抗腫瘤劑

INI-006
衛署藥製字第049890號

# 癌可癒® 靜脈輸注濃縮液 20 毫克／毫升
# Innocan® Conc. Solution for I.V. Infusion 20mg/mL

**【成　　分】**每mL含：
Irinotecan Hydrochloride Trihydrate ······ 20mg

**【賦 形 劑】**
Sorbitol、Lactic Acid、Sodium Hydroxide、Hydrochloric Acid、Water For Injection。

**【適 應 症】**
晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：
- 與5-FU和folinic acid合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。
- 單獨使用於曾接受5-FU療程治療無效之患者。
- 與cetuximab併用，治療曾接受含Irinotecan之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體(EGFR)表現型KRAS野生型轉移性大腸直腸癌患者。(參見《**藥效學性質**》)
- 與5-fluorouracil、folinic acid及bevacizumab合併治療，做爲轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。
- 與capecitabine合併治療，做爲轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。

**【用法用量】**
僅供成人使用。Irinotecan輸注溶液須注入周邊或中央靜脈。
本藥限由醫師使用。

**【建議劑量】依文獻刊載**
單方藥物治療(已接受過化學治療之病人)
Irinotecan的建議劑量爲350mg/m$^2$，靜脈輸注30至90分鐘，每三週給藥一次(參閱《**廢棄物清理及其他處理之特別防範措施**》及《**警語及使用注意事項**》)。
合併藥物治療(未曾接受過化學治療之病人)
曾以下列給藥方式，評估Irinotecan與5-fluorouracil (5-FU)和folinic acid (FA)併用的安全性與療效(參閱《**藥效學性質**》)：
- Irinotecan加5-FU/FA，每二週給藥一次
  Irinotecan的建議劑量爲180mg/m$^2$，每二週給藥一次，靜脈輸注30-90分鐘，然後輸注folinic acid和5-fluorouracil。

關於合併使用之cetuximab的用法用量，請參見該產品的產品資訊。
Irinotecan的使用劑量通常應和先前之含Irinotecan療法的最後幾個治療週期中所投予的劑量相同。Irinotecan不可在cetuximab輸注結束後的1小時內投藥。
關於bevacizumab的用法用量，請參見bevacizumab的產品特性摘要。
與capecitabine合併使用時的用法用量請參見《**藥效學性質**》的說明，以及capecitabine之產品特性摘要中的相應段落。

**【劑量調整】依文獻刊載**
應等所有的不良反應恢復到NCI-CTC(國家癌症研究所通用毒性標準)分級標準的0級或1級，並且等到與治療相關的腹瀉完全緩解之後，再進行Irinotecan治療。
開始下一次的輸注治療時，應根據上一次治療時所觀察到最嚴重的不良反應，減少Irinotecan和5-FU的劑量(如果使用此藥)。治療應該延後1至2週，好讓與治療相關的不良反應復原。
發生下列不良反應時，Irinotecan及／或5-FU(如果使用此藥)的劑量應減少15-20%：
- 血液毒性[嗜中性白血球減少症4級，合併發燒之嗜中性白血球減少症(嗜中性白血球減少症3-4級，發燒2-4級)，血小板減少症及白血球減少症(4級)]。
- 非血液毒性(3-4級)。

與Irinotecan併用時，cetuximab的劑量調整方式必須遵循該產品之產品資訊中的建議。
與capecitabine併用於治療65歲(含)以上的病人時，根據capecitabine之產品特性摘要中的建議，應將capecitabine的起始劑量降爲每日兩次800mg/m$^2$。亦請參見capecitabine之產品特性摘要中的合併療法劑量調整建議。

**【治療期】依文獻刊載**
Irinotecan應持續使用至疾病出現明顯的惡化，或病人出現不能忍受的毒性反應時才停止。

**【特殊群體】依文獻刊載**
肝功能不全的病人
單方治療：對於體能狀態≦2的病人，Irinotecan的起始劑量視其膽紅素濃度[在正常範圍上限值(ULN)的3倍以內]而定。在這些有高膽紅素血症和凝血酶原時間大於50%的病人，Irinotecan的清除率會降低(參閱《**藥動學性質**》)，發生血液毒性的風險增加，因此對此病人群體應該每週監測一次血球計數。
- 當病人的膽紅素在正常範圍上限值的1.5倍以內時，Irinotecan的建議劑量爲350mg/m$^2$。
- 當病人的膽紅素在正常範圍上限值的1.5-3倍時，Irinotecan的建議劑量爲200mg/m$^2$。
- 當病人的膽紅素超過正常範圍上限值的3倍時，不能使用Irinotecan治療(參閱《**禁忌**》及《**警語及使用注意事項**》)。

迄今尚無肝功能不全病人使用Irinotecan合併治療法的資料。
腎功能不全的病人
因爲尚未對此群體進行研究，所以Irinotecan不建議使用於腎功能不全的病人(參閱《**警語及使用注意事項**》及《**藥動學性質**》)。
老年人
尚未對老年人進行特定的藥動學研究，但因老年人較常有各項生理功能減退的情況，故應謹慎選擇劑量。對此群體需要更密切的監視其病情(參閱《**警語及使用注意事項**》)。
兒童族群
Irinotecan對兒童的安全性與療效尚未建立，無資料可提供。

**【使用方法】**
藥物使用或處理前注意事項
有關藥品使用前稀釋之指導，請參閱《**廢棄物清理及其他處理之特別防範措施**》。

**【禁　　忌】依文獻刊載**
- 慢性發炎性腸道疾病及／或腸阻塞(參閱《警語及使用注意事項》)
- 對本產品主成分或任何一種本藥的賦形劑過敏
- 懷孕期與授乳期(參閱《生育力、懷孕與授乳》)
- 膽紅素＞3倍正常範圍上限值(參閱《警語及使用注意事項》)
- 嚴重骨髓功能衰竭
- WHO體能狀態評分＞2
- 與聖約翰草(St. John's Wort)併用(參閱《藥物交互作用及其他交互作用》)
- 接受活性減毒疫苗接種(參閱《藥物交互作用及其他交互作用》)

關於cetuximab或bevacizumab或capecitabine的其它使用禁忌，請參見這些產品的產品資訊。

**【警語及使用注意事項】依文獻刊載**
Irinotecan僅限於專門處理細胞毒性化學治療的單位使用，並且只能在有資格使用抗癌化學治療的醫師監督下使用。
鑑於Irinotecan不良反應的性質和發生率，對於下列病例，唯有在預期效益超過可能的治療風險時，方可使用本藥：
- 有危險因子的病人，特別是WHO體能狀態＝2分的病人。
- 在極少數的情況下，病人被認為無法遵守有關不良事件的處理建議時(發生延遲性腹瀉時，必須立即且長時間給予抗腹瀉治療並攝取大量液體)，建議此類病人使用本品時，應在醫院接受嚴格的監視。

