

开普拓 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\\_BC\\_80\\_E6\\_99\\_AE\\_E6\\_8B\\_93\\_c22\\_314591.htm](https://www.100test.com/kao_ti2020/314/2021_2022__E5_BC_80_E6_99_AE_E6_8B_93_c22_314591.htm) 药品名称开普拓药物别名盐酸伊立替康 CPT-11 英文名称Irinotecan Hydrochloride Infusion 类别抗肿瘤植物成分制剂淡黄色澄明液体。赋形剂的组成：山梨醇，乳酸和注射用水。溶液的pH值用氢氧化钠调到3.5。开普拓? (CAMPTO?) 40MG/2ML，含40mg盐酸伊立替康静脉滴注浓缩液，开普拓? (CAMPTO?) 100MG/5ML，含100mg盐酸伊立替康静脉滴注浓缩液。分子式成分开普拓。赋形剂的组成：山梨醇，乳酸和注射用水。溶液的pH值用氢氧化钠调到3.5。药理毒理药效学特性：抑制细胞生长的拓扑异构酶I抑制剂（L-抗肿瘤和免疫抑制剂）。实验资料：伊立替康是半合成喜树碱的衍生物，是能特异性抑制DNA拓扑异构酶I的抗肿瘤药。它在大多数组织中被羧酸酯酶代谢为SN-38，而后者作用于提纯的拓扑异构酶I的活性比伊立替康更强，且对几种鼠和人肿瘤细胞系的细胞毒性也强于伊立替康。SN-38或伊立替康可诱导单链DNA损伤，从而阻断DNA复制叉，由此产生细胞毒性。这种细胞毒性是时间依靠性的，并特异性作用于S期。在体外实验中，并未发现伊立替康和SN-38可被P-糖蛋白MDR有效识别，且显示出对阿霉素和长春花碱耐药的细胞系仍有细胞毒作用。另外，在体内实验中，伊立替康对鼠肿瘤模型显示了广谱的抗瘤活性（PPO3胰导管腺癌，MA-16/C乳腺癌，C38和C51结肠腺癌）并有抗人异种移植肿瘤的活性（CO03胰导管腺癌，MA-16/C乳腺癌，C38和C51结肠腺癌）并有抗人异种移植肿瘤的活性（Co-4结肠腺癌，MX-1乳腺癌，St-15和SC-6胃腺癌），伊

立替康对表达P-糖蛋白MDR的肿瘤（长春新碱和阿霉素耐药的P3.88白血病）也有抗瘤活性。开普拓除具有抗肿瘤活性外，最相关的药理学作用为抑制乙酰胆碱酯酶。药动学使用开普拓后，主要毒副作用的强度（如白细胞减少症和腹泻）与母体药物和其代谢产物SN-38的曲线下面积相关。在单药治疗中，血液学毒性（白细胞及中性粒细胞下降至最低点）或腹泻的程度与伊立替康和其代谢产物SN-38的曲线下面积值显著相关。伊立替康和SN-38（其活性代谢产物）的药代动力学特性在I期临床试验中进行了研究，60例患者接受了推荐剂量方案的药物治疗，即30分钟静脉滴注开普拓100-750mg/m<sup>2</sup>。伊立替康的动力学曲线是非剂量依靠性的。在临床试验中登记的患者接受不同伊立替康给药方案，其药代动力学均相似。其血浆代谢既是二室的又是三室的。三室模型中第一阶段的平均血浆半衰期为12分钟，第二阶段为2.5小时，最终阶段为14.2小时。在使用推荐剂量350mg/m<sup>2</sup>静滴结束时伊立替康和SN-38达到血浆峰浓度，分别为7.7 μg/ml，56ng/ml，其曲线下面积分别为34 μgh/ml，451 n gh/ml，其稳态分布容积很大，并保持相对稳定，为剂量的函数，平均为157L/m<sup>2</sup>。机体总清除率平均值为15L/h/m<sup>2</sup>，且在同一患者的不同周期保持稳定。SN-38在不同个体其药物代谢参数变化很大。伊立替康和SN-38.24小时平均尿排泄率分别为使用剂量的19.9%和0.25%。关于伊立替康药代动力学的II期临床试验在72例肿瘤患者中进行。限制采样模型计算出的药代动力学参数与I期研究的参数十分接近。体外实验中，伊立替康和SN-38的血浆蛋白结合率分别约为65%和95%。药代动力学资料表明5氟尿嘧啶/亚叶酸与伊立替康之间没有协同作用。适应症晚期大肠癌患者的

