百博拓普康注射劑
Topotecan BioPro Powder for Concentrate for Solution for Infusion

供靜脈輸注使用

衛部藥輸字第 026307 號
本藥限由醫師使用

1. 性狀
1.1 有效成分及含量
每小瓶含有相當於1毫克及4毫克topotecan的topotecan hydrochloride。
1.2 賦形劑
Tartaric, Mannitol, Sodium hydroxide
1.3 劑型
供靜脈輸注之粉末
1.4 藥品外觀
黃色凍晶粉末

2. 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病人。

藥效學資料請參見臨床試驗資料。

3. 用法及用量
3.1 用法用量
Topotecan在使用前必須經過泡製及進一步稀釋的步驟(參見調製方式)。
在開始進行topotecan的第一個療程之前，病人的基礎嗜中性白血球計數必須高於1.5x10^9/L，血小板計數必須高於100x10^9/L，且血紅素值必須高於或等於9 g/dL。
- 成人

<u>卵巢癌與小細胞肺癌</u>
起始劑量
Topotecan的建議劑量為：於21天療程的第一天開始，連續5天，每天以30分鐘的時間靜脈輸注1.5 mg/m^2。在腫瘤未惡化的情況下，建議至少應完成4個療程，因為腫瘤反應可能會延遲。在三項卵巢癌臨床試驗中，開始出現療效反應的中位時間為7.6至11.7週；在四項小細胞肺癌臨床試驗中，開始出現療效反應的中位時間為6.1週。
接續劑量
除病人的嗜中性白血球計數高於或等於1x10^9/L，血小板計數高於或等於100x10^9/L，且血紅素值高於或等於9 g/dL (必要時可輸血)外，不可再度投予topotecan。
嗜中性白血球減少症的標準處置方式，為併用topotecan與其他藥物(如G-CSF)或降低劑量，以維持嗜中性白血球的數量。
如果病人發生嚴重的嗜中性白血球減少症(嗜中性白血球小於或等於0.5x10^9/L)達7天以上，或因嚴重嗜中性白血球減少症導致發燒或感染，或病人因嗜中性白血球減少症而延後治療時，則應將劑量降低0.25 mg/m^2/天，至1.25 mg/m^2/天(若有需要，可繼續降至1.0 mg/m^2/天)。
如果血小板計數降至25x10^9/L以下，應再使用相同之方式降低劑量。
在臨床試驗中，當劑量需降至1.0 mg/m^{2}以下時，即會停用topotecan乾粉注射劑。

<u>子宮頸癌</u>
起始劑量
Topotecan的建議劑量為：於第1、2及第3天，每天以30分鐘的時間靜脈輸注0.75 mg/m^2。Cisplatin則為於第1天靜脈輸注50 mg/m^{2}的劑量，並應於投予topotecan之後給藥。此療程應每21天重複一次，持續進行6個療程或直到出現病情惡化的現象為止。
接續劑量
除非病人的嗜中性白血球計數高於或等於1.5x10^9/L，血小板計數高於或等於100x10^9/L，且血紅素值高於或等於9 g/dL (必要時可輸血)，否則不可再度投予topotecan。
嗜中性白血球減少症的標準處置方式，為併用topotecan與其他藥物(如G-CSF)或降低劑量，以維持嗜中性白血球的數量。
如果病人發生嚴重的嗜中性白血球減少症(嗜中性白血球小於等於0.5x10^9/L)達7天以上，或因嚴重嗜中性白血球減少症導致發燒或感染，或病人因嗜中性白血球減少症而延後治療時，後續療程應將劑量降低20%，至0.6 mg/m^2 (可繼續降至0.45 mg/m^2/天)。
如果血小板計數降至25x10^9/L以下，應再使用相同之方式降低劑量。
<u>合併療法的劑量</u>
將topotecan和其它的細胞毒性藥物合併投予時，可能必須進行劑量調整(參見交互作用)。
3.2 調製方式
注意事項：本品為一項具有細胞毒性的抗癌藥物。因此與其它可能具有毒性的化合物一樣，在製備本品時，應穿戴手套及防護衣，並應在垂直式層流罩下進行。若本品溶液接觸到皮膚，應立即以肥皂及清水徹底清洗皮膚。若黏膜組織接觸到本品，應以清水徹底沖洗。
本品須於使用前泡製並進一步稀釋。
本品1毫克小瓶應以1.1毫升的無菌注射用水泡製，4毫克小瓶應以4毫升的無菌注射用水泡製。泡製後的溶液每毫升含1毫克topotecan。泡製後溶液須以適當體積的0.9%氯化鈉BP靜脈輸注液或5%葡萄糖BP靜脈輸注液進一步稀釋，最終濃度為25至50 micrograms/mL。
抗癌藥物應依照標準程序適當處理及丟棄，包括：
- 人員應接受泡製藥物的訓練。
- 懷孕的工作人員不應接觸此藥物。
- 人員泡製此藥物期間應穿戴防護衣物，包括面罩、護目鏡及手套。
- 用於給藥或清潔的所有物品，包括手套，應置入拋棄式的高危險廢棄物袋中並高溫焚化。液態廢棄物則以大量清水沖洗。
- 皮膚或眼睛意外接觸時，應立即以大量的清水清洗。

