

Vepeside

滅必治軟膠囊

Fytosid

癌妥滅靜脈注射液

Etoposide 又稱VP-16

50mg/cap, 100mg/5mL

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (於 1983 年 FDA 允許上市)

- 歷史發展: Etoposide 於 1966 年首次合成，並於 1983 年獲得美國食品和藥物管理局的批准。幾個世紀以來，含有 Podophyllin 鬼臼草素的材料一直被用作民間藥物。在 1950 年代，科學家們開始尋找一種更有效的鬼臼毒素衍生物。這些努力最終促成了這類新型抗腫瘤藥物的開發，該藥物靶向 DNA 解旋酶拓撲異構酶 II。暱稱為 VP-16 可能是結合早期研究的一位化學家 von Wartburg (人名) 和 podophyllotoxin 的複合。Etoposide 當成癌症的一種化學療法，用於卡波西肉瘤、尤文肉瘤、肺癌、睪丸癌、淋巴瘤、非淋巴白血病。它通常會與其他藥物（如治療睪丸癌的 bleomycin）聯合使用。它有時也用於骨髓或造血幹細胞移植前的調理方案。

它以靜脈 (IV) 或口服給藥。如果藥物是靜脈給藥，則必須在 30 至 60 分鐘內緩慢給藥，因為它可以在給藥時會降低血壓。在輸注過程中需經常檢查血壓，並相應調整給藥速度。

- Etoposide 單一給藥，對各種液體癌或固體癌的反應率約為 20%，算是非常有效的化療藥物。被廣泛用於各種固體與液體腫瘤治療。

Table 2. Antineoplastic activity of etoposide as a single agent

Tumour	Response rate (%)	Reference
Testicular	33	[10]
Small cell lung		[11]
Untreated	44	
Previously treated	13	
Non-Hodgkin's lymphoma	29	[12]
Hodgkin's Disease	14	[12]
Non-lymphocytic leukaemia	24	[13]
Ovarian	21	[14]
Gastric	21	[15]
Breast		[16]
Untreated	15	
Previously treated	6	
Non-small cell lung cancer	10	[17]
Kaposi's sarcoma	34	[17]

Reference: Eur J Cancer, Vol. 34, No. 10, pp. 1514±1521, 1998

➤ 臨床適應症

Drug	Trade name	Major indications
Doxorubicin	Adriamycin [®] Rubex [®] Doxil [®]	Lymphomas* Breast cancer* Sarcomas* Kaposi's sarcoma Leukaemias
Daunorubicin	Cerubidine [®]	Acute myelogenous leukaemia* Acute lymphocytic leukaemia
Idarubicin	Idamycin [®]	Acute myelogenous leukaemia
Mitoxantrone	Novantrone [®]	Acute leukaemia Breast cancer Lymphomas
Etoposide	VePesid [®] Etopophos [®]	Testicular cancer* Small cell lung cancer* Lymphomas Ewing's sarcoma Kaposi's sarcoma Ovarian cancer
Teniposide	Vumon [®]	Poor prognosis acute lymphoblastic leukaemia*

*Drug of first choice for treatment of these diseases.

作用機轉

細胞毒性，它是一種拓撲異構酶 II 抑制劑，導致 DNA 鏈斷裂，造成細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐性：如果沒有使用止吐藥，會有 10-30% 的病人發生嘔吐。
長效的血清素第三型受體拮抗劑類的藥物就可達到很好止吐的療效。
- 骨髓抑制程度：白血球減少(60-91%；3/4 級 3-17%)、貧血($\leq 33\%$)、血小板減少(22-41%；3/4 級 1-20%)。可能發生次發性白血病(0.37%)。血球最低點: 7 to 14 天; 恢復: 第 20 天

