

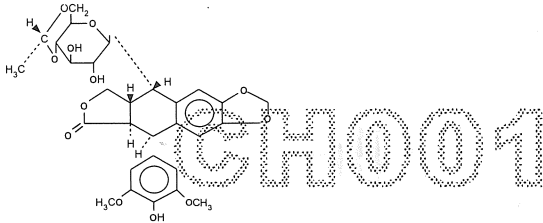
癌妥減靜脈注射液100毫克

Fytosid for IV Injection

衛署藥輸字第024638號
本藥限由醫師使用

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

【成分】
Fytosid (etoposide，常被稱為VP-16) 乃是一種捕兔白毒素 (podophyllotoxin) 的半合成衍生物，用於治療特定的腎癌疾病。它的化學名4'-demethyl-epipodo-phyllotoxin 9-[4,6-O-(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。它的分子量為588.58，分子式為C₂₉H₃₂NO₁₃。Fytosid可由靜脈注射或口服給藥。Fytosid靜脈注射液有100 mg（5毫升）、500 mg（25毫升）或1 gm（50毫升）之滅菌多劑量小瓶包裝。幾近無色至黃色之澄清液體的pH值為3至4。每毫升含有20 mg etoposide、2 mg檸檬酸、30 mg苯甲醇、80 mg改良聚山梨醇酯八十／Tween 80、650 mg聚乙二醇300、及30.5%（v/v）酒精。小瓶上端的空間內含有氮氣。其化學結構式如下：



【臨床藥理學】（依文獻記載）
業已證實Fytosid會造成雜纖維組織母細胞的細胞分裂中期靜止。然而，它的主要作用似乎是在哺乳類細胞的細胞週期G2期。可見到兩種不同的劑量依賴性反應。在高濃度下（10 µg/ml或更高），可以觀察到進入有絲分裂的細胞溶解。在低濃度下（0.3至10 µg/ml），則可抑制細胞進入細胞分裂前期。它不會干擾微小管的聚合。Etoposide的主要大分子作用似乎是藉與DNA異構酶II（topoisomerase II）交互作用或形成自由基，進而誘發DNA股斷裂。
藥動力學
靜脈注射給藥後，etoposide在體內的處置以二相式（biphasic manner）步驟描述最適當，分佈半衰期約1.5小時，終端排泄半衰期的範圍是4至11小時。全身廓清率的範圍是33至48 ml/min/m²；如同終端排泄半衰期，全身廓清率在100至600 mg/m²的劑量下，與劑量無關。在同樣的劑量範圍內，濃度－時間曲線的曲線下面積（AUC）及最高血漿濃度（C_{max}）隨劑量呈線性增加。每日投予100 mg/m² 4至5天後，etoposide並不會蓄積在血漿內。穩定狀態分佈體積的範圍是18至29 L/m² 或 7至17 L/m²。Etoposide很難進入CSF中。雖然在CSF及大腦內的腫瘤中可以測到它，其濃度低於大腦外的腫瘤及血漿濃度。Etoposide在正常肺臟中的濃度高於肺臟腫瘤轉移，在子宮肌層的原發性腫瘤中的濃度類似於正常組織中濃度。在體外試驗中，etoposide與人體血漿蛋白結合率很高（97%）。發現在兒童的血漿白蛋白濃度與etoposide腎臟廓清率之間有反向關係。一項判定其他藥物對於碳-14標記etoposide與人類血清白蛋白體外結合之影響的研究顯示，只有phenylbutazone、sodium salicylate及aspirin會在體內達到的濃度下，將etoposide由蛋白質結合部位置換出來。在癌症患者與正常受檢者中，etoposide的蛋白質結合比率皆與血清白蛋白直接相關。癌症患者的etoposide未結合率明顯與膽紅素相關。資料顯示，在血清白蛋白濃度與etoposide的游離分率之間，有明顯的反向關係（參閱【注意事項】）。
靜脈注射³H-etoposide（70~290 mg/m²）之後，尿液中的放射活性平均回收為劑量的42%至67%，糞便中的放射性回收則為劑量的0%至16%。不到50%的靜脈注射劑量以etoposide的型式由尿液排出，24小時平均回收率為8%至35%。
在兒童中，將近55%的劑量以etoposide的型式由尿液排出。Etoposide的平均腎臟廓清率為7至10 ml/min/m²，意即在80至600 mg/m²的劑量範圍內，腎臟廓清率約為全身廓清率的35%。因此，etoposide的清除係經由腎臟及非腎臟（即代謝及膽道排出）二種途徑。腎臟病對血漿etoposide廓清率的影響尚屬未知。
膽道排除似乎是etoposide的次要排除途徑。只有6%或更低的靜脈注射劑量以etoposide的型

