

益立諾靜脈輸注液

Irino Solution for I.V. Infusion

【成分】每毫升含有 irinotecan hydrochloride trihydrate 20.0 mg

【外觀】澄清黃色液體。

【劑型】注射劑。

【賦形劑】

D-Sorbitol、Lactic Acid、Water For Injection、Sodium Hydroxide、Hydrochloric Acid

【適應症】

晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：

- 與 5-FU 及 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，做為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，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。

與 5-fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin 合併治療 (FOLFIRINOX)，做為轉移性胰臟癌之第一線治療藥物。
做為不可切除局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療藥物。

【用法用量】本藥限由醫師使用

僅供成人使用。Irinotecan 輸注溶液須注入周邊或中央靜脈。

建議劑量：

單方藥物治療(已接受過化學治療之患者)

- 使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之晚期性大腸直腸癌患者 Irinotecan 的建議劑量為 350 mg/m²，靜脈輸注 30 至 90 分鐘，每三週給藥一次(參閱【使用/處理與廢棄物清理指導】及【警語及特殊使用注意事項】)。
- 使用於不可切除局部晚期及復發/轉移性胃癌之第二線治療 Irinotecan 的建議劑量為 150 mg/m²，於第 1 及 15 天給藥，每 4 週為一個治療週期，靜脈輸注 30 至 90 分鐘。

合併藥物治療(未曾接受過化學治療之患者)

- 使用於晚期性大腸直腸癌及轉移性胰臟癌之治療曾以下列給藥方式，評估 Irinotecan 與 5-fluorouracil (5-FU) 及 folinic acid (FA) 併用的安全性與療效(參閱【藥效學性質】)：
Irinotecan 加 5-FU/FA 併用，每兩週給藥一次
Irinotecan 的建議劑量為 180 mg/m²，每兩週給藥一次，靜脈輸注 30 至 90 分鐘，然後輸注 folinic acid 和 5-fluorouracil。
- 使用於不可切除局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療與 5-FU/FA 併用時，Irinotecan 的建議劑量為 180 mg/m²，每兩週給藥一次，靜脈輸注 30 至 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。

FOLFIRINOX：以靜脈途徑給藥，先投予 oxaliplatin (85 mg/m²)

2 小時，接著投予 leucovorin (400 mg/m²) 2 小時，leucovorin 開始投予 30 分鐘後，透過 Y 型管合併投予 irinotecan (180 mg/m²) 90 分鐘，並立即以 IV bolus 投予 fluorouracil (400 mg/m²) 接著持續輸注 fluorouracil (2,400 mg/m²) 46 小時，每 2 週為一個治療週期，共 6 個月。

劑量調整：

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)以上的患者時，根據 capecitabine 之產品特性摘要中的建議，應將 capecitabine 的起始劑量降為每日兩次 800 mg/m²。亦請參見 capecitabine 之產品特性摘要中的合併療法劑量調整建議。

採用與 oxaliplatin、leucovorin、fluorouracil 的併用療法 (FOLFIRINOX 法)時，應參考下面的可用藥條件、減量標準及減量時的用藥量。

第 2 個療程以後的可用藥條件(在用藥計畫日確認，延期用藥，直到恢復至滿足該條件的狀態，並且應參考「減量標準」及「減量時的用藥量」，在重新用藥時減量。)

種類	程度
嗜中性白血球數	1,500 / mm ³ 以上
血小板數	75,000 / mm ³ 以上

減量標準

如果在上一次用藥之後出現了某個程度的副作用，則應依據以下相應的減量方法，減量 1 個級別的用藥級別。(參考「減量時的用藥量」)。此外，如果出現了某個程度相當的嗜中性白血球減少或者血小板減少，則應中止以後的 fluorouracil 急速靜脈內用藥。

副作用 ^(註 1)	程度	減量方法
嗜中性白血球減少	滿足以下某個條件時： 1) 不滿足第 2 個療程以後的可用藥條件，延期用藥 2) 低於 500 / mm ³ 的狀態持續 7 日以上 3) 併發感染症或痢疾，且低於 1000 / mm ³ 4) 發熱性嗜中性白血球減少症	優先減量本劑。 但是，如果本劑的用藥級別低於 oxaliplatin，則應減量 oxaliplatin 至與本劑相同的級別。
痢疾	伴有發燒(38°C 以上) Grade 3 ^(註 2) 以上	減量 fluorouracil 注射
血小板減少	滿足以下某個條件時： 1) 不滿足第 2 個療程以後的可用藥條件，延期用藥 2) 低於 50,000 / mm ³	優先減量 oxaliplatin。 但是如果 oxaliplatin 的用藥級別低於本劑，則應減量本劑至與 oxaliplatin 相同的級別。
總膽紅素上升	高於 2.0mg/dL、3.0 mg/dL 以下 高於 3.0 mg/dL	減量本劑至 120 mg/m ² 。 減量本劑至 90 mg/m ² 。
粘膜炎	Grade 3 ^(註 2) 以上	減量 fluorouracil 持續靜注
手足症候群		

