液中。

在有限人數的兒童中，根據模型獨立的方法，投予劑量 200 至 250 mg/m^2 的 etoposide 造成的平均血漿廓清率為 17.8 ± 11.2 (SD) mL/min/m^2，而根據模型依賴方法，排除半衰期平均為 5.8 ± 3.2 小時。

Etoposide 廣泛儲存於組織中，且末期排除相的分佈體積為 28 L。

蛋白質結合

在*體外*試驗中，etoposide 與人體血漿蛋白質結合率很高 (97%)。在兒童及青少年中發現血漿白蛋白濃度與 etoposide 腎臟廓清率成反比 (亦即血清白蛋白愈高，腎臟廓清率愈低)。Phenyl butazone、sodium salicylate 及 aspirin 會在體內達到的濃度下，將 etoposide 由蛋白質結合之部位置換出來。

代謝

Etoposide 的代謝率約為 66%。發現 1 種代謝產物，但未測試其活性。然而，它似乎分佈廣泛且大量存留在體內。靜脈注射 ^{14}C-etoposide (100 - 124 mg/m^2) 之後的 120 小時，尿液中的放射活性平均回收率為劑量的 56%，其中 45% 為 etoposide 的形式，糞便中的放射活性回收率則為劑量的 44%。

排除

腎臟廓清率 13.6 ± 4.5 mL/min：全身廓清率 47 ± 22 mL/min。那一種新發現的代謝產物其腎臟廓清率為 31.3 mL/min，而總廓清率為 111.7 mL/min。在兒童中，24 小時內將近 55% 的劑量以 etoposide 的形式由尿液排出。接受 etoposide 的腎功能不全患者，其全身廓清率降低，曲線下面積 (AUC) 增加，並且穩定狀態的分佈體積升高。在一項試驗中，相較於血清肌酸酐 < 100 μmole/L 的患者，血清肌酸酐 > 130 μmole/L 的患者其廓清率降低 30%。兒童的血清 ALT (SGPT) 濃度升高則與藥物全身廓清率減低有關。先前使用的 cisplatin 也會使兒童的 etoposide 全身廓清率減低。

腦道排除原型藥物及 / 或代謝產物是 etoposide 的重要排除途徑，因為糞便中的放射活性回收是靜脈注射劑量的 44%。Etoposide 在成人與兒童尿液中的 hydroxy acid 代謝產物 [4'-demethylepipodophyllic acid-9-(4,6-0-(R)-ethylidene-b-D-glucopyranoside)]，係由開啟內酯環而形成。它也存在於人類的血漿中，其型式主要是反式 (trans) 異構物。Etoposide 的尿甘酸化物及 / 或硫酸結合物也由尿液排除。只有 8% 或更少的靜脈注射劑量以具有放射性標記之 ^{14}C-etoposide 代謝產物由尿液排除。此外，經由 CYP450 3A4 同功酶 (isozyme) 途徑，發生二甲氧基酚環 (dimethoxyphenol ring) 的 O- 去甲烷作用，進而產生對應的兒茶酚。

半衰期

Etoposide 表現出雙指數的血漿衰減曲線，β 相半衰期為 11.5 小時。

藥動學資料的臨床意義

Etoposide 及其代謝產物廣泛分佈於體內，並與組織蛋白質結合。只有約 60% 的投予藥物會以原型或代謝藥物的型態排除於尿液或糞便中，顯示有長期的組織儲存。約 30% 的投予劑量由腎臟以原型藥物排除，顯示在腎功能不全的患者中可能需要調整劑量。

【適應症】

抗癌症

【說明】VEPESID 可用於治療下列贅瘤：

頑強性睪丸腫瘤—與其他經核准的化學療劑併用，來治療已接受過適當手術治療、化學治療及放射治療的頑強性睪丸腫瘤患者。

小細胞分化不良性 (anaplastic) 肺癌—與其他經核准的化學療劑併用，來治療小細胞分化不良性肺癌患者。(初步證據顯示 VEPESID 也可能對其他細胞類型的肺癌有效)。

霍杰金氏症 (Hodgkin's Disease)

