

凡毕复 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/314/2021_2022__E5_87_A1_E6_AF_95_E5_A4_8D_c22_314012.htm 药品名称凡毕复药物别名依托泊苷 etoposide phosphate 英文名称Etopophos 类别抗肿瘤植物成分制剂本品为静脉注射用抗肿瘤药物，其单次剂量瓶装含有相当于依托泊苷100 mg的磷酸依托泊苷无菌冻干制剂，和枸橼酸钠32.7 mg，右旋糖酐-40 300 mg。磷酸依托泊苷系鬼臼毒素的半合成衍生物依托泊苷（即 VP-16）水溶性酯。磷酸依托泊苷良好的水溶性降低了因稀释或静注时发生沉淀的可能性。未开瓶盖原包装瓶避光储存于2-8（36-46 °F）冰箱内。分子式成分磷酸依托泊苷的化学名为4-去甲基差向鬼臼毒素 9-[4, 6-O-(R) 乙叉双香豆素-b-D-吡喃葡萄糖苷]，4-（二氢磷酸）。药理毒理由于磷酸依托泊苷必须在体内经去磷酸化转化成活性形式：依托泊苷，故磷酸依托泊苷的体外细胞毒性显著低于依托泊苷。磷酸依托泊苷的作用机制与依托泊苷相同，依托泊苷使鸡纤维母细胞分裂中期停顿。但是，其主要作用于哺乳动物细胞周期的G2期，不同的浓度下，依托泊苷对细胞分裂的作用不同，高浓度（10 μg/mL）依托泊苷使进入有丝分裂期的细胞溶解，而低浓度（0.3 ~ 10 μg/mL）时则抑制细胞进入有丝分裂的前期。依托泊苷不影响微管装配。依托泊苷的重要大分子作用似乎是作用于DNA-拓扑异构酶II，或形成自由基从而造成DNA链断裂。临床研究：下面列出7项临床研究，共365名治疗病人（总入选数为368名）所提供的关于人体用药的数据。5项I期临床试验评估了第1、3、5天隔天，或第1~5天连续给予磷酸依托泊苷的给药方案。2项试验给药时间为5分钟，3项试验给药时间

为30分钟。下表总结了剂量，疗程，灌注时间以及进入I期试验的病人数。2项试验评估依托泊苷和磷酸依托泊苷的药物代谢动力学等效性。为了比较依托泊苷与磷酸依托泊苷药代动力学的全貌，002号I期试验在高剂量一端作了扩展。另外一个试验（012号）是多点研究，作了交叉设计，于第1、第3、第5天给予150 mg/m²。第7个试验（011号）是一个随机研究，病者均系局限性或扩散性肺小细胞癌患者，既往无顺铂合并依托泊苷或顺铂合并磷酸依托泊苷治疗。病人分别接受顺铂 20 mg/m²/日，连续5天并加80 mg/m²/日的依托泊苷或磷酸依托泊苷。共对121个病人进行了随机化疗，接受治疗患者120人（每组60人）。无论根据病变呈局限性或扩散性分类分析或合并整体分析，两组患者的缓解率，缓解潜伏期，缓解时间，疾病进展前时间，功能恶化前时间以及生存率均相似。下表系不区分病变范围的结果总结。本药最特出的副反应是骨髓抑制以及消化道毒性。磷酸依托泊苷合用顺铂治疗的病人中，有68%患者在疗程某时期其中性粒细胞低于 500/mm³，而在依托泊苷合用顺铂治疗的病人中可达88%。各组恶心、呕吐反应者达 85%以上。两组的反应形式或反应严重程度无差别。药动学静脉注射本药后，磷酸依托泊苷在血浆中迅速而完全地转变成依托泊苷。曾经在一些患有各种恶性肿瘤的病人中进行了两项随机交叉研究：静脉注射等分子当量的凡毕复和凡毕士（其活性成分为依托泊苷），直接比较两种药物的药代动力学参数（AUC和C_{max}）。第一个试验中41名可评价病人，在3.5小时内静脉滴注150 mg/m²等分子当量的凡毕复或凡毕士之后，两药的依托泊苷AUC分别为168 ± 48.2 μ ghr/mL和156.7 ± 43.4 μ ghr/mL（均值 ± 标准差），