註 1) 如果出現了多個副作用，則適用按藥劑最大減量的標準。

註 2) CTCAE version 4.0。

減量時的用藥量(開始用藥時，oxaliplatin 85 mg/m²、本劑 180 mg/m²、fluorouracil 持續靜注 2,400 mg/m²)

用藥級別	Oxaliplatin	本劑	Fluorouracil
-1	65 mg/m ²	150 mg/m ²	1,800 mg/m ²
-2	50 mg/m ²	120 mg/m ²	1,200 mg/m ²
-3	中止	中止	中止

治療期：

Irinotecan 應持續使用至疾病出現明顯的惡化，或病患出現不能忍受的毒性反應時才停止。

特殊群體：

肝功能不全的患者：單方治療：對於體態狀態 ≤ 2 的患者，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%的患者，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，因此對此患者群應該每週監測一次血球計數。

- 當患者的膽紅素在正常範圍上限值(ULN)的1.5倍以內時，Irinotecan 的建議劑量為350 mg/m²。
- 當患者的膽紅素在正常範圍上限值(ULN)的1.5-3倍時，Irinotecan 的建議劑量為200 mg/m²。
- 當患者的膽紅素超過正常範圍上限值(ULN)的3倍時，不能使用Irinotecan 治療(參閱【禁忌】及【警語及特殊使用注意事項】)。

迄今尚無肝功能不全患者使用Irinotecan 合併治療法的資料。

腎功能不全的病患：因為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患者(參閱【警語及特殊使用注意事項】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【警語及特殊使用注意事項】)。

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【使用、處理與廢棄物清理指導】

然而對於需要比較密集追蹤的患者，或者發生嚴重嗜中性白血球減少症的風險特別高的患者，可以考慮每週給藥1次(參閱【藥理性質】)。

延遲性腹瀉

應告知患者，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/骨盆腔放射治療的患者、基礎白血球過多的患者、體態狀態 ≥ 2 的患者和女性患者，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患者。

一旦出現液狀糞便，患者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，患者離開醫院時，應已取得處方之藥物，使他們能夠在發生腹瀉時儘快接受治療。另外，發生腹瀉時，患者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發生時(嗜中性白血球計數 < 500 個/mm³)，除了抗腹瀉治療之外，也要給予廣效性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份)。
- 開始使用高劑量的loperamide 治療後，腹瀉症狀仍持續超過48小時。
- 即使患者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患者，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1.0 mg/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1.0 mg/dL 的病人。

在Irinotecan 治療期間，建議每週做全血球計數監測(complete blood cell counts)。患者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 $> 38^{\circ}\text{C}$ ，而且嗜中性白血球計數 $\leq 1,000$ 個/mm³)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患者，建議在隨後的治療週期減低劑量(參閱【用法用量】)。

患者若有嚴重腹瀉，感染和血液毒性的風險會增加。故須做全血球計數檢查(complete blood cell counts)。

如果用藥計畫日的白血球數低於3,000/mm³或者血小板數低於10萬/mm³(胰臟癌FOLFIRINOX 法第2個療程以後低於7.5萬/mm³)，則應中止或者延期本劑的用藥。即使用藥計畫日的白血球數在3,000/mm³以上且血小板數在10萬/mm³以上(胰臟癌FOLFIRINOX 法第2個療程以後在7.5萬/mm³以上)，如果白血球數或者血小板數有急劇減少的趨勢等、疑似存在骨髓機能抑制，也應中止或者延期本劑的用藥。

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。

當患者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

【禁忌】依文獻記載

- 慢性發炎性腸道疾病及/或腸阻塞(參閱【警語及特殊使用注意事項】)
 - 對本產品主成分或【賦形劑】列出之任何賦形劑過敏
 - 懷孕與授乳期(參閱【生育力、懷孕與授乳】)
 - 膽紅素 > 3 倍正常範圍上限值(參閱【警語及特殊使用注意事項】)
 - 嚴重骨髓功能衰竭
 - WHO 體態狀態評分 > 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。