3.3 特殊族群用法用量
- **兒童族群**：由於兒童族群使用的療效與安全性資料有限，不建議兒童使用topotecan進行治療。
- **老年病人**：除了依據腎功能來調整劑量之外，並不須特別針對老年人進行劑量調整。
- **肝功能不全**：治療併有肝功能不全(血漿膽紅素>1.5 mg/dL至<10 mg/dL)的病人時，似乎並不須調整劑量。
- **腎功能不全**：

單一療法：治療併有輕度腎功能不全(Clcr為40-60 mL/min)的病人時，似乎並不須調整劑量。對併有中度腎功能不全(20至39 mL/min)的病人，建議將劑量調整至0.75 mg/m^2。對併有嚴重腎功能不全的病人，目前並無足夠的資料可據以提供劑量建議。對併有中度腎功能不全(20至39 mL/min)之病人的topotecan投藥建議係以奠基於針對卵巢癌病人及小細胞肺癌病人所進行的研究。
合併療法：建議只有血清肌酸酐低於或等於1.5 mg/dL的病人才可採取topotecan與cisplatin併用的方式治療子宮頸癌。在topotecan/cisplatin合併治療期間，如果血清肌酸酐超過1.5 mg/dL，建議參閱cisplatin之完整處方資訊中的劑量降低/持續用藥建議。如果要停用cisplatin，目前尚無足夠的關於繼續使用topotecan對子宮頸癌病人進行單一藥物療法的資料。

4. 禁忌
Topotecan禁用於下列病人
- 對topotecan及/或其所含任何成分有嚴重過敏反應病史的病人。
- 懷孕或餵哺母乳的病人。(請參閱懷孕、哺乳、有生育能力的女性與男性)
- 在開始進行第一個療程之前已經有嚴重骨髓功能抑制現象的病人，病人的基礎嗜中性白血球計數低於1.5x10^9/L以及/或血小板計數低於或等於100x10^9/L。

5. 警語及注意事項 (依文獻記載)
5.1 警語/注意事項
Topotecan應在有細胞毒性藥物使用經驗之醫師的監督下施打。
血液學毒性與劑量相關，包括血小板在內的全血計數應被定期監視(參見用法用量)。
與其他細胞毒性藥物一樣，topotecan可以造成嚴重的骨髓抑制。曾有以topotecan治療的病人出現骨髓抑制導致敗血症而死亡的案例(參見副作用/不良反應)。
Topotecan引起的嗜中性白血球減少症會造成嗜中性白血球結腸炎。在topotecan的臨床試驗中，曾有嗜中性白血球結腸炎致命的報告。對於出現發燒、嗜中性白血球減少症併有腹痛的病人，應考量其發生嗜中性白血球結腸炎的可能性。
Topotecan與間質肺病(ILD)有關，部分曾有致死的報告(參見副作用/不良反應)。危險因子包括間質肺病(ILD)病史、肺纖維樣變性、肺癌、胸部基露於輻射以及使用肺毒性藥物與/或群落刺激因子(colony stimulating factors)。應監測病人間質肺病指標的肺部症狀(像是咳嗽、發燒、呼吸困難與/或缺氧)，若新診斷的ILD被確認則應停用topotecan。
將topotecan和其它的細胞毒性藥物合併投予時，可能必須進行劑量調整(參見交互作用)。
5.3 操作機械能力
如果還有疲倦和無力的感覺，開車或操作機械時應小心。

