

安能得微脂體注射劑

Onivyde (irinotecan liposome injection)

衛部藥輸字 第 026655 號

限由醫師使用

版本日期 2025-06-26

警語：嚴重的嗜中性白血球減少症與嚴重腹瀉

嗜中性白血球減少症

- 接受ONIVYDE併用oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin與併用5-fluorouracil和leucovorin的病人曾發生嚴重與危及生命的嗜中性白血球減少症(包括致命的嗜中性白血球減少合併敗血症以及致命的嗜中性白血球減少合併發燒)。絕對嗜中性白血球計數低於 $1,500/\text{mm}^3$ 或有嗜中性白血球減少合併發燒時，則應暫緩使用ONIVYDE。治療期間應定期監測血球計數[請參閱用法用量(3.1)和警語及注意事項(5.1)]。

腹瀉

- 接受ONIVYDE併用oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin與併用5-fluorouracil和leucovorin的病人曾出現嚴重與危及生命的腹瀉。請勿給予腸道阻塞的病人ONIVYDE。腹瀉嚴重度為第2 - 4級時，則暫緩使用ONIVYDE。對於任何嚴重程度的延遲性腹瀉給予loperamide治療。若沒有使用禁忌，可注射atropine治療任何嚴重程度的早期腹瀉[請參閱用法用量(3.1)和警語及注意事項(5.1)]。

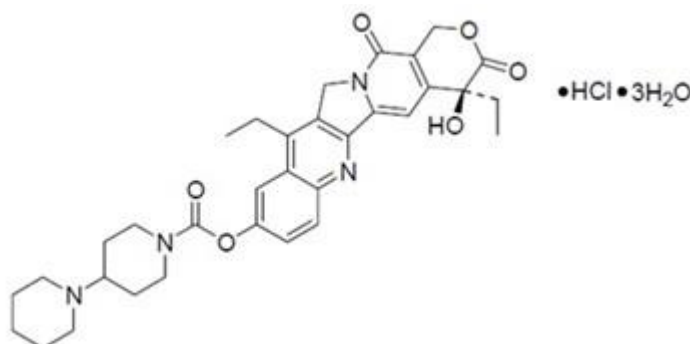
1 性狀

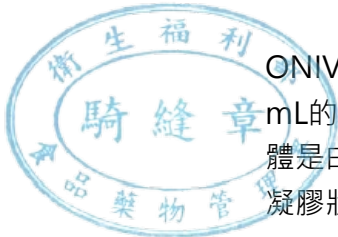
1.1 有效成分及含量

有效成分：Irinotecan Hydrochloride

含量：Irinotecan free base.....4.3 mg/ml

ONIVYDE含irinotecan hydrochloride trihydrate，是一種拓撲異構酶抑制劑，為非均質微脂體懸浮液供靜脈注射用。Irinotecan hydrochloride trihydrate化學名稱為(S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo1H-pyrano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl-[1,4'bipiperidine]-1'-carboxylate, monohydrochloride, trihydrate。實驗式為 $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ，分子量為677.19 g/mole。分子結構式：





ONIVYDE是無菌、白色至淡黃色、不透明、等張壓的非均質微脂體懸浮液。每瓶10 mL的單一劑量藥瓶內含43 mg irinotecan free base，每瓶濃度為4.3 mg/mL。微脂體是由一脂質雙層膜構成的小型囊泡，直徑約110 nm，包覆於囊泡內的水性空間含有凝膠狀或沉澱狀態的irinotecan，即為蔗糖八硫酸酯鹽。

1.2 賦形劑

微脂體的組成為6.81 mg/mL 1, 2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)；2.22 mg/mL cholesterol；及0.12 mg/mL methoxy-terminated polyethylene glycol (MW 2000)-distearoylphosphatidyl ethanolamine (MPEG-2000-DSPE)。每mL含4.05 mg 2-[4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-yl] ethanesulfonic acid (HEPES)作為緩衝液；8.42 mg sodium chloride作為等張劑與0.9 mg/mL sucrose octasulphate作為最適相對離子。

1.3 劑型

注射劑

1.4 藥品外觀

43 mg/10 mL irinotecan free base的單一劑量藥瓶，為白色至淡黃色、不透明的非均質微脂體。

2 適應症

- 與oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin併用，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療。
- 與5-fluorouracil和leucovorin併用，治療曾接受過gemcitabine的轉移性胰腺癌成年病人。

使用限制：單獨使用ONIVYDE並不適用於轉移性胰腺癌的治療[請參閱臨床試驗資料(12)]。

3 用法及用量

3.1 用法用量

重要使用資訊

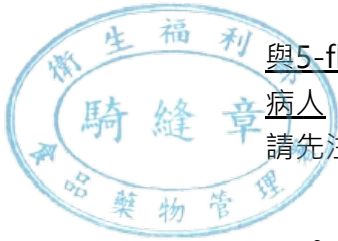
請勿以ONIVYDE取代其他含有irinotecan HCl的藥物。

建議劑量

與oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin併用，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療。

請先注射ONIVYDE，再注射oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin [請參閱臨床試驗資料(12)]。

- 無論UGT1A1*28對偶基因型為何，ONIVYDE的建議劑量為50 mg/m² (以irinotecan free base計算)，靜脈輸注90分鐘，每2週注射一次。
- ONIVYDE對於血清膽紅素超出正常值上限的病人並沒有建議劑量[請參閱副作用/不良反應(8.2)和臨床試驗資料(12)]。



與5-fluorouracil和leucovorin併用，治療曾接受過gemcitabine的轉移性胰腺癌成年病人

請先注射ONIVYDE，再注射5-fluorouracil和leucovorin [請參閱臨床試驗資料(12)]。

- ONIVYDE的建議劑量為70 mg/m² (以irinotecan free base計算)，靜脈輸注90分鐘，每2週注射一次。
- 在轉移性胰腺癌的臨床試驗中，ONIVYDE輸注完成後，接續leucovorin 400 mg/m² 靜脈輸注30分鐘，隨後為5-fluorouracil 2400 mg/m² 靜脈輸注46小時。每2週給藥一次。
- 已知為UGT1A1*28對偶基因同型合子的病人，ONIVYDE的建議起始劑量為50 mg/m² (以irinotecan free base計算)，靜脈輸注90分鐘。若能夠耐受，則於後續週期可將ONIVYDE的劑量調高到70 mg/m² (以irinotecan free base計算)。
- ONIVYDE對於血清膽紅素超出正常值上限的病人並沒有建議劑量[請參閱副作用/不良反應(8.2)和臨床試驗資料(12)]。

ONIVYDE於重度腎功能不全(CLcr<30mL/min)及洗腎病人的資料不足。因此，不建議使用於重度腎功能不全及洗腎病人。

前置藥物

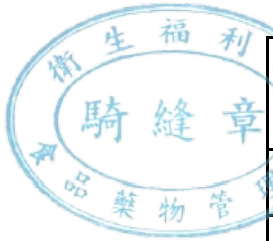
於每次輸注ONIVYDE前30分鐘注射一劑皮質類固醇和一劑止吐劑。

不良反應的劑量調整方式

ONIVYDE的劑量調整建議列於表1和表2。

表1：ONIVYDE併用oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin的劑量調整建議(以irinotecan free base計算)

毒性 ^a	發生次數		針對接受50 mg/m ² 的病人調整ONIVYDE
第3或4級不良反應 ^b	暫緩使用ONIVYDE 一旦緩解至≤第1級c,d,e，將ONIVYDE恢復為：		
	第一次	40 mg/m ²	
	第二次	32.5 mg/m ²	
	第三次	25 mg/m ²	
	第四次	停用ONIVYDE	
第3或4級 手足症候群	第一次	停用ONIVYDE	



任何等級的小腦神經毒性	第一次	停用ONIVYDE
≥ 第2級的心臟毒性	第一次	停用ONIVYDE
間質性肺病	第一次	停用ONIVYDE
全身性過敏反應	第一次	停用ONIVYDE

^a 毒性等級為依據美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準5.0版(NCI CTCAE v5.0)。

^b 無力、掉髮和第3級厭食症無須調整劑量。

^c 絕對嗜中性白血球計數達 $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{L}$)以及血小板計數達 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$)前，請勿恢復使用。