【警語及特殊使用注意事項】依文獻記載

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：

- 有危險因子的患者，特別是WHO 體態狀態=2 分的患者。
- 在極少數的情況下，患者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)，建議此類患者使用本品時，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3週給藥一次；

素大於3倍正常範圍上限值之患者，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。患者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。

對於氣喘患者應小心進行處置。患者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浸潤的間質性肺病之情況並不常見。間質性肺病可能會致死。可能與發生間質性肺病有關的危險因子，包括使用肺毒性藥物、放射治療及群落刺激因子(colony stimulating factors)。對於有危險因子的患者，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/或腸阻塞患者

患者在腸阻塞緩解之前，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 治療的病患中發現心肌缺血事件，這些病患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患，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患中，Irinotecan 曾罕見地與血栓栓塞事件(肺栓塞、靜脈栓塞及動脈血栓栓塞)有關。

其他

在發生腹瀉及/或嘔吐或敗血症，且伴有脫水現象的患者，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】依文獻記載

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性反應的風險。

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 350 mg/m² 與聖約翰草(Hypericum perforatum) 900 mg 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。可能可以施打減毒性或非活性疫苗，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【警語及特殊使用注意事項】)

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【警語及特殊使用注意事項】)：

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 葡萄糖醛化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 葡萄糖醛化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，促進葡萄糖醛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。

合併使用時需考量的：

免疫抑制劑(例如，cyclosporine、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。本品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】依文獻記載

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。

有生育能力的婦女/男性和女性的避孕方法

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)或 3 個月(男性)內使用有效的避孕方法避孕。

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】)。

授乳

在哺乳的大鼠乳汁中可檢測到 ¹⁴C-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】)。

【對駕車與機械操作能力之影響】依文獻記載

Irinotecan 對駕駛及操作機器的能力有中等程度的影響。應警告患者在投予 Irinotecan 之後 24 小時內可能發生頭暈或視力障礙，並且勸告患者若發生這些症狀，就不要駕車或操作機器。

【不良反應】依文獻記載

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【警語及特殊使用注意事項】)

單方治療

從 765 名接受 Irinotecan 350 mg/m² 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(350 mg/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	便秘
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

小於 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/mm³) 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/mm³，其中 7.6% 嗜中性白血球計數 < 500 個/mm³。

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] < 8 g/dl，0.9% 病人的 Hb < 6.5 g/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/mm³)，其中 0.9% 的病人(0.2% 的治療週期)血小板計數 ≤ 50,000 個/mm³。

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(例如瘡瘡樣皮膚炎 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 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 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 180 mg/m²)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	便秘
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/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【警語及特殊使用注意事項】)。

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	<ul style="list-style-type: none"> 已被證實為細菌感染(困難梭狀芽孢桿菌 [<i>Clostridium difficile</i>])造成之偽膜性腸炎 敗血症 真菌感染* 病毒感染†
血液及淋巴系統疾病	<ul style="list-style-type: none"> 血小板減少症合併抗血小板抗體
免疫系統疾病	<ul style="list-style-type: none"> 過敏反應 全身性過敏反應(anaphylactic reaction)
代謝及營養疾病	<ul style="list-style-type: none"> 脫水(因腹瀉及嘔吐造成) 低血容
神經系統疾病	<ul style="list-style-type: none"> 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 感覺異常 非自主的肌肉收縮
心臟疾病	<ul style="list-style-type: none"> 高血壓(輸注時或輸注後) 心臟循環衰竭‡
血管疾病	<ul style="list-style-type: none"> 低血壓‡
呼吸、胸部及縱膈疾病	<ul style="list-style-type: none"> 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【警語及特殊使用注意事項】) 呼吸困難(參閱【警語及特殊使用注意事項】) 打嗝
胃腸疾病	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 脂肪性肝炎 脂肪肝變性

皮膚與皮下組織疾病	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚反應
肌肉骨骼與結締組織疾病	<ul style="list-style-type: none"> 痙攣
腎臟與泌尿道疾病	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 注射部位反應
實驗室檢查	<ul style="list-style-type: none"> 澱粉酶升高 脂肪酶升高 低血鉀症 低血鈉症, 多半與腹瀉及嘔吐相關 在沒有惡化性肝臟移轉的情況下, 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。