非霍杰金氏惡性淋巴瘤，特別是組織細胞性淋巴瘤。

急性非淋巴細胞性白血病

【禁忌症】

1. 重度肝功能不全的患者。
2. 重度腎功能不全 (肌酸酐廓清率 < 15 mL/min)。
3. 對 etoposide、etoposide phosphate 或製劑中其他成分過敏的患者。
4. 非因惡性腫瘤疾病引起的重度骨髓衰竭 (白血球 [WBC] 低於 2000 cells/mm^3 或血小板計數低於 75000 cells/mm^3) 患者。

【注意事項】

VEPESID (etoposide) 必須在使用癌症化學治療劑經驗豐富的合格醫師監督下給藥。可能會出現嚴重的骨髓抑制作用，造成感染或出血。

一般

在考慮使用 VEPESID 進行化學治療的情況下，醫師必須權衡本藥的需要及有用性相對於副作用的危險性。如果早期發現，則大多數副作用是可逆性的。如果發生嚴重的反應，應降低本藥的劑量或停藥，並根據醫師的臨床判斷採取適當的矯正措施。重新開始 VEPESID 治療應審慎為之，充分考慮是否還需要本藥並且要留意，因為毒性可能會再發生。低血清白蛋白患者發生 etoposide 相關毒性的危險性比較高。

實驗室檢測

在 VEPESID 治療期間應定期進行全血球計數、肝功能及腎功能檢測以及血清尿酸鹽測量。這些檢測應於治療前進行，並於治療期間每隔適當時間進行。至少在給予每個 VEPESID 療程之前都應檢查一次。

骨髓抑制

曾有以 etoposide 治療後發生致命骨髓抑制作用的案例。接受 VEPESID 治療的患者，在治療期間及治療之後，務必時常且仔細地觀察是否有骨髓抑制作用。劑量限制的骨髓抑制作用是 VEPESID 治療最明顯的毒性。因此，在開始治療前及後續每次 VEPESID 的療程之前，必須得到下列檢查結果：血小板計數、血紅素、白血球計數及分類計數。血小板計數低於 50,000/mm^3 的情況表示患者具有出血風險，全白血球計數低於 3,000/mm^3 或絕對嗜中性白血球計數低於 500/mm^3 的情況表示患者具有感染風險。若有血小板計數、白血球計數或嗜中性白血球計數降至低於上述數值的風險時，則不應開始治療。此外，若計數在治療期間降至低於上述數值，應暫停後續治療直到血球計數充分回復為止。

應當考慮其他併用藥物的骨髓抑制作用，或先前 X 光治療或化學治療可能會危害骨髓儲量，進而修正劑量。

由於使用 etoposide 會造成骨髓抑制且有敗血症的風險，在使用 etoposide 前感染必須已得到控制。

複方化療可能增加骨髓抑制程度，使用時應格外小心。

全身過敏反應

醫師必須知道出現全身過敏反應的可能性，其表現為寒顫、發燒、心搏過速、支氣管痙攣、呼吸困難及低血壓。全身過敏反應的治療為症狀治療。必須立即終止給予 VEPESID，隨後遵照醫師指示給予升壓劑、皮質類固醇、抗組織胺或血漿容積膨脹劑。

肝功能或腎功能不全之患者

在一定程度肝功能及腎功能不全的患者中，給予 VEPESID 時應格外小心 (請參閱【用法用量】，肝功能不全與腎功能不全)。

致癌性、致突變性、損害繁殖力

在大鼠中進行 6 個月的慢性毒性試驗，結果證實 VEPESID 具有致癌可能性，但尚未在實驗動物中進行 VEPESID 的 2 年期致癌性檢測。由作用機轉來看，對人體可能有致癌性。

VEPESID 會導致染色體數目及小鼠胚胎細胞結構的變異。(也請參閱【不良反應】，血液學)

使用於孕婦

懷孕分級 (D 級)

在孕婦中使用 VEPESID 會對胎兒造成傷害。已在小鼠及大鼠身上證實 VEPESID 具有致畸性。目前對孕婦還沒有適當且控制良好的研究。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。應勸告可能懷孕的婦女避孕。

考量到 VEPESID 的致突變可能性，男性和女性患者在治療期間及結束治療後 6 個月內均必須使用有效的避孕措施。若患者在結束治療後想要生小孩，建議接受遺傳諮詢。由於 VEPESID 可能降低男性繁殖力，可考慮保存精子以備日後受孕之用。