^d 針對 $\geq$ 第3級的噁心和嘔吐，僅在採取最佳止吐治療後仍出現此情況方可減低劑量。

^e 請參閱5-fluorouracil和oxaliplatin的完整處方資訊。ONIVYDE劑量因不良反應而調降時，請減少5-fluorouracil(5-FU)和oxaliplatin劑量：第一次發生時，減少至原始劑量的80%；第二次發生時，減少至原始劑量的65%；第三次發生時，減少至原始劑量的50%；如發生第四次則停止治療。如耐受性不佳可停用oxaliplatin，而ONIVYDE + 5-FU/LV治療則可繼續。第一次、第二次和第三次出現毒性時，請維持leucovorin的原始劑量等級。

表2：ONIVYDE併用5-fluorouracil和leucovorin的劑量調整建議(以irinotecan free base計算)

毒性 NCI CTCAE v4.0 [†]	發生次數	針對接受70 mg/m ² 的病人 調整ONIVYDE	UGT1A1*28同型合 子、 先前未提高劑量 至70 mg/m ² 的病 人
第3或第4級 不良反應	暫緩使用ONIVYDE。 一旦緩解至 $\leq$ 第1級，依以下劑量重新使用ONIVYDE：		
	第一次	50 mg/m ²	43 mg/m ²
	第二次	43 mg/m ²	35 mg/m ²
	第三次	停用ONIVYDE	停用ONIVYDE
間質性肺病	第一次	停用ONIVYDE	停用ONIVYDE
全身性過敏反應	第一次	停用ONIVYDE	停用ONIVYDE

[†]美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準4.0版

關於5-fluorouracil (5-FU)或leucovorin (LV)的建議劑量調整方式，請參考該產品完整的處方資訊；亦請參閱臨床試驗資料(12)說明。

3.2 調製方式

藥品製備與投予

ONIVYDE是一種細胞毒類藥品。請遵循相關的特殊處理與棄置程序。¹

製備

- 從藥瓶中抽出已算好體積的ONIVYDE。以500 mL 5%葡萄糖注射液或0.9%氯化鈉注射液稀釋ONIVYDE，並以輕輕翻轉的方式混合稀釋溶液。藥瓶連同任何未使用的部分一起丟棄。
- 稀釋後的溶液應避光。
- 製備後之稀釋溶液可於室溫下儲存4小時內使用，或在冷藏狀態下[2°C至8°C (36°F至46°F)]儲存24小時內使用。注射前讓稀釋溶液恢復到室溫後使用。
- 請勿冷凍。

投予

- 靜脈輸注稀釋溶液90分鐘。

4 禁忌

對於ONIVYDE或irinotecan HCl曾發生嚴重過敏反應或嚴重全身性過敏反應(anaphylaxis)的病人禁止使用ONIVYDE (請見警語和注意事項(5.1)和上市後經驗(8.3))。禁止ONIVYDE與聖約翰草(St. John's Wort)併用。

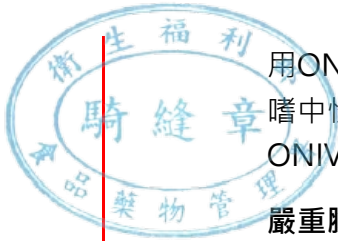
5 警語及注意事項**5.1 警語/注意事項****嚴重的嗜中性白血球減少症**

ONIVYDE可能會造成嚴重或危及生命的嗜中性白血球減少症和致命的嗜中性白血球減少合併敗血症。

在NAPOLI 3試驗中，接受ONIVYDE併用oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin (NALIRIFOX)的病人有26%出現第3和第4級嗜中性白血球減少症，有0.3%的病人出現致命的嗜中性白血球減少合併發燒[請參閱不良反應 (8.2)]。在NAPOLI-1試驗中，接受ONIVYDE併用5-fluorouracil和leucovorin (ONIVYDE/5-FU/LV)的病人有20%出現第3和第4級嗜中性白血球減少症。有3%出現嗜中性白血球減少合併敗血症，0.8%出現致命的嗜中性白血球減少合併敗血症[請參閱不良反應 (8.2)]。

在NAPOLI 3試驗中，接受ONIVYDE併用oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin之亞洲病人的第3或第4級嗜中性白血球減少症發生率[20人中有6人(30%)]與白人病人相似[289人中有76人(26%)]。亞洲病人有5% (20人中有1人)通報發生嗜中性白血球減少合併發燒，而白人病人則有2.3% (306人中有7人)。在NAPOLI-1試驗中，接受ONIVYDE/5-FU/LV之亞洲病人的第3或第4級嗜中性白血球減少症發生率[33人中有18人(55%)]高於白人病人[73人中有13人(18%)]。亞洲病人有6%通報發生嗜中性白血球減少合併發燒/嗜中性白血球減少合併敗血症，白人病人則為1% [請參閱藥物動力學特性(11)]。

在每個治療週期的第1和第8天監測全血球計數，若有臨床需要時得增加頻率。絕對嗜中性白血球計數(ANC)低於 $1,500/\text{mm}^3$ 或有嗜中性白血球減少合併發燒時，應暫緩使



用ONIVYDE。當ANC恢復至 $1,500/\text{mm}^3$ 以上時恢復使用ONIVYDE。針對第3 - 4級嗜中性白血球減少症或嗜中性白血球減少合併發燒緩解後，後續的治療週期應降低ONIVYDE的劑量[請參閱用法用量(3.1)]。

嚴重腹瀉

ONIVYDE可能導致嚴重和危及生命的腹瀉。腸道阻塞的病人請勿注射ONIVYDE。

嚴重或危及生命的腹瀉可能有兩種模式：延遲性腹瀉(化療後超過24小時發作)和早期腹瀉(化療後24小時內發作，有時會出現膽鹼性反應的其他症狀) [請參閱不良反應(8.2)]。同一位病人可能早期和延遲性腹瀉都會發生。

在NAPOLI 3試驗中，ONIVYDE併用oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin (NALIRIFOX)的病人有20%出現第3和第4級腹瀉(早期和延遲性)。在NAPOLI-1試驗中，接受ONIVYDE/5-FU/LV的病人有13%出現第3或第4級腹瀉。接受ONIVYDE/5-FU/LV的病人有9%出現第3或第4級延遲性腹瀉。有3%接受ONIVYDE/5-FU/LV的病人出現第3或第4級早期腹瀉。NAPOLI-1試驗中接受ONIVYDE/5-FU/LV的病人，有34%的病人接受loperamide治療延遲性腹瀉，有26%的病人接受atropine治療早期腹瀉。

為降低嚴重腹瀉的風險，建議病人在接受ONIVYDE治療期間停止食用任何含乳糖的產品，並採低脂飲食且維持水分攝取。若出現第2 - 4級腹瀉，需暫緩使用ONIVYDE。靜脈注射或皮下注射0.25至1 mg的atropine (除非有臨床使用禁忌)治療任何嚴重程度的早期腹瀉。發生任何嚴重程度的延遲性腹瀉時，開始使用loperamide。若腹瀉未於48小時內改善，應遵循當地機構的準則來治療，並可另外給予diphenoxylate hydrochloride加上atropine sulfate或octreotide。腹瀉緩解至第1級之後，可以恢復使用較低劑量的ONIVYDE [請參閱用法用量(3.1)]。

間質性肺病

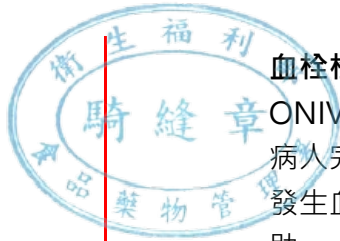
ONIVYDE可能會導致嚴重與致命的間質性肺病(ILD)，包含肺炎(pneumonitis)。ONIVYDE 上市後曾有嚴重及致命的間質性肺病 (ILD) 病例報告。風險因子包括既有的肺部疾病、使用肺毒性藥品、集落刺激因子或過去曾接受放射性治療。具有風險因子的病人，於接受ONIVYDE治療之前以及治療期間，應密切監測其呼吸症狀。若病人出現新的或惡化的呼吸困難、咳嗽、發燒，應暫緩使用ONIVYDE，等候診斷性評估。若病人確診為ILD，則應停用ONIVYDE。