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：低血壓(1-2%，因輸注太快所引起，只要放慢輸注速度或暫時停藥，大多會緩解)。
2. 皮膚系統：掉髮(8-66%)。史蒂文-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome， $< 1\%$ ，厲害的口腔、皮膚黏膜潰瘍)及表皮壞死溶解(toxic epidermal necrolysis， $< 1\%$)。若發生嚴重皮膚黏膜潰瘍併有發燒時，請立刻停藥並通知醫護人員。
3. 胃腸道消化系統：噁心及嘔吐(31-43%)、食慾減退(10-13%)、腹痛($\leq 2\%$)、腹瀉(1-13%)、口腔黏膜破損(1-6%)。如果服用口服劑型，一旦開始有口腔黏膜破損，請馬上停藥與醫師聯絡。
4. 肝臟系統：肝功能指數升高($< 3\%$)，停藥可恢復。
5. 免疫系統：類過敏反應(靜脈輸注：0.7-2%，口服劑型： $< 1\%$)。可能症狀包括：發冷、發燒、心跳過速、支氣管痙攣、呼吸困難及/或低血壓。如有任何不適症狀，請馬上通知醫護人員處理。
6. 神經系統：週邊神經病變(0.7-2%)、無力
7. 呼吸系統：呼吸困難、支氣管痙攣、肺炎($< 1\%$)
8. 其它：發燒、疲倦

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準

(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)或死亡(5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能調整
 - 肌酸酐清除率(CrCl) > 50 mL/minute：不需要調整劑量
 - 肌酸酐清除率(CrCl) 15 to 50 mL/minute：75%劑量
 - 肌酸酐清除率(CrCl) < 15 ml：50%劑量
 - 血液透析: 劑量 50%; 無法被血液透析去除，因此可以在透析之前或之後給藥。
 - 腹膜透析: 劑量 75%。
 - Continuous renal replacement therapy (CRRT): 劑量 75%。
- 肝功能不全
 - Bilirubin 1.5 to 3 mg/dL or AST > 3 times ULN: 劑量 50%。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 骨髓抑制

副作用	處理
骨髓抑制：可能發生嚴重的骨髓抑制並導致感染或出血。骨髓抑制與劑量相關。顆粒細胞和血小板最低點通常分別在給藥後 7 至 14 天或 9 至 16 天出現；血液學恢復通常發生在第 20 天。	■ ANC < 500/mm³ 或血小板 < 50,000/mm³：嚴重不良反應（非血液學）：減少劑量或停止治療。直至恢復。

➤ 外滲

副作用	處理
外滲：Etoposide 靜脈注射 是一種刺激物；外滲後會發生組織刺激和發炎。	■ 馬上停藥。按外滲標準處理。

➤ 過敏反應

副作用	處理
可能引起過敏樣反應，表現為寒顫、發燒、心跳過速、支氣管痙攣、呼吸困難和低血壓。此外，面部/舌頭腫脹、咳嗽、胸悶、紫紺、喉痙攣、出汗。與口服給藥（<1%）相比，發生率主要與靜脈給藥（高達 2%）有關。高藥物濃度和輸注速度，以及Etoposide 靜脈製劑中的聚山梨酯 80 和苯甲醇的存在，已被認為是導致超敏反應的因素。Etoposide IV 製劑可能含有聚山梨酯 80 和/或苯甲醇，而Etoposide磷酸鹽（Etoposide的水溶性前驅藥）IV 製劑則不含任何一種添加物。病例報告證實Etoposide phosphate已成功用於先前對Etoposide有超敏反應的病人。	■ 中斷輸液（在etoposide靜脈注射期間應立即使用抗過敏的藥物）。

➤ 次發性惡性腫瘤

副作用	處理
Etoposide作為單一療法或與其他化療藥物聯合使用時，已有次發性急性白血病的報告。	■

➤ 低血壓

副作用	處理
低血壓：快速給藥可能導致低血壓。	■ 中斷輸液並給予靜脈補液和支持治療。重新開始時降低輸注速率。



副作用	處理
低白蛋白血症：血清白蛋白低的患者慎用；可能會增加毒性風險。	■ 避免低白蛋白血症。

藥物交互作用

- Substrate of CYP1A2 (minor), CYP2E1 (minor), CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (major)。存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

