



抗腫瘤劑

癌可應[®]

Innocan[®]

靜脈輸注濃縮液 20 毫克／毫升

Conc. Solution for I.V. Infusion 20mg/mL

INN-004

衛署藥製字第049890號

【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。

【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。

本藥須由醫師使用。

【建議劑量】

單方藥物治療（已接受過化學治療之患者）
Irinotecan的建議劑量為350mg/m²，靜脈輸注30至90分鐘，每週給藥一次（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》）。

合併藥物治療（未曾接受過化學治療之患者）
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5FU/FA，每週給藥一次
Irinotecan的建議劑量為180mg/m²，每週二週給藥一次，靜脈輸注30-90分鐘，然後輸注folinic acid和5-fluorouracil。

【劑量調整】依文獻刊載

應將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。

開始下一次輸注治療時，應根據上一次治療時所觀察到的最嚴重的不良反應，減少Irinotecan和5FU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）。

【治療期】依文獻刊載

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

【特殊群體】依文獻刊載

肝功能不全的患者：
單方治療：對於體能狀態≤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350mg/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200mg/m²。

■ 當患者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。

腎功能不全的患者：
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》）。

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》）。

【禁忌】依文獻刊載

■ 慢性發炎性腸道疾病及／或腸阻塞（參閱《警語及特殊使用注意事項》）

■ 對Irinotecan Hydrochloride Trihydrate或任何一種本藥的賦形劑有嚴重過敏反應之病史

■ 懷孕期間及授乳期（參閱《懷孕及授乳》）及《警語及特殊使用注意事項》）

■ 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》）

【警語及特殊使用注意事項】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：

■ 有危險因子的患者，特別是WHO體能狀態=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抽取大量液體），建議此類患者使用本藥時，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，可以考慮每週給藥一次（參閱《藥理性質》）。

延遲性腹瀉
應告知患者，授予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、體能狀態≥2分的患者和女性患者，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授予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。因為有引起痙攣性腸阻塞的風險，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/mm³），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。

即使患者在之前的治療週期曾經發生延遲性腹瀉，也可以預防性的給予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Irinotecan治療期間，建議每週做全血球計數監測。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℃，而且嗜中性白血球計數≤1,000個/mm³）應該緊急住院，並以靜脈注射廣效抗生素治療。

患者若嚴重血液事故的發生，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。

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。

當患者的膽紅素介於正常範圍上限值的1.5倍至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患者，請參閱《禁忌》。

惡心與嘔吐
每次使用Irinotecan治療之前，建議預防性使用止吐藥。使用Irinotecan常有惡心及嘔吐的報告。患者若同時有嘔吐與延遲性腹瀉，應儘快住院接受治療。

急性膽鹼素性症候群
如果發生急性膽鹼素性症候群（特徵是早期腹瀉及其他各種症狀：發汗、腹部痙攣、流淚、瞳孔縮小和唾液增加），除非有臨床禁忌存在，否則應授予atropine sulphate（0.25mg皮下注射）。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濕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。

老年人
由於老年人生理功能（尤其是肝功能）減退的機率可能性較大，尤其是肝功能，所以對此群體應審慎選擇Irinotecan的劑量（參閱《用法用量》）。

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》）。

腎功能不全患者
尚未對此群體進行臨床試驗（參閱《用法用量》與《藥動學性質》）。

其他
本藥含有山梨醇，不適合同於有先天性果糖不耐症的患者。在發生腹瀉及／嘔吐或敗血症，且伴有脫水現象的患者中，有極少數發生腎功能不全、低血壓或循環衰竭的病例報告。

在治療期間及停止治療之後至少一個月必須採取避孕。

Irinotecan與CYP3A4的強抑制剂（如ketoconazole）或誘發劑（如rifampicin、carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、聖約翰草）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》）。

【藥物交互作用及其他交互作用】依文獻刊載

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物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物的神經肌肉阻斷作用。

幾項研究顯示，與會誘發CYP3A4的抗癲癇劑（例如carbamazepine、phenobarbital或phenytoin）併用會導致Irinotecan、SN-38和SN-38葡萄糖苷酸化合物的暴露量降低，而使藥效減低。此類抗癲癇藥的影響可以從SN-38和SN-38G的曲線下面積(AUC)減少50%以上反映出來。除了誘發細胞色素P450 3A酵素之外，促進葡萄糖醛酸和促進膽汁排泄在減少Irinotecan及其代謝產物的暴露量方面也有作用。

