

TOPOTECAN BioPRO® 百博拓普康注射劑

Topotecan HCl

4mg/vial

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 1996 年 FDA 允許上市)

Topotecan 來自濃縮樹木 *Camptotheca acuminata* 中提取的生物鹼喋呤的半合成衍生物。它於 20 世紀 90 年代開發，並於 1996 年獲得美國食品和藥物管理局 (FDA) 批准用於治療卵巢癌。此後，被批准用於治療小細胞肺癌和子宮頸癌。

- 卵巢癌之第二線化學治療 (第一線化療應包括白金化合物)
- 小細胞肺癌之第二線化學治療 (第一線化療應包括白金化合物)
- 子宮頸癌：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。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Metastatic ovarian cancer after disease progression on or after initial or subsequent chemotherapy, as a single agent J Clin Oncol. 1997 Jun;15(6):2183-93.	phase III, RCT 226 pts/ had recurrent ovarian cancer after a platinum-containing regimen or had not responded to at least one prior platinum-containing regimen.	<u>Efficacy</u> ORR: 21% , CRR: 5%, PRR: 16% MDR: 25.9 weeks mPFS: 18.9 weeks mOS: 63 weeks <u>ADR :</u> Grade 3: leukopenia (50.9%), neutropenia (15.3%), thrombocytopenia (24.3%), anemia (36.9%) Grade 4: leukopenia (33.6%), neutropenia (79.3%), thrombocytopenia (25.2%), anemia (3.6%)	1.5 mg/m ² by IV infusion over 30 minutes daily for 5 consecutive days, starting on Day 1 of a 21-day cycle

		Grade 3/4: nausea (9.8%), vomiting (9.9%), fatigue (8.0%), constipation (5.4%), fever (0.9%), stomatitis (0.9%), dyspnea (6.3%), asthenia (5.4%), arthralgia (0.9%)	
small cell lung cancer (SCLC) platinum-sensitive disease who progressed at least 60 days after initiation of first-line chemotherapy, as a single agent J Clin Oncol. 1999 Feb;17(2):658-67.	phase III, RCT 211 pts/ patients with small-cell lung cancer (SCLC) who had relapsed at least 60 days after completion of first-line therapy.	<u>Efficacy</u> ORR: 24% , CRR: 0%, PRR: 24% MDR: 14.4 weeks mPFS: 13.3 weeks mOS: 25.0 weeks <u>ADR</u> Grade 3/4: leukopenia (31.7-54.8%), neutropenia (18.3%-70.2), thrombocytopenia (28.8%), anemia (39.4%) Grade 3/4: nausea (3.7%), vomiting (1.9%), diarrhea (0.9%), fatigue (4.7%), fever (1.9%), anorexia (0.9%), stomatitis (1.8%)	1.5 mg/m ² by intravenous infusion over 30 minutes daily for 5 consecutive days, starting on Day 1 of a 21-day cycle
Stage IV-B, recurrent, or persistent cervical cancer which is not amenable to curative treatment, in combination with cisplatin J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4626-33.	phase III, RCT 356 pts with histologically confirmed, advanced (stage IVB) recurrent or persistent carcinoma of the uterine cervix who were unsuitable candidates for curative treatment with surgery and/or radiotherapy	<u>Efficacy</u> ORR: 27% CRR: 10% PRR: 16% mPFS: 4.6 months mOS: 9.4 months <u>Toxicity</u> Grade 3/4: leukopenia (24-39%), granulocytopenia (24%-46%), thrombocytopenia (24%), anemia (32%), anemia (7%)	cisplatin 50 mg/m ² every 3 weeks (CPT); cisplatin 50 mg/m ² day 1 plus topotecan 0.75 mg/m ² days 1 to 3 every 3 weeks (CT)

* ORR: overall response rate; CRR: complete response rate; PRR: partial response rate; MDR: the median duration of response; mPFS: medium progression free survival; mOS: median overall survival ; RCT : Randomized controlled trial

作用機轉

Topotecan 作用在細胞週期的 S 期，此藥物會與拓撲異構酶 I (topoisomerase I) 結合，使 DNA 單股斷裂，無法修復，導致癌細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐（有 10-30% 的病人會發生嘔吐）
- 抑制血球生長程度：嗜中性球減少（4 級：70-80%，最低點：給藥後 12-15 天，持續期間：7 天）、貧血（3/4 級：37-42%）、血小板減少（4 級：27-29%，最低點：給藥後 15 天，持續期間：3-5 天）、低嗜中性球發燒（3/4 級：23-28%，4 級：5%）