使用Irinotecan作為單方治療藥物時，通常是每三週給藥一次；然而對於需要比較密集追蹤的病人，或者發生嚴重嗜中性白血球減少症的風險特別高的病人，可以考慮每週給藥一次(參閱《藥理性質》)。
延遲性腹瀉
應告知病人，投予Irinotecan之後24小時至下一個治療週期開始之前，可能會發生延遲性腹瀉。單方治療出現第一次液狀糞便時間的中位數為輸注Irinotecan後第5天。發生延遲性腹瀉時，應儘快告知醫師，並且立即給予適當的治療。
以前接受過腹部／骨盆腔放射治療的病人、基礎白血球過多的病人、體能狀態≧2分的病人和女性病人，發生腹瀉的風險比較高。若未給予適當的治療，腹瀉可能會致命，特別是合併有嗜中性白血球減少症的病人。
一旦出現液狀糞便，病人應儘快開始大量飲用含有電解質的飲料，並且立即開始接受適當的抗腹瀉治療。
抗腹瀉之治療藥物將由給予Irinotecan的單位開立處方，病人離開醫院時應已取得處方之藥品，使他們能夠在發生腹瀉時儘快接受治療。另外，發生腹瀉時，病人必須告知醫師或投予Irinotecan的單位。
目前建議的抗腹瀉治療是高劑量的loperamide (第一次服用4mg，然後每2小時服用2mg)。這種治療方式應持續到最後一次液狀糞便出現之後12小時，而且不可以更改。因為有引起麻痺性腸阻塞的風險，所以這種劑量的loperamide在任何情況下都不可以連續使用超過48小時，然而也不可以少於12小時。
當腹瀉伴有嚴重的嗜中性白血球減少症時(嗜中性白血球計數＜500個/mm$^3$)，除了抗腹瀉治療之外，也要給予廣效抗生素作預防性之治療。
下列情況除了用抗生素治療之外，還建議住院治療腹瀉：
- 腹瀉伴有發燒。
- 嚴重腹瀉(需要以靜脈注射的方式補充水分)。
- 開始使用高劑量的loperamide治療後，腹瀉症狀仍持續超過48小時。

即使病人在之前的治療週期曾經發生延遲性腹瀉，也不可以預防性的給予loperamide。
對於發生嚴重腹瀉的病人，建議在隨後的治療週期減低劑量(參閱《用法用量》)。
血液學
在臨床試驗中，先前曾接受骨盆/腹部放射治療者發生NCI CTC第3及第4級嗜中性白血球減少症的頻率顯著高於未曾接受這類放射治療者。基準期血清總膽紅素值高於或等於1.0mg/dL的病人在第一週期發生第3或第4級嗜中性白血球減少症的可能性顯著高於膽紅素值低於1.0mg/dL的病人。
在Irinotecan治療期間，建議每週做全血球計數監測。病人應該警覺嗜中性白血球減少症的危險性和發燒的意義。合併發燒之嗜中性白血球減少症(體溫＞38℃，而且嗜中性白血球計數≦1,000個/mm$^3$)應該緊急住院，並以靜脈注射廣效抗生素治療。
發生嚴重血液事故的病人，建議在隨後的治療週期減低劑量(參閱《用法用量》)。
病人若有嚴重腹瀉，感染和血液毒性的風險會增加，故須做全血球計數檢查。
肝功能不全
應在第一次使用Irinotecan之前檢測肝功能(基礎值)，並在每個治療週期開始之前，進行肝功能試驗。
當病人的膽紅素介於正常範圍上限值的1.5至3倍時，由於Irinotecan的清除率降低，使得此群體發生血液毒性的風險增加，故應每週監測一次全血球計數(參閱《藥動學性質》)。關於膽紅素大於3倍正常範圍上限值之病人，請參閱《禁忌》。
噁心與嘔吐
每次使用Irinotecan治療之前，建議預防性使用止吐藥。使用Irinotecan常有噁心及嘔吐的報告。病人若同時有嘔吐與延遲性腹瀉，應儘快住院接受治療。
急性膽鹼激素性症候群
如果發生急性膽鹼激素性症候群(特徵是早期腹瀉及其他各種徵候和症狀：發汗、腹部痙攣、瞳孔縮小和唾液增加)，除非有臨床禁忌存在，否則應投予atropine sulphate (0.25mg皮下注射)(參閱《不良反應》)。
這些症狀可能在Irinotecan輸注時或輸注後的短時間內被觀察到，被視為與Irinotecan化合物本身之抗膽鹼酯酶作用相關，並預期在較高的Irinotecan劑量下，發生頻率會更高。
對於氣喘病人應小心進行處置。病人若發生過急性且嚴重的膽鹼激素性症候群，建議在隨後的Irinotecan治療週期時使用atropine sulphate作為預防性治療。
呼吸障礙
在Irinotecan治療期間出現呈現肺部浸潤的間質性肺部疾病之情況並不常見。間質性肺部疾病可能會致死。可能與發生間質性肺部疾病有關的危險因子包括使用肺毒性藥品、放射治療及群落刺激因子(colony stimulating factors)。對於有危險因子的病人，在開始Irinotecan治療之前，及在治療期間應密切監測其呼吸症狀。
藥液外滲
雖然Irinotecan不是已知的起疱劑，仍應小心避免藥液外滲，並且應監測輸注部位是否有發炎反應的徵候。一旦發生藥液外滲，建議沖洗或冰敷該部位。
老年人
由於老年人生理功能尤其是肝功能減退的機率可能性比較大，所以對此群體應審慎選擇Irinotecan的劑量(參閱《用法用量》)。
慢性發炎性腸病及／或腸阻塞病人
病人在腸阻塞緩解之前，不得使用Irinotecan治療(參閱《禁忌》)。
腎功能
曾觀察到血清肌酸酐或血液尿素氮上升的情況。亦曾有發生急性腎衰竭的案例。通常，這些事件會歸因於感染併發症或與噁心、嘔吐或腹瀉導致的脫水。也曾經報告因腫瘤溶解症候群造成的腎功能障礙之罕見情形。
放射治療
先前曾接受骨盆／腹部放射治療的病人有較高風險會在輸注Irinotecan後產生骨髓抑制。醫師們應謹慎治療先前曾接受大量放射治療的病人(例如在開始Irinotecan治療前6週內接受放射治療及曾接受>25%骨髓放射治療)。此族群可能要調整劑量(參閱《用法用量》)。
心臟疾病
已在接受Irinotecan治療的病人中發現心肌缺血事件，這些病人主要是有潛在心臟疾病、其他已知的心臟疾病危險因子、或先前接受具心臟毒性之化學療法(參閱《不良反應》)。
因此，應嚴密監視有已知危險因子的病人，並採取適當措施以降低所有可以調整之危險因子(例如：抽菸、高血壓及高血脂)。
血管疾病
在合併多項風險因子及本身有腫瘤的病人中，Irinotecan曾罕見地與血栓栓塞事件(肺栓塞、靜脈血栓及動脈血栓栓塞)有關。
其他
在發生腹瀉及／嘔吐或敗血症，且伴有脫水現象的病人，有極少數發生腎功能不全、低血壓或循環衰竭的病例報告。
有生育能力的女性及男性，必須在治療期間及停止治療後1個月(婦女)和3個月(男性)內使用有效的避孕方法避孕。
Irinotecan與CYP3A4的強抑制劑(如ketoconazole)或誘發劑(如rifampicin、carbamazepine、phenobarbital、phenytoin)併用，可能會改變Irinotecan的代謝，應該避免併用(參閱《藥物交互作用及其他交互作用》)。
有罕見遺傳性果糖不耐症問題的病人不應使用本藥物。