VEPESID 在 SPF 大鼠中以妊娠期第 6 至 15 天靜脈投予 0.13、0.4、1.2 及 3.6 mg/kg/day 的劑量進行致畸胎性試驗。靜脈投予 0.13 mg/kg/day 或更高的劑量時，VEPESID 會產生劑量相關的母體毒性、胚胎毒性與致畸胎性。在最高的兩個劑量下，胚胎吸收率達 90% 及 100%。在 0.4 及 1.2 mg/kg 的劑量下，胎兒體重下降，且出現重大骨骼畸形、露腦畸形、腦膨出及無眼等畸形胎兒。即使是最低的試驗劑量 0.13mg/kg，骨骼生長遲緩的比例也有顯著增加。

一項在妊娠期第 6、7 和第 8 天給予瑞士白鼠 (Swiss-Albino mice) VEPESID 單劑劑量 1.0、1.5 及 2.0 mg/kg 腹腔內注射的試驗證實有劑量相關的胚胎毒性、各種頭顱畸形及重大骨骼畸形。

授乳期使用

目前還不清楚此藥是否會分泌至人類乳汁中。

因為許多藥品會分泌到人類乳汁中，又因 VEPESID 可能會使吃母乳的嬰兒產生嚴重不良反應，故應考慮本藥對母親的重要性來決定是否停止授乳或停藥。

兒童之使用

尚未針對兒童中的安全性與療效進行過系統性試驗。

老年人之使用

以 VEPESID (etoposide) 治療頑強睪丸腫瘤的臨床試驗包含 65 歲以上老年患者人數不夠多，無法判定老年人的反應是否不同於比較年輕的患者。在 NDA 資料庫的四項臨床試驗中，合併使用 VEPESID 或 etoposide phosphate 與其他化學治療藥物治療小細胞肺癌 (SCLC) 的 600 多名患者，約有三分之一超過 65 歲。當這些臨床試驗以年紀大作為反應或存活的預後因子時，對老年人子集進行了治療組之間的比較。一項以年齡為存活的顯著預後因子的試驗 (etoposide 併用 cyclophosphamide 及 vincristine 及 doxorubicin 組合) 中，觀察到 etoposide 療程比起對照療程對老年患者具有存活效益。在這些研究中，骨髓抑制在老年患者和年輕患者之間沒有差別，只有一項 etoposide phosphate 或 etoposide 與 cisplatin 併用的研究顯示，老年患者發生 WHO 第三級或第四級白血球減少的頻率增加。在這個試驗中，老年患者也比年輕患者常發生厭食、黏膜炎、脫水、嗜睡、BUN 值升高。

在五個 etoposide phosphate 用於各種腫瘤的單一藥物研究中，有 34% 患者的年紀在 65 歲以上，老年患者發生 WHO 第三級或第四級白血球減少、顆粒性白血球減少和無力的頻率增加，而上市後經驗亦顯示老年患者可能對部分已知的 etoposide 不良反應更為敏感，包括骨髓抑制、胃腸道反應、感染併發症及禿髮。

雖然在老年人和非老年人之間觀察到藥品動力學參數有一些微小的差異，但這些差異在臨床上並不顯著。Etoposide 及其代謝產物已知會大量經由腎臟排出，腎功能不全患者對本藥產生不良反應的危險比較大。因為老年人比較可能有腎功能減退的情形，故應慎選劑量，監測腎功能可能會有幫助 (關於腎功能不全患者之劑量調整建議請參閱【注意事項】，腎功能不全)。

疫苗接種

VEPESID 與活病毒疫苗併用可能促使疫苗病毒複製，及 / 或可能因正常防禦機轉受到 VEPESID 抑制而增加疫苗病毒的不良反應。使用 VEPESID 的患者接種活病毒疫苗可能導致重度感染。患者對疫苗的抗體反應可能會降低。應避免使用活病毒疫苗並尋求各專科醫師的指示 (請參閱【與其他藥品的交互作用】，其他交互作用)。