嚴重過敏反應

含有Irinotecan的ONIVYDE可能會導致嚴重過敏反應，包括全身性過敏反應。發生嚴重過敏反應的病人，應永久停用ONIVYDE [請參閱禁忌(4)和上市後經驗(8.3)]。

胚胎-胎兒毒性

根據irinotecan HCl的動物試驗數據和ONIVYDE的作用機制，懷孕婦女使用ONIVYDE可能會導致胎兒傷害。當懷孕大鼠和兔子在器官形成過程接受irinotecan HCl治療後(其irinotecan暴露量低於 $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ ONIVYDE達到的人體暴露量)，可觀察到胚胎毒性和致畸胎性。應將胎兒的潛在風險告知懷孕女性。應告知具有生育能力的女性，在ONIVYDE治療期間和最後一劑後七個月內採用有效的避孕措施[請參閱特殊族群注意事項(6.1、6.3)、臨床前安全性資料(10.3)]。



血栓栓塞事件

ONIVYDE可能具有肺栓塞、動/靜脈血栓等血栓風險。開立本藥品前，應盡可能取得病人完整病史，以識別出除腫瘤病史外，具潛在多重風險因子者，另應告知病人可能發生血栓的症狀，並提醒病人於用藥期間如發現任何身體不適，請儘速尋求醫療協助。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據irinotecan HCl的動物試驗數據和ONIVYDE的作用機轉，懷孕婦女使用ONIVYDE可能會導致胎兒傷害[請參閱臨床前安全性資料(10.3)]。目前並無關於懷孕女性的資料。當懷孕大鼠和兔子在胚胎的器官形成過程接受irinotecan HCl治療後(其劑量造成的irinotecan暴露量低於70 mg/m² ONIVYDE達到的人體暴露量)，可觀察到胚胎毒性和致畸胎性[請參閱資料]。應將胎兒的潛在風險告知懷孕女性。

在美國一般族群中，臨床上懷孕發生重大先天缺陷與流產的估計背景風險分別為2 - 4%與15 - 20%。

資料

動物資料

未以irinotecan微脂體進行生殖與胚胎發育作用的動物試驗評估；然而，曾使用irinotecan HCl進行試驗。Irinotecan在靜脈輸注後會通過大鼠胎盤。大鼠與兔子於胚胎的器官形成階段靜脈輸注6 mg/kg/day的irinotecan會增加著床後流產與減少活胎數量。在其他的大鼠試驗中，6 mg/kg/day劑量的irinotecan暴露量約相當於病人接受ONIVYDE 70 mg/m²劑量時irinotecan曲線下面積(AUC)暴露量的0.002倍。大鼠接受超過1.2 mg/kg/day的irinotecan HCl時會引起結構異常與生長遲緩(約相當於ONIVYDE中irinotecan之AUC臨床暴露量的0.0002倍)。致畸作用包括多種外觀、內臟與骨骼異常。懷孕大鼠在器官形成階段至斷奶期間接受劑量6 mg/kg/day的irinotecan HCl會造成後代學習能力降低與雌鼠體重減輕。

6.2 哺乳

風險摘要

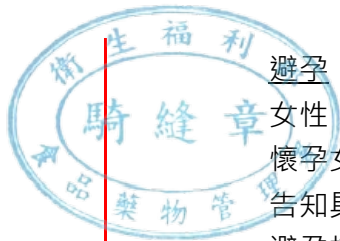
目前並無關於irinotecan微脂體、irinotecan或SN-38 (irinotecan的活性代謝物)是否出現於人體乳汁或是其對於哺乳嬰兒或乳汁生成作用的資訊。Irinotecan會出現於大鼠乳汁中[請參閱資料]。

由於哺乳嬰兒可能因ONIVYDE引起嚴重不良反應，建議授乳女性在接受ONIVYDE治療期間與最後一劑後一個月內不要授乳。

資料

對大鼠靜脈注射放射線標定的irinotecan HCl之後，5分鐘內可於乳汁中偵測到放射線，且在投予後4小時達到最大濃度，乳汁內的最大濃度為血漿濃度的65倍。

6.3 有生育能力的女性與男性



避孕

女性

懷孕女性若使用ONIVYDE，可能對胎兒造成傷害[請參閱特殊族群注意事項(6.1)]。應告知具有生育能力的女性在接受ONIVYDE治療期間與最後一劑後七個月內採用有效的避孕措施。

男性

由於可能引起基因毒性，應告知有具生育能力女性伴侶的男性在ONIVYDE治療期間與最後一劑後四個月內使用保險套[請參閱臨床前安全性資料 (10.3)]。

6.4 小兒

目前尚未建立ONIVYDE使用於兒童病人的安全性與有效性。

6.5 老年人

在NAPOLI-1與NAPOLI 3試驗中，以ONIVYDE單一藥物治療、合併5-FU和leucovorin治療或合併oxaliplatin、5-FU與leucovorin治療的634名病人中，有49%≥65歲，10%≥75歲。在這些病人與較年輕病人之間，並未觀察到安全性與有效性的整體差異。

7 交互作用

CYP3A4強效誘導劑

非微脂體劑型irinotecan (即未包覆的irinotecan HCl)併用CYP3A4酵素誘導型抗癲癇藥物phenytoin與CYP3A4強效誘導劑時，成人與兒童病人對於irinotecan及其活性代謝物SN-38的暴露量會顯著降低。本品禁止與聖約翰草(St. John's Wort)併用。在可能的情況下，應避免併用CYP3A4強效誘導劑(例如：rifampin、phenytoin、carbamazepine、rifabutin、rifapentine、phenobarbital)。開始ONIVYDE治療前至少2週，應替換為非酵素誘導型藥物治療[請參閱藥物動力學特性(11)]。

CYP3A4或UGT1A1強效抑制劑

非微脂體劑型irinotecan (即未包覆的irinotecan HCl) 併用CYP3A4與UGT1A1抑制劑ketoconazole時，病人會增加irinotecan及其活性代謝物SN-38的暴露量。ONIVYDE與其他CYP3A4抑制劑(例如：clarithromycin、indinavir、itraconazole、lopinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telaprevir、voriconazole)或UGT1A1抑制劑(例如：atazanavir、gemfibrozil、indinavir、regorafenib等)併用，可能增加irinotecan及SN-38的全身暴露量。在可能的情況下，應避免併用CYP3A4或UGT1A1強效抑制劑。開始ONIVYDE治療前至少1週，應停止使用CYP3A4強效抑制劑[請參閱藥物動力學特性(11)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

已分別於仿單的其他章節中討論下列藥物不良反應的相關細節：

- 嚴重的嗜中性白血球減少症[請參閱警語及注意事項(5.1)]
- 嚴重腹瀉[請參閱警語及注意事項(5.1)]
- 間質性肺病[請參閱警語及注意事項(5.1)]
- 嚴重過敏反應[請參閱警語及注意事項(5.1)]

由於臨床試驗是在不同條件下進行，因此在臨床試驗中觀察到ONIVYDE的不良反應發生率，無法直接與其他藥物在臨床試驗中的不良反應發生率相比較，也可能無法反映在臨床實務中所觀察到的發生率。

胰腺癌

併用Oxaliplatin、5-Fluorouracil和Leucovorin作為第一線治療

NAPOLI 3試驗中評估了先前未曾接受化學治療之轉移性胰腺癌病人的安全性[請參閱臨床試驗 (12)]。病人接受ONIVYDE 50 mg/m²合併oxaliplatin 60 mg/m²、leucovorin 400 mg/m²和5-fluorouracil 2400 mg/m² 46小時輸注，每2週一次(NALIRIFOX；N = 383)或nab-paclitaxel 125 mg/m² 35分鐘輸注和gemcitabine 1000 mg/m² 30分鐘輸注，於每28天週期的第1、8和15天給藥(Gem + NabP；N = 387)。ONIVYDE併用oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin的暴露期中位數為24週(範圍：0至101週)。