**【藥物交互作用及其他交互作用】依文獻刊載**
禁止使用之藥物併用(參閱《禁忌》)
黃熱病疫苗：有對疫苗產生致死性全身反應的風險。
聖約翰草：會降低Irinotecan活性代謝物SN-38的血漿濃度。在一個小型的藥動學研究中(n=5)，Irinotecan 350mg/m$^2$與聖約翰草(Hypericum perforatum) 900mg併用，導致Irinotecan的活性代謝產物SN-38的血漿濃度降低42%。因此聖約翰草不應與Irinotecan併用。
活性減毒疫苗：有對疫苗產生全身性反應的風險，可能致死。在Irinotecan治療期間直到停止化學療法後6個月為止，禁止合併使用。可能可以施打滅毒性或非活性疫苗，但病人對此類疫苗的反應可能會被削減。
不建議之藥物併用(參閱《警語及使用注意事項》)
Irinotecan與細胞色素P450 3A4 (CYP3A4)的強抑制劑或誘發劑同時使用，可能會改變Irinotecan的代謝，應該避免同時使用(參閱《警語及使用注意事項》)：
強效CYP3A4及／或UGT1A1誘發藥品(如rifampicin、carbamazepine、phenobarbital或phenytoin)：有降低Irinotecan、SN-38及SN-38葡萄糖醛酸化合物的暴露量及降低藥效的風險。數項研究顯示，與會誘發CYP3A4的抗痙攣藥品合併使用會導致Irinotecan、SN-38和SN-38葡萄糖醛酸化合物的暴露量降低，而使藥效減低。此類抗痙攣藥品的影響可以從SN-38和SN-38G的AUC減少50%以上反映出來。除了誘發CYP3A4酵素之外，促進葡萄醛酸化和促進膽汁排泄在減少Irinotecan及其代謝產物的暴露量方面可能也有作用。此外phenytoin：細胞毒性藥品會降低phenytoin在腸胃道的吸收，而導致有癲癇症狀惡化的風險。
強效CYP3A4抑制劑(例如，ketoconazole、itraconazole、voriconazole、posaconazole、蛋白酶抑制劑、clarithromycin、erythromycin、telithromycin)：
研究顯示，相較於單獨使用Irinotecan相比，Irinotecan與ketoconazole併用會使APC (aminopentanoic acid)的AUC降低87%，而使SN-38的AUC增加109%。
UGT1A1抑制劑(例如，atazanavir、gemfibrozil、indinavir、ketoconazole、regorafenib等)：
有增加Irinotecan活性代謝物SN-38的全身暴露量之風險。當無法避免併用時，醫師應將此情況列入考慮。
其他CYP3A4抑制劑(例如，crizotinib、idelalisib)：
因crizotinib或idelalisib會降低Irinotecan代謝之故，有增加Irinotecan毒性的風險。
使用需謹慎
維生素K拮抗劑：有增加腫瘤疾病出血及血栓事件之風險。若需使用維生素K拮抗劑，則必須增加國際標準化比值(INR)的監測頻率。
合併使用時須考量的
免疫抑制劑(例如，ciclosporine、tacrolimus)：過度免疫抑制，而有淋巴增生的風險。
神經肌肉阻斷劑：不能排除Irinotecan與神經肌肉阻斷劑之間產生交互作用的可能性。Irinotecan具有抗膽鹼酯酶活性，而具有抗膽鹼酯酶活性的藥品可能會延長琥珀醯膽鹼(suxamethonium)的神經肌肉阻斷作用，進而拮抗非去極化藥品的神經肌肉阻斷作用。
其他併用藥物
5-fluorouracil/folinic acid：與5-fluorouracil/folinic acid合併治療不會改變Irinotecan的藥動學。
Bevacizumab：由一項特定藥物間交互作用試驗的結果證實bevacizumab對irinotecan及其活性代謝物SN-38的藥物動力學無顯著影響，但這無法排除因其藥物特性而導致任何毒性上升。
Cetuximab：並無任何證據顯示Irinotecan的安全性概況會受到cetuximab的影響，反之亦然。

**【生育力、懷孕與授乳】依文獻刊載**
有生育能力的婦女／男性和女性避孕方式
有生育能力的婦女和男性，必須在治療期間及停止治療後1個月(婦女)和3個月(男性)內使用有效的避孕方法避孕。
懷孕
迄今尚無孕婦使用Irinotecan的資料。動物實驗顯示，Irinotecan會產生胚胎毒性和致畸性；因此，依據動物試驗結果和Irinotecan的作用機轉，除非有明確的必要性，否則在懷孕期間不可使用Irinotecan。
哺乳
在哺乳的大鼠乳汁中可檢測到$^{14}$C-Irinotecan。Irinotecan是否會經由人類乳汁排除尚未經證實，但是因為可能對吃母乳的嬰兒造成不良反應，所以在Irinotecan治療期間必須停止授乳(參閱《禁忌》)。
生育力
目前尚無Irinotecan對生育力的影響的臨床數據。在動物中，已有數據顯示Irinotecan對後代的生育力有不良影響(參閱《臨床前的安全性資料》)。

**【對駕駛與機械操作能力之影響】依文獻刊載**
Irinotecan對駕駛及操作機器的能力有中等程度的影響。應警告病人在投予Irinotecan之後24小時內可能發生頭暈或視力障礙，並且勸告病人若發生這些症狀，就不要駕車或操作機器。

**【不良反應】依文獻刊載**
臨床試驗
已從轉移性大腸直腸癌試驗收集到大量的不良反應資料；發生頻率呈現於下方。預期其他適應症的不良反應應與大腸直腸癌相似。
Irinotecan最常見(≥1/10)的劑量限制不良反應為延遲性腹瀉(發生於給藥24小時後)及包括嗜中性白血球減少症、貧血及血小板減少症在內的血液疾病。
嗜中性白血球減少症是劑量限制性毒性。嗜中性白血球減少症是可逆和非蓄積的；無論是單方治療或是合併治療，到達最低點時間的中位數都是8天。
曾觀察到非常常見的嚴重暫時性急性膽鹼激素性症候群。
主要症狀定義為在輸注Irinotecan期間或在輸注後24小時內發生早期腹瀉及其他各種症狀，如腹痛、發汗、瞳孔縮小和唾液增加等。這些症狀在使用atropine治療後就會消失(參閱《警語及使用注意事項》)。
單方治療
從765名接受Irinotecan 350mg/m$^2$之建議劑量單方治療的病人通報的不良反應看來，下列不良反應可能與使用Irinotecan有關。在各頻率組中，不良反應以嚴重度遞減方式依序呈現。頻率定義為：非常常見(≥1/10)、常見(≥1/100到<1/10)、不常見(≥1/1,000到<1/100)、罕見(≥1/10,000到<1/1,000)與非常罕見(<1/10,000)。

Irinotecan單方治療(350mg/m$^2$每3週時程)不良反應報告

| MedDRA系統器官分類 | 頻率類別 | 首選用詞 |
|---|---|---|
| 感染與侵染 | 常見 | 感染 |
| 血液及淋巴系統疾病 | 非常常見 | 嗜中性白血球減少症 |
| | 非常常見 | 貧血 |
| | 常見 | 血小板減少症 |
| | 常見 | 嗜中性白血球減少症合併發燒 |
| 代謝及營養疾病 | 非常常見 | 食慾降低 |
| 神經系統疾病 | 非常常見 | 膽鹼激素性症候群 |
| 胃腸疾病 | 非常常見 | 腹瀉 |
| | 非常常見 | 嘔吐 |
| | 非常常見 | 噁心 |
| | 非常常見 | 腹痛 |
| | 常見 | 便祕 |
| 皮膚與皮下組織疾病 | 非常常見 | 禿髮(可逆性) |
| 全身疾病及給藥部位狀況 | 非常常見 | 黏膜發炎 |
| | 非常常見 | 發熱 |
| | 非常常見 | 無力 |
| 實驗室檢查 | 常見 | 血液肌酸酐上升 |
| | 常見 | 轉氨酶(ALT與AST)上升 |
| | 常見 | 血中膽紅素上升 |
| | 常見 | 血液鹼性磷酸酶上升 |