FOLFIRINOX 法

在針對胰臟癌的 FOLFIRINOX 法(以 2 週為 1 個療程, 第 1 日點滴靜注 oxaliplatin 85mg/m²、/leucovorin 200mg/m²、本劑 180mg/m², 接著急速靜脈內用藥 fluorouracil 400mg/m², 經過 46 小時持續靜注 fluorouracil 2,400mg/m²)第 II 期臨床試驗的安全性評價病例 36 例中, 主要副作用有白血球減少(91.7%)、44.4%白血球至低於 2,000/mL、血紅蛋白減少(貧血) 86.1%、血小板減少 88.9%、發熱性嗜中性白血球減少症 22.2%、痢疾 83.3%、高度痢疾 8.3%、噁心嘔吐 88.9%、食慾不振 86.1%、腹痛 16.7%、腸炎(部位不明)5.6%、間質性肺炎 2.8%。

【過量】依文獻記載

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: 依文獻記載

【藥效學性質】依文獻記載

藥物治療分類: 抑制細胞生長的第一型拓模異構酶 (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 依文獻記載

Irinotecan 是喜樹鹼 (camptothecin) 的半合成衍生物, 是一種能專門抑制 DNA 第一型拓模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模異構酶, 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 第一型拓模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。這種細胞存活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-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患者進行第三期臨床試驗，以每兩週一次 (參閱【用法用量】) 或每週一次的方式給予 Irinotecan 合併治療。

每兩週給藥一次的方式：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 folinic acid 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患者評估 Irinotecan 的療效：

	合併藥物治療 (n=198)		每週給藥一次 (n=50)		每兩週給藥一次 (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	
反應和疾病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收 Irinotecan 與 5-FU/FA 合併治療的患者中是 44.4%，在單獨使用 5-FU/FA 治療的患者中是 25.6%。嚴重嗜中性白血球減少症 (嗜中性白血球計數 <500 個/mm³) 的發生率在接收 Irinotecan 與 5-FU/FA 合併治療的患者中是 5.8%，在單獨使用 5-FU/FA 治療的患者中是 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，患者的生活品質是用 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 合併藥物治療組的患者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。在所有的預設病患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患分群。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
病患人數	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

^a5 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患者比較 cetuximab 合併 irinotecan 加靜脈輸注 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) (599 位患者) 與單獨採用相同之化學療法 (599 位患者) 的治療效果。在可評估 KRAS 狀態的病患族群中，患有 KRAS 野生型腫瘤的病患比例為 64%。這項研究的療效相關數據摘列於下表：

變量/統計值	整體病患族群		KRAS 野生型腫瘤病患族群	
	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患者)，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 1000mg/m² 的劑量治療 2 週) 與 irinotecan 做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。有 820 位患者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 800mg/m² 的劑量治療 2 週)與 irinotecan 和 bevacizumab 做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。有 115 位患者被隨機分配到 capecitabine 併用 irinotecan(XELIRI)和 bevacizumab 的治療：capecitabine(800mg/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 200mg/m²，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 位患者被隨機分配到 capecitabine 併用 oxaliplatin 和 bevacizumab 的治療：capecitabine(1000mg/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 130mg/m²，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(完全反應加上部分反應)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患者，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 5-FU 治療期間疾病惡化的 765 名患者評估 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	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 名患者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 名患者每週給予 125 mg/m² 靜脈輸注 90 分鐘，連續給藥 4 週，休息 2 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 起始劑量的患者，與以每三週給藥一次的方式接受治療的患者相比，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 體能狀態為 60(但其中大部份患者的 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患者接受合併治療。

EMR 62 202-007：這項隨機分組研究係針對 cetuximab 合併 irinotecan 治療(218 位患者)與 cetuximab 單方治療(111 位患者)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 位患者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	中位數	95%CI	中位數	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 個月的患者)，ORR=客觀療效反應率(達到完全療效反應或部份療效反應)

應的患者)，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 活性降低的病患

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 變種基因包含了啟動子區域的多型性-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)的病患在使用中到高劑量的 irinotecan(>150mg/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 活性降低的病患應使用 irinotecan 一般之起始劑量，但應監測病患的血液毒性。如果病患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患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。