有54%接受ONIVYDE併用oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin的病人出現嚴重不良反應。≥ 2%病人發生的嚴重不良反應包括：感染症包含COVID-19 (14%)、腹瀉(9%)、嘔吐(6%)、噁心(4.9%)、疲倦(3.8%)、栓塞(3.5%)、腸胃道狹窄或阻塞(3.5%)、出血(3%)、腹痛(2.7%)、腦血管意外(2.7%)、脫水(2.7%)、肝功能檢測異常(2.2%)以及發燒(2.2%)。6%接受ONIVYDE併用oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin的病人發生的致命性不良反應包括腦血管意外(1.1%)、出血(0.5%)、肺炎(0.5%)、敗血症(0.5%)以及猝死(0.5%)。

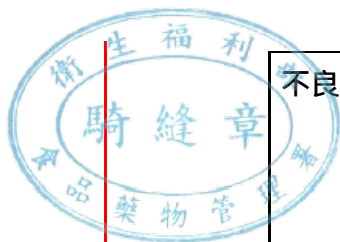
17%的病人因不良反應而永久停用ONIVYDE。不良反應導致≥ 1%的病人永久停用ONIVYDE的有嗜中性白血球減少症、血小板減少症、腹瀉、疲倦、感染以及腦血管意外。

52%的病人因不良反應而減少ONIVYDE劑量。不良反應導致≥ 1%的病人減少劑量的有貧血、食慾降低、腹瀉、疲倦、嗜中性白血球減少合併發燒、低血鉀、肝功能檢測異常、噁心、黏膜性發炎、嗜中性白血球減少症、周邊神經病變、嘔吐、血小板減少症以及體重減輕。

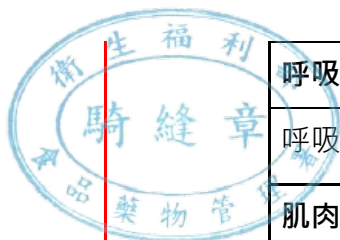
1.9%的病人因不良反應而中斷ONIVYDE輸注。不良反應導致≥ 0.5%病人發生需中斷輸注的有過敏反應以及輸注相關反應。

接受ONIVYDE併用oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin中最常見(≥ 20%，對比接受Gem+NabP，兩組間所有等級的差異≥ 5%，或第3或4級的差異≥ 2%)的不良反應為腹瀉、疲倦、噁心、嘔吐、食慾降低、腹部疼痛、黏膜性發炎、便秘以及體重減輕。最常見的實驗室檢測異常(第3或第4級，≥ 10%)為嗜中性白血球減少、鉀離子減少、淋巴球減少以及血紅素減少。NAPOLI 3試驗之不良反應與實驗室檢測異常分別彙整於表3和表4。

表3：NAPOLI 3中轉移性胰腺癌病人接受NALIRIFOX**的不良反應* (≥ 20%) (對比接受Gem + NabP，兩組間所有等級的差異 ≥ 5%，或第3或4級的差異 ≥ 2%)*



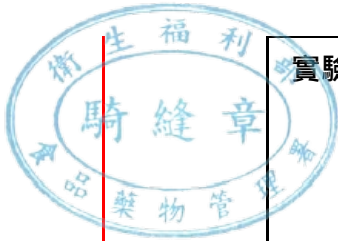
不良反應	NALIRIFOX N=370		Gem+NabP N=379	
	所有等級 (%)	第3級 或 第4級 (%)	所有等級 (%)	第3級 或 第4級 (%)
胃腸異常				
腹瀉 ¹	72	22	37	5
噁心	59	12	43	2.6
嘔吐 ¹	40	7	27	2.1
腹部疼痛 ¹	35	4.3	25	4.7
便秘	25	0.8	30	2.1
全身性異常與投藥部位狀況				
疲倦 ¹	62	15	63	10
黏膜發炎 ¹	28	3.8	17	0.8
周邊水腫 ¹	16	0.3	34	2.4
發燒 ¹	11	0.8	24	1.6
診察異常				
體重減輕	22	3	9	0.3
代謝與營養異常				
食慾降低	37	9	28	2.6
脫水	11	3.2	9	1.1
皮膚與皮下組織異常				
掉髮	14	0	31	0.5
皮疹 ¹	11	0.3	22	1.6
指甲疾病	0.3	0	7	0.3
血管疾病				
出血 ¹	11	2.4	18	3.4
栓塞 ¹	11	7	11	5



呼吸系統、胸腔和縱膈腔異常				
呼吸困難 ¹	8	0.5	13	2.1
肌肉骨骼和結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 ¹	18	1.6	27	1.1
感染與寄生蟲感染				
肺炎	2.4	1.6	6	4
敗血症 ¹	1.6	1.1	6	3.4
*美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準5.0版 ** NALIRIFOX = ONIVYDE + oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin ; Gem + NabP = gemcitabine + nab-paclitaxel ¹ 包括多個相似病症詞語				

表4：NAPOLI 3中轉移性胰腺癌病人接受NALIRIFOX*的實驗室檢驗異常(對比接受Gem + NabP，兩組間差異 ≥ 5%)**

實驗室檢驗異常	NALIRIFOX		Gem-NabP	
	所有等級 (%)	第3級或第4級 (%)	所有等級 (%)	第3級或第4級 (%)
血液學				
血紅素減少	91	10	96	15
淋巴球減少	64	11	76	19
白血球減少	62	8	77	28
嗜中性白血球減少	56	26	65	37
血小板減少	55	1.7	75	7
肝功能				
鹼性磷酸酶增加	45	2.9	35	2.7
丙胺酸轉胺酶增加	40	2.6	56	4.6



實驗室檢驗異常	NALIRIFOX		Gem-NabP	
	所有等級 (%)	第3級或第4級 (%)	所有等級 (%)	第3級或第4級 (%)
天門冬胺酸轉胺酶增加	38	2	49	2.4
代謝				
鉀離子減少	62	22	29	8
鈉離子增加	11	0	5	0.3
鉀離子增加	8	0.6	21	3

*NALIRIFOX = ONIVYDE + oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin ; Gem + NabP = gemcitabine + nab-paclitaxel

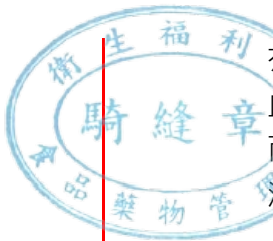
**各檢測的發生率皆依據具有基準期數值以及至少一個試驗中實驗室檢測測量值的病人人數計算：NALIRIFOX (範圍：294至351名病人)與Gem+NabP (範圍：303 至 373名病人)。

接受Gemcitabine或含Gemcitabine療法出現疾病惡化後，以ONIVYDE併用5-Fluorouracil和Leucovorin治療

以下安全性資料取自NAPOLI-1試驗(一項跨國、隨機分配、活性對照、開放性試驗)中，曾接受過含gemcitabine療法的轉移性胰腺癌病人，只要接受了試驗計畫書指定療法的任何一部分皆包含在內。試驗計畫書指定療法包括ONIVYDE 70 mg/m²加上 leucovorin 400 mg/m²與5-fluorouracil 2400 mg/m² 46小時輸注，每2週一次 (ONIVYDE/5-FU/LV ; N = 117) ; ONIVYDE 100 mg/m²每3週一次(N = 147) ; 或給予leucovorin 200 mg/m²與5-fluorouracil 2000 mg/m² 24小時輸注，每週一次，共4週，隨後停藥2週(5-FU/LV; N = 134) [請參閱臨床試驗資料(12)]。進入試驗的受試者須符合血清膽紅素介於醫療機構正常值範圍內、白蛋白≥ 3 g/dL，且Karnofsky行為能力狀態分數(KPS) ≥ 70。暴露期中位數為ONIVYDE/5-FU/LV組9週、ONIVYDE單一藥物治療組9週、5-FU/LV組6週。

ONIVYDE單一藥物治療組最常見的不良反應(≥ 20%)為腹瀉、疲倦/無力、嘔吐、噁心、食慾降低、口腔炎與發燒。最常見的嚴重實驗室檢驗異常(第3或第4級≥ 10%)為淋巴球減少症與嗜中性白血球減少症。ONIVYDE單一藥物治療最常見的嚴重不良反應(≥ 2%)為腹瀉、嘔吐、嗜中性白血球減少合併發燒或嗜中性白血球減少合併敗血症、噁心、發燒、敗血症、脫水、敗血性休克、肺炎、急性腎衰竭與血小板減少症。