*特定不良反應描述(單方治療)*
嚴重腹瀉
在遵照腹瀉處理建議的病人中，有20%發生嚴重腹瀉。在可評估的週期內，約有14%發生嚴重腹瀉。首次出現液狀糞便時間的中位數為輸注Irinotecan之後第5天。
噁心及嘔吐
用止吐藥治療後，約有10%的病人發生嚴重的噁心及嘔吐。
便秘
少於10%的病人發生便秘。
嗜中性白血球減少症
有78.7%的病人發生嗜中性白血球減少症，嚴重者(嗜中性白血球計數<500個/mm$^3$)佔22.6%。在可評估的治療週期內，18%嗜中性白血球計數低於1,000個/mm$^3$，其中7.6%嗜中性白血球計數<500個/mm$^3$。
通常在第22天完全恢復正常。
發熱性嗜中性白血球減少症
有6.2%的病人(1.7%的治療週期)發生發熱性嗜中性白血球減少症。
感染
有10.3%的病人(2.5%的治療週期)發生感染，其中5.3%的病人(1.1%的治療週期)發生的感染與嚴重嗜中性白血球減少症有關，因而致死者有2例。
貧血
約有58.7%的病人發生貧血(其中8%病人的血紅素[Hb]<8g/dl，0.9%病人的Hb<6.5g/dl)。
血小板減少症
有7.4%的病人(1.8%的治療週期)發生血小板減少症(<100,000個/mm$^3$)，其中0.9%的病人(0.2%的治療週期)血小板計數≦50,000個/mm$^3$。
幾乎所有的病人都在第22天恢復。
急性膽鹼激素性症候群
在接受單方治療的病人中，有9%的病人發生嚴重的暫時性急性膽鹼激素性症候群。
無力
接受單方治療的病人中發生嚴重無力情況的人少於10%。這與Irinotecan間的因果關係尚未釐清。
發熱
有12%接受單方治療的病人，在沒有感染也未合併嚴重嗜中性白血球減少症的情況下發熱。
實驗室檢查
有9.2%、8.1%及1.8%的病人，在未出現惡化性肝臟轉移的情況下，分別出現暫時性血清中轉氨酶、鹼性磷酸酶或膽紅素的濃度輕微至中度上升。
曾觀察到7.3%的病人出現暫時性血清中肌酸酐輕微至中度上升。
合併治療
本章節詳述之不良反應與Irinotecan相關。
沒有證據顯示Irinotecan的安全性會受cetuximab影響，反之亦然。合併cetuximab治療時，額外報告的不良反應預期為使用cetuximab的預期反應(例如痤瘡樣皮膚炎88%)。關於Irinotecan併用cetuximab的不良反應資訊，請參閱兩者的產品特性摘要。
相較於接受capecitabine單方治療的病人，接受capecitabine併用Irinotecan治療的病人報告之額外不良藥物反應，或相較capecitabine單一治療有較高發生頻率的不良反應包括：非常常見的所有等級不良藥物反應：血栓/栓塞；常見的所有等級不良藥物反應：過敏、心肌缺血/梗塞；常見的第3及第4級不良藥物反應：嗜中性白血球減少症合併發燒。欲得知capecitabine的完整不良反應資訊，參閱capecitabine產品特性摘要。
相較於接受capecitabine單方治療的病人，接受capecitabine合併irinotecan與bevacizumab治療的病人報告之額外第3及第4級不良藥物反應，或相較capecitabine單一治療有較高發生頻率的不良反應包括：常見的第3及第4級不良藥物反應：嗜中性白血球減少症、血栓/栓塞、高血壓，及心肌缺血/梗塞。欲得知capecitabine及bevacizumab的完整不良反應資訊，參閱capecitabine及bevacizumab產品特性摘要。
第3級高血壓是與靜脈推注Irinotecan/5-FU/FA加上bevacizumab有關的主要顯著風險。此外，相較於僅接受靜脈推注Irinotecan/5-FU/FA的病人，接受上述療法的病人發生第3/4級化學治療不良事件之腹瀉與白血球減少症的頻率有略微增加。欲得知與bevacizumab併用的其他不良反應資訊，參閱bevacizumab產品特性摘要。
已進行Irinotecan合併5-FU與FA用於治療轉移性大腸直腸癌的研究。
來自臨床試驗的不良反應安全性資料確立了MedDRA系統器官分類下血液及淋巴系統疾病、胃腸疾病，和皮膚與皮下組織疾病中非常常見的NCI第3或第4級、可能或極有可能相關的不良事件。
以下為來自於145名接受了Irinotecan合併5-FU/FA治療(每2週一次、建議劑量為180mg/m$^2$)的病人之不良反應，這些不良反應被視為可能或極有可能與使用Irinotecan相關。

Irinotecan合併治療(180mg/m$^2$每2週時程)不良反應報告

| MedDRA系統器官分類 | 頻率類別 | 首選用詞 |
|---|---|---|
| 感染與侵染 | 常見 | 感染 |
| 血液及淋巴系統疾病 | 非常常見 | 血小板減少症 |
| | 非常常見 | 嗜中性白血球減少症 |
| | 非常常見 | 貧血 |
| | 常見 | 嗜中性白血球減少症合併發燒 |
| 代謝及營養疾病 | 非常常見 | 食慾降低 |
| 神經系統疾病 | 非常常見 | 膽鹼激素性症候群 |
| 胃腸疾病 | 非常常見 | 腹瀉 |
| | 非常常見 | 嘔吐 |
| | 非常常見 | 噁心 |
| | 常見 | 腹痛 |
| | 常見 | 便祕 |
| 皮膚與皮下組織疾病 | 非常常見 | 禿髮(可逆性) |
| 全身疾病及給藥部位狀況 | 非常常見 | 黏膜發炎 |
| | 非常常見 | 無力 |
| | 常見 | 發熱 |
| 實驗室檢查 | 非常常見 | 轉氨酶(ALT及AST)上升 |
| | 非常常見 | 血中膽紅素上升 |
| | 非常常見 | 血液鹼性磷酸酶上升 |