研究顯示，與單獨使用Irinotecan相比，Irinotecan與ketoconazole併用會使APC（aminopentanoic acid衍生物）的AUC降低87%，而使SN-38的AUC增加109%。

對於正在服用已知會抑制（如ketoconazole）或誘發（如rifampicin、carbamazepine、phenobarbital、phenytoin）細胞色素P450 3A4藥物代謝之藥物的患者應小心。

Irinotecan與此代謝途徑的抑制剂或誘發劑併用可能會改變Irinotecan的代謝，應該避免（參閱《警語及特殊使用注意事項》）。

在一個小型的藥動學研究中(n=5)，Irinotecan 350mg/m²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%。聖約翰草會使SN-38的血漿濃度降低，因此不可與irinotecan併用（參閱《警語及特殊使用注意事項》）。

與5-fluorouracil / folinic acid合併治療不會改變Irinotecan的藥動學。

【懷孕及授乳】依文獻刊載

懷孕：

迄今尚無孕婦使用Irinotecan的資料。動物實驗顯示，Irinotecan用於兔子和大鼠會產生胚胎毒性、胎兒毒性和致畸性，因此在懷孕期間不可使用Irinotecan（參閱《禁忌》與《警語及特殊使用注意事項》）。

有生育能力的婦女：
應該勸告有生育能力的婦女，在Irinotecan治療期間必須避免懷孕，若一旦懷孕應立刻告知治療的醫師（參閱《禁忌》與《警語及特殊使用注意事項》）。

授乳：
在開乳的大鼠乳汁中可檢測到¹⁴C-Irinotecan。Irinotecan是否曾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》）。

對駕駛與機械操作能力之影響
應警告患者在授予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，就不要開車或操作機器。

【不良反應】依文獻刊載

從765名接受Irinotecan 350mg/m²之建議劑量單方治療的患者，以及145名接受Irinotecan 180mg/m²之劑量，與5FU/FA合併治療，每2週注射一次的患者通報的不良反應來看，下列不良反應可能與使用Irinotecan有關。

胃腸障礙
延遲性腹瀉
腹瀉（給藥24小時發生）是Irinotecan的劑量限制性毒性。

單方治療：
在通報腹瀉處理建議的患者中，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。

合併治療：
在通報腹瀉處理建議的患者中，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。一例有偽菌性結腸炎發生之病例報告，其中一例已被證實為細菌感染（難治梭狀芽孢桿菌[Clostridium difficile]）。

惡心與嘔吐
單方治療：
用止吐藥治療後，約有10%的患者發生嚴重的惡心及嘔吐。

合併治療：
嚴重惡心和嘔吐的發生率比較低（分別有2.1%和2.8%的患者發生）。

脫水
曾經有因腹瀉及／或嘔吐所導致脫水之報告。

在因腹瀉及／或嘔吐導致脫水的患者中，有少數發生腎功能不全、低血壓或心臟-循環衰竭的病例。

其他胃腸障礙
與Irinotecan及／或loperamide治療有關的便秘：

■ 單方治療：少於10%的患者發生

■ 合併治療：3.4%的患者發生

很少有發生腸阻塞(intestinal obstruction、ileus)或胃腸出血的病例報告，罕有結腸炎（包括盲腸炎、缺血性與潰瘍性結腸炎）的病例報告；罕有腸穿孔的病例報告。其他輕微的反應包括口臭、腹痛及黏膜炎。

血液障礙
嗜中性白血球減少是劑量限制性毒性。嗜中性白血球減少症是可逆轉和非蓄積的；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。

單方治療：
有78.7%的患者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。

有6.2%的患者（1.7%的治療週期）發生伴有嚴重嗜中性白血球減少症合併發燒症狀。有10.3%的患者（2.5%的治療週期）發生感染，其中5.3%的患者（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。

有58.7%的患者發生貧血（其中8%患者的血紅素[Hb]< 8 g/dL，0.9%患者的Hb< 6.5 g/dL）。有7.4%的患者（1.8%的治療週期）發生血小板減少症（< 100,000個/mm³），其中0.9%的患者（0.2%的治療週期）血小板計數≤ 50,000個/mm³）。