接受ONIVYDE/5-FU/LV的病人有11%因不良反應永久停用ONIVYDE；造成停用ONIVYDE的最常見不良反應為腹瀉、嘔吐與敗血症。接受ONIVYDE/5-FU/LV的病人

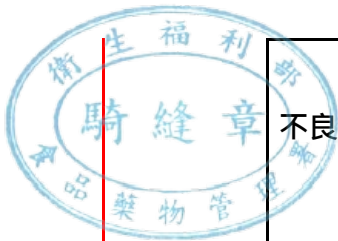


有33%因不良反應而降低ONIVYDE劑量；造成降低劑量的最常見不良反應為嗜中性白血球減少症、腹瀉、噁心與貧血。接受ONIVYDE/5-FU/LV的病人有62%因不良反應而暫緩或延後接受ONIVYDE；造成中斷或延後給藥的最常見不良反應為嗜中性白血球減少症、腹瀉、疲倦、嘔吐與血小板減少症。

表5提供NAPOLI-1試驗中接受ONIVYDE/5-FU/LV病人發生率高於接受5-FU/LV病人(第1 - 4級差異 $\geq 5\%$ ，第3 - 4級差異 $\geq 2\%$)的不良反應頻率與嚴重程度。

表5：ONIVYDE/5-FU/LV組發生率較高的不良反應(第1-4*級差異 $\geq 5\%$ ，第3與4級差異 $\geq 2\%$)

不良反應	ONIVYDE/5-FU/LV N=117		5-FU/LV N=134	
	第1 - 4級 (%)	第3 - 4級 (%)	第1 - 4級 (%)	第3 - 4級 (%)
胃腸異常				
腹瀉	59	13	26	4
早期腹瀉 [†]	30	3	15	0
延遲性腹瀉 [†]	43	9	17	4
嘔吐	52	11	26	3
噁心	51	8	34	4
口腔炎 [§]	32	4	12	1
感染與寄生蟲 感染	38	17	15	10
敗血症	4	3	2	1
嗜中性白血球 減少合併發燒/ 嗜中性白血球 減少合併敗血 症 [▲]	3	3	1	0
胃腸發炎	3	3	0	0
靜脈導管相關 感染	3	3	0	0
全身性異常與投藥部位狀況				
疲倦/無力	56	21	43	10



不良反應	ONIVYDE/5-FU/LV N=117		5-FU/LV N=134	
	第1 - 4級 (%)	第3 - 4級 (%)	第1 - 4級 (%)	第3 - 4級 (%)
發燒	23	2	11	1
代謝與營養異常				
食慾降低	44	4	32	2
體重減輕	17	2	7	0
脫水	8	4	7	2
皮膚與皮下組織異常				
掉髮	14	1	5	0

* 美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準4.0版

† 早期腹瀉：發生於給予ONIVYDE後24小時內。

‡ 延遲性腹瀉：發生於給予ONIVYDE後> 1天。

§ 包括：口腔炎、口瘡、口炎、口腔潰瘍、黏膜發炎。

◆ 包括：嗜中性白血球減少症合併發燒。

其他不良反應

臨床相關不良反應發生在<5%的病人包括：

膽鹼性反應：ONIVYDE可能會造成膽鹼性反應的增強，表徵為鼻炎、唾液分泌增加、潮紅、心搏徐緩、瞳孔縮小、流淚、盜汗與腸道過度蠕動伴隨腹部痙攣與早期腹瀉。在NAPOLI-1試驗中，接受ONIVYDE治療的病人有12名(4.5%)發生除早期腹瀉外的第1或第2級膽鹼性反應症狀。這12名病人中，有6名接受atropine，而這6名病人中，有1名因非腹瀉的膽鹼性反應症狀而接受atropine。

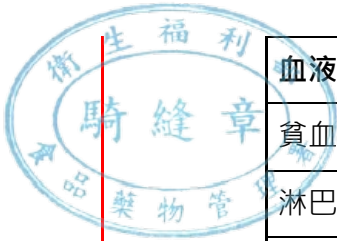
輸注反應：接受ONIVYDE或ONIVYDE/5-FU/LV的病人有3%通報在接受ONIVYDE注射當日發生包括皮疹、蕁麻疹、眼眶周圍水腫或搔癢的輸注反應。

周邊感覺神經病變：接受ONIVYDE/5-FU/LV治療的病人，周邊感覺神經病變為常見不良反應(>1%, <10%)。

下表彙整ONIVYDE/5 FU/LV組發生率高於5-FU/LV組(差異≥ 5%)的實驗室檢驗異常。

表6：ONIVYDE/5-FU/LV組發生率較高(差異≥ 5%)的實驗室檢驗異常*#

實驗室檢驗異常	ONIVYDE/5-FU/LV N=117		5-FU/LV N=134	
	第1 - 4級 (%)	第3 - 4級 (%)	第1 - 4級 (%)	第3 - 4級 (%)



血液學				
貧血	97	6	86	5
淋巴球減少症	81	27	75	17
嗜中性白血球減少症	52	20	6	2
血小板減少症	41	2	33	0
肝臟				
丙胺酸轉胺酶 (ALT)增加	51	6	37	1
低白蛋白血症	43	2	30	0
代謝				
低血鎂	35	0	21	0
低血鉀	32	2	19	2
低血鈣	32	1	20	0
低血磷	29	4	18	1
低血鈉	27	5	12	3
腎臟				
肌酸酐增加	18	0	13	0

* 美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準4.0版，顯示最嚴重等級。

百分比是依據具有基期資料且有至少一項基期後測量資料的病人人數。

8.3 上市後經驗

下列不良反應在ONIVYDE上市後之使用經驗中已確立。因為這些反應是由病人自主通報，因族群大小不明確而難以準確估計其發生頻率或建立與藥物暴露量的因果關係。

免疫系統異常：過敏反應(包括過敏性反應/類過敏反應及血管性水腫)

感染及寄生蟲感染：肺炎

皮膚與皮下組織異常：紅斑、搔癢、皮疹、蕁麻疹

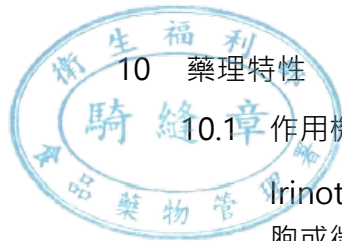
血管異常：低血壓¹

呼吸道、胸腔及縱隔腔疾病：間質性肺病(包含肺炎[pneumonitis])

¹曾經在經歷過與腹瀉及/或嘔吐或敗血症相關的脫水發作以及和輸注相關反應的病人中觀察到低血壓病例。

9 過量

目前並無已知有效處置ONIVYDE用藥過量的介入性治療。



10.1 作用機轉

Irinotecan微脂體注射劑是一種拓撲異構酶I抑制劑，包覆於脂質雙層膜構成的小型囊胞或微脂體。拓撲異構酶I可使DNA單股斷裂，以釋放DNA內的扭力。Irinotecan及其活性代謝物SN-38會與拓撲異構酶I-DNA複合物形成可逆性結合，防止單股斷裂處再度連結，可引起與暴露時間長短有關的DNA雙股破壞與細胞死亡。在異種移植人類腫瘤的小鼠中，給予相當於irinotecan HCl低5倍劑量的irinotecan微脂體可達到相似的腫瘤內SN-38暴露量。

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、致突變性與生殖傷害

目前尚未有任何試驗評估irinotecan微脂體可能的致癌性、遺傳毒性或生殖力損害。在大鼠每週靜脈注射一次irinotecan hydrochloride共13週加上91週復原期後，可發現irinotecan HCl劑量與子宮角內膜基質息肉及內膜基質肉瘤兩者的合併發生率之間具有顯著的線性趨勢關係。Irinotecan HCl在體外(中國倉鼠卵巢細胞染色體異常測試)與體內(小鼠微核測試)均會導致染色體斷裂。於體外Ames測試中，irinotecan或其活性代謝物SN-38均無致突變性。