*特定不良反應描述(合併治療)*
嚴重腹瀉
在遵照腹瀉處理建議的病人中，有13.1%發生嚴重腹瀉。在可評估的週期內，有3.9%發生嚴重腹瀉。
噁心及嘔吐
觀察到嚴重噁心及嘔吐的發生率較低(分別發生於2.1%及2.8%的病人)。
便秘
與Irinotecan及/或loperamide治療相關的便秘發生於3.4%的病人。
嗜中性白血球減少症
有82.5%的病人發生嗜中性白血球減少症，嚴重者(嗜中性白血球計數<500個/mm$^3$)佔9.8%。在可評估的週期內，67.3%發生嗜中性白血球計數<1,000個/mm$^3$，其中2.7%嗜中性白血球計數<500個/mm$^3$。
通常在7-8天內完全恢復正常。
發熱性嗜中性白血球減少症
有3.4%的病人(0.9%的治療週期)發生發熱性嗜中性白血球減少症。
感染
約有2%的病人(0.5%的治療週期)發生感染；其中約有2.1%的病人(0.5%的治療週期)發生的感染與嚴重嗜中性白血球減少症有關，因而致死者有1例。
貧血
有97.2%的病人發生貧血(2.1% Hb<8 g/dl)。
血小板減少症
有32.6%的病人(21.8%的治療週期)發生血小板減少症(<100,000個/mm$^3$)，沒有嚴重的血小板減少症(<50,000個/mm$^3$)之病例。
*急性膽鹼激素性症候群*
有1.4%接受合併治療的病人發生短暫的嚴重急性膽鹼激素性症候群。
無力
有6.2%接受合併治療的病人發生嚴重的衰弱無力。其與使用Irinotecan的因果關係尚未確立。
發熱
有6.2%接受合併治療的病人出現發熱症狀，但並未伴有感染及嚴重嗜中性白血球減少症。
實驗室檢查
在沒有惡化性肝轉移的病人中，分別有15%、11%、11%和10%的病人出現血清中SGPT、SGOT、鹼性磷酸酶或膽紅素的濃度短暫升高的現象(1級和2級)；分別有0%、0%、0%和1%的病人出現短暫3級升高的現象；未觀察到4級升高的現象。
澱粉酶及/或脂酶升高之報告非常罕見。
大部分與腹瀉和嘔吐有關的低鉀血症及低鈉血症的病例報告很少。
其他每週接受Irinotecan治療之臨床試驗不良事件報告
使用Irinotecan的臨床試驗曾報告下列額外的藥物相關事件：疼痛、敗血症、肛門直腸疾病、胃腸念珠菌感染、低血鎂症、皮疹、皮膚徵候、步態不穩、意識混亂、頭痛、昏厥、潮紅、心搏過緩、泌尿道感染、乳房疼痛、γ-谷氨酰轉移酶(GGT)上升、藥液外滲、腫瘤溶解症候群、心血管疾病(心絞痛、心跳停止、心肌梗塞、心肌缺血、周邊血管障礙、血管疾病)及血栓栓塞性事件(動脈血栓、腦梗塞、腦血管意外、深層靜脈血栓、周邊栓塞、肺栓塞、血栓性靜脈炎、血栓生成、猝死)(參閱《警語及使用注意事項》)。
上市後調查
上市後調查所得之頻率為未知(無法由現有資料估計)。

| MedDRA系統器官分類 | 首選用詞 |
|---|---|
| 感染與侵染 | • 已被證實為細菌感染(*困難梭狀芽孢桿菌[Clostridium difficile]*)造成之偽膜性結腸炎<br>• 敗血症<br>• 真菌感染*<br>• 病毒感染† |
| 血液及淋巴系統疾病 | • 血小板減少症合併抗血小板抗體 |
| 免疫系統疾病 | • 過敏反應<br>• 全身性過敏反應(anaphylactic reaction) |
| 代謝及營養疾病 | • 脫水(因腹瀉及嘔吐造成)<br>• 低血容 |
| 神經系統疾病 | • 語言障礙，一般而言是暫時性的，在某些案例中是在Irinotecan輸注時或輸注後短時間內，因膽鹼激素性症候群而引發<br>• 感覺異常<br>• 非自主的肌肉收縮 |
| 心臟疾病 | • 高血壓(輸注時或輸注後)<br>• 心臟循環衰竭‡ |
| 血管疾病 | • 低血壓‡ |
| 呼吸、胸部及縱膈疾病 | • 接受irinotecan治療中不常發生以肺部浸潤為表現的間質性肺部疾病；曾有早期的反應如呼吸困難等報告(參閱《警語及使用注意事項》)。<br>• 呼吸困難(參閱《警語及使用注意事項》)<br>• 打嗝 |
| 胃腸疾病 | • 腸道阻塞(Intestinal obstruction)<br>• (無動性)腸阻塞(Ileus)：曾有先前未出現結腸炎之(無動性)腸阻塞案例<br>• 巨結腸症<br>• 胃腸出血<br>• 結腸炎；在某些案例中，結腸炎會合併潰瘍、出血、(無動性)腸阻塞或感染。<br>• 嗜中性白血球低下引起之腸炎(Typhlitis)<br>• 缺血性結腸炎<br>• 潰瘍性結腸炎<br>• 有症狀或無症狀之胰臟酵素上升<br>• 腸穿孔 |
| 肝膽系統疾病 | • 脂肪性肝炎<br>• 肝脂肪變性 |
| 皮膚與皮下組織疾病 | • 皮膚反應 |
| 肌肉骨骼與結締組織疾病 | • 痙攣 |
| 腎臟與泌尿道疾病 | • 腎功能損傷與急性腎衰竭通常發生於受感染及/或因嚴重胃腸毒性而血容低下的病人‡<br>• 腎功能不全‡ |
| 全身疾病及給藥部位狀況 | • 注射部位反應 |
| 實驗室檢查 | • 澱粉酶升高<br>• 脂肪酶升高<br>• 低血鉀症<br>• 低血鈉症，多半與腹瀉及嘔吐相關<br>• 在沒有惡化性肝臟轉移的情況下，血清轉氨酶(即AST與ALT)濃度升高之非常罕見之案例曾被報告。 |

* 例如：傑氏肺囊蟲肺炎、支氣管肺麴菌病、全身性念珠菌。
† 例如：帶狀皰疹、流行性感冒、B型肝炎再激活、巨細胞病毒結腸炎。
‡ 在因腹瀉及/或嘔吐、或敗血症導致脫水的病人中，有少數發生腎功能不全、低血壓或心臟循環衰竭的案例。

**【過　　量】依文獻刊載**
症狀
曾有使用高達約2倍建議治療劑量之報告，可能會致死。最顯著的不良反應是嚴重的嗜中性白血球減少症和嚴重腹瀉。
治療
目前Irinotecan尚無已知的解毒劑。應開始給予最大的支持性照護，以免腹瀉造成脫水，並治療所有的感染併發症。

**【藥理性質】**

**【藥效學性質】依文獻刊載**
藥物治療分類：抑制細胞生長的第一型拓樸異構酶(topoisomerase I)抑制劑。剖釋治療藥品編碼(Anatomical Therapeutic Chemical，ATC code)：L01XX19
**作用機轉**
**實驗資料**
Irinotecan是喜樹鹼(camptothecin)的半合成衍生物，是一種能專門抑制DNA第一型拓樸異構酶的抗腫瘤藥物。它在大多數組織中會被羧酸酯酶代謝爲SN-38，後者對純化的第一型拓樸異構酶，比Irinotecan更具抑制活性；對幾種鼠類和人類腫瘤細胞系，也比Irinotecan更具細胞毒性。Irinotecan或SN-38對DNA第一型拓樸異構酶的抑制作用會誘導單股DNA產生損傷，進而阻斷DNA複製叉(replication fork)，產生細胞毒性。這種細胞毒性活性與細胞週期之時間相關，並且主要針對細胞週期的S期。
體外實驗證明，Irinotecan和SN-38不會被P-醣蛋白MDR (P-glycoprotein MDR)所明顯識別，而且對於具有doxorubicin和vinblastine產生抗藥性的細胞系仍有細胞毒性。
此外，Irinotecan也在體內實驗呈現廣泛的抗腫瘤活性，對鼠類腫瘤模型(P03胰臟導管腺癌、MA16/C乳腺癌、C38和C51大腸腺癌)和人類異種移植腫瘤(Co-4大腸腺癌、Mx-1乳腺癌、ST-15和SC-16胃腺癌)均有抗腫瘤活性。Irinotecan對於表現P–醣蛋白MDR的腫瘤(對vincristine和doxorubicin具抗藥性的P388白血病)也有抗腫瘤活性。
Irinotecan除了具有抗腫瘤活性之外，還有抑制乙醯膽鹼酯酶的藥理作用。
**臨床資料**
**與其它藥物合併做為轉移性大腸直腸癌的第一線治療藥物**
***與Folinic Acid及5-Fluorouracil合併治療***
針對385名未曾接受治療的轉移性大腸直腸癌病人進行第三期臨床試驗，以每二週一次(參閱《**用法用量**》)或每週一次的方式給予Irinotecan合併治療。每二週給藥一次的方式：第一天投予Irinotecan 180mg/m$^2$之後，輸注folinic acid (200mg/m$^2$靜脈輸注2小時)及5-fluorouracil (400mg/m$^2$靜脈快速注射，接著600mg/m$^2$靜脈輸注22小時)；第二天以同樣的劑量和時間表給予folinic acid和5-fluorouracil。每週給藥一次的方式：先投予Irinotecan 80mg/m$^2$，然後輸注folinic acid (500mg/m$^2$靜脈輸注2小時)，再接著輸注5-fluorouracil (2300mg/m$^2$靜脈輸注24小時)，重複治療六週。
在這個合併治療臨床試驗中，對198名依上述兩種給藥方式接受治療的病人評估Irinotecan的療效：