治疗。与5-氟尿嘧啶和亚叶酸联合治疗既往未接受化疗的晚期大肠癌患者，作为单一用药，治疗经含5-氟尿嘧啶化疗方案治疗失败的患者。不良反应对765例接受单药治疗，使用推荐剂量350mg/m<sup>2</sup>的患者，及145例接受联合治疗，使用开普拓推荐剂量180mg/m<sup>2</sup>，每2周给药一次，联合5-氟尿嘧啶/亚叶酸治疗的患者进行的研究表明，有一些不良反应可能与使用开普拓有关。

**胃肠道：迟发性腹泻：腹泻（用药24小时后发生）**是开普拓的剂量限制性毒性反应。在单药治疗中：在所有服从腹泻处理措施忠告的患者中有20%发生严重腹泻。在可评估的周期内，14%出现严重腹泻。出现第一次稀便的中位时间为滴注开普拓后第5天。在联合治疗中：在所有服从腹泻处理措施忠告的患者中有13.1%发生严重腹泻。在可评估的周期内，3.9%出现严重腹泻。个别病例出现伪膜性结肠炎，其中1例已被细菌学证实（难辨梭状芽胞杆菌）。

**恶心与呕吐：**在单药治疗中，使用止吐药后约10%患者发生严重的恶心及呕吐。在联合治疗中，严重的恶心和呕吐发生率较低（分别为患者的2.1%和2.8%）。

**其他胃肠反应：腹泻及/或呕吐伴随与腹泻及/或呕吐相关的脱水症状**已有报导。可发生与开普拓及/或氯苯吡酰胺治疗有关的便秘。在单药治疗中有少于10%的患者发生。在联合治疗中有3.4%的患者发生。少见发生肠梗阻或胃肠出血报导报道。罕见肠穿孔。其他稍微反应如：厌食，腹痛及粘膜炎。

**血液学：中性粒细胞减少症**是剂量限制性毒性。中性粒细胞减少症是可逆转和非蓄积的；无论在单药治疗或联合治疗中，到最低点的中位时间为8天。在单药治疗中：78.7%的患者均出现过中性粒细胞减少症，严重者（中性粒细胞计数 $<1,000/mm^3$ ，其中7.6%中性粒细胞

计数 $< 500/\text{mm}^3$ ) 占22.6%。在可评价的周期内, 18%出现中性粒细胞计数 $< 500/\text{mm}^3$ 。通常在第22天完全恢复正常。6.2%的患者, 按周期为1.7%, 出现严重中性粒细胞减少症合并发热。10.3%的患者(按周期为2.5%)出现感染; 5.3%的患者(按周期为1.1%)出现严重中性粒细胞减少症合并感染, 2例导致死亡。贫血的发生率为58.7%(其中8% $\text{Hb} < 65\text{g/dL}$ )。7.4%的患者(按周期为1.8%)出现血小板减少症( $< 500/\text{mm}^3$ )占9.8%。在可评价的周期内, 67.3%出现中性粒细胞计数 $< 500/\text{mm}^3$ 。通常在7~8天内完全恢复正常。3.4%的患者(按周期为0.9%)出现严重中性粒细胞减少症合并发热。2%的患者(按周期为0.5%)出现感染; 2.1%的患者(按周期为0.5%)出现严重中性粒细胞减少症引起的感染, 1例合并感染, 1例导致死亡。贫血的发生率为97.2%(2.1% $\text{Hb} < 100, 000/\text{mm}^3$ ), 无严重血小板减少症出现(在0.6%的一些罕见的情况下, 患者被认为不愿遵守有关不良反应处理措施的忠告时, (当迟发性腹泻一旦发生, 需立即和持续给予大量液体及抗腹泻治疗; 迟发性腹泻一旦发生, 需立即和延长给予抗腹泻治疗, 同时补充大量液体)。建议医院对这类患者严格治理。在使用开普拓单药治疗时, 常采用3周给药方案。但在需要密切随诊的患者和极可能出现严重中性粒细胞减少症的患者中可考虑每周给药方案。迟发性腹泻: 患者必须了解, 在使用开普拓。24小时后及在下周期化疗前任何时间均有发生迟发性腹泻的危险。单药治疗时静脉滴注开普拓后发生首次稀便的中位时间是第5天。一旦发生患者应马上通知医生并立即开始适当的治疗。既往接受过腹部/盆腔放疗的患者、基础白细胞升高、一般状态评分 $\leq 2$ 及女性患者, 其腹泻的危险性

