

托普迪肯“山德士”1毫克/毫升注射劑

Topotecan Sandoz 1mg/ml concentrate for solution for infusion

衛署藥輸025791號
本藥限由醫師使用

1. 藥品名稱

托普迪肯“山德士”1毫克/毫升注射劑。
Topotecan Sandoz 1mg/ml concentrate for solution for infusion。

2. 成分與含量

1毫升的輸注用濃縮液含1毫克的topotecan。

每瓶1毫升溶液含有1毫克的topotecan。
每瓶3毫升溶液含有3毫克的topotecan。
每瓶4毫升溶液含有4毫克的topotecan。

所有賦形劑，請參閱第6.1節。

3. 劑型

輸注用濃縮液
黃色清澈溶液
pH 2.0 - 2.5

4. 臨床特性

4.1 適應症

Topotecan用於治療：

- 卵巢癌及小細胞肺癌之第二線化學治療（第一線化學治療應包括白金化合物）。
- Topotecan與cisplatin併用適用於治療經組織學檢查確定患有第IV-B期，復發性或持續性子宮頸癌，且不適合以外科手術及（或）放射療法進行治療的患者。

4.2 用法用量

Topotecan的使用應限制在專門給予細胞毒性化療的醫療單位中，且僅應在有化療使用經驗的醫師監督下方可給予（請參閱第6.6節）。

與cisplatin併用時，應參考cisplatin完整的處方開立資訊。

給予topotecan的第1個療程前，病患必須具有嗜中性白血球計數 $\geq 1.5 \times 10^9/l$ 、血小板計數 $\geq 100 \times 10^9/l$ 及血紅素濃度 $\geq 9 \text{ g/dl}$ （若有必要可輸血）等基期數值。

在使用托普迪肯“山德士”1毫克/毫升注射劑前必須先予以稀釋（請參閱第6.6節）。

卵巢癌及小細胞肺癌

初始劑量

Topotecan的建議劑量為每天1.5 mg/m²體表面積，連續5天以每日30分鐘靜脈輸注的方式給予，各療程間必須間隔3週(The recommended dose of topotecan is 1.5 mg/m² body surface area/day administered by intravenous infusion over 30 minutes daily for 5 consecutive days with a 3 week interval between the start of each course.)。若耐受性良好，則除非疾病惡化，可持續進行治療(請參閱第4.8和第5.1節)。

後續劑量

除非嗜中性白血球計數 $\geq 1 \times 10^9/l$ 、血小板計數 $\geq 100 \times 10^9/l$ 且血紅素濃度 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (若有必要可輸血)，否則不應再給予topotecan。

處置嗜中性白血球減少症的標準腫瘤學實務是將topotecan與其他藥物(如顆粒性白血球—群落刺激因子[G-CSF])併用，或調降劑量以維持嗜中性白血球計數。

針對發生持續7天以上之重度嗜中性白血球減少症(嗜中性白血球計數 $< 0.5 \times 10^9/l$)、重度嗜中性白血球減少症併發發燒或感染，或因嗜中性白血球減少症而延遲治療的病患，若選擇調降劑量，應以每天0.25 mg/m²為單位調降至每天1.25 mg/m²(或必要時可繼續調降至每天1.0 mg/m²)。

如果血小板計數降至低於 $25 \times 10^9/l$ ，應以類似的方式調降劑量。在臨床試驗中，如果劑量已降至1.0 mg/m²但仍需進一步調降劑量以處置不良反應，即會停止topotecan治療。

子宮頸癌

初始劑量

Topotecan的建議劑量為每天0.75 mg/m²，於第1、2和第3天每天以30分鐘的靜脈輸注方式給藥。Cisplatin在第1天topotecan用藥後以靜脈輸注方式給予每天50 mg/m²的劑量。每21天重複此治療時間表，共進行6個療程或直到疾病惡化為止。

後續劑量

除非嗜中性白血球計數高於或等於 $1.5 \times 10^9/l$ 、血小板計數高於或等於 $100 \times 10^9/l$ ，且血紅素濃度高於或等於9g/dl(若有必要可輸血)，否則不應再給予topotecan。