| | 合併治療<br>(n = 198) | | 每週給藥一次<br>(n = 50) | | 每二週給藥一次<br>(n = 148) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Irinotecan + 5-FU/FA | 5-FU/FA | Irinotecan + 5-FU/FA | 5-FU/FA | Irinotecan + 5-FU/FA | 5-FU/FA |
| 反應率(%) | 40.8* | 23.1* | 51.2* | 28.6* | 37.5* | 21.6* |
| p值 | p < 0.001 | | p = 0.045 | | p = 0.005 | |
| 至疾病惡化時間的中位數(月) | 6.7 | 4.4 | 7.2 | 6.5 | 6.5 | 3.7 |
| p值 | p < 0.001 | | NS | | p = 0.001 | |
| 反應持續時間(月) | 9.3 | 8.8 | 8.9 | 6.7 | 9.3 | 9.5 |
| p值 | NS | | p = 0.043 | | NS | |
| 反應和病情穩定持續時間的中位數(月) | 8.6 | 6.2 | 8.3 | 6.7 | 8.5 | 5.6 |
| p值 | p < 0.001 | | NS | | p = 0.003 | |
| 至治療失敗時間的中位數(月) | 5.3 | 3.8 | 5.4 | 5.0 | 5.1 | 3.0 |
| p值 | p = 0.0014 | | NS | | p < 0.001 | |
| 存活期的中位數(月) | 16.8 | 14.0 | 19.2 | 14.1 | 15.6 | 13.0 |
| p值 | p = 0.028 | | NS | | p = 0.041 | |

5-FU：5-fluorouracil
FA：folinic acid
NS：不顯著
*：按照計畫書群體分析

以每週給藥一次的方式，嚴重腹瀉的發生率在接受Irinotecan與5-FU/FA合併治療的病人中是44.4%，在單獨使用5-FU/FA治療的病人中是25.6%。嚴重嗜中性白血球減少症(嗜中性白血球計數＜500個/mm$^3$)的發生率在接受Irinotecan與5-FU/FA合併治療的病人中是5.8%，在單獨使用5-FA/FU治療的病人中是2.4%。
此外，Irinotecan合併治療組到達體能狀態惡化時間的中位數明顯比單獨使用5-FU/FA治療組長(p = 0.046)。
在這個第三期研究中，病人的生活品質是用EORTC QLQ-C30問卷作評估。Irinotecan合併藥物治療組生活品質的惡化始終比較晚出現。經整體健康狀態／生活品質評估，Irinotecan合併藥物治療組的病人生活品質雖然比較好，但差別並不顯著，這證實使用Irinotecan合併藥物治療有效且不影響患者的生活品質。
***與bevacizumab合併治療***
一項第III期、隨機、雙盲、活性藥物對照性臨床試驗曾針對使用bevacizumab合併Irinotecan/5-FU/FA做爲轉移性大腸癌或直腸癌的第一線治療藥物進行評估(研究AVF2107g)。結果顯示，在合併使用Irinotecan/5-FU/FA的治療中加入bevacizumab，可產生具統計意義的使整體存活時間延長的效果。在所有的預設病人分群中都可觀察到這種臨床效益(以整體存活時間爲評估指標)，包括依年齡、性別、體能狀態、原發腫瘤位置、侵犯器官數目、以及轉移性疾病的發生時間進行區分的病人分群。亦請參見bevacizumab的產品特性摘要。
研究AVF2107g的療效相關結果摘列於下表。

| | AVF2107g | |
|---|---|---|
| | **研究分組1<br>Irinotecan/5-FU/FA+安慰劑** | **研究分組2<br>Irinotecan/5-FU/FA + Avastin**[a] |
| 病人人數 | 411 | 402 |
| 整體存活時間 | | |
| 中位時間(月) | 15.6 | 20.3 |
| 95%信賴區間 | 14.29 – 16.99 | 18.46 – 24.18 |
| 風險比率[b] | | 0.660 |
| P值 | | 0.00004 |
| 無惡化存活時間 | | |
| 中位時間(月) | 6.2 | 10.6 |
| 風險比率 | | 0.54 |
| P值 | | <0.0001 |
| 整體療效反應率 | | |
| 反應率(%) | 34.8 | 44.8 |
| 95% 信賴區間 | 30.2 – 39.6 | 39.9 – 49.8 |
| P值 | | 0.0036 |
| 療效反應持續時間 | | |
| 中位時間(月) | 7.1 | 10.4 |
| 25–75百分位數(月) | 4.7 – 11.8 | 6.7 – 15.0 |

[a] 5毫克／公斤，每2週給藥一次。
[b] 相對於對照組。

***與cetuximab合併治療***
EMR 62 202-013：這項隨機分組研究係針對先前未曾接受轉移性疾病治療的轉移性大腸直腸癌病人比較cetuximab合併Irinotecan加靜脈輸注5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA)(599位病人)與單獨採用相同之化學療法(599位病人)的治療效果。在可評估KRAS狀態的病人族群中，患有KRAS野生型腫瘤的病人比例爲64%。
這項研究的療效相關數據摘列於下表：

| | 整體病人族群 | | KRAS野生型腫瘤病人族群 | |
|---|---|---|---|---|
| **變量／統計值** | **Cetuximab加FOLFIRI<br>(N=599)** | **FOLFIRI<br>(N=599)** | **Cetuximab加FOLFIRI<br>(N=172)** | **FOLFIRI<br>(N=176)** |
| **ORR** | | | | |
| % (95% CI) | 46.9<br>(42.9, 51.0) | 38.7<br>(34.8, 42.8) | 59.3<br>(51.6, 66.7) | 43.2<br>(35.8, 50.9) |
| P值 | 0.0038 | | 0.0025 | |
| **PFS** | | | | |
| 風險比率(95% CI) | 0.85 (0.726, 0.998) | | 0.68 (0.501, 0.934) | |
| P值 | 0.0479 | | 0.0167 | |