與其他藥品的交互作用

有骨髓抑制升高的單一案例報告，可能使 anthracycline 誘發心肌病變的風險升高。VEPESID 與化療併用時可能需要格外小心。

相較於單獨使用 etoposide，濃度超過 2000 ng/mL 的高劑量 cyclosporin 與口服 etoposide 一起投予，會造成 etoposide 暴露增加 80% (曲線下面積 (AUC))，同時 etoposide 全身廓清率降低 38%。

合併使用 cisplatin 療法會使 etoposide 的全身廓清率降低。

合併使用 phenytoin 療法會使 VEPESID 的廓清率升高而降低療效，而其他抗癌療法亦可能會使 VEPESID 的廓清率升高而降低療效。

合併投予抗癲癇藥物與 VEPESID 可能因藥物間的藥動學交互作用而導致癲癇控制變差。

併用 warfarin 療法可能導致國際標準凝血時間比 (INR) 升高。建議密切監測 INR。

其他交互作用

在臨床前實驗中曾有 anthracycline 與 etoposide 的交叉抗藥性報告。

與活病毒疫苗併用時發生致命性全身性疫苗疾病的風險會升高。不建議讓免疫抑制的患者接種活病毒疫苗 (請參閱【注意事項】，疫苗接種)。

不良反應

下方提供從使用單一藥物 VEPESID 療法的試驗中得到的不良反應發生率平均百分比。

較常見反應

*血液學：*使用 etoposide 曾出現致命的骨髓抑制作用案例 (請參閱【注意事項】)。Etoposide 的主要毒性為劑量相關的骨髓抑制，在投予藥物後 7 至 14 天時出現顆粒性白血球的最低值，而在 9 至 16 天時出現血小板的最低值。骨髓功能通常在第 20 天之前完全復原，並且沒有蓄積性毒性之報告。在接受單一藥物 VEPESID 治療的患者中，分別觀察到 60% 至 91% 發生白血球減少 (低於 4,000 cells/mm^3) 及 7% 至 17% 發生重度白血球減少 (低於 1,000cells/mm^3)。在此患者族群中，分別觀察到 28% 至 41% 發生血小板減少 (低於 100,000 platelets/mm^3) 及 4% 至 20% 發生重度血小板減少 (低於 50,000 platelets/mm^3)。在 340 位接受 50 至 60 mg/m^2VEPESID 靜脈 (I.V.) 輸注 5 天的患者中，發現有 7% 發生全血球減少。

在接受 VEPESID 與其他抗贅瘤藥物 (特別是 cisplatin) 組合治療，不論有無白血病前期的患者中，曾有發生急性非淋巴性白血病之報告。

*禿髮：*高達 66% 患者出現可逆性禿髮，有時會發展為全禿。

*胃腸反應：*噁心及嘔吐為主要的胃腸道毒性，通常可以止吐療法控制。亦曾有厭食、口腔炎及腹瀉的報告。

*心血管：*曾有心跳驟停及心臟衰竭的報告，有些造成致命性結果。急性過敏反應繼發心跳驟停的患者在發作後完全復原。曾有心肌梗塞及心律不整的報告。

*代謝併發症：*VEPESID 與其他化療藥物組合使用後曾有發生腫瘤溶解症候群 (有時為致命性) 的報告。

較不常見反應

*過敏：*類全身過敏反應的表現為冷顫、發燒、心搏過速、支氣管痙攣、呼吸困難及低血壓，接受口服膠囊治療的患者在非常罕見的情況下曾發生這些反應。視情況投予升壓劑、皮質類固醇、抗組織胺或血漿容積膨脹劑後，這些反應通常迅速改善。

*神經病變：*報告指出在 0.7% 的患者中，VEPESID 使用曾導致周邊神經病變。組合使用 vincristine sulphate 可能會提高神經病變的發生率。