相应地，C_{max}分别为 $20.0 \pm 3.7 \mu\text{g/mL}$ 和 $19.6 \pm 4.2 \mu\text{g/mL}$ 。凡毕复相对于凡毕士的依托泊苷AUC和C_{max}生物利用度分别为107%（90%可信限：105%，110%）和103%（90%可信限为99%，106%）。第二个研究有29个可评价病人，60分钟内静脉分别滴注90，100和110 mg/m²等分子当量的凡毕复或凡毕士。测得两药（校正至100 mg/m²的剂量）的相应依托泊苷AUC分别为 $96.1 \pm 22.6 \mu\text{ghr/mL}$ 和 $86.5 \pm 25.8 \mu\text{ghr/mL}$ ，相应的依托泊苷C_{max}分别为 $20.1 \pm 4.1 \mu\text{g/mL}$ 和 $19.0 \pm 5.1 \mu\text{g/mL}$ 。按AUC或C_{max}计算，凡毕复相对于凡毕士的生物利用度分别为113%（90%可信限为107%~119%）和107%（101%~113%），表明两药具生物等效性。这两项研究结果还表明，无论是用凡毕复或凡毕士，两者相应的依托泊苷参数AUC或C_{max}无显著性差异。此外，在第二次试验中亦无统计学显著性差异。凡毕复或凡毕士的药效学参数（对造血系统的毒性）：凡毕士引起白细胞、粒细胞、血红蛋白和血小板由基线水平下降的最低值分别为 $67.2 \pm 17.0\%$ ， $84.1 \pm 14.6\%$ ， $22.6 \pm 9.8\%$ ， $46.4 \pm 21.9\%$ 。凡毕复对血细胞影响的相应参数为 $67.3 \pm 14.2\%$ ， $81.0 \pm 16.5\%$ ， $21.4 \pm 9.9\%$ ， $44.1 \pm 20.7\%$ 。由于凡毕士和凡毕复两药具相似的药代动力学和药效学，故应重视下面有关凡毕士的资料。凡毕士的药物代谢动力学：静脉注射凡毕士后，其依托泊苷的体内过程呈一双相形式，其分布半衰期约为1.5小时，终末消除半衰期为4~11小时，机体总清除率为33~48 mL/分/m²或16~36 mL/分/m²之间，与剂量无关。在同样的剂量范围内，AUC和C_{max}随剂量呈线性增加，每日给予100 mg/m²，连续4~5天，未见依托泊苷在血浆中蓄积。静脉给予依托泊苷的C_{max}和AUC具有显著的个体内以

及个体间的差异。依托泊苷的稳态平均分布容积为18~29 L 或者7~17 L/m²。依托泊苷难以进入脑脊液。尽管在脑脊液及脑肿瘤中可测到依托泊苷的浓度，但低于脑外肿瘤和血浆中浓度。依托泊苷在正常肺组织的浓度要高于肺部肿瘤转移灶中的浓度，但子宫肌正常组织和原发肿瘤中的浓度却十分相似。在体外，依托泊苷与人血浆蛋白具有高度的结合力(97%)。在小儿发现依托泊苷的肾清除率和血浆白蛋白水平之间有倒数关系。关于其他治疗药物对碳-14标记的依托泊苷与人体血清蛋白结合的影响的体外试验发现，只有保泰松，水杨酸钠，以及阿司匹林等能在体内达到的血药浓度下，置换依托泊苷的蛋白结合。在癌症患者以及正常志愿受试者，依托泊苷的蛋白结合率直接和血清白蛋白浓度相关。在一群癌症患者中观察到，未结合的依托泊苷比例显著与胆红素有关。现有数据表明，在血清白蛋白水平和游离型依托泊苷间具显著负相关。静脉给予³H-依托泊苷（72-290 mg/m²），尿液中平均放射回收率为给予量的42~67%，而粪便中回收率则为0~16%。在尿液中，依托泊苷原形药约低于静脉注入量的50%，24小时内的平均回收率为8~35%。在儿童患者，24小时约有55%的凡毕士给药量随尿液排出。在80-160 mg/m²剂量范围内，平均依托泊苷肾清除率为7-10 mL/分/m²，或为机体总清除率的35%。可见，依托泊苷经两条途径消除：一是肾脏途径，另一是肾外途径 - 代谢和胆汁排泄。在儿童，肾病对血浆依托泊苷清除率的影响尚不清楚。胆汁排泄可能是依托泊苷消除的次要途径。在胆汁中，依托泊苷仅为其静脉注入量的6%。代谢是依托泊苷非肾清除的主要途径。在成人及儿童尿中，依托泊苷的主要代谢产物是内酯环打开所形