CI =信賴區間，FOLFIRI = Irinotecan加靜脈輸注5-FU/FA，ORR =客觀療效反應率(達到完全療效反應或部份療效反應的病人)，PFS =無惡化存活時間
***與capecitabine合併治療***
一項隨機、對照性第III期研究(CAIRO)的數據證實可合併使用capecitabine(起始劑量爲每3週使用1000mg/m$^2$的劑量治療2週)與Irinotecan做爲轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療藥物。有820位病人於隨機分組後分別接受循序治療(n=410)或合併治療(n=410)。循序治療的內容包括以capecitabine (連續14天，每天兩次投予1250mg/m$^2$)進行第一線治療，第二線採用Irinotecan (於第1天投予350mg/m$^2$)，並以capecitabine (連續14天，每天兩次投予1000mg/m$^2$)合併oxaliplatin (於第1天投予130mg/m$^2$)做爲第三線治療藥物。合併治療的內容包括以capecitabine (連續14天，每天兩次投予1000mg/m$^2$)合併Irinotecan(於第1天投予250mg/m$^2$)(XELIRI)進行第一線治療，並以capecitabine (連續14天，每天兩次投予1000mg/m$^2$)加oxaliplatin(於第1天投予130mg/m$^2$)做爲第二線治療藥物。所有的治療週期皆爲每隔3週進行一次。在第一線的治療中，capecitabine單方治療組的意圖治療族群中位無惡化存活時間爲5.8個月(95% CI爲5.1-6.2個月)，XELIRI治療組則爲7.8個月(95% CI爲7.0-8.3個月)(p=0.0002)。
一項多中心、隨機、對照性第II期研究(AIO KRK 0604)的期中分析結果證實可合併使用capecitabine (起始劑量爲每3週使用800mg/m$^2$的劑量治療2週)與Irinotecan和bevacizumab做爲轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療藥物。有115位病人被隨機分配到capecitabine併用Irinotecan (XELIRI)和bevacizumab的治療：capecitabine (800mg/m$^2$，每天兩次，連續2週，接著休息7天)、Irinotecan (每3週的第一天投予200mg/m$^2$，靜脈輸注30分鐘)和bevacizumab (每3週的第一天投予7.5mg/kg，靜脈輸注30到90分鐘)；有118位病人被隨機分配到capecitabine併用oxaliplatin和bevacizumab的治療：capecitabine (1000mg/m$^2$，每天兩次，連續2週，接著休息7天)、oxaliplatin (每3週的第一天投予130mg/m$^2$mg/kg，靜脈輸注兩小時)和bevacizumab(每3週的第一天投予7.5mg/kg，靜脈輸注30到90分鐘)。意圖治療族群的6個月中位無惡化存活比率爲80% (XELIRI加上bevacizumab)比上74% (XELOX加上bevacizumab)；整體反應率(完全反應加上部份反應)爲47% (XELIRI加上bevacizumab)比上45% (XELOX加上bevacizumab)。
**單獨用於做為轉移性大腸直腸癌的第二線治療藥物**
第二／三期臨床試驗對超過980名用5-FU治療無效的轉移性大腸直腸癌病人，以每三週給藥一次的方式進行研究。其中對進入研究時已證實在5-FU治療期間疾病惡化的765名病人評估Irinotecan的療效。

| | 第三期 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Irinotecan與支持性照護相比較 | | | Irinotecan與5-FU相比較 | | |
| | Irinotecan<br>n=183 | 支持性照護<br>n=90 | p值 | Irinotecan<br>n=127 | 5-FU<br>n=129 | p 值 |
| 6個月疾病無惡化存活率(%) | NA | NA | | 33.5* | 26.7 | p=0.03 |
| 12個月存活率(%) | 36.2* | 13.8 | p=0.0001 | 44.8* | 32.4 | p=0.0351 |
| 存活期的中位數(月) | 9.2* | 6.5 | p=0.0001 | 10.8* | 8.5 | p=0.0351 |

NA：不適用
*：統計上顯著的差異

對455名病人以每三週給藥一次的方式進行第二期臨床試驗，第6個月時，疾病無惡化存活率爲30%，存活期的中位數爲9個月。至疾病惡化時間的中位數爲18週。
此外，對304名病人每週給予125mg/m$^2$靜脈輸注90分鐘，連續給藥四週，休息二週進行的非比較性第二期臨床試驗顯示，至疾病惡化時間的中位數爲17週，存活期的中位數爲10個月。在193名以每週給藥一次的方式，接受125mg/m$^2$起始劑量的病人，與以每三週給藥一次的方式接受治療的病人相比，其安全性相近。首次出現液狀糞便時間的中位數是第11天。
**於含有Irinotecan的細胞毒性療法治療失敗後，改為與cetuximab合併治療**
有兩項臨床研究曾評估過cetuximab合併Irinotecan治療的療效。共有356位最近曾接受含有Irinotecan之細胞毒性療法治療但結果失敗，且最低Karnofsky體能狀態爲60 (但其中大部份病人的Karnofsky體能狀態皆爲≥80)的上皮生長因子接受體表現型轉移性大腸直腸癌病人接受合併治療。
EMR 62 202-007：這項隨機分組研究係針對cetuximab合併Irinotecan治療(218位病人)與cetuximab單方治療(111位病人)的療效進行比較。
IMCL CP02-9923：這項單一治療組開放性研究係針對138位病人評估合併治療的療效。
這些研究的療效相關數據摘列於下表：

| 研究 | N | ORR<br>n (%) | ORR<br>95% CI | DCR<br>n (%) | DCR<br>95% CI | PFS(月)<br>中位數 | PFS(月)<br>95% CI | OS(月)<br>中位數 | OS(月)<br>95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cetuximab + Irinotecan | | | | | | | | | |
| EMR 62 202-007 | 218 | 50<br>(22.9) | 17.5,<br>29.1 | 121<br>(55.5) | 48.6,<br>62.2 | 4.1 | 2.8, 4.3 | 8.6 | 7.6, 9.6 |
| IMCLCP02-9923 | 138 | 21<br>(15.2) | 9.7,<br>22.3 | 84<br>(60.9) | 52.2,<br>69.1 | 2.9 | 2.6, 4.1 | 8.4 | 7.2, 10.3 |
| Cetuximab | | | | | | | | | |
| EMR 62 202-007 | 111 | 12<br>(10.8) | 5.7,<br>18.1 | 36<br>(32.4) | 23.9,<br>42.0 | 1.5 | 1.4, 2.0 | 6.9 | 5.6, 9.1 |

CI=信賴區間；DCR=病情控制率(達到完全療效反應、部份療效反應、或病情維持穩定至少6個月的病人)；ORR=客觀療效反應率(達到完全療效反應或部份療效反應的病人)；OS=整體存活時間；PFS=無惡化存活時間
從客觀療效反應率(ORR)、病情控制率(DCR)及無惡化存活時間(PFS)來看，cetuximab合併Irinotecan治療的效果都要優於cetuximab單方治療。在隨機分組試驗中，並未發現任何整體存活時間方面的效用(風險比率爲0.91，p=0.48)。
***UGT1A1活性降低的病人：***
尿核甘雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酵素1A1(UGT1A1)與SN-38的去活性有關(Irinotecan的活性代謝物SN-38轉變成SN-38 glucuronide (SN-38G))。UGT1A1基因具高度多型性變異，導致個體間的代謝能力差異很大。其中某一個特定的UGT1A1變種基因包含了啓動子區域的多型性–UGT1A1*28基因變異。此變種和其他在UGT1A1表現的先天性缺陷(如Crigler-Najjar與Gilbert's症候群)會降低這個酵素的活性。從一項整合分析數據顯示有Crigler-Najjar症候群(第1和第2型)或UGT1A1*28對偶基因同型合子(Gilbert's syndrome)的病人在使用中到高劑量的Irinotecan (>150mg/m$^2$)後產生3級和4級之血液毒性的風險性會增高。UGT1A1基因型和Irinotecan引起的腹瀉之間的關聯性尚未確立。
有UGT1A1*28對偶基因同型合子或UGT1A1活性降低的病人應使用Irinotecan一般之起始劑量，但應監測病人的血液毒性。如果病人先前治療時已產生血液毒性，應考慮降低起始劑量。尚未建立明確的起始劑量調降標準，其後續劑量應依據病人對治療藥物的耐受性調整。
目前尚未有足夠資料來推斷UGT1A1基因定型方法在臨床上的實用性。