FOLFIRINOX 法

下表是在歐洲實施、以具有化學療法未治療的遠端轉移的胰臟癌為對象的第 II/III 期臨床試驗的 FOLFIRINOX 法組(以 2 週為 1 個療程，第 1 日使用 oxaliplatin 85 mg/m²、leucovorin 400 mg/m²、本劑 180 mg/m² 進行點滴靜注，接著使用 fluorouracil 400 mg/m² 進行急速靜脈內用藥，使用 fluorouracil 2,400 mg/m² 進行 46 小時持續輸注)，以及 gemcitabine chloride (GEM)單獨用藥組(使用 GEM 1,000 mg/m²、每週 1 次、連續 7 週點滴用藥，第 8 週停藥。其後，每週 1 次、連續 3 週點滴用藥，第 4 週停藥。如此每 4 週反覆實施)的中間分析報告。對象患者是 ECOG^{註 1)} Performance status 0 及 1。納入時未設定 2 個基因多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)相關標準。另外，納入時的選擇標準設定了嗜中性白血球數(1,500/mm³ 以上)、總膽紅素值(正常標準值上限的 1.5 倍以下)等。

疾病名稱	用藥組	例數 (ITT)	生存期間 (主要評價項目)	
			中間值(月)	危害率 P 值 ^{註 2)}
有化學療法未治療的遠端轉移的胰臟癌	FOLFIRINOX 法	127	10.5	0.62
	GEM 單獨用藥	128	6.9	P<0.001

註 1) 美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)。

註 2) 對數等級檢定。

下表是在日本實施、以具有化學療法未治療的遠端轉移的胰臟癌為對象的第 II 期臨床試驗的 FOLFIRINOX 法(以 2 週為 1 個療程，第 1 日使用 oxaliplatin 85 mg/m²、leucovorin 200 mg/m²、本劑 180 mg/m² 進行點滴靜注，接著使用 fluorouracil 400 mg/m² 進行急速靜脈內用藥，使用 fluorouracil 2,400 mg/m² 經過 46 小時持續靜注)的報告。對象患者是 ECOG Performance status 0 及 1。關於 2 個基因多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)，具有任何一個的同型接合體(UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28)或者均為異質接合體(UGT1A1*6/*28)的患者已除外。此外，第 1 個療程的可用藥條件設定了嗜中性白血球數(2,000/mm³ 以上)、總膽紅素值(正常標準值上限以下)等。

疾病名稱	成功率(有效案例/合格案例)
化學療法未治療的遠端轉移的胰臟癌	38.9%(14/36)

單獨用於不可切除局部晚期及復發/轉移性胃癌的第二線治療：

日本第三期臨床試驗對 219 名已接受 fluoropyrimidine 類藥物及 platinum 類藥物但治療失敗的晚期胃癌病人，以 1:1 比例隨機分派為以下兩組：於每四週的第 1 及 15 天以靜脈給藥 150 mg/m² irinotecan，或者於每四週的第 1、8 及 15 天以靜脈給藥 80 mg/m² paclitaxel。

研究結果顯示，irinotecan 組的整體存活時間之中位數為 8.4 個月，而 paclitaxel 組則為 9.5 個月，兩組並沒有顯著差異 (HR=1.13 [95% CI: 0.86-1.49], P=0.38)。在副作用方面，較常見的第三或四級毒性包含嗜中性球低下 (irinotecan 組 39.1%，paclitaxel 組 28.7%)、貧血 (irinotecan 組 30%，paclitaxel 組 21.3%) 及厭食症 (irinotecan 組 17.3%，paclitaxel 組 7.4%)。

與 Folic Acid 及 5-Fluorouracil 合併治療用於不可切除局部晚期及復發/轉移性胃癌的第一線治療：

法國第三期臨床試驗對 416 名局部晚期及轉移性胃癌病人進行一前瞻性、多中心、隨機分派試驗，比較 irinotecan、5-fluorouracil、leucovorin 併用處方 (FOLFIRI 組) 與對照組 epirubicin、cisplatin、capecitabine 併用處方 (ECX 組) 之療效。主要療效指標為治療失敗時間 (time-to-treatment failure, TTF)，定義為從隨機分派至病人發生疾病惡化、停藥或死亡的期間。此試驗以 1:1 比例將受試者隨機分派為以下兩組：

- FOLFIRI 組 (n = 207)：Irinotecan (每兩週一次，以靜脈輸注 90 分鐘方式給予 180 mg/m² 之劑量)、Leucovorin (每兩週一次，以靜脈輸注兩小時方式給予 400 mg/m² 之劑量) 及 Fluorouracil (每兩週一次，以靜脈推注方式給予 400 mg/m² 之劑量，接著以 46 小時連續輸注給予 2400 mg/m² 之劑量)。
- ECX 組 (n = 209)：Epirubicin (在每三週的第一天，以靜脈推注 15 分鐘方式給予 50 mg/m² 之劑量)、Cisplatin (在每三週的第一天，以靜脈輸注兩小時方式給予 60 mg/m² 之劑量) 及 Capecitabine (在每三週的第 2-15 天，每天兩次，每次口服給予 1 g/m² 之劑量)。