尚未針對irinotecan微脂體注射劑進行生殖力試驗。在犬隻每3週注射一次劑量15 mg/kg以上的irinotecan微脂體(約3倍於給予ONIVYDE 70 mg/m²後的irinotecan人體臨床暴露量)共6個劑量後，可觀察到雄性與雌性生殖器官發生萎縮。在大鼠靜脈注射最高劑量6 mg/kg/day的irinotecan HCl之後，並未觀察到對於生殖力與整體生殖表現的顯著不良作用；然而，在多次每日給予齧齒類20 mg/kg的irinotecan HCl (約0.007倍於給予ONIVYDE 70 mg/m²後的irinotecan臨床暴露量)及給予犬隻0.4 mg/kg (0.0007倍於給予ONIVYDE後的irinotecan臨床暴露量)後，可觀察到雄性生殖器官發生萎縮。

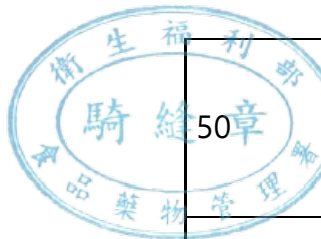
11 藥物動力學特性

評估癌症病人使用ONIVYDE單一藥物或合併化學治療藥物(使用劑量介於35 mg/m²與155 mg/m²之間)的總irinotecan與總SN-38血漿藥動學，觀察到濃度與劑量是成比例的。

表7為以ONIVYDE 70 mg/m²作為單一藥物或合併化學治療藥物時的總irinotecan與總SN-38藥動學參數。

表7：總irinotecan與總SN-38的幾何平均值(CV)

劑量 (mg/m ²)	描述性 統計	總Irinotecan				總SN-38		
		C _{max} [μg/mL]	AUC _{SS} [天·μg/mL]	t _{1/2} [天]	V [L]	C _{max} [ng/mL]	AUC _{SS} [天·μg/mL]	V [L]



50	幾何平均值	25.1	37.8	1.93	3.63	2.09	12.1	3.46
	CV (%)	18.5	73.6	14	33.5	42.1	46.6	35.5
70	幾何平均值	30.8	50.4	1.87	4.23	2.64	14.7	4.06
	CV (%)	19.7	75.3	26.4	28.1	64.5	58	29.4

AUC_{SS}：穩定狀態血漿濃度曲線下面積

t_{1/2}：終端排除半衰期

V：分佈體積

分佈

直接測量irinotecan微脂體顯示95%的irinotecan維持包覆在微脂體內，總irinotecan與包覆形式的irinotecan比例在給藥後0至170小時之間並未隨著時間變化。平均分佈體積彙整於表7。

ONIVYDE的總irinotecan血漿蛋白質結合率 < 0.44%。

排除

代謝

目前尚未評估irinotecan微脂體的代謝情況。未包覆的irinotecan會由多種酵素系統進行廣泛的代謝轉化，包括由羧酸酯酶(carboxylesterases)作用形成活性代謝物SN-38，而後由UGT1A1調節的葡萄糖醛酸反應(glucuronidation)形成非活性葡萄糖醛酸代謝物SN-38G。Irinotecan也可進行由CYP3A4調節的氧化代謝作用形成多種非活性氧化產物，其中一種可由羧酸酯酶(carboxylesterase)水解而產生SN-38。在irinotecan微脂體的群體藥物動力學分析中，相較於非UGT1A1*28 7/7同型合子的病人，UGT1A1*28 7/7同型合子狀態(10.6%)對SN-38清除無影響。

排泄

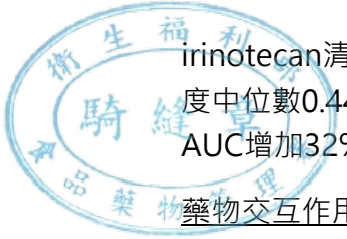
目前尚未釐清ONIVYDE在人體內的藥物動向。投予未包覆的irinotecan HCl後，irinotecan的尿液排除為11 - 20%；SN-38 < 1%；SN-38葡萄糖醛酸苷3%。兩位病人在投予irinotecan HCl之後的48小時期間，膽汁和尿液累積的irinotecan及其代謝物(SN-38和SN-38葡萄糖醛酸苷)排除量約為25% (100 mg/m²)至50% (300 mg/m²)。

特殊族群使用

年齡、性別、種族、腎功能不全與肝功能不全：

依據群體藥物動力學分析，年齡(20至87歲)和BSA (1.15至2.88 m²)對於irinotecan與SN-38的暴露量並無臨床上有意義的影響。

女性病人的irinotecan與SN-38 AUC分別比男性病人高28%與32%。亞洲病人的irinotecan AUC比非亞洲病人低32%。BSA校正後，輕度或中度腎功能不全病人的irinotecan與SN-38暴露量與腎功能正常的病人相當。輕度肝功能不全(依NCI分數判斷)病人的irinotecan與SN-38暴露量與肝功能正常的病人相當。重度腎功能不全(CL_{cr} < 30 mL/min)，或中度與重度肝功能不全的病人資料有限，不足以評估對irinotecan與SN-38暴露量的影響。AST/ALT增加對



irinotecan清除無影響；不過，膽紅素濃度增加與較低的SN-38清除率相關。相較於膽紅素濃度中位數0.44 mg/dL的病人，膽紅素濃度為1.14 mg/dL (整體族群中第95位)的病人SN-38 AUC增加32%。目前沒有膽紅素濃度 > 2.8 mg/dL病人的相關資料。

藥物交互作用

在一項群體藥物動力學分析中，總irinotecan與總SN-38的藥動學未因合併給予5-fluorouracil/leucovorin而改變。在MM-398-07-02-03和NAPOLI-3試驗中，與oxaliplatin併用後，irinotecan AUC降低了33%，且SN-38 Cmax增加了23%。

針對未包覆的irinotecan HCl，併用dexamethasone(CYP3A4中效誘導劑)並不影響irinotecan的藥動學。

體外研究指出irinotecan、SN-38和另一項代謝物aminopentane carboxylic acid (APC)不會抑制細胞色素P-450同功酶。

藥物基因體學

具有UGT1A1*28對偶基因同型合子或UGT1A1活性降低的病人有較高風險發生irinotecan HCl引起的嗜中性白血球減少症。在NAPOLI-1試驗中，具有UGT1A1*28對偶基因同型合子的病人(N=7)以較低劑量的ONIVYDE 50 mg/m²併用5-FU/LV開始治療。這些病人的第3或第4級嗜中性白血球減少症發生頻率[7名中有2名(28.6%)]和起始劑量為ONIVYDE 70 mg/m²的不具UGT1A1*28對偶基因同型合子病人[110名中有30名(27.3%)]相似。在NAPOLI 3中，具有UGT1A1*28對偶基因同型合子的病人(N = 39)與不具UGT1A1*28對偶基因同型合子的病人(N = 328)採用相同的ONIVYDE 50 mg/m²起始劑量。具UGT1A1*28對偶基因同型合子之病人的第3或第4級嗜中性白血球減少症發生頻率為23%，而不具UGT1A1*28對偶基因同型合子的病人則為13%。具UGT1A1*28對偶基因同型合子和於不具UGT1A1*28對偶基因同型合子的病人，發生治療中因不良反應而減少ONIVYDE劑量的頻率分別為59%和51%。

12 臨床試驗資料

胰腺癌

併用Oxaliplatin、5-Fluorouracil和Leucovorin 作為轉移性胰腺癌的第一線治療。

NAPOLI 3 (NCT04083235)試驗評估了ONIVYDE合併oxaliplatin、5-fluorouracil和leucovorin (NALIRIFOX)的治療效果。NAPOLI 3為一項於770名在疾病轉移情況下未曾接受化學治療的轉移性胰腺癌病人中進行的隨機分配、多中心、開放式、活性對照試驗。隨機分配依地區、肝轉移狀態以及ECOG表現狀態分層。病人隨機分配(1：1)接受以下治療組其中之一：