**【藥動學性質】依文獻刊載**
**吸收**
在350mg/m$^2$之建議劑量靜脈輸注結束時，Irinotecan和SN-38的血漿最高濃度平均值分別爲7.7μg/mL和56ng/mL，曲線下面積(AUC)平均值分別爲34μg·h/mL和451ng·h/mL。SN-38的藥動學參數在不同個體之間變化很大。
**分佈**
在對60名病人給予100-750mg/m$^2$靜脈輸注30分鐘，每三週注射一次的第一期臨床試驗中，穩定狀態分佈體積(Vss)爲157L/m$^2$。
體外實驗中，Irinotecan和SN-38的血漿蛋白結合率分別約爲65%和95%。
**生物轉化**
用具有$^{14}$C-標記的藥物進行的質量平衡和代謝研究顯示，以靜脈注射給藥後，超過50%的Irinotecan劑量是以原型藥物排除，33%主要經由膽汁於糞便內排除，22%於尿中排除。
兩種代謝路徑至少各佔12%的劑量：
- 被羧酸酯酶水解，形成活性代謝產物SN-38，SN-38主要經由葡萄糖醛酸化，進而經由膽汁和腎臟排除(少於0.5%的Irinotecan劑量)。SN-38葡萄糖醛酸化合物隨後可能在腸道水解。
- 細胞色素P450 3A酵素依賴性氧化作用，造成外層的六氫比啶(piperidine)打開，形成APC (aminopentanoic acid衍生物)和NPC (一級胺衍生物，primary amine derivate)(參閱《**藥物交互作用及其他交互作用**》)。

血漿中原型Irinotecan是主要的實體，其次是APC、SN-388葡萄糖醛酸化合物和SN-38。只有SN-38具有顯著的細胞毒性活性。
**排除**
在對60名病人給予100-750mg/m$^2$靜脈輸注30分鐘，每三週注射一次的第一期臨床試驗中，Irinotecan呈現二相或三相排除模式，平均血漿清除率爲15L/h/m$^2$。在三相模型中，第一相的平均血漿半衰期爲12分鐘，第二相爲2.5小時，最後一相爲14.2小時。SN-38呈現二相排除型態，平均終期半衰期爲13.8小時。
當膽紅素血症病人的膽紅素介於正常範圍上限值的1.5至3倍時，Irinotecan的清除率減少40%。Irinotecan 200mg/m$^2$在這些病人造成的血漿暴露量相當於350mg/m$^2$在肝功能參數正常之癌症病人造成的暴露量。
**線性／非線性**
在第二期試驗中，對148名轉移性大腸直腸癌病人以各種給藥時程給予不同的Irinotecan劑量治療，進行群體藥動學分析。用三相模型估算的藥動學參數與在第一期臨床試驗中觀察到的相似。所有的研究都顯示，Irinotecan (CPT-11)和SN-38的暴露量會隨著CPT-11用量的增加而成比例地增加，它們的藥動學與先前的治療週期數和給藥時程無關。
**藥動學／藥效學關係**
使用Irinotecan之後，主要毒性的強度(例如，嗜中性白血球減少症和腹瀉)與原藥及其代謝產物SN-38的暴露量(AUC)相關。在單方治療中，血液毒性(白血球及嗜中性白血球降至最低點)或腹瀉的強度與Irinotecan及其代謝產物SN-38的AUC值之間有顯著的關連性。

**【臨床前的安全性資料】依文獻刊載**
Irinotecan和SN-38在體外CHO細胞的染色體異常試驗(chromosomal aberrarion test)和小鼠體內微核試驗中都會導致突變。
但它們在Ames試驗中沒有任何導致突變的可能性。
對大鼠以最大劑量150mg/m$^2$ (小於人體建議劑量的半量)，每週給予一次治療13週，直到治療結束後91週，並無發生與治療相關之腫瘤的報告。
Irinotecan的單一劑量及多劑量毒性研究已經以小鼠、大鼠和狗爲對象進行評估，主要的毒性作用見於造血與淋巴系統。由狗的實驗顯示，有延遲性腹瀉伴隨腸黏膜萎縮和局部壞死的報告，也觀察到脫毛的現象。這些作用的嚴重程度與劑量有關，而且是具可逆性。
**生殖**
Irinotecan在低於人體治療劑量下，對大鼠和兔子都具有致畸胎性。在大鼠中，接受Irinotecan治療的母鼠生出來的後代中，型態異常的後代的有生育力降低的現象；而型態正常的後代中未發現此現象。懷孕大鼠的胎盤重量有減輕的現象，其後代胎兒生存率降低且有行爲異常的現象。

**【藥劑學特性】依文獻刊載**

**【不相容性】**
沒有已知的不相容性資料。
因無相容性研究資料，本藥不可與其他藥物混合使用。

**【保存期限】**
本藥不含抗菌防腐劑，Irinotecan溶液稀釋後必須立刻使用。如果在嚴格的無菌條件下(如在層流工作台上進行)進行配製與稀釋，則Irinotecan溶液在室溫下應於12小時內輸注完畢，或開封後儲存於2-8℃，而於24小時內輸注完畢。

**【廢棄物清理及其他處理之特別防範措施】**
和其他抗腫瘤藥物一樣，製備及處理Irinotecan時須小心，需要穿戴護目鏡、口罩和手套。
倘若皮膚接觸到Irinotecan注射液或輸注液，必須立刻用肥皂和水徹底清洗。倘若黏膜接觸到Irinotecan注射液或輸注液，必須立刻用水清洗。
**靜脈輸注液之製備**
和其他任何注射藥一樣，Irinotecan注射劑必須以無菌技術製備(參閱《**保存期限**》)。配製後若在小瓶中觀察到沈澱物，須依照醫院規定之細胞毒性藥物的標準處理程序丟棄該產品。
用有刻度的針筒，以無菌技術從小瓶中抽取所需之Irinotecan注射液，注入250mL的0.9%氯化鈉溶液或5%葡萄糖溶液輸注袋或瓶中，然後用手旋轉之，使其充分混合。
**廢棄物清理**
所有用於稀釋和給藥的材料，均須依照醫院規定之細胞毒性藥物的標準處理程序清理。

**【保存上之注意】**
・本藥應置於小兒伸手不及處。
・25℃以下，避光儲存。
・請在有效期限內使用。

**【包　　裝】**
2毫升、5毫升、15毫升小瓶裝，100支以下盒裝。

永信藥品工業股份有限公司
YUNG SHIN PHARMACEUTICAL IND. CO., LTD.
公 司 地 址：台中市大甲區中山路1段1191號
電　　　話：(04)26875100
台中幼獅廠：台中市大甲區日南里工九路27號