研究結果為 FOLFIRI 組的 TTF 中位數值顯著較 ECX 組更長 (FOLFIRI 組 5.1 個月; ECX 組 4.2 個月, P=0.008)。而在次要療效指標，包含無惡化存活時間 (progression-free survival, PFS) 及整體存活時間 (overall survival, OS)，兩組則沒有看到顯著差異。PFS 中位數值 FOLFIRI 組為 5.8 個月，ECX 組為 5.3 個月 (P=0.96); OS 中位數值 FOLFIRI 組為 9.7 個月，ECX 組為 9.5 個月 (P=0.95)。療效結果顯示在局部晚期及轉移性胃癌病人使用 FOLFIRI 治療相較 ECX 組可顯著延後治療失敗 (包含疾病惡化、停藥或死亡) 的時間 (TTF)，但在 PFS 及 OS 則沒有顯著差異。

在治療副作用方面，FOLFIRI 組發生第三或四級毒性的人數為 69%，ECX 組則為 84%，統計顯示 FOLFIRI 組耐受性顯著優於 ECX 組 (P<0.001)，其中以血液相關副作用在兩組達到顯著差異 (FOLFIRI 組 38%; ECX 組 64.5%, P<0.001)，非血液相關副作用則無顯著差異 (FOLFIRI 組 53%; ECX 組 53.5%, P=0.81)。

【藥動學/藥效學資料】依文獻記載

藥動學性質

吸收

在 350mg/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 µg.h/mL 和 451 ng.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 100-750 mg/m² 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 (V_{ss}) 為 157 L/m²。體外實驗中，irinotecan 和 SN-38 的血漿蛋白結合率分別約為 65% 和 95%。

生物轉化

用具有 ¹⁴C-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，造成外層的六氫比啉 (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-38 葡萄糖醛酸化合物和 SN-38。只有 SN-38 具有顯著的細胞毒活性。

排除

在對 60 名患者給予 100-750 mg/m² 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，平均血漿清除率為 15L/h/m²。在三相模型中，第一相的平均血漿半衰期為 12 分鐘，第二相為 2.5 小時，最後一相為 14.2 小時。SN-38 呈現二相排除型態，平均終期半衰期為 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 200 mg/m² 在這些病人造成的血漿暴露量相當於 350 mg/m² 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患者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】依文獻記載

Irinotecan 和 SN-38 在體外 CHO 細胞的染色體異常試驗 (chromosomal aberration 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 150 mg/m² (小於人類建議劑量的半量)，每週給予 1 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、大鼠和狗為對象進行評估，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，而且是具可逆性的。

【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為異常的現象。

【配伍禁忌】依文獻記載

沒有已知的配伍禁忌。
不可與其他藥物混合。

【保存期限】

未開封小瓶的保存期限請見藥品外包裝及瓶身標示。

【儲存】

於攝氏 25°C 以下且避光儲存。

【使用、處理與廢棄物清理指導】(適用的話) 依文獻記載

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】

與其他注射藥物相同，Irinotecan 溶液必須於無菌環境下製備。配製後若在小瓶中觀察到沉澱物，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。

建議以有刻度之針筒，在無菌之環境下，抽取所需之 Irinotecan 濃縮液，並注入 250 ml 之 5% 葡萄糖液或等張生理食鹽水輸注袋或瓶中；此輸注液應以手旋轉之方式，徹底的混合。

Irinotecan 需由周邊或中央靜脈投予。不應以靜脈立即注射給藥，或其輸注時間不得少於 30 分鐘或長於 90 分鐘。

由於 Irinotecan 不含任何抗菌保存劑，在稀釋後應立即使用。若於嚴格之無菌狀態（例如：使用 Laminar Air Flow bench）下操作 Irinotecan 之配製與稀釋，則此溶液在室溫下應於 12 小時內使用（包括輸注完畢之時間），或開封後儲存於 2~8°C，建議於 24 小時內使用完畢。

【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。

【包裝】 2 公撮、5 公撮，100 支以下小瓶盒裝

【藥商】 台灣東洋藥品工業股份有限公司

【公司地址】 台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓

【製造廠】 台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

【廠址】 桃園市中壢區中華路一段 838 號

【電話】 0800-086288