6. 特殊族群注意事項 (依文獻記載)
6.1 懷孕
<u>風險摘要：</u>
Topotecan於懷孕期間禁用(請參閱禁忌)。
根據動物資料，Topotecan投予懷孕女性可能導致胎兒傷害。Topotecan以低於臨床劑量投予大鼠和兔子曾導致胚胎毒性、胎兒毒性與致畸胎性(請參閱動物試驗的資料)。
<u>動物試驗的資料：</u>
在兔子的試驗中，於懷孕第6天至第20天投予0.10 mg/kg/day (約相當於以mg/m^{2}來計算之臨床IV劑量)的靜脈注射(IV)劑量，結果會造成母體毒性、胚胎死亡及胎兒體重減輕。在大鼠的試驗中，於交配前14天至懷孕第6天投予0.23 mg/kg/day的IV劑量(約相當於以mg/m^{2}來計算之臨床IV劑量)，結果會造成胚胎再吸收、小眼症、著床前流產以及輕微的母體毒性。對大鼠於懷孕第6天至第17天投予0.10 mg/kg/day的IV劑量(約相當於以mg/m^{2}來計算之臨床IV劑量的一半)，結果會造成著床後死亡率升高。此劑量也會造成胎兒畸形總數增加。最常見的畸形係發生於眼部(小眼症、無眼症、視網膜形成玫瑰花紋、視網膜缺損、眼眶異位)、腦部(側腦室及第三腦室擴張)、頭骨與脊椎。
6.2 哺乳
<u>風險摘要</u>
Topotecan於哺乳期間禁用(請參閱禁忌)。
目前並不知道此藥物是否會出現於人類乳汁中；然而，有高濃度的topotecan轉移到大鼠乳汁中(請參閱動物試驗的資料)。由於哺乳中嬰兒可能對topotecan產生嚴重不良反應，應指示哺乳中母親於Topotecan治療期間停止哺乳。
<u>動物試驗的資料：</u>
為泌乳中大鼠靜脈投予劑量4.72 mg/m^2 (以mg/m^{2}計算約為臨床劑量的2倍)之topotecan後，轉移到乳汁中的topotecan濃度達到血漿濃度的48倍。在第72小時乳汁中的濃度降至血漿濃度的2倍。
6.3 有生育能力的女性與男性
應指示具生育能力之女性於Topotecan治療期間避免懷孕，且若一旦懷孕立即通知主治醫師。
<u>懷孕檢測</u>
開始Topotecan治療前應檢驗具生育能力之女性的懷孕狀態。
<u>避孕</u>
女性：
如同所有細胞毒性藥物，具生育能力之女性於Topotecan治療期間應使用有效的避孕措施(達到低於1%懷孕率之避孕方法)
男性：
由於可能有基因毒性，男性病人在服用Topotecan時以及停止Topotecan治療後至少3個月內，應於性交過程中使用保險套
<u>不孕</u>
在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(請參閱臨床前安全性資料)。然而，如同其他細胞毒性醫療藥品，topotecan具基因毒性，且無法排除對生殖力(包括男性生殖力)的影響。