處置嗜中性白血球減少症的標準腫瘤學實務是將topotecan與其他藥物(如顆粒性白血球—群落刺激因子[G-CSF])併用，或調降劑量以維持嗜中性白血球計數。

針對發生持續7天以上之重度嗜中性白血球減少症(嗜中性白血球計數 $< 0.5 \times 10^9/l$)、重度嗜中性白血球減少症併發發燒或感染，或因嗜中性白血球減少症而延遲治療的病患，若選擇調降劑量，應於後續療程以20%為單位調降至每天0.60 mg/m²(或必要時可繼續調降至每天0.45 mg/m²)。

如果血小板計數降至低於 $25 \times 10^9/l$ ，應以類似的方式調降劑量。

腎功能不全病患之劑量

單一治療(卵巢癌及小細胞肺癌)

目前並無充份資料可針對肌酸酐廓清率 $< 20 \text{ ml/min}$ 的病患提出建議劑量。有限的資料顯示在中度腎功能不全病患中應降低劑量。在患有卵巢癌或小細胞肺癌且肌酸酐廓清率介於20和39 ml/min的病患中，建議的topotecan單一治療劑量為每天0.75 mg/m²，連續治療5天。

合併治療(子宮頸癌)

在以topotecan併用cisplatin治療子宮頸癌的臨床試驗中，僅在血清肌酸酐低於或等於1.5 mg/dL的病患中展開治療。如果在topotecan/cisplatin合併治療期間血清肌酸酐超過1.5 mg/dL，建議參考完整處方開立資訊中關於cisplatin劑量調降/繼續治療的指示。若停止cisplatin治療，有關在子宮頸癌病患中繼續以topotecan進行單一治療的做法，目前並無充分資料。

兒童

在孩童中的治療經驗有限，因此，針對在兒童病患中進行topotecan治療，目前並無相關建議(請參閱第5.1和第5.2節)。

4.3 禁忌症

Topotecan禁用於具備以下情形的病患

- 對其活性物質或任何賦形劑具有嚴重過敏病史
- 正在哺乳或懷孕者(請參閱第4.6節)
- 在開始第1個療程前已有重度骨髓抑制的情形，定義為基期嗜中性白血球 $< 1.5 \times 10^9/l$ 和/或血小板計數 $< 100 \times 10^9/l$ 。

4.4 特殊警語與使用注意事項

血液學毒性與劑量具相關性，應定期監測全血球計數(包括血小板)(請參閱第4.2節)。

如同其他的細胞毒性藥物，topotecan可能導致重度骨髓抑制。

在接受topotecan治療的病患中，曾有骨髓抑制造成敗血症以及敗血症致死的通報(請參閱第4.8節)。

Topotecan引起之嗜中性白血球減少症可能導致嗜中性白血球減少之結腸炎。在topotecan臨床試驗中曾有嗜中性白血球減少之結腸炎致死的通報。病患若出現發燒症狀、嗜中性白血球減少症，以及符合特徵之腹痛症狀，應考慮嗜中性白血球減少之結腸炎的可能性。

使用topotecan後曾有間質性肺病的通報，有些為致命性(請參閱第4.8節)。潛在危險因子包括間質性肺病(ILD)、肺纖維化、肺癌等病史、胸部暴露於放射線以及使用肺毒性藥物和/或群落刺激因子。應監測病患是否出現可能為間質性肺病所致之肺部症狀(如：咳嗽、發燒、呼吸困難和/或組織缺氧)，若取得新的ILD確診結果，應即停用topotecan。

Topotecan以及topotecan併用cisplatin常會造成臨床相關之血小板減少症。在考慮讓如腫瘤出血等風險較高的病患接受治療時，應將此情形納入考量。

如同預期，功能狀態較差(PS > 1)的病患反應率較低，且併發症(如發燒、感染及敗血症)的發生率較高(請參閱第4.8節)。在給予治療時應儘可能準確評估功能狀態，以確保病患並未惡化到功能狀態第3級。