成的羧酸（4-去甲基差向鬼臼毒素-9-(4,6-O-(R)-乙叉双香豆素-b-D-吡喃葡萄糖苷)），并存在于人血浆中，可能是反式异构体。人尿中还可见依托泊苷的葡萄糖酸及硫酸结合物，约为给药量的5~22%。另外，通过细胞色素P450 3A4同功酶途径，发生二甲氧酚环的氧位去甲基化，形成相应的儿茶酚。成人的依托泊苷总清除率与肌酐清除率，血清白蛋白浓度，以及非肾清除相关。肾功能损害的病人使用依托泊苷，总清除率下降，AUC上升，稳态分布容积减少。采用顺铂疗法往往伴有总清除率下降。在儿童患者，血清SGPT水平升高表示药物总清除率减少。早先用过顺铂治疗的儿童，可有依托泊苷的总清除率下降。尽管不同的年龄和性别有某些药物代谢动力学参数微小的差别，但这些差别并无临床意义。适应症难治性睾丸肿瘤、小细胞肺癌不良反应给予206各各种癌症病人本药单药治疗，和60名小细胞肺癌患者本药与顺铂联合治疗的临床试验表明，本品具有较好的耐受性。最常见的临床不良反应是白细胞和中性粒细胞减少。下表列出的不良反应发生率系本药单药临床研究，共98名病者，第一疗程总剂量 $gt.2/日$ ，连续4天，或 $50\text{ mg}/m^2$ 或 $gt. 50\text{ mL}/分$ 者，给予依托泊苷100%的剂量；肌酐清除率为 $15-50/分钟$ 者，给予75%的剂量。以后的剂量应按病者的耐受程度，以及临床效果适当调整。按与依托泊苷的等效剂量对本药作相应的调整。目前尚无当肌酐清除率低于 $15\text{ mL}/分$ 时的资料，但这些病人需进一步降低剂量。现今尚无用于人体依托泊苷过量的抗毒剂，小鼠单次快速静脉注射依托泊苷 $120\text{ mg}/kg$ （以 mg/m^2 计，约为人体剂量的7倍）或更高剂量具致死性，小鼠死亡伴随神经毒性症状。像对待其他有潜在毒性化合物一样，在拿取以及