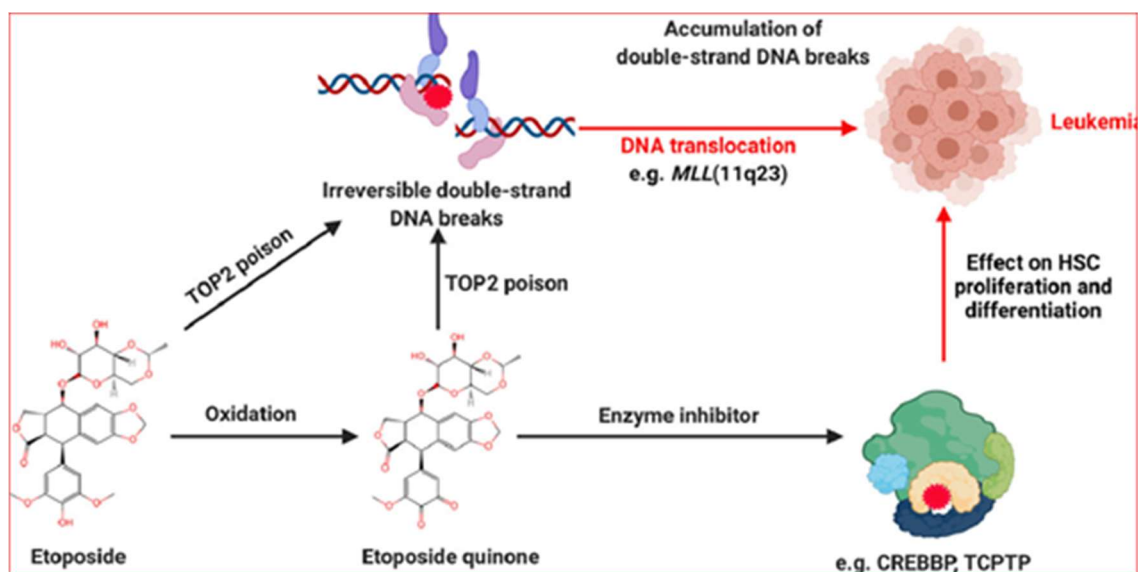
臨床監測項目

- 每個治療週期之前和臨床必要時進行 CBC 血球計數
- 肝功能（膽紅素、ALT、AST）、白蛋白、腎功能檢查
- 監測生命徵象；輸液反應。
- 監測次發性惡性腫瘤。
- 口服 etoposide：監控醫囑遵從性。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙

型肝炎表面抗體 (anti-HBs) 。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

- Etoposide 已被證明可以延遲細胞通過 S 期，並使細胞停滯在 S 期晚期或 G2 期早期。它是一種拓撲異構酶 II 抑制劑，會導致 DNA 鏈斷裂。



藥師小叮嚀

1. 一天一次，固定時間服用（飯前飯後皆可）；若錯過服藥時間，直接在下一次服藥時間吃藥即可，不需補吃遺漏的劑量。如果一次劑量高於200mg，請將劑量分成早晚兩次。
2. 無法吞服之病人，可取足量 20 mg/mL 的注射劑加入 0.9%生理食鹽水至需要的體積，使最終濃度為 10 mg/mL，室溫可放 22 天。口服給藥前，可與橘子汁、蘋果汁稀釋成每 ml 濃度低於 0.4mg/ml。一但與果汁混合後，3 小時內需用完。避免服用葡萄柚汁。
3. 食物交互作用：如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育。女性有閉經、不孕或過早絕經；治療期間和最後一次給藥後至少 6 個月內應使用有效的避孕措施。在男性中，可能會發生無精子症、少精子症或永久性喪失生育能力。此外，精子和睪丸組織也可能受損。有生殖潛能女性伴侶的男性應在治療期間和最後一次給藥後至少 4 個月內使用避孕套。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須至少等待至停藥一天後才可進行哺乳。
6. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
7. 如果有感到自己心跳異常時，請盡速就醫。
8. 靜脈輸注時，注意是否有寒顫、發燒、心跳過速、支氣管痙攣、呼吸困難和低血壓。此外，面部/舌頭腫脹、咳嗽、胸悶、紫紺、喉痙攣、出汗。請馬上通知醫護人員。
9. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
10. 臨床監測項目：血球計數、肝腎功能、輸注時注意是否有血壓變化或過敏反應。