Etoposide 與 vincristine 併用於體能狀態不佳的老年人及已有神經學疾病且營養狀態不佳的患者中時應格外小心。

*其他：*下列反應的報告比較罕見：

間質性肺炎 / 肺纖維變性、癲癇 (有時與過敏反應相關)、中樞神經系統毒性 (嗜睡和疲勞)、肝毒性 (暫時性黃疸及鹼性磷酸酶增加)、腎毒性 (尿素升高；高尿酸血症)、高劑量療程中發生敗血症、後遺味覺、黏膜炎、口腔炎、食道炎、發燒、史蒂芬強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome)、毒性表皮壞死溶解 (已有 1 例致命案例報告)、皮疹、色素沉著、瘙癢、蕁麻疹、腹部疼痛、便秘、吞嚥困難、無力、全身乏力、暫時性皮質性盲、放射線回憶性皮膚炎 (radiation recall dermatitis) 的單一案例報告及視神經炎。在同樣接受縱膈放射治療的 1 位患者中有 1 例心肌梗塞的報告，有 1 例可能與藥物相關且危及生命的心臟毒性報告。亦曾有支氣管痙攣與窒息的報告。

【用法用量】

有效口服劑量約為有效靜脈注射劑量之兩倍，調整到最接近的 50 mg。

VEPESID 口服的一般劑量為 100-200 mg/m^2/ 天，第 1-5 天連續服用，或 200 mg/m^2/ 天，於第 1、3、5 天服用。每 3-4 週重複一次，與其他經證實適用於所欲治療之疾病的藥物併用。應當考慮其他併用藥物的骨髓抑制作用，或先前 X 光治療或化學治療可能會危害骨髓儲量，進而修正劑量。

成人

口服途徑的吸收率變異大 (在一項試驗中介於靜脈劑量的 17% 至 74%，另一項試驗中為 25% 至 80%，對應的平均值為 50% 及 53%)。

應持續調整劑量以達到最大治療效果及最小毒性。建議的起始劑量為在第 1 至 5 天約 100 至 200 mg/m^2/day。

應當考慮其他併用藥物的骨髓抑制作用，或先前 X 光治療或化學治療可能會危害骨髓儲量，進而修正劑量。

每個療程的總劑量不應超過 650 mg/m^2。

膠囊應空腹服用。

兒童

不曾針對特定兒童劑量進行評估。

老年人使用

與成人相同。但請參閱【劑量】肝功能不全 與 腎功能不全。

肝功能不全

有跡象顯示重度肝功能不全的患者 (表現為血清膽紅素升高至高於 85 micromoles/L 並有臨床黃疸) 在 etoposide 治療期間可能發生更為嚴重的骨髓毒性。此藥物禁用於重度肝功能不全的患者，且用於輕度至中度肝功能不全的患者時應格外小心。

腎功能不全

在腎功能不全的患者中，根據測量到的肌酸酐廓清率，應考慮進行以下的初始劑量調整。

肌酸酐廓清率的測量值	Etoposide 的劑量
> 50 mL/min	100% 劑量
15 - 50 mL/min	75% 劑量

應根據患者的耐受性及臨床反應，來決定以後的劑量。未有肌酸酐廓清率 < 15 mL/min 之患者的資料 (請參閱【禁忌症】)。

給予患者的指示

應警告病患 VEPESID 療法可能導致噁心及可逆性禿髮。

應勸告患者於 VEPESID 治療期間使用適當的避孕措施 (請參閱【注意事項】，使用於孕婦)。

膠囊應和水吞服，最好為空腹狀態下。

【過量】

曾接到使用高於建議劑量之 eptoposide 的患者產生黏膜炎、骨髓毒性及代謝性酸中毒，以及嚴重肝臟毒性的案例報告。

處理與棄置抗癌藥物的程序

應仔細考慮抗癌藥物的適當操作與處置步驟。已針對此主題公佈多項準則，應確實遵守。

【儲存方法】

VEPESID 軟膠囊必須於室溫 (10-25℃) 儲存，在這些溫度下，VEPESID 的安定性可以維持到包裝盒上標示的有效期限。不要冷凍。

【包裝】

1000 粒以下，瓶裝。

VEPESID(etoposide) 軟膠囊為粉紅色，此軟膠囊的劑量為 50 毫克，須在 10-25℃儲存，不要冷凍。

軟膠囊充填廠：Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Strasse 2-Postfach 1243,
69412 Eberbach (Baden), Germany
包 裝 廠：Corden Pharma Latina S.p.A
Via del Murillo Km 2,800, 04013 Sermoneta
(Latina), Italy
藥 商：台灣必治妥施貴寶股份有限公司
地 址：台北市健康路 156 號 5 樓
電 話：27561234

AUPI 17-Feb-2015=CCDS 07-Oct-2014 [B]