注意事項及常見副作用

1. 皮膚系統：掉髮（15-30%）、皮疹（4%）
2. 中樞神經系統：疲倦（3/4 級：6-7%）、疼痛（3/4 級：5%）。普拿疼可用於緩解疼痛。
3. 胃腸道消化系統：噁心（3/4 級：8-10%）、腹瀉（3/4 級：6%）、嘔吐（3/4 級：10%）、腹痛（3/4 級：5-6%）、便秘（3/4 級：5%）、腸阻塞（3/4 級：5%）。上述許多胃腸道症狀有藥物可緩解。
4. 肝臟系統：ALT 升高（3/4 級：≤4%）、膽紅素升高（3/4 級：< 2%）。停藥可恢復。
5. 骨骼肌肉系統：無力（3/4 級：5-9%）
6. 呼吸系統：呼吸困難（3/4 級：6-9%）、肺炎（3/4 級：8%），若有出現呼吸狀況比過去要差的情況或異常，請立即告知醫師。

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

- 腎功能不全者劑量調整：
 - 肌酸酐清除率(CrCl) ≥ 40 mL/minute：不需要調整劑量
 - 肌酸酐清除率(CrCl) 20 to 39 mL/minute：調整至 0.75 mg/m²/dose
 - 肌酸酐清除率(CrCl) <20 mL/minute：仿單無建議劑量，請小心使用(use with caution)
- 肝功能不全劑量調整：製造商沒有明確標示劑量調整

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)：可能出現第 3 級或第 4 級嗜中性白血球減少、血小板減少。在每次給藥之前，均須監測病人的血液常規檢查數據。

副作用	處理
Grade 4：嗜中性白血球低下 (Neutrophils： <500/mm ³) Grade 4：血小板低下 (Platelets <25,000/mm ³)	■ 嗜中性白血球低下：單用時降低劑量至 1.25 mg/m²/day，和 cisplatin 併用時降低劑量至 0.6 mg/m²/day 或 0.45 mg/m²/day。可在投予最後一劑 topotecan 後至少 24 小時給予 G-CSF。 ■ 血小板低下：單用時降低劑量至 1.25 mg/m²/day，和 cisplatin 併用時降低劑量至 0.6 mg/m²/day 或 0.45 mg/m²/day。

- 肺毒性 (Pulmonary toxicity)：

副作用	處理
間質性肺炎 (interstitial lung disease)	永久停藥

藥物交互作用

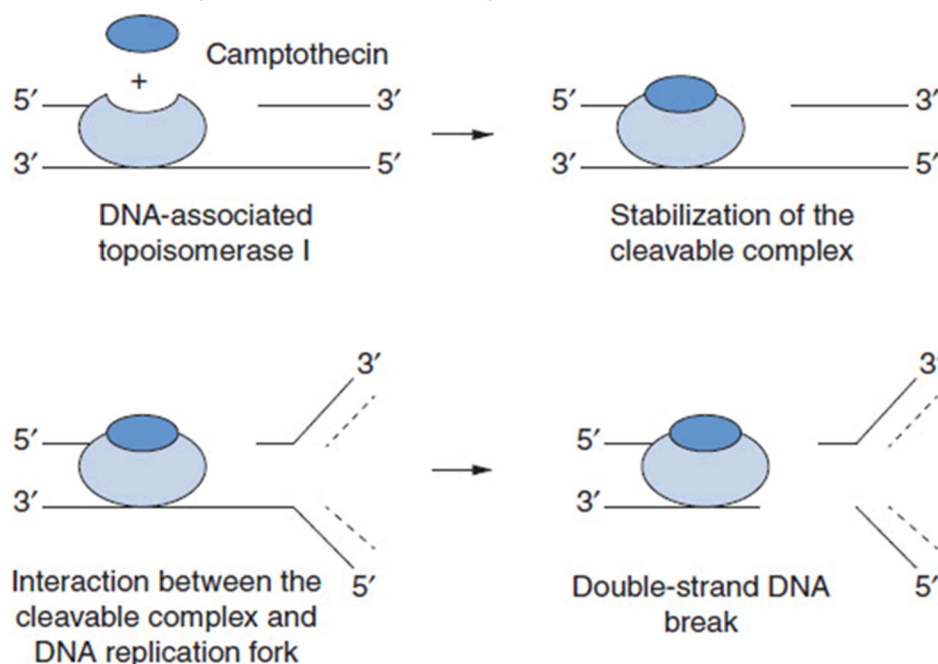
- Substrate of BCRP/P-gp (major)
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 全套血液檢查 (在開始治療前和每次給藥前)
- 監控肝腎功能
- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態。
- 治療前檢驗 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B 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。
- 監測病人是否出現疑似嚴重及伺機性感染