關於topotecan用於重度腎功能不全(肌酸酐廓清率 $< 20 \text{ ml/min}$)或因肝硬化而致重度肝功能不全(血清膽紅素 $\geq 10 \text{ mg/dl}$)的病患，目前並無充分的治療經驗。Topotecan不建議用於此類病患族群中。

有少數肝功能不全病患(血清膽紅素介於1.5和10 mg/dl間)每3週接受為期5天的1.5 mg/m²劑量。曾觀察到有topotecan清除率降低的情況，然而，目前尚無充分資料可在此病患族群中提出劑量建議。

4.5 與其他藥品以及其他形式的交互作用

目前尚未進行任何體內人類藥物動力學交互作用試驗。

Topotecan不會抑制人類P450酵素(請參閱第5.2節)。在一項族群試驗中，topotecan與granisetron、ondansetron、嗎啡或皮質類固醇併用後並未顯示對其整體(活性態及無活性態)藥物動力學造成顯著影響。

Topotecan與其他化療藥品併用時，可能需要減少各藥物的劑量以改善耐受性。然而，與含鉑藥品併用時，視含鉑藥品的使用是在topotecan給藥第1天或第5天而定，會有截然不同的次序相依性交互作用。相較於在topotecan給藥第5天給予含鉑藥品時各藥物的劑量，如果是在topotecan給藥第1天給予cisplatin或carboplatin，則必須使用較低的劑量以改善耐受性。

給予13位卵巢癌病患topotecan (每天0.75 mg/m²，連續5天)和cisplatin (每天60 mg/m²，第1天)時，在第5天觀察到曲線下面積(AUC) (12%，n = 9)和最高血漿濃度(C_{max}) (23%，n = 11)略微增加。試驗人員判定此升高不太可能具有臨床相關性。

4.6 懷孕與哺乳

如同所有的細胞毒性化療，伴侶中任何一位接受topotecan治療時均應指示其使用有效的避孕方法。

在前臨床試驗中已證實topotecan會造成胚胎一胎兒死亡和畸形(請參閱第5.3節)。如同其他的細胞毒性藥物，topotecan可能會造成胎兒損傷，因此應指示具有懷孕能力的女性在topotecan治療期間避免懷孕。如果在懷孕期間使用topotecan，或若病患在topotecan治療期間懷孕，必須警告病患胎兒可能承受潛在的危險。

在哺乳期間禁用topotecan (請參閱第4.3節)。雖然目前並不清楚topotecan是否會分泌到人類乳汁中，仍應於開始治療後停止哺乳。

在針對大鼠的生殖毒性試驗中並未觀察到對雄性或雌性生殖力的影響(請參閱第5.3節)。然而，如同其他的細胞毒性藥物，topotecan具有基因毒性，且無法排除其對生殖力(包括男性生殖力)的影響。

4.7 對駕駛及操作機械者之影響

迄今尚無是否會影響開車或操作機器的資料。然而，如果疲倦或衰弱的症狀持續，在駕駛或操作機械時應小心謹慎。

4.8 不良反應

在納入523位復發性卵巢癌病患及631位復發性小細胞肺癌病患的劑量探索試驗中，發現topotecan單一治療的劑量限制毒性為血液學毒性。毒性為可預測且具有可逆性。並未發現血液學毒性或非血液學毒性累積的徵兆。

在子宮頸癌臨床試驗中，topotecan與cisplatin併用的不良事件概況與topotecan單一治療中觀察到的不良事件概況一致。接受topotecan併用cisplatin治療的病患，其整體血液學毒性低於接受topotecan單一治療的病患，但高於cisplatin單獨治療的病患。

當topotecan與cisplatin併用時曾觀察到額外的不良事件，然而，這些事件亦出現在cisplatin單一治療的情況，因此推論非topotecan所致。應參考cisplatin處方開立資訊中有關使用cisplatin的完整不良事件列表。

下方列出topotecan單一治療的整合性安全資料。

根據系統器官分類與絕對發生頻率將不良反應列於下方(所有通報事件)。

發生頻率定義：

極常見(≥ 1/10)

常見(≥ 1/100, < 1/10)

