

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/mm³)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/mm³，其中2.7%嗜中性白血球計數<500個/mm³。

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/mm³)，沒有嚴重的血小板減少症(<50,000個/mm³)之病例。

急性膽鹼激索性症候群

有1.4%接受合併治療的病人發生短暫的嚴重急性膽鹼激索性症候群。

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。

凝析酶及/或脂肪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、皮膚微候、步態不穩、意識混亂、頭痛、昏厥、潮紅、心悸過緩、泌尿道感染、乳房疼痛、γ-谷氨酰轉移酶(GGT)上升、藥液外滲、腫瘍溶解症候群、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**第4.4節**)。

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(困難拔芽孢桿菌[<i>Clostridium difficile</i>]) 造成之偽膜性結腸炎 - 敗血症 - 真菌感染* - 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 - 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) - 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，因膽鹼激索性症候群而引發 - 感覺異常 - 非自主的肌肉收縮
心臟疾病	- 高血壓(輸注時或輸注後) - 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 (參閱第4.4節)。 - 呼吸困難(參閱第4.4節) - 打嗝
胃腸疾病	- 腸道阻塞 (Intestinal obstruction) (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 - 巨結腸症 - 胃腸出血 - 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。 - 嗜中性白血球低下引起之腸炎(Typhlitis) - 缺血性結腸炎 - 潰瘍性結腸炎 - 有症狀或無症狀之胰臟酵素上升 - 腸穿孔
肝膽系統疾病	- 脂肪性肝炎 - 肝脂肪變性
皮膚及皮下組織疾病	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‡ - 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	- 凝析酶升高 - 脂肪酶升高 - 低血鉀症 - 低血鈉症，多半與腹瀉及嘔吐相關 - 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、支氣管肺曲菌病、全身性念珠菌。

† 例如：帶狀疱疹、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。

4.9 過量(依文獻記載)

症狀

曾使用高達約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。

5. 藥理性質(依文獻記載)

5.1 藥效學性質

藥物治療分類：抑制細胞生長的**第一型拓撲異構酶**(topoisomerase I)抑制劑。詞譯治療藥品編碼(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第一型拓撲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為SN-38，後者對純化的第一型拓撲異構酶，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第一型拓撲異構酶的抑制作用會誘導單股DNA產生損傷，進而阻斷DNA複製及(replication fork)，產生細胞毒性。這種細胞毒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-糖蛋白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-糖蛋白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(依文獻記載)

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**第4.2節**)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 180 mg/m²之後，輸注folinic acid (200 mg/m²靜脈輸注2小時)及5-fluorouracil (400 mg/m²靜脈快速注射，接著600 mg/m²靜脈輸注22小時)；第二天以同樣的劑量和時間表給予irinotecan和5-fluorouracil。每週給藥一次的方式：先投予irinotecan 80 mg/m²，然後輸注folinic acid (500 mg/m²靜脈輸注2小時)，再接著輸注5-fluorouracil (2300 mg/m²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 (n=198)		每週給藥一次 (n=50)		每二週給藥一次 (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mm³)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-FU/FA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响病人的生活品質。

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做為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(以整體存活時間為評估指標)，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 Irinotecan/5-FU/FA +安慰劑	研究分組2 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的轉移性大腸直腸病人比較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為64%。

這項研究的療效相關數據摘列於下表：

變量/統計值	整體病人族群		KRAS野生型腫瘤病人族群	
	Cetuximab 加FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab 加FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% CI)	46.9 (42.9, 51.0)	38.7 (34.8, 42.8)	59.3 (51.6, 66.7)	43.2 (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 (起始劑量為每3週使用1000 mg/m²的劑量治療2週)與irinotecan做為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1250 mg/m²)進行第一線治療，第二線採用irinotecan (於第1天投予350 mg/m²)，並以capecitabine (連續14天，每天兩次投予1000 mg/m²)合併oxaliplatin (於第1天投予130 mg/m²)做為第三線治療藥物。合併治療的內容包括以capecitabine (連續14天，每天兩次投予1000 mg/m²)合併irinotecan (於第1天投予250 mg/m²)(XELIRI)進行第一線治療，並以capecitabine (連續14天，每天兩次投予1000 mg/m²)加oxaliplatin (於第1天投予130 mg/m²)做為第二線治療藥物。所有的治療週期皆為每隔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為5.8個月(95% CI為5.1-6.2個月)，XELIRI治療組則為7.8個月(95% CI為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 (起始劑量為每3週使用800 mg/m²的劑量治療2週)與irinotecan和bevacizumab做為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 (800 mg/m²，每天兩次，連續2週，接著休息7天)、irinotecan (每3週的第一天投予200 mg/m²，靜脈輸注30分鐘)和bevacizumab (每3週的第一天投予7.5 mg/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 (1000 mg/m²，每天兩次，連續2週，接著休息7天)、oxaliplatin (每3週的第一天投予130 mg/m²，靜脈輸注兩小時)和bevacizumab (每3週的第一天投予7.5 mg/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為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)為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II/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^a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 n=183	支持性 照護 n=90	p值	Irinotecan n=127	5-FU n=129
6個月 疾病無惡化存活率(%)	NA	NA		33.5*	26.7
12個月存活率(%)	36.2*	13.8	p=0.0001	44.8*	32.4
存活期的中位數(月)	9.2*	6.5	p=0.0001	10.8*	8.5
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，疾病無惡化存活率為30%，存活期的中位數為9個月。至疾病惡化時間的中位數為18週。

此外，對304名病人每週給予125 mg/m²靜脈輸注90分鐘，連續給藥四週，休息二週進行，非比較性第二期臨床試驗顯示，至疾病惡化時間的中位數為17週，存活期的中位數為10個月。在193名以每週給藥一次的方式，接受125 mg/m²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體能狀態為60 (但其中大部份病人的Karnofsky體能狀態皆為≥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		DCR		PFS (月)		OS (月)	
	n (%)		95% CI		n (%)		95% CI		中位数 95% CI	
Cetuximab + Irinotecan										
EMR 62 202-007	218	50 (22.9)	17.5, 29.1	121 (55.5)	48.6, 62.2	4.1	2.8,4.3	8.6	7.6,9.6	
IMCLCP02-9923	138	21 (15.2)	9.7, 22.3	84 (60.9)	52.2, 69.1	2.9	2.6,4.1	8.4	7.2,10.3	

Cetuximab

EMR 62-202-007	111	12 (10.8)	5.7, 18.1	36 (32.4)	23.9, 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(風險比率為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酶素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 (>150 mg/m²)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。

5.2 藥動學性質

吸收

在350 mg/m²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為7.7 µg/mL和56 ng/mL，曲線下面積(AUC)平均值分別為34 µ