7. 交互作用 (依文獻記載)
和其它的骨髓抑制性細胞毒性藥物一樣，將topotecan和其它的細胞毒性藥物(如paclitaxel或etoposide)併用時，可能會出現更為嚴重的骨髓功能抑制現象，因此必須降低其劑量。不過，和白金製劑(例如cisplatin or carboplatin)併用時，會出現一種明顯的具用藥順序依賴性的交互作用，亦即此交互作用要視白金製劑是在投予topotecan的第1天或第5天給藥而定。如果白金製劑是在投予topotecan的第1天給藥，各項藥物的劑量必須低於在投予topotecan之第5天投予白金製劑時所使用的劑量(參見用法用量)。
對13位卵巢癌病人投予靜脈內topotecan (連續5天投予0.75 mg/m^2/day)和cisplatin (於第1天投予60 mg/m^2/day)的結果顯示，和第1天的檢測值相比較，第5天的平均topotecan血漿廓清率會略為降低。因此，依AUC和C_{max}進行評估的整體topotecan全身暴露量在第5天會分別升高12% (95%CI; 2%, 24%)及23% (95%CI; -7%, 63%)。目前並無任何對子宮頸癌病人投予topotecan (連續3天投予0.75 mg/m^2/day)及cisplatin (於第1天投予50 mg/m^2/day)後之藥物動力學方面的資料。
Topotecan並不會抑制人類的細胞色素P450酵素(參見藥物動力學特性)。族群研究顯示，和granisetron、ondansetron、morphine或皮質類固醇併用(利用不同的輸注管或不同的途徑投藥)似乎並不會對靜脈投予的topotecan藥物動力學造成明顯的影響。
Topotecan是ABCG2 (BCRP)及ABCB1 (P-glycoprotein)的受質。同時投與ABCB1及ABCG2的抑制劑(例如elacridar)和口服topotecan會增加topotecan的曝藥量。相較於口服topotecan，Elacridar對於靜脈給予topotecan之藥物動力學的影響較小(參見藥物動力學特性)。

8. 副作用/不良反應 (依文獻記載)
8.1 臨床重要副作用/不良反應
臨床試驗中藥物不良反應之摘要列表
以靜脈注射topotecan治療卵巢癌的試驗中，延長使用topotecan (超過六個療程)與血液學毒性發生率的增加並無相關。
根據適應症與劑型之topotecan標準建議劑量下估算得以下頻率。
關於發生率與毒性等級的進一步資訊於「臨床試驗資料」一節中呈現。
臨床試驗中的藥物不良反應(表1)依醫藥法規詞典(MedDRA)系統器官分類列出。在各系統器官分類中，藥物不良反應依頻率排列，優先列出最常見反應。在各頻率分組中，藥物不良反應依嚴重度高至低的順序呈現。此外，各藥物不良反應相應的頻率分類使用以下慣例(CIOMS III)表示：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100至<1/10)；不常見(≥1/1,000至<1/100)；罕見(≥1/10,000至<1/1,000)；極罕見(<1/10,000)，不明(從現有資料無法估算)。
表1 臨床試驗中發生藥物不良反應的頻率
Topotecan的臨床試驗通常沒有包含安慰劑組，因此當分配發生頻率類別時不會考慮背景發生率，且這些不良事件的所有報告都會被使用。

<u>感染及寄生蟲</u>	
極常見	感染
常見	敗血症(參見警語及注意事項)
<u>血液及淋巴系統疾患</u>	
極常見	貧血、發燒性嗜中性白血球減少症、白血球減少症、嗜中性白血球減少症(參見胃腸道疾患)、血小板減少症
常見	全血球減少症
未知	嚴重出血(與血小板減少症相關)
<u>免疫系統疾患</u>	
常見	過敏，包括皮疹
<u>新陳代謝與營養疾患</u>	
極常見	厭食(可能是嚴重的程度)
<u>呼吸道、胸與縱隔膜疾患</u>	
罕見	間質肺病
<u>胃腸道疾患</u>	
極常見	腹瀉# (參見警語及注意事項)、噁心及嘔吐(可能是嚴重的程度)、腹痛*、便秘及胃炎

口服topotecan，藥物相關之腹瀉的總發生率為22%，包括4%為第三級與0.4%為第四級。相較於小於65歲的病人(19%)，大於或等於65歲的病人較常出現藥物相關之腹瀉(28%)。靜脈注射topotecan之後，大於65歲的病人中有10%出現藥物相關之腹瀉。
* 嗜中性白血球結腸炎，包括致命的嗜中性白血球結腸炎，是topotecan所引起之嗜中性白血球減少症的併發症(參見警語及注意事項)