少見(≥ 1/1,000, < 1/100)

罕見(≥ 1/10,000, < 1/1,000)

極罕見(< 1/10,000)

未知(無法以現有資料估算)。

在各組發生率中，依不良反應的嚴重度降冪排列。

血液及淋巴系統疾病

極常見：發熱性嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球減少症(請參閱腸胃道異常)、血小板減少症、貧血、白血球減少症。

呼吸、胸部與縱膈疾病

罕見：間質性肺病

腸胃道異常

極常見：噁心、嘔吐及腹瀉(三者均可能為重度)、便秘、腹痛*及黏膜炎

*曾通報Topotecan引起之嗜中性白血球減少症併發嗜中性白血球減少之結腸炎，包括致命性嗜中性白血球減少之結腸炎(請參閱第4.4節)。

皮膚和皮下組織異常

極常見：禿頭

常見：搔癢

代謝及營養異常

極常見：厭食(可能為重度)。

感染及寄生蟲感染

極常見：感染

常見：敗血症*

*接受Topotecan治療的病患，曾有敗血症致死的通報(請參閱4.4節)

全身性疾病和注射部位症狀

極常見：發燒、衰弱、疲倦

常見：身體不適

極罕見：藥物外漏*

*曾有非常罕見的藥物外漏通報。這些反應為輕度且通常不需要特別治療。

免疫系統異常

常見：過敏反應，包括皮疹

罕見：嚴重過敏反應、血管水腫、蕁麻疹

肝膽失調

常見：高膽紅素血症

在功能狀態不佳的病患中，上列不良事件的發生頻率可能更高(請參閱第4.4節)。

下方列出之血液學及非血液學相關不良事件頻率，可代表該不良事件通報是否與topotecan治療相關或可能相關。

血液學

嗜中性白血球減少症：在第1個療程中有55%病患達重度反應(嗜中性白血球計數 $< 0.5 \times 10^9/l$)，且在20%的病患中反應持續時間 ≥ 7 天，而所有病患中有77%發生此不良反應(39%的療程)。在第1個療程中有16%發生重度嗜中性白血球減少症併發發燒或感染，所有病患中有23%發生此不良反應(6%的療程)。重度嗜中性白血球減少症始發時間中位數為9天，持續時間中位數為7天。在所有療程的11%中，重度嗜中性白血球減少症持續超過7天。

所有在臨床試驗中接受治療的病患(包括發生重度嗜中性白血球減少症的病患以及未發生重度嗜中性白血球減少症的病患)，有11% (4%的療程)出現發燒的情形，而有26% (9%的療程)發生感染。此外，所有接受治療的病患有5% (1%的療程)發生敗血症(請參閱第4.4節)。

血小板減少症：有25%的病患(8%的療程)達重度反應(血小板低於 $25 \times 10^9/l$)；25%的病患(15%的療程)達中度反應(血小板介於 25.0 及 $50.0 \times 10^9/l$ 間)。重度血小板減少症的始發時間中位數為15天，持續時間中位數則為5天。有4%的療程進行血小板輸血。曾有少數通報與血小板減少症有關的重大後遺症(包括因腫瘤出血而死亡)。

貧血：有37%的病患(14%的療程)達中度至重度($Hb \leq 8.0$ g/dl)。52%的病患(21%的療程)接受輸血。

非血液學

經常通報之非血液學反應如噁心(52%)、嘔吐(32%)和腹瀉(18%)、便秘(9%)以及黏膜炎(15%)等胃腸反應。重度(第3或4級)噁心、嘔吐、腹瀉及黏膜炎的發生率分別為4%、3%、2%及1%。