制备本药溶液过程中，必须十分小心。意外接触本药可能引发皮肤反应。操作时要戴手套。假如本药溶液接触皮肤或粘膜，应立即用肥皂和水彻底刷洗皮肤，粘膜面则用水充分冲洗。静脉注射用溶液的制备：使用本品前，小瓶内容应用5 mL或10 mL无菌注射用液、5%葡萄糖液、0.9%氯化钠注射液、苯甲醇抑菌注射液或苯甲醇抑菌注射用氯化钠液重组成相当于依托泊苷20 mg/L或10 mg/L的等效浓度（即磷酸依托泊苷22.7 mg/L或11.4 mg/L）溶液。重组后溶液可不经再稀释直接使用或用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液进一步稀释后使用，最低浓度可达0.1 mg/mL依托泊苷。应按无菌操作标准制备本药溶液。只要容器及溶液答应，在注射前，应该以肉眼检查注射用药物溶液是否有颗粒存在或变色。稳定性：未打开的原封瓶保存在2-8（36 - 46 °F）冷藏条件下，在注明有效期内稳定。按上述方法重组或稀释本药溶液后，在玻璃或塑料容器内，20- 25（68-77 °F）的室温下或冷藏2-8（即36-46 °F）条件下可保存24小时。冷藏的本药溶液取至室温下应立即使用。注重事项即往对依托泊苷，磷酸依托泊苷，或本剂中所含其他成分过敏者禁用。本药用于化疗药物时，医生必须权衡使用本药的必要性和有效性与发生不良反应的危险性之间的利弊。多数不良反应如能早期发现，都是可逆的。严重副反应一旦发生，应减少剂量或停药，并根据医生的临床判定，采取相应的纠正措施。重新采用本药治疗时，必须十分小心，慎密考虑需要的程度，对可能发生的毒性必须高度警惕。血清蛋白低下的病人更易发生依托泊苷有关的毒性。实验室检验：在本药治疗期间，应该定期进行全套血细胞计数检查。每个治疗周期前，以及治疗中和治疗

后重复血液学检查。致癌性、致突变性、对生育力的损害在本药的体外试验（Ames微生物突变试验和E.coli WP2 uvrA回复突变试验）中，没有显示致突变性。但由于本药在体内迅速而完全地转变成依托泊苷，而Ames试验示依托泊苷具致突变性，因而本药在体内具潜在的致突变性。大鼠口服本药86.0 mg/kg/日（以mg/m²计，约为人体剂量的10倍）或更高剂量，连续5天，引起睾丸不可逆萎缩。静脉给予大鼠本药5.11 mg/kg/日（以mg/m²计，约为人体剂量的?），连续30天也可发生睾丸不可逆的萎缩。本药对人体具有潜在的致癌作用，但单用依托泊苷或合并应用其他抗癌药物的病人中，伴或不伴前期症状的急性白血病的报导罕见。发生白血病或白血病前期症候群的危险程度并不清楚。本药没有在实验室动物身上做过致癌试验。对妊娠和哺乳的影响：本药属妊娠D类，孕妇使用本药可能造成胚胎毒性，依托泊苷对小鼠及大鼠具有致畸胎性，因此很可能对人也有致畸性。在大鼠胚胎器官成形期，静脉给予依托泊苷0.4 mg/kg/日（以mg/m²计，相当于人体剂量的?0），能造成母体毒性、胚胎毒性以及致畸毒性（骨骼异常、露脑畸形和无眼畸形）；更高的剂量1.2-3.6 mg/kg/日（以mg/m²计，相当于人体剂量的1/7与?），造成90%~100%的胚胎吸收。在小鼠受孕后第6、第7、第8天，腹腔内单次给予1.0 mg/kg（以mg/m²计，相当于人体剂量的1/16）的依托泊苷引起胚胎毒性，头颅畸形以及大部分骨骼畸形。受孕后第7日，腹腔给予1.5 mg/kg（以mg/m²计，相当于人体剂量的1/10），使宫内死胎率以及胚胎畸形上升，胚胎平均体重显著下降。应将本药对胚胎的潜在危险告之使用本品的孕妇，或用药期受孕妇女。育龄妇女应被告之避免怀孕。哺

乳期妇女：现尚不明了本品是否由人乳汁排出。但是许多药物经乳汁排泄，且本药可使对哺乳婴儿发生严重副反应，因此，应权衡药物对母亲的重要性，慎重决定应停止哺乳或者停药。对儿童的影响：尚未明确儿童使用本品的安全性和有效性。但已有儿童对依托泊苷过敏的报导。 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com