FKT-024638-0707

式由膽汁排出。Etoposide非腎臟廓清率多半是代謝作用。
Etoposide在成人與兒童尿液中的主要代謝物為hydroxy acid [4'-demethyl-epipodo-phylic acid 9-(4,6-O-(R)-ethylidene-β-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）的異構物。Etoposide的尿苷酸化物及／或結合硫酸鹽是由尿液排除，佔5%至22%的劑量。此外，也經由CYP 450 3A4同功酶（isozyme）途徑，發生二甲氧基酚環（di-methoxyphenol ring）的O-去甲烷作用，進而產生對應的兒茶酚。靜脈輸注或給予口服膠囊之後，與AUC值有明顯的個體內與個體間變異性，使etoposide口服膠囊的絕對生體可用率推定值具有變異性。
口服etoposide膠囊的C_{max}及AUC值範圍，和靜脈注射一半口服劑量的C_{max}及AUC範圍相同。口服膠囊的生體可用率總平均值約為50%（範圍：25~75%）。Etoposide膠囊的生體可用率至少在高達250 mg/m²的劑量下仍呈線性。
沒有證據顯示etoposide有首渡效應（first pass effect）。例如，etoposide的絕對口服生體可用率與非腎臟廓清率沒有關聯。和靜脈輸注投予比起來，沒有證據顯示投予口服膠囊之後，etoposide的代謝與排除有任何其它差別。
在成人中，etoposide的全身廓清率與肌酸酐廓清率（creatinine clearance）、血清白蛋白濃度及非腎臟廓清率相關。接受etoposide的腎功能不全患者，在穩定狀態下，全身廓清率降低，AUC增加，並且分佈體積減少（參閱【注意事項】）。使用cisplatin療法會使etoposide的全身廓清率降低。兒童的血清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。

【適應症】
抗癌症
說明
Fytosid適用於下列腎癌之處置：
● 頑強罕見腫瘤Fytosid靜脈注射液與其他核准化學療劑之組合療法適用於已接受適當手術治療、化學治療及放射治療的頑強罕見腫瘤患者。
● 小細胞肺癌Fytosid靜脈注射液與其他核准化學療劑之組合療法可作為小細胞肺癌患者之第一線治療。

【禁忌症】
Fytosid禁用於對etoposide或製劑中任何成分過敏的患者。

【警語】（依文獻記載）
接受etoposide治療的患者，在治療期間及治療之後，必須經常觀察有沒有骨髓抑制作用。骨髓抑制曾有導致死亡的報告。限制劑量增加的骨髓抑制作用是Fytosid治療最明顯的毒性。因此，在開始治療前，和以後每次Fytosid的療程之前，必須得到下列檢查結果：血小板計數、血紅數、白血球計數及分類。血小板數目低於50,000/mm³或嗜中性白血球數目的絕對值低於500/mm³表示必須暫停進一步治療，直至血球數目充分復原為止。醫生必須知道出現過敏性休克反應可能性，其表現為寒顫、心悸過速、支氣管痙攣、呼吸困難及低血壓。報告指出，輸出濃度超過推薦濃度的兒童患者，發生類過敏性休克反應的比率較高。輸注濃度（或輸注速率）在類過敏性休克反應方面所扮演的角色仍不確定（參閱【副作用】）。類過敏性休克反應的治療為症狀治療。必須立即終止輸注，隨後遵照醫師指示給予增壓劑、皮質類固醇、抗組織胺或血漿容積膨脹劑。Fytosid以非經腸注射給藥時，只可緩慢靜脈輸注（通常超過30至60分鐘），因有報告指出，快速靜脈注射可能會引起低血壓的副作用。
懷孕期
孕婦使用Fytosid可能對胎兒有害。已在老鼠及大鼠身上證實etoposide具有致畸性。在兔子的器官成形期間，予以etoposide 0.4 mg/kg/日之靜脈注射劑量（以mg/m²計算，約為人類每日最高建議劑量的二十分之一），結果導致母體毒性、胚胎毒性及致畸性（骨骼畸形、露腦畸形、腦膨出及無眼畸形）；給予更高的劑量1.2及3.6 mg/kg/日（以mg/m²計算，約為人類每日最高建議劑量的七分之一及二分之一），結果分別導致90%及100%胚胎吸收。在老鼠的妊娠第6、7、8天，經由腹膜內（I.P.）給予etoposide 1.0 mg/kg/日（以mg/m²計算，約為人類每日最高建議劑量的十六分之一）單次劑量，結果導致胚胎毒性、頭顱畸形及大骨骼畸形。在妊娠第7天給予1.5 mg/kg/日（以mg/m²計算，約為人類每日最高建議劑量的十分之一）的腹膜內劑量，結果導致子宮內死亡和胎兒畸形的發生率增加，以及胎兒平均體重顯著降低。
應勸告可能懷孕的婦女避孕。如果患者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。Fytosid可能對人體有致癌性。報告指出，極少數接受etoposide單一治療或與其他抗腫瘤藥物組合治療之患者會發生急性白血病，但不一定有白血病前期。發生白血病前期或白血病症狀群的危險性尚不清楚。尚未在實驗室動物身上進行Fytosid的致癌性測試。