<u>肝膽疾患</u>	
常見	高血膽紅素
<u>皮膚及皮下組織疾患</u>	
極常見	禿髮
<u>全身性症狀與注射部位症狀</u>	
極常見	無力，疲倦，發燒
常見	不適
極罕見	滲漏# (只有靜脈注射劑型)

與滲漏相關的反應是輕微且一般而言不需要特定治療

8.3 上市後經驗
自發性通報及文獻記載之不良反應(發生率未知)
以下不良反應來自topotecan上市後之自發性通報及文獻記載。由於是來自未知規模族群的自願性通報，無法有效估計發生率，因此將發生率歸為未知。不良反應皆根據MedDRA的系統器官類別進行分類。於各類別再將細項依嚴重性遞減列出。
表2 自發性通報與文獻中的藥物不良反應(頻率不明)

<u>血液與淋巴系統疾患</u>	
重度出血(與血小板減少症相關) (請參閱警語及注意事項)	
<u>免疫系統疾患</u>	
全身性過敏反應	
<u>腸胃道疾患</u>	
腸胃道穿孔	
<u>全身性症狀與注射部位症狀</u>	
黏膜發炎	

9. 過量 (依文獻記載)
症狀及徵兆
在靜脈輸注topotecan治療的病人曾有過量(高達10倍的處方劑量)的記述，過量主要的併發症是骨髓抑制，過量時觀察到的徵候及症狀與已知關於topotecan的不良反應一致(參見副作用/不良反應)。此外，在過量使用之後曾有肝臟酵素升高及黏膜炎的報告。
治療
Topotecan使用過量時，並無任何已知的解藥。應視臨床之必要來提供更進一步的處置。

10. 藥理特性 (依文獻記載)
10.1 作用機轉
Topotecan之抗腫瘤活性與抑制topoisomerase-I有關。Topoisomerase-I是一個與DNA複製關係密切的酵素，它降低移動之複製叉的扭轉張力。藉由安定酵素的共價複合體以及作為催化機制中間產物的斷鏈DNA，topotecan有抑制topoisomerase-I的作用，抑制topoisomerase-I的細胞後遺症是造成蛋白質相關的DNA單鏈斷裂。
10.2 藥效藥理特性
目前尚無資訊。
10.3 臨床前安全性資料
致癌性，致突變性
Topotecan的致癌性並未被研究。如同許多其他的細胞毒性藥物，topotecan由於其作用機制，在體外試驗中對哺乳動物細胞(老鼠淋巴細胞與人類淋巴細胞)具有基因毒性而在體內試驗中則對老鼠骨髓細胞有基因毒性。
生殖毒性
在大鼠中進行的topotecan生殖毒性試驗中，對於雄性或雌性生殖力並無影響；然而，在雌性大鼠中觀察到超級排卵(super-ovulation)與著床前流產率略微升高(請參閱有生育能力的女性與男性)。