增加。如治疗不被告之，在使用开普拓。24小时后及在下周期化疗前任何时间均有发生迟发性腹泻的危险。单药治疗时静脉滴注开普拓后发生首次稀便的中位时间是第5天。一旦发生患者应马上通知医生并立即开始适当的治疗。既往接受过腹部/盆腔放疗的患者、基础白细胞升高、一般状态评分32及女性患者，其腹泻的危险性增加。如治疗不当，腹泻可能危及生命，尤其对于合并中性粒细胞减少症的患者更是如此。一旦出现第一次稀便，患者需开始饮用大量含电解质的饮料并马上开始适当的抗腹泻治疗。这种抗腹泻治疗应由使用开普拓的单位来进行。出院的患者应携带一定数量的药物以便腹泻发生时及时治疗。另外，当腹泻发生时，患者应将病情通报使用开普拓的医生及治疗单位。目前，推荐的抗腹泻治疗措施为：高剂量的氯苯哌酰胺（首次服药4mg然后每2小时服药2mg）。这种治疗需持续到最后一次稀便结束后12小时，中途不得更改剂量。本药有导致麻痹性肠梗阻的危险，故所有患者以此剂量用药一方面不得少于12小时，但也不得连续用药超过48小时。除抗腹泻治疗外，当腹泻合并严重的中性粒细胞减少症（粒细胞计数 $< 3800/mm^3$ ，中性粒细胞计数 $< 1000/mm^3$ ）应立即住院静脉滴注广谱抗菌素治疗。曾发生严重血液学毒性的患者，我们推荐在以后的治疗中降低剂量。对出现严重腹泻的患者，因其感染的危险性及其血液学毒建议在以后的治疗中降低剂量。对出现严重腹泻的患者，因其出现感染及血液学毒性的危险性会增加，应检查全血细胞计数。肝损害：治疗前及每个化疗周期前均应检查肝功能。肝功能不良患者（胆红素在正常值上限的10-15倍，转氨酶超过正常值上限的5倍时）出现严重中性粒细胞减少症及发热性中

性粒细胞减少症的危险性很大，应严密监测。开普拓不能用于胆红素超过正常值上限1.5倍的患者。恶心与呕吐：每次用药治疗前应预防性使用止吐药。本药引起恶心、呕吐的报道很常见。呕吐合并迟发性腹泻的患者应尽快住院治疗。急性胆碱能综合征：若出现急性胆碱能综合征（早发性腹泻及其他不同症状如出汗，腹部痉挛，流泪，瞳孔缩小及流涎），应使用硫酸阿托品治疗（0.25mg皮下注射），有禁忌证者除外。对气喘的患者应小心谨慎。对有急性、严重的胆碱能综合征患者，下次使用开普拓时，应预防性使用硫酸阿托品如早发性腹泻及其他不同症状，如：出汗，腹部痉挛，流泪，瞳孔缩小及流涎），应使用硫酸阿托品治疗（0.25mg皮下注射），有禁忌证者除外。对气喘的患者应小心谨慎。对有急性、严重的胆碱能综合征患者，下次使用开普拓时，应预防性使用硫酸阿托品。老年患者：由于老年人各项生理功能的减退机率很大，尤其是肝功能减退，因此对老年患者选择开普拓剂量时应谨慎。肠梗阻患者：禁用开普拓，直至肠梗阻缓解后方可使用。肾功能不良的患者：对这类人群的研究尚未开展。其他：在与腹泻和/或呕吐有关的脱水患者或败血症患者中，少数病人出现肾功能不良、低血压或循环衰竭。治疗期间及治疗结束后至少3个月应采取避孕措施。对驾驶和操作机器能力的影响：患者应应提请患者注重，在使用开普拓24小时内，有可能出现头晕及视力障碍，因此建议当这些症状出现时请勿驾车或操作机器。 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](http://www.100test.com)