【注意事項】（依文獻記載）
一般注意事項
在考慮使用Fytosid進行化學治療情況下，醫師必須權衡本藥的需要及有用性相對於副作用

CH0016

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Fytosid治療應審慎為之，充分考慮是否還需要本藥並且要留意，因為毒性可能會重新出現。

低血清白蛋白患者發生etoposide毒性的危險性比較高。

實驗室檢驗

在Fytosid治療的療程中，應定期檢查全血血球計數。在每個治療週期之前，並以適當間隔在治療期間及治療後進行此種檢查。至少在給予每個Fytosid劑量之前應檢查一次。

腎功能不全

用於腎功能不全患者時，應根據肌酸酐廓清率的測量值，考慮使用下列修正的初劑量：

肌酸酐廓清率的測量值	>50 ml/min	<15~50 ml/min
etoposide	100%劑量	75%劑量

應根據患者的耐受性及臨床反應，來決定以後Fytosid劑量。

這沒有肌酸酐廓清率<15 ml/min患者的使用資料，此類患者應考慮再減低劑量。

致瘤性、致突變性、生育力損害（參閱【警語】）

Ames試驗已證實etoposide具有致突變性。

Swiss-Albino老鼠在妊娠第7天接受Fytosid 1.5 mg/kg I.P.治療，結果子宮內死亡和胎兒畸形的發生率增加，以及胎兒平均體重顯著降低。母體的體重增加則未受影響。

大鼠接受etoposide 0.5 mg/kg/日（以mg/m²計算，約為人類每日最高建議劑量的十六分之一）靜脈注射30天，結果發生不可能的睪丸萎縮。

懷孕

懷孕用藥級數為D級（參閱【警語】）。

授乳的母親

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至乳汁中，並且Fytosid可能對受乳的嬰兒造成嚴重不良反應，所以必須考量本藥對母親的重要性，決定停止授乳抑或停藥。

小兒科使用

用於小兒科患者的安全性及有效性尚未確立。

Fytosid靜脈注射液含有聚山梨醇酯八十。有報告指出，早產兒注射含有聚山梨醇酯八十的維生素etoposide之後，發生危及生命的症狀群，包括肝腎衰竭、肺萎縮、血小板減少症及腹水等。

藥品交互作用

相較於單獨使用etoposide，導致濃度超過2000 ng/ml的高劑量cyclosporine與口服etoposide一起授予，造成etoposide暴露增加80%，同時etoposide全身廓清率增加38%。

【副作用】

下列副作用資料是依據口服及靜脈注射授予各種劑量時程之Fytosid單一療法，治療各種惡性病的經驗。

血液毒性

骨髓抑制作用與劑量有關，而且是劑量限制毒性，顆粒性白血球最低點於給藥後7至14天出現，而血小板最低點則於給藥後9至16天出現。骨髓功能通常在第20日之前完全復原，並且沒有蓄積性毒性之報告。嗜中性白血球減少患者曾有發燒及感染之報告，也有死亡隨同骨髓抑制的報告。

極少數接受Fytosid與其他抗腫瘤劑組合治療的患者曾有發生急性白血病的報告，但不一定有白血病前期（參閱【警語】）。

胃腸毒性

噁心及嘔吐是主要的胃腸毒性。噁心及嘔吐的嚴重程度通常是輕度至中度，大約1%患者需要停止治療。通常可以用標準止吐療法來抑制噁心及嘔吐。可能會發生輕度至重度黏膜炎／食道炎。口服後的胃腸毒素比靜脈輸注後稍微常見一些。

低血壓

快速靜脈注射後，1%至2%患者有暫時性高血壓之報告，但未伴隨心臟毒性或心電圖之變化。沒有遲發性低血壓之報導。建議以30至60分鐘緩慢靜脈輸注授予Fytosid，以預防這種少見的副作用。發生低血壓時，一般的處置是停止輸注，並給予液體或其它適當的支持性治療。重新開始輸注時，應使用更緩慢的給藥速率。