11. 藥物動力學特性 (依文獻記載)
【吸收】
不適用於靜脈注射。
【分佈】
Topotecan的分佈體積大，約為132 L，是總體液的三倍。靜脈注射的半衰期相對較短，為2至3小時。比較藥物動力學參數並沒有顯示五天給藥期間有任何藥物動力學的改變。
Topotecan的血漿蛋白結合率低(35%)，且其在血球與血漿之間的分佈是均質的。
男性的血漿廓清率與分佈體積比女性稍高。然而，強度的差異與體表面積的差異相似。
【代謝】
Topotecan去活化的主要途徑是打開一個可逆之pH值依賴性環結構形成去活化的羧基形式。
代謝佔topotecan排除的比率低於10%。在一個細胞檢驗中，發現尿液、血漿及糞便中有一個活性與原型相似或較小的N去甲基代謝物。對於總topotecan與topotecan lactone而言，在靜脈注射給藥之後其平均代謝物與原型之濃度下曲線(AUC)比值小於10%。在尿液中發現有O-葡萄糖醛苷型的topotecan及N-去甲基型的topotecan。
在體外試驗中，topotecan不會抑制人類細胞色素P450酵素CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19,CYP2D6, CYP2E, CYP3A, or CYP4A與人類胞嘧啶酵素二氫嘧啶脫氫酶或黃嘌呤氧化酶。
【排除】
口服給藥之後，血漿濃度的下降呈現雙指數函數的關係。靜脈注射topotecan之藥物動力學具有劑量相關性。不論口服或注射劑型的topotecan，每日重複給藥很少或不會出現蓄積，且沒有證據顯示重複劑量會產生藥物動力學的改變。
每天以30分鐘的時間連續五天靜脈注射0.5 to 1.5 mg/m^{2}的topotecan，topotecan的廓清率高達64 L/h，約為肝臟三分之二的血流量。在給予topotecan五天劑量之後，藥物相關物質的整體恢復率(overall recovery)為給藥劑量的71至76% (靜脈注射)。在尿液中，大約51%是以topotecan的形式被排除，2.5%是以N-去甲基型topotecan被排除。給藥劑量中18%是以topotecan的形式由糞便排除，而1.5%是以N-去甲基型topotecan的形式排除。整體來說，N-去甲基代謝物佔尿液與糞便中總藥物相關物質的平均比率少於7% (range 4-9%)。尿液中topotecan-O-glucuronide與N-desmethyl topotecan-O-glucuronide的量低於或等於劑量的2%。
當併用cisplatin (第一天投予cisplatin，第1至5天投予topotecan)時，第5天的topotecan廓清率會較第1天降低(分別為19.1 L/h/m^{2}與21.3 L/h/m^2) (參見藥物交互作用)。在族群研究中，併用granisetron、ondansetron、morphine或皮質類固醇似乎並不會對topotecan的藥物動力學造成明顯的影響。
【特殊病人族群】
在一個族群研究中，一些因素包括年齡、體重以及腹水對廓清率沒有顯著的影響。
兒童病人(小於18歲)
針對以2至7.5 mg/m^{2}的劑量連續24小時輸注或以0.75至1.95 mg/m^2/day的劑量連續輸注72小時的小兒病人，研究topotecan的藥物動力學。在兩項研究中，廓清率與使用相同劑量的成人廓清率相似。
腎功能不全
腎功能不全的病人(肌酸酐廓清率為40至60ml/min)其靜脈輸注topotecan的血漿廓清率降低至對照病人的67%。分布體積稍微降低，因此半衰期只增加14%。在中度腎功能不全的病人(肌酸酐廓清率為20至39 ml/min)中，topotecan的血漿廓清率會降低至對照病人的34%。分布體積也降低25%，使得平均半衰期由1.9小時增加到4.9小時。
肝功能不全
於肝功能不全的病人(血清膽紅素介於1.5至10 mg/dL)中，靜脈注射後的topotecan lactone血漿廓清率約降低至對照組病人的67%。Topotecan的半衰期增加約30%，但沒有觀察到分佈體積有明確的改變。肝功能不全病人的topotecan整體血漿廓清率相較於對照組病人只減少約10%。