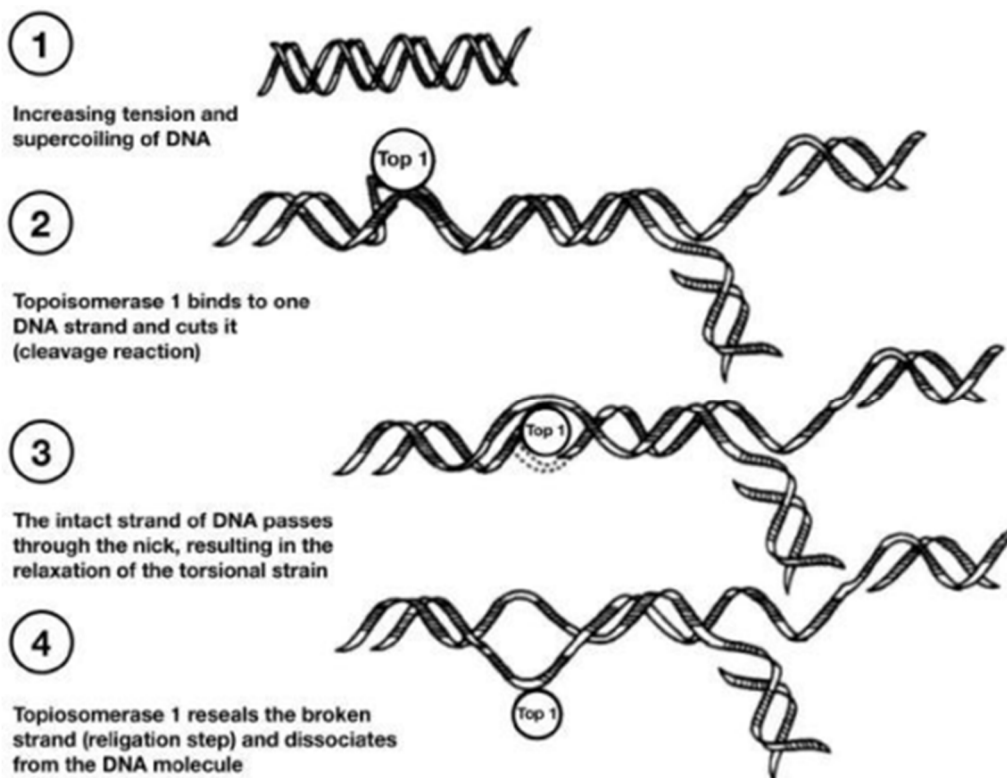
機轉

Topotecan 是喜樹鹼的水溶性類似物，為拓樸異構酶 I (DNA 複製所需的酵素) 的抑制劑。Topotecan 是一種從喜樹鹼中提取的半合成產品，喜樹鹼是在大約 30 年前的國家癌症研究所細胞毒性藥物篩選計畫中發現的。它透過與 DNA/拓樸異構酶 I 聚集體形成穩定的共價複合物 (即所謂的「可裂解複合物」) 來發揮作用。這個過程會導致 DNA 鏈斷裂，從而導致細胞凋亡和死亡。



<https://oncohemakey.com/topoisomerase-inhibitors-camptothecins-anthracyclines-and-etoposide/>

Ref. Kollmannsberger C, Mross K, Jakob A, Kanz L, Bokemeyer C. Topotecan - A novel topoisomerase I inhibitor: pharmacology and clinical experience. *Oncology*. 1999;56(1):1-12.



Ref.

藥師小叮嚀

1. 輸注期間如有不舒服，請馬上告知護理人員。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
3. 為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
4. 腹瀉時請按照醫師指示服用止瀉藥如 loperamide 直到止瀉滿 12 小時。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
5. 掉髮的副作用自我照護請參照副作用症狀解釋與自我照護中《掉髮》的章節。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後 (女性：6 個月內; 男性：3 個月內)，應採有效避孕措施。
7. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 1 週後才可進行哺乳。
8. 此藥會嚴重抑制骨髓功能，造成血球低下。
 - 嗜中性球減少會增加感染風險，請盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人，並經常洗手保持好的衛生習慣，若出現感染症狀如發燒、發冷、咳嗽、下背或側腹痛、排尿困難或疼痛等請立即就醫。
 - 血小板減少可能造成出血、瘀青，若有解黑便、血尿、皮膚出現紅斑等，請立即就醫。平時應注意活動，避免碰撞、受傷。
9. 間質性肺炎的症狀為持續咳嗽、呼吸困難及發燒，如有發生此情形請盡速就醫
10. 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。臨床監測項目: 全血球計數、肝腎功能、副作用