- NALIRIFOX：ONIVYDE 50 mg/m²靜脈輸注90分鐘，接著oxaliplatin 60 mg/m²靜脈輸注120分鐘，隨後為leucovorin 400 mg/m²靜脈輸注30分鐘，最後為5-fluorouracil 2400 mg/m²靜脈輸注46小時，每2週給藥一次。
- Gem + NabP：Nab-paclitaxel 125 mg/m²靜脈輸注35分鐘，隨後為gemcitabine 1000 mg/m²靜脈輸注30分鐘，於每28天週期的第1、8、15天給藥。

具有UGT1A1*28對偶基因同型合子的病人以相同劑量開始ONIVYDE治療(50 mg/m² ONIVYDE)，持續治療直至發生RECIST V1.1定義之疾病惡化或發生無法接受的毒性。於基期及之後每8週一次進行腫瘤狀態評估，由試驗主持人依據RECIST v1.1評估。

主要療效結果評估方式為整體存活期(OS)。其他療效評估方式為試驗主持人評估之無惡化存活期(PFS)與客觀反應率(ORR)。

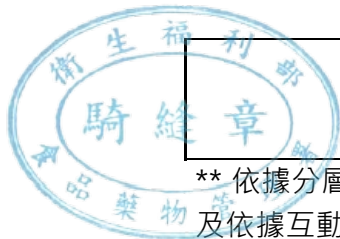
基期人口統計資料和病人特性為：年齡中位數為65歲(範圍：20-85)；50%為65歲或更年長；56%為男性；83%為白人；4.9%為亞洲人；2.5%為黑人或非裔美國人；0.4%為多重種族、0.3%為美洲印第安人或阿拉斯加原住民；0.1%為夏威夷原住民或其他太平洋島民、1.7%為其他、7%為未記載；以及82%為非西班牙裔、10%為西班牙裔、8%為未記載。ECOG表現狀態為0或1分的病人各佔44%和56%；80%有肝轉移。

NAPOLI 3試驗顯示NALIRIFOX組的OS和PFS在統計上顯著優於Gem + NabP組，彙整如表8以及圖1所示。

表8：NAPOLI 3所有隨機分配病人的療效結果

	NALIRIFOX* (N=383)	Gem+NabP (N=387)
整體存活期		
死亡人數・n (%)	259 (68)	285 (74)
整體存活期中位數(月)	11.1	9.2
(95% CI)	(10.0, 12.1)	(8.3, 10.6)
風險比(95% CI)*	0.84 (0.71, 0.99)	
p值†	0.0403	
無惡化存活期		
死亡或惡化的人數・n (%)	249 (65)	259 (67)
無惡化存活期中位數(月)	7.4	5.6
(95% CI)	(6.0, 7.7)	(5.3, 5.8)
風險比(95% CI) *	0.70 (0.59, 0.85)	
p值†	0.0001	
客觀反應率#		
客觀反應率 (95% CI)	41.8 (36.8, 46.9)	36.2 (31.4, 41.2)
完全反應(complete response)・n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)
部分反應(partial response)・n (%)	159 (41.5)	139 (35.9)

*NALIRIFOX = ONIVYDE + oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin ; Gem + NabP = gemcitabine + nab-paclitaxel ; CI = 信賴區間



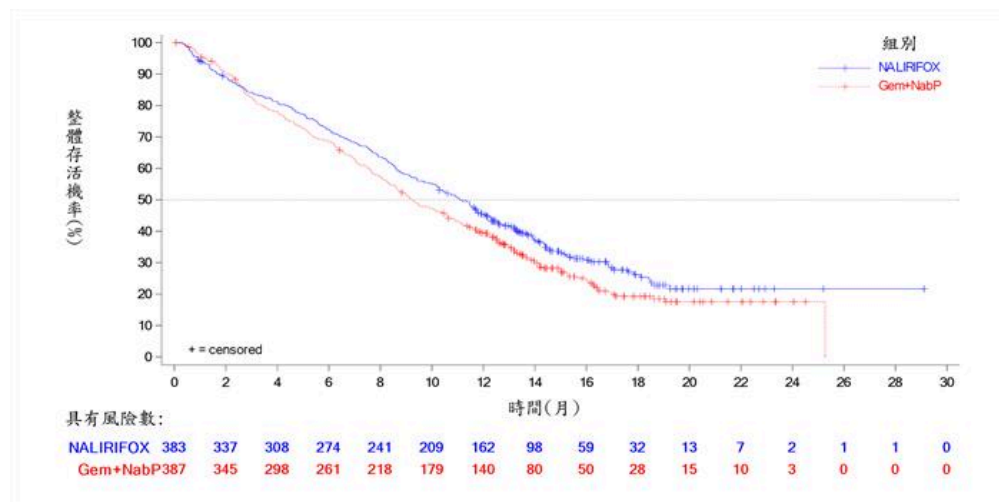
	NALIRIFOX* (N=383)	Gem+NabP (N=387)
--	-----------------------	---------------------

** 依據分層Cox比例風險模型；依ECOG PS (0 vs. 1)、地區(北美vs.東亞vs.世界其他地區)以及依據互動式網路應答系統之肝轉移狀態(是vs.否)分層

† 依據分層對數等級檢定。

ORR結果不具統計意義。

圖1：NAPOLI 3試驗中所有隨機分配病人整體存活期的Kaplan-Meier曲線



曾接受治療的轉移性胰腺癌併用5-fluorouracil和leucovorin的治療

ONIVYDE的療效已在NAPOLI-1(NCT01494506)試驗中評估。NAPOLI-1試驗為一項三組、隨機分配、開放性試驗，針對接受gemcitabine或含gemcitabine療法後證實疾病惡化的轉移性胰腺癌病人評估ONIVYDE的療效。重要納入條件包括Karnofsky行為能力狀態分數(KPS) ≥ 70 ，血清膽紅素在機構正常值上限內，以及白蛋白 ≥ 3.0 g/dL。將病人隨機分配至接受ONIVYDE加上5-fluorouracil/leucovorin (ONIVYDE/5-FU/LV)、ONIVYDE單一藥物療法、或5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV)。隨機分配的分層因子為種族(白人相較於東亞人相較於其他)、KPS (70 - 80相較於90 - 100)以及基期白蛋白濃度(≥ 4 g/dL相較於3.0 - 3.9 g/dL)。隨機分配至ONIVYDE/5-FU/LV組的病人，接受ONIVYDE 70 mg/m²靜脈輸注90分鐘，接著leucovorin 400 mg/m²靜脈輸注30分鐘，隨後為5-FU 2400 mg/m²靜脈輸注46小時，每2週給藥一次。ONIVYDE的劑量70 mg/m²是依據irinotecan free base計算(相當於80 mg/m² irinotecan hydrochloride trihydrate)。隨機分配至ONIVYDE單一藥物療法的病人，每3週一次接受100 mg/m²靜脈輸注90分鐘。隨機分配至5-FU/LV組的病人，接受leucovorin 200 mg/m²靜脈輸注30分鐘，接著5-fluorouracil 2000 mg/m²靜脈輸注24小時，於每週期(1週期為6週)第1、8、15以及22天給藥。具有UGT1A1*28對偶基因同型合子的病人以較低劑量開始ONIVYDE治療(併用5-FU/LV時ONIVYDE 50 mg/m²，ONIVYDE單一藥物治療時ONIVYDE 70 mg/m²)。因不良反應中斷或停止ONIVYDE時，也中斷或停用5-FU。因不良反應而降低ONIVYDE劑量時，將5-FU劑量降低25%。持續治療，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。

主要療效結果評估方式為整體存活期(OS)，包含兩組比較：ONIVYDE相較於5-FU/LV與ONIVYDE/5-FU/LV相較於5-FU/LV。其他療效結果評估方式為無惡化存活期(PFS)與客觀反應

率(ORR)。進行腫瘤狀態評估的時間點為基期以及接下來每6週一次。本試驗開始時為二組試驗設計，之後修改增加第三組(ONIVYDE/5-FU/LV)。僅以試驗計畫書修訂後納入5-FU/LV組的病人來比較ONIVYDE/5-FU/LV組與5-FU/LV組。