亦有4%的病患通報發生輕度腹痛。

Topotecan治療期間，曾在約25%的病患中觀察到疲倦情形，並於16%的病患中觀察到衰弱情況。重度(第3或4級)疲倦及衰弱的發生率分別為3及3%。

在30%的病患中曾觀察到全禿或明顯禿頭的情形，並於15%的病患中觀察到部分禿頭的情形。

病患曾發生且記錄為與治療相關或可能相關的其他重度事件為厭食(12%)、身體不適(3%)及高膽紅素血症(1%)。

曾有罕見的過敏反應通報，包括皮疹、蕁麻疹、血管水腫及嚴重過敏反應。在臨床試驗中，有4%的病患通報發生皮疹，而有1.5%的病患發生搔癢。

4.9 過量

目前並無適用於topotecan過量的解毒劑。過量的主要併發症可能為骨髓抑制及黏膜炎。

5. 藥理學性質

5.1 藥效特性

藥物治療分類：其他抗癌藥品

ATC編碼：L01XX17

Topotecan抗腫瘤活性包含對拓撲異構酶I (因其會在複製叉前方釋放DNA的扭曲張力，而與DNA複製密切相關的一種酵素)的抑制。Topotecan經由使酵素及切斷之DNA鏈之共價複合物達到穩定，來抑制拓撲異構酶I，該複合物為此催化機制的中間物質。Topotecan抑制拓撲異構酶I對細胞造成的影響為誘發蛋白質相關之DNA單股中斷。

復發性卵巢癌

針對先前以含鉑化療治療其卵巢癌的病患曾進行一項topotecan及paclitaxel對照試驗(n分別= 112及114)，topotecan及paclitaxel的反應率(95%信賴區間[CI])為20.5% (13%, 28%) vs. 14% (8%, 20%)，而疾病惡化時間中位數為19週vs. 15週(危險比0.7 [0.6, 1.0])。整體存活期中位數為topotecan的62週vs. paclitaxel的53週(危險比0.9 [0.6, 1.3])。

整個卵巢癌研究計劃(n = 392，所有病患先前均曾接受cisplatin或cisplatin加上paclitaxel的治療)的反應率為16%。臨床試驗中的反應時間中位數為7.6至11.6週。在cisplatin難治型病患或cisplatin治療後3個月內復發的病患(n = 186)中，反應率為10%。

評估這些資料的同時應考量到此藥物之整體安全性概況，尤其應特別注意血液學毒性(請參閱第4.8節)。

針對523位復發性卵巢癌病患，曾進行額外回溯性分析。一共觀察到87例完全反應及部分反應，其中有13例發生於第5及第6週期中，3例發生於第6週期之後。對於接受超過6個治療週期的病患，91%如預期完成試驗或接受治療直到疾病出現惡化，僅有3%因不良事件而退出。

復發性小細胞肺癌(SCLC)

一項第III期試驗針對接受第一線治療後復發(第一線治療中疾病惡化時間[TTP]中位數：口服topotecan + BSC組為84天，BSC組為90天)且被認為不適合再接受靜脈(IV)注射化療的病患，比較口服topotecan加上最佳支持性照護(BSC) (n = 71)以及單獨接受BSC (n = 70)的療效。相較於BSC單獨治療組，口服topotecan加上BSC組的整體存活期改善程度達統計顯著性(Logrank p = 0.0104)。口服topotecan加上BSC組相對於BSC單獨治療組的未調整危險比為0.64 (95% CI：0.45, 0.90)。接受Topotecan + BSC治療者的存活期中位數為25.9週(95% CI：18.3, 31.6)，相較之下接受BCS單獨治療者則為13.9週(95% CI：11.1, 18.6) (p = 0.0104)。

病患使用未設盲評估所自行通報之症狀顯示口服topotecan + BSC具有一致的症狀傾向。

在完成先前化療療程後≥ 90天後復發的病患中，曾進行一項第2期試驗(試驗065)及一項第3期試驗(試驗396)，以評估口服topotecan vs.靜脈注射topotecan的療效。(請參閱表1)。在這2項試驗中，根據病患在未設盲症狀量表中自行通報的結果，口服及靜脈注射topotecan在對復發具敏感性之SCLC病患中均達到相似的症狀緩解。