12. 臨床試驗資料 (依文獻記載)
小細胞肺癌
在一項針對靜脈注射topotecan與CAV療法(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine)的比較性研究(SK&F 104864/090)中，對第一線化學療法敏感的復發性小細胞肺癌而言，topotecan治療組的反應率為22% (95% CI; 15, 30)，高於CAV治療組的15% (95% CI; 8, 22)。所有的放射學反應皆被獨立驗證。"敏感度"被定義為間隔三個月不須治療；為了方便收納受試者而改為間隔60天不須治療。兩療法之反應持續時間中位數(topotecan為14週；CAV為15週)，開始出現惡化現象的時間(topotecan為13週；CAV為12週)與存活時間(topotecan為25週；CAV為22週) 相似。使用肺癌病人症狀評估量表，以topotecan治療的病人其症狀改進大於以CAV治療的病人，症狀包括呼吸困難、咳嗽、胸痛、沒有食慾、干擾睡眠、聲音嘶啞、疲倦與干擾日常活動，對呼吸困難、聲音嘶啞、疲倦與干擾日常活動有顯著改善。
以CAV治療可以大幅減輕病人的咳血症狀(但不具統計學上的意義)。以topotecan治療的病人症狀惡化所需的時間大於CAV治療組(也就是延遲惡化)，這些症狀包括：呼吸困難、沒有食慾、干擾睡眠、咳嗽、干擾日常活動、聲音嘶啞以及疲倦，對呼吸困難、沒有食慾有顯著效果。胸痛惡化所需的時間相似，CAV療法則使咳血症狀惡化所需的時間延長(分界點為30th May 1997)。
研究SKF104864/090的藥效學資料依據第二臨床分界點20 March 1998作更新。由品質上而言，藥效學資料並未變更，反應率(topotecan 24.3%；CAV 18.3%)與中位存活時間(topotecan 25週；CAV24.77週)只有較小的更新。
卵巢癌
在一項探討復發性卵巢癌對靜脈注射topotecan (n=112)與靜脈注射paclitaxel (n=114)療效反應的比較性研究(SK&F 104864/039)中，topotecan治療組的反應率為20.5% (95% CI; 13.1-28.0)，高於paclitaxel治療組的14% (95% CI; 7.7- 20.4)。療法之間的差異為6.5% (95% CI; -3.3, 16.3)。所有的放射學反應皆被獨立驗證。反應持續時間的中位數(topotecan為25.9週；paclitaxel為21.6週)、開始出現惡化現象的時間中位數(topotecan 18.9週(95% CI; 12.1, 23.6)；paclitaxel 14.7週(95% CI; 11.9, 18.3)以及存活時間中位數(topotecan 63.0週(95% CI; 46.6, 71.9)；paclitaxel 53週(95% CI; 42.3, 68.7)。
注意：所有資料代表ITT分析族群的數值。
子宮頸癌
在一項由婦科腫瘤小組(GOG 0179)所進行的隨機分組比較性第III期試驗中，研究人員曾針對確定患有第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病人，比較使用topotecan加cisplatin治療(n=147)和單獨使用cisplatin治療(n=146)的效果。沒有病人曾接受cisplatin或其他細胞毒性藥物的主要化療法。Topotecan加cisplatin治療組中的整體療效反應率為24%，明顯高於cisplatin單一藥物治療組所達到的12% (p=0.0073)。Topotecan加cisplatin治療組與cisplatin單一藥物治療組中的完全療效反應率分別為10%與3%。這使得topotecan加cisplatin治療組中的無惡化存活時間達到了較cisplatin單一藥物治療組中之2.9 (2.6至3.5)個月更長的4.6 (3.5至5.7)個月(p=0.026)，整體存活時間9.4 (7.9至11.9)個月也要比cisplatin單一藥物治療組中的6.5 (5.8至8.8)個月長(p=0.033)。Topotecan加cisplatin治療組中的1年存活率為40.4% (95% CI; 32.3, 48.5)，在cisplatin單一藥物治療組中則為28% (95% CI; 20.6, 35.4)。這兩個試驗組中的2年存活率分別為11.9% (95% CI; 5.5, 18.3)與7.1% (95% CI; 2.0, 12.2)。用以評估健康相關生活品質(HrQoL)這項次要終點評估指標的工具包括癌症治療官能評估量表-子宮頸癌、簡式疼痛量表，以及UNISCALE問卷。HrQoL評估的進行時間為隨機分組之前、第2與第5治療週期之前，以及隨機分組後第9個月。和單獨使用cisplatin相比較，topotecan與cisplatin併用時所出現的血液學毒性並未明顯降低病人的健康相關生活品質評估結果。
整合性安全資料
安全性資料是依據整合性資料集，該整合性資料集含括631位復發性肺癌病人以及523位復發性卵巢癌病人，共5583個topotecan療程的資料(參見副作用/不良反應)。
血液學
嗜中性白血球減少症：55%的病人在第一個療程期間出現嚴重(嗜中性白血球計數小於0.5x10^9/L)的嗜中性白血球減少症，21%的病人在療程大於或等於七天時出現，整體而言有76%的病人出現嚴重的嗜中性白血球減少症(39% of courses)。11%的病人會在第一個療程期間出現與嚴重嗜中性白血球減少症相關的發燒或感染，整體而言則有18%的病人(5% of courses)。嚴重嗜中性白血球減少症的中位發生時間為9天且中位持續時間為7天。所有療程中，11%的病人其嚴重嗜中性白血球減少症持續超過7天。所有臨床研究的病人(包括有嚴重嗜中性白血球減少症及沒有嚴重嗜中性白血球減少症的病人)中，11% (4% of courses)有發燒現象且26% (9% of courses)的病人有感染發生。此外，在所有治療病人中5% (1% of courses)出現敗血症。
血小板減少症：25% (8% of courses)的病人有嚴重(血小板計數低於25x10^9/L (依CTC第一版的定義))血小板減少症；25% (15% of courses)的病人有中度(血小板計數介於25.0及50.0x10^9/L) 血小板減少症。嚴重血小板減少症的中位發生時間為15天而中位持續時間為5天。在所有療程中，有4%的病人輸注血小板。與血小板減少症相關的顯著後遺症包括因腫瘤出血致死的報告不多。
貧血：37%(14%of courses)的病人有中度至嚴重(血紅素值低於8.0 g/dl)貧血。52% (21%of courses)的病人需要輸注紅血球。
非血液學
經常發生的非血液學反應為胃腸道反應，像是噁心(52%)、嘔吐(32%)以及腹瀉(19%)、便秘(9%)及胃炎(15%)。嚴重(第3或4級)噁心、嘔吐、腹瀉及胃炎發生率分別為4, 3, 2及1%。
也有4%的病人出現輕度腹痛。
在接受topotecan的病人中，大約有25%的病人會疲倦而16%的病人會出現無力的症狀。嚴重(第3或4級)疲倦與無力的發生率分別為3與3%。
30%的病人出現全禿或明顯禿髮，並有15%的病人出現部份禿髮的現象。
其他發生在病人並被認為與topotecan治療有關或可能有關的事件為厭食(13%)、不適(4%)與高血膽紅素(1%)。
過敏反應包括皮疹、蕁麻疹、血管水腫與類過敏反應的報告罕見。在臨床試驗中，4%的病人出現皮疹並有1.5%的病人出現搔癢的現象。