過敏反應

報告指出，約有0.7%至2%接受靜脈注射Fytosid的患者，以及低於1%接受口服膠囊的患者發生類過敏性休克反應，其特色為寒顫、發燒、心悸過速、支氣管痙攣，呼吸困難、及／或低血壓。這些反應通常對於停止輸注及必要時授予的增壓劑、皮質類固醇、抗組纖胺或容積膨脹劑的反應很迅速；然而，這些反應也可能會致命，也有高血壓及／或潮紅之報告。血壓一般在停止輸液後幾小時之內即可恢復正常。類過敏性休克反應曾經在初次輸注Fytosid的期間內發生。

臉／舌水腫、咳嗽、出汗、發紺、喉嚨緊繃、喉痙攣、背痛、及／或意識喪失或時有時會伴隨上述反應出現。此外，尚有極少數表面上與過敏相關性窒息的報告。在推薦劑量下，很少見到皮疹、蕁麻疹、及／或搔癢的報告。在研究劑量下，曾經有全身搔癢性紅

斑性丘疹的報告，與血管周圍炎相符。

禿髮

高達66%患者出現可逆性禿髮，有時會進展為全禿。

其他毒性

下列副作用的報告比較少：腹痛、後遺味覺、便秘、嚥物困難、衰弱、疲倦、不適、嗜眠、暫時性皮質盲、視神經炎、間質性肺炎／肺纖維變性、發燒、癲癇發作（有時伴隨過敏反應）、史強二氏症候群（Stevens-Johnson syndrome）、及毒性表皮壞死溶解、色素沈著、以及一例放射性回憶性（recall）皮膚炎。

Fytosid曾有肝毒性的報告，通常發生於接受劑量高於推薦劑量的患者。接受高劑量的患者也有代謝性酸中毒之報告。

上市後曾接獲外滲腫脹的報告。罕見的外滲作用曾經伴隨壞死及靜脈硬結。

下表的副作用發生率乃是出自多個資料庫，包含2081名接受口服或靜脈注射Fytosid單一治療患者的研究。

副作用	報告之發生率的百分比範圍
血液	
白血球減少症（<1000/mm ³ ）	3~17
白血球減少症（<4000/mm ³ ）	60~91
血小板減少症（<50,000/mm ³ ）	1~20
血小板減少症（<100,000/mm ³ ）	22~41
貧血	0~33
胃腸毒性	
噁心及嘔吐	31~43
腹痛	0~2
厭食	10~13
腹瀉	1~13
口炎	1~6
肝毒性	0~3
禿髮	8~66
周邊神經毒性	1~2
低血壓	1~2
過敏反應	1~2

【過量】

Fytosid過量迄今尚無解毒劑。

【用法用量】

注意

報告指出，壓克力（acrylic）或ABS（由丙烯腈、丁二烯及乙烯基構成的聚合物）材質的塑膠裝置使用未經稀釋的Fytosid靜脈注射液時，會破裂或滲漏。與其他化學療劑併用於治療罕見癌症時，Fytosid靜脈注射液的一般劑量範圍是50~100 mg/m²/日於第一天至第五天授予，直到100 mg/m²/日於第一、三、五天授予。與其他化學療劑併用於治療小細胞性肺癌時，Fytosid靜脈注射液的一般劑量範圍是35 mg/m²/日連續四天，直到50 mg/m²/日連續五天。

腎功能不全患者之劑量調整建議請參閱【注意事項】。

由任何的毒性復原之後，每隔3至4週重複一次化學治療療程。

給藥之注意事項

正如其他具有潛在毒性的化合物一樣，處理Fytosid溶液時應特別小心。意外接觸到Fytosid可能會出現皮膚反應。應帶手套，如果皮膚或黏膜接觸到Fytosid溶液，應立即用肥皂和清水徹底清洗皮膚，並用清水清洗黏膜。

靜脈給藥之製備

Fytosid靜脈注射液在輸注之前，必須先以5%葡萄糖注射液或0.9%氯化鈉注射液稀釋，使其最終濃度為0.2%至0.4 mg/ml。如果溶液的濃度超過0.4 mg/ml，便可能會發生沈澱。曾有快速靜脈注射後發生低血壓的報告，因此建議Fytosid溶液應輸注30至60分鐘。若願應輸液的體積，則可延長給藥時間。Fytosid不可以快速靜脈注射給藥。只要溶液和容器的狀況許可，在授予注射用藥物產品之前，必須以肉眼檢查有無微粒及變色（參閱【成分】）。

【包裝】

5毫升小瓶盒裝。

【儲藏條件】

Fytosid靜脈注射液之小瓶應避光並儲存於30°C以下。

製造廠：Dabur Pharma Limited

廠 址：19, HPSIDC, Industrial Area, Baddi, Distt. Solan, Himachal Pradesh 173205, India

藥 商：台灣費森尤斯卡比股份有限公司

地 址：台北市10653仁愛路三段32號5樓