表1 SCLC病患接受口服topotecan或靜脈注射topotecan治療後有關存活期、反應率及疾病惡化時間之摘錄

	試驗065		試驗396	
	口服topotecan	靜脈注射topotecan	口服topotecan	靜脈注射topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
存活期中位數(週) (95 % CI)	32.3 (26.3, 40.9)	25.1 (21.1, 33.0)	33.0 (29.1, 42.4)	35.0 (31.0, 37.1)
危險比(95% CI)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
反應率() (95 % CI)	23.1 (11.6, 34.5)	14.8 (5.3, 24.3)	18.3 (12.2, 24.4)	21.9 (15.3, 28.5)
反應率差異(95% CI)	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
疾病惡化時間中位數(週) (95 % CI)	14.9 (8.3, 21.3)	13.1 (11.6, 18.3)	11.9 (9.7, 14.1)	14.6 (13.3, 18.9)
危險比(95% CI)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N =接受治療之總病患數

CI = 信賴區間

在另一項針對復發性、敏感性SCLC病患比較IV topotecan以及cyclophosphamide、Adriamycin (doxorubicin)加上vincristine (CAV)的隨機分配第III期試驗中，topotecan組的整體反應率為24.3%，CAV組則為18.3%。2組間的疾病惡化時間中位數相近(分別為13.3週及12.3週)。2組的存活期中位數分別為25.0週及24.7週。IV topotecan相對於CAV之存活危險比為1.04 (95% CI：0.78-1.40)。

在針對具第一線治療敏感性之復發性疾病病患所進行之小細胞肺癌試驗合併計劃[n = 480]中，topotecan的反應率為20.2%。存活期中位數為30.3週(95% CI：27.6，33.4)。

在1個難治型SCLC病患族群(對第一線治療無反應之病患)中，病患對topotecan治療的反應率為4.0%。

子宮頸癌

在由婦科腫瘤小組(GOG 0179)進行的一項隨機分配、對照性、第III期試驗中，針對經組織學上證實為持續性、復發性子宮頸癌或第IVB期子宮頸癌且被認定為不適合以手術和/或放射線進行治癒性治療之病患，曾比較topotecan加上cisplatin (n = 147)治療以及cisplatin單獨治療(n = 146)之療效。在經過期中分析調整後，顯示topotecan加上cisplatin治療相對於cisplatin單一治療在整體存活期上具有統計顯著效益(Log-rank p = 0.033)。

試驗GOG-0179之試驗結果

ITT族群		
	Cisplatin 50 mg/m ² ， 第1天 每21天1次	Cisplatin 50 mg/m ² ，第1天 + Topotecan 0.75 mg/m ² ， 每21天治療3天
存活期(月)	(n = 146)	(n = 147)
中位數(95% CI)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)
危險比(95% CI)	0.76 (0.59-0.98)	
Log rank p值	0.033	
先前不曾接受Cisplatin化放療的病患		
	Cisplatin	Topotecan/Cisplatin
存活期(月)	(n = 46)	(n = 44)
中位數(95% CI)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
危險比(95% CI)	0.51 (0.31, 0.82)	
先前曾接受Cisplatin化放療的病患		
	Cisplatin	Topotecan/Cisplatin
存活期(月)	(n = 72)	(n = 69)
中位數(95% CI)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
危險比(95% CI)	0.85 (0.59, 1.21)	

在接受cisplatin化放療後180天內復發的病患(n = 39)中，topotecan加上cisplatin組的存活期中位數為4.6個月(95% CI：2.6，6.1)，而cisplatin組則為4.5個月(95% CI：2.9，9.6)，危險比為1.15 (0.59，2.23)。對於超過180天才復發的病患(n = 102)中，topotecan加上cisplatin組的存活期中位數為9.9個月(95% CI：7，12.6)，而cisplatin組則為6.3個月(95% CI：4.9，9.5)，危險比為0.75 (0.49，1.16)。

5.2 藥物動力學特性

在連續5天每日以30分鐘靜脈輸注0.5至1.5 mg/m²之topotecan後，topotecan表現出62 l/h (SD 22)之高血漿清除率，相當於約2/3之肝臟血流量。Topotecan的分佈體積亦廣，約132 l (SD 57)，且具備相對較短的半衰期，約2至3小時。根據藥物動力學參數比較結果，並未顯示在5天給藥期間出現任何藥物動力學變化。曲線下面積增加的比例大致與劑量增加成正比。重複每天給藥僅造成些微topotecan累積，且並無佐證顯示多重劑量後有任何藥物動力學(PK)變化。前臨床試驗顯示血漿蛋白與topotecan的結合率很低(35%)，且結合的情形在血球和血漿中呈均勻分佈。