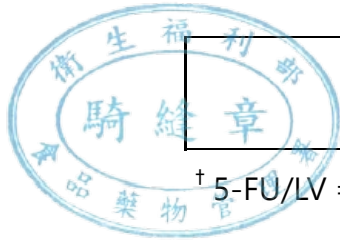
417名病人隨機分配至ONIVYDE/5-FU/LV (N = 117)、ONIVYDE (N = 151)或5-FU/LV (N = 149)。於試驗加入第三組後，236名隨機分配至ONIVYDE/5-FU/LV或5-FU/LV (N = 119)病人的基期人口統計學與腫瘤特性為年齡中位數63歲(範圍34 - 81歲)且41% ≥ 65歲；58%為男性；63%為白人、30%為亞洲人、3%為黑人或非裔美國人、5%為其他。基期白蛋白濃度的平均值為3.97 g/dL，基期KPS為90 - 100的病人佔53%。疾病特性包括肝轉移(67%)與肺轉移(31%)。僅在新輔助/輔助治療中接受過gemcitabine治療的病人佔13%，曾因轉移疾病接受過一線治療的病人佔55%，曾因轉移疾病接受過二線以上治療的病人佔33%。所有病人均曾接受gemcitabine (單獨使用或併用另一種藥物)，54%曾接受gemcitabine合併另一種藥物，13%曾接受gemcitabine合併nab-paclitaxel。

NAPOLI-1試驗顯示ONIVYDE/5-FU/LV組整體存活在統計上顯著優於5-FU/LV組，彙整資料請參閱表9與圖2。

ONIVYDE單一藥物治療組整體存活並未表現優於5-FU/LV組(風險比 = 1.00，p值 = 0.97(雙尾對數等級檢定))。

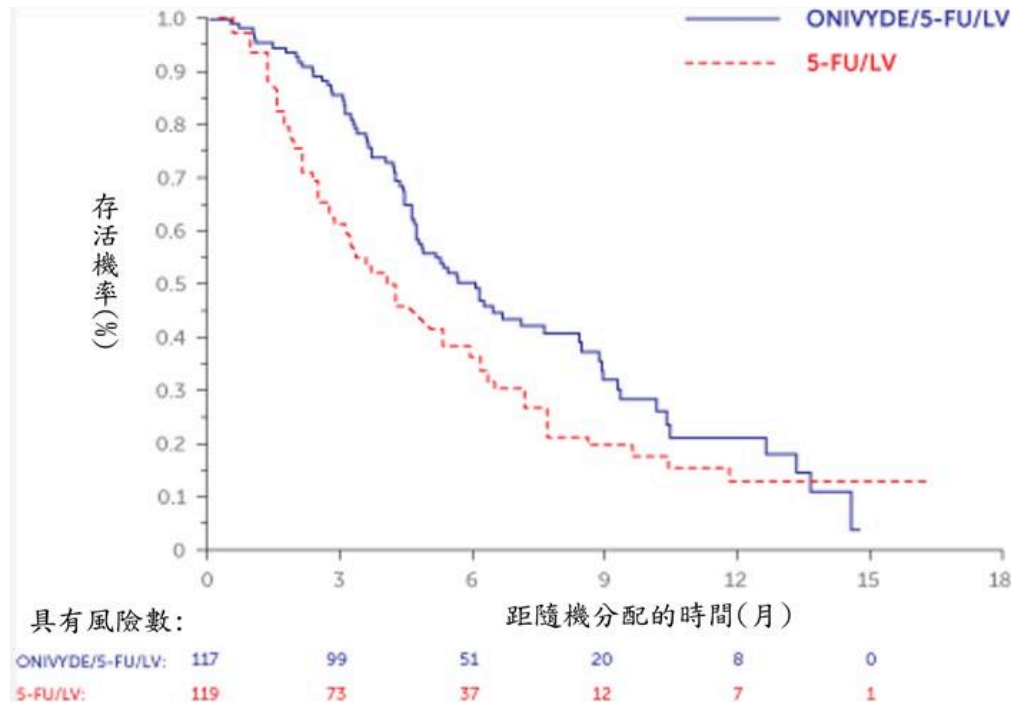
表9：NAPOLI-1的療效結果†

	ONIVYDE/5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
整體存活期		
死亡人數・n (%)	77 (66)	86 (72)
整體存活期中位數(月)	6.1	4.2
(95% CI)	(4.8, 8.5)	(3.3, 5.3)
風險比(95% CI)	0.68 (0.50, 0.93)	
p值(對數等級檢定)	0.014	
無惡化存活期		
死亡或惡化的人數・n (%)	83 (71)	94 (79)
無惡化存活期中位數(月)	3.1	1.5
(95% CI)	(2.7, 4.2)	(1.4, 1.8)
風險比(95% CI)	0.55 (0.41, 0.75)	
客觀反應率		
確認完全或部分反應 n (%)	9 (7.7%)	1 (0.8%)



† 5-FU/LV = 5-fluorouracil/leucovorin ; CI = 信賴區間

圖2：NAPOLI -1試驗中所有隨機分配病人整體存活期的Kaplan-Meier曲線



13 包裝及儲存

13.1 包裝

10毫升小瓶，100支以下盒裝

ONIVYDE為單一劑量藥瓶，內含43 mg irinotecan free base，每瓶濃度為4.3 mg/mL。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請將ONIVYDE儲存於2°C至8°C (36°F至46°F)。請勿冷凍。請避光。

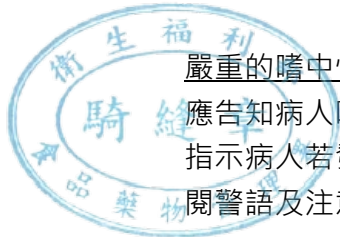
- 製備後之稀釋溶液可於室溫下儲存4小時內使用，或在冷藏狀態下[2°C至8°C (36°F至46°F)]儲存24小時內使用。注射前讓稀釋溶液恢復到室溫後使用。

13.4 儲存注意事項

ONIVYDE是一種細胞毒類藥品。請遵循相關的特殊處理與棄置程序。¹

14 病人使用須知

應告知病人下列資料：



嚴重的嗜中性白血球減少症

應告知病人嗜中性白血球減少症引起嚴重且危及生命感染的風險，以及監測血球計數的需求。指示病人若發生感染徵象，例如發燒、寒顫、頭暈或呼吸短促，應立即聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1)]。

嚴重腹瀉

應告知病人有發生嚴重與危及生命之腹瀉的風險。建議病人停止食用含乳糖的產品、維持水分攝取並進行少量多餐的低脂飲食。告知病人在發生持續嘔吐或腹瀉、黑便或血便、或頭昏眼花、頭暈或昏倒等脫水症狀時，聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1)]。

間質性肺病

應告知病人有發生間質性肺病的潛在風險。告知病人在新發生咳嗽或呼吸困難時儘速聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1)]。

對於irinotecan HCl或ONIVYDE過敏

應告知病人有發生嚴重過敏的潛在風險，及ONIVYDE不得使用於曾對irinotecan HCl或ONIVYDE發生嚴重過敏反應的病人。指示病人在出現嚴重過敏反應徵象(例如：胸悶；呼吸短促；喘鳴；頭暈或昏倒；或臉部、眼瞼或唇部腫脹)時立即尋求醫療協助[請參閱禁忌 (4)與警語及注意事項(5.1)]。

具生育能力的女性與男性

胚胎-胎兒毒性：應告知具有生育能力女性對於胎兒的潛在風險，在治療期間與最後一劑後七個月內採用有效避孕措施，並在已知或疑似懷孕時通知醫療人員[請參閱警語及注意事項(5.1)、特殊族群注意事項(6.1、6.3)]。

避孕：應告知有具生育能力女性伴侶的男性病人，在ONIVYDE治療期間與最後一劑後四個月內使用保險套[請參閱有生育能力的女性與男性(6.3)]。

哺乳

應告知女性在ONIVYDE治療期間與最後一劑後一個月內不要哺乳[請參閱特殊族群注意事項(6.2)]。

15 其他

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA.

<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

版本依據：202412 US PI及FDA藥字第1141415894號函

製造廠

裕利股份有限公司 (包裝廠)

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

IPSEN PHARMA BIOTECH

Parc d'activités du plateau de Signes, Chemin Départemental
No 402 83870 Signes, France

藥商

智擎生技製藥股份有限公司

台北市中山區民生東路三段10號11樓