13. 包裝及儲存
13.1 包裝
1毫克、4毫克 小瓶盒裝。
13.2 效期
有效日期標示於包裝外盒上。
<u>泡製溶液</u>
因為產品不含抗菌防腐劑，建議在泡製後立即使用或貯存於冰箱(2到8°C)，並於24小時後丟棄。
<u>稀釋溶液</u>
建議在24小時內輸注稀釋溶液。
13.3 儲存條件
貯存於25°C以下。
13.4 儲存注意事項
貯存於原包裝容器與外盒。
避光與避熱。

15. 其他
不相容性：未知

國外許可證持有者：Actavis Group PTC ehf.
地　址：Reykjavikurvegi 76-78, 220 Hafnarfjordur, Iceland
製造廠：S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
廠　址：11 Ion Mihalache Blvd., 011171, Burcharest 1, Romania
藥　商：百博生技有限公司
地　址：台北市信義路四段6號15樓之4

2067 PL 02

ARTWORK					
Description	Topotecan All Strengths BioPro Leaflet - Taiwan				
Pharmacode	2067				
Printed packaging material code	2067 PL 02				
Previous printed packaging material code	2067 PL 01				
EAN code (Product code)					
Dimensions	130 x 600 mm / folde size 130 x 400 mm				
Colors	1. Pantone Black 2. Pantone 485				
Fonts	Myriad Pro Regular, Semibold, Italic, Semibold Italic, Condensed (Outlined)				
Overprinted data					
DTP Artwork	Regulatory Affairs	Production	Quality Control	Quality Assurance	Extern proof reading
Please place your electronic signature in the designated area					

LEAFLETS ONLY - SECTION FOR THE EXTERN CO-OPERATION PARTNER (MARKET):
Does the **SHELF LIFE** of the product appear in the leaflet?
YES *(please mention it here*)*: NO:
**) apply a sticky note in Adobe Reader / write it with the typewriter in Adobe Acrobat / handwrite*