過去研究僅局部探討在男性中的topotecan排除情況。Topotecan清除的主要途徑之一為將其內酯環水解，形成開環之羧化物。

Topotecan的排除僅有< 10%是透過代謝。在一項細胞試驗中證實在尿液、血漿及糞便中可發現一種活性與原型藥物相近或略低之N-desmethyl代謝物。代謝物平均比例：完整topotecan及topotecan內酯之原型AUC比例低於10%。在尿液中發現topotecan的O-glucuronidation代謝物及N-desmethyl topotecan。

每天給予topotecan達5天後的整體藥物相關物質回收量為IV注射劑量之71至76%。在尿液中約有51%以完整topotecan的形式排除，有3%以N-desmethyl topotecan的形式排除。糞便排泄物中的topotecan總量佔18%，而N-desmethyl topotecan則佔1.7%。整體而言，尿液和糞便中N-desmethyl代謝物佔所有藥物相關物質的平均比例低於7%（全距4至9%）。尿液中topotecan-O-glucuronide及N-desmethyl topotecan-O-glucuronide的比例低於2.0%。

使用人類肝臟微粒體得到的生體外資料顯示有少量的N-demethylated topotecan形成。體外數據顯示，topotecan並不會抑制人類P450酵素CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E、CYP3A或CYP4A，亦不會抑制人類細胞質酵素二氫嘧啶或黃嘌呤氧化酶。

當與cisplatin併用時(cisplatin第1天，topotecan第1至5天)，topotecan在第5天的清除率較第1天低(19.1 L/h/m²相較於21.3 L/h/m² [n = 9]) (請參閱第4.5節)。

相較於對照組病患，在肝功能不全病患(血清膽紅素介於1.5和10 mg/dl間)中的血漿清除率降低至約67%。Topotecan半衰期延長約30%，但未觀察到明確的分佈體積變化。在肝功能不全病患中，topotecan整體(活性態及無活性態)血漿清除率僅較對照組病患低約10%。

相較於對照組病患，腎功能不全病患(肌酸酐廓清率41至60 ml/min.)的血漿清除率降低至約67%。分佈體積略為降低，因此半衰期僅延長14%。在中度腎功能不全病患中，topotecan的血漿清除率降至對照病患的34%。平均半衰期從1.9小時延長為4.9小時。

在一項族群試驗中，包括年齡、體重及腹水等因子對topotecan整體(活性態及非活性態)清除率並無顯著影響。

兒童

曾在2項試驗中評估連續5天30分鐘輸注topotecan的藥物動力學結果。一項試驗在難治型實體腫瘤兒童(年齡2歲以上至12歲，n = 18)、青少年(年齡12歲以上至16歲，n = 9)及年輕成人(年齡16歲以上至21歲，n = 9)病患中使用1.4 mg/m²至2.4 mg/m²之劑量。第2項試驗在白血病兒童(n = 8)、青少年(n = 3)及年輕成人(n = 3)病患中使用2.0 mg/m²至5.2 mg/m²的劑量。在這些試驗中，患有實體腫瘤或白血病之兒童、青少年及年輕成人病患間的topotecan藥物動力學並無明顯差異，但因資料有限而無法作出明確的結論。

5.3 臨床前安全性資料

Topotecan的作用機轉致使其在生體外對哺乳類細胞(小鼠淋巴瘤細胞及人類淋巴球)以及在生體內對小鼠骨髓細胞具有基因毒性。給予大鼠及兔子時亦證實topotecan會造成胚胎—胎兒死亡。

在大鼠中進行的topotecan生殖毒性試驗中，對雄性及雌性生殖力均無影響；然而，在雌性中觀察到超數排卵及略為增加之著床前喪失情形。

並未針對topotecan的致癌可能性進行試驗。

6. 藥學特性

6.1 賦形劑種類

酒石酸
稀鹽酸
注射用水

6.2 不相容性

除了第6.6節中所述之藥物外，此藥物不得與其他藥物混用。

6.3 效期

未開封藥瓶
36個月

稀釋後之使用穩定性

已證實當藥物以5%葡萄糖或0.9%氯化鈉稀釋到0.01至0.05 mg/ml的濃度並保存於2°C至8°C及室溫下(20°C至25°C)時，具有7天化學及物理使用安定性。

從微生物學的觀點而言，應立即使用本產品。如果不立即使用，使用者必須自行負責使用中的保存時間及條件，一般保存在2°C至8°C下，無法存放超過24小時，除非稀釋過程在良好控制並經檢驗合格之無菌環境下進行。

6.4 儲存的特殊注意事項

儲存於冰箱冷藏室(2°C - 8°C)，將藥瓶放在外層紙盒中，以避免光線照射。不可冷凍。
關於稀釋藥物的存放條件，請參閱第6.3節。

6.5 包裝的性質和含量

無色第I類玻璃製成的藥瓶，以及灰色含氟聚合物塗層之橡膠瓶塞、封口鋁膜及掀開式塑膠蓋，並可能附有塑膠保護容器(Onco-Safe)。藥瓶以鋁製壓接帽封口。

包裝大小：

1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml,
1 x 3 ml, 5 x 3 ml, 10 x 3 ml,
1 x 4 ml, 5 x 4 ml, 10 x 4 ml,

並非每種包裝的藥品均會上市。

6.6 丟棄與其他處理的特殊注意事項

使用前檢查

如同所有之注射藥物，使用托普迪肯“山德士”1毫克/毫升注射劑輸注用濃縮液前應目視檢查是否有顆粒物質及變色的情形。如果您注意到品質惡化之特定徵兆，請勿使用托普迪肯“山德士”1毫克/毫升注射劑。

稀釋說明

使用前必須稀釋。

必須以0.9%氯化鈉輸注液或5%葡萄糖靜脈輸注液將適當體積之輸注用濃縮液進一步稀釋到10至50 $\mu\text{g/ml}$ (0.025 mg/ml及0.05 mg/ml)間之最終濃度。

可直接從藥瓶中抽取所需體積。

可能需要超過一個藥瓶才能提供病患所需之劑量。根據病患所需之劑量 mg 數，使用刻度針筒從適當數目之藥瓶中無菌抽取含 1 mg/ml topotecan 之對應體積。舉例而言，2.7 mg topotecan 的劑量需要 2.7 ml 之輸注用 topotecan 濃縮液。

將所需體積注入含有 5% 葡萄糖溶液或 0.9% 氯化鈉溶液之 100 ml 輸注袋或輸注瓶中。

如果所需之 topotecan 劑量高於 5 mg，請使用較大容量之輸注載具，使 topotecan 的濃度不致超過 0.05 mg/ml。

用手搖晃輸注袋或輸注瓶以混合溶液。

一般注意事項

應遵循適當處理及棄置抗癌藥物之正常程序，即：

- 人員應接受稀釋藥物之訓練。
- 不應讓懷孕人員處理此藥物。
- 稀釋過程中，處理此藥物之人士應穿戴防護衣物，包括面罩、護目鏡及手套。
- 注射及清理時使用的所有用具(包括手套)應置於高風險廢物棄置袋中進行高溫焚化。液體廢棄物可以大量清水加以沖洗稀釋。
- 意外接觸到皮膚或眼睛時，應立即以大量清水清洗。

任何未使用之產品或廢棄物應按當地規定丟棄。

本藥物僅供單次使用。

7. 上市許可證資訊

製造廠：Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Mondseestraße 11, AT-4866 Unterach am Attersee, Austria.

藥商：台灣諾華股份有限公司

台北市中正區仁愛路二段 99 號 11, 12, 13 樓

8. 上市許可證持有號碼

衛署藥輸 025791 號

9. 首次授權日期/更新授權日期

10. 本文修訂日期

TWI191112