幾乎所有的患者都在第22天恢復。

合併治療：
有62.5%的患者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/mm³。

通常在第27-28天內完全恢復正常。

有3.4%的患者（0.9%的治療週期）發生伴有嚴重嗜中性白血球減少症之發燒症狀。

約有2%的患者（0.5%的治療週期）發生感染；其中約有2.1%的患者（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。

有97.2%的患者發生貧血(2.1% Hb < 8 g/dL)。

有32.6%的患者（21.8%的治療週期）發生血小板減少症（ $<100,000/\text{mm}^3$ ），沒有嚴重的血小板減少症（ $<500,000/\text{mm}^3$ ）之病例。

在上市後的使用經驗裡，有一例因抗血小板抗體導致周邊血小板減少症的病例報告。

感染與傳染

在發生敗血症的患者，有少數發生腎功能不全、低血壓或心臟循環衰竭的病例。

全身障礙及輸注部位反應

急性膽鹼激性症候群

有9%接受單方治療的患者和1.4%接受合併治療的患者發生短暫的嚴重急性膽鹼激性症候群。主要症狀為早期腹瀉及其他各種症狀，例如在輸注Irinotecan後頭24小時內發生腹痛、結膜炎、鼻炎、低血壓、血管舒張、出汗、寒顫、全身不適、頭暈、視力障礙、瞳孔縮小、流淚及唾液增多。這些症狀於給予atropine治療後消失（參閱《警語及特殊使用注意事項》）。

少於10%接受單方治療的患者，以及6.2%接受合併治療的患者發生嚴重的衰弱無力。其與使用Irinotecan的因果關係尚未確立。有12%接受單方治療的患者，以及6.2%接受合併治療的患者出現發燒症狀，但並未伴有嚴重嗜中性白血球減少症。

輕微的輸注部位的反應雖然不常見，但也有報導。

心臟障礙

曾有輸注期間與輸注後發生高血壓的病例報告，然極罕見。

呼吸障礙

在Irinotecan治療期間很少發生呈現肺浸潤的間質性肺病。曾有早期的反應如呼吸困難之報告（參閱《警語及特殊使用注意事項》）。

皮膚與皮下組織障礙

禿髮很常見，而且是可以逆轉的。輕微的皮膚反應雖然不常見，但也有報導。

免疫系統障礙

少有輕度過敏反應，罕有過敏性／類過敏性反應(anaphylactic/anaphylactoid reactions)之病例報告。

肌肉骨骼障礙

曾有早期反應如肌肉收縮或痙攣，以及感覺異常的報告。

實驗室檢查

在沒有惡化性肝轉移的患者中，接受單方治療後分別有9.2%、8.1%和1.8%的患者出現血清中轉胺酶、鹼性磷酸酶和膽紅素的濃度短暫輕至中度升高的現象。7.3%的患者出現血清中肌酸酐的濃度短暫輕至中度升高的現象。

在沒有惡化性肝轉移的患者中，接受合併治療後分別有15%、11%、11%和10%的患者出現血清中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%的患者出現短暫3級升高的現象；未觀察到4級升高之現象。

澱粉酶及／或脂肪酶升高之報告非常罕見。

大部份因腹瀉和嘔吐有關的低鉀血症及低鈉血症的病例報告很少。

神經系統障礙

上市後，與輸注Irinotecan有關的短暫言語障礙之報告非常少。

【過 量】依文獻刊載

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。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

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

【實驗資料】依文獻刊載

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-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胰腺癌導管腺癌、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ISC-16腎腺癌）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】依文獻刊載

單方治療：

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5FU相比較		
	Irinotecan n=183	支持性照護 n=90	p 值	Irinotecan n=127	5FU 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125mg/m²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125mg/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。

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：第一天授予Irinotecan 180mg/m²之後，輸注folic acid（200mg/m²靜脈輸注2小時）及5-fluorouracil（400mg/m²靜脈快速注射，接著600mg/m²靜脈輸注22小時）；第二天以同樣的劑量和時間表給予folic acid和5-fluorouracil。每週給藥一次的方式：先授予Irinotecan 80mg/m²，然後輸注folic acid（500mg/m²靜脈輸注2小時），再接著輸注5-fluorouracil（2,300mg/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：

	合併治療 (p=198)		每週給藥一次 (n=50)		每二週給藥一次 (p=148)	
	Irinotecan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan + 5FU/FA	5FU/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	

5FU：5-fluorouracil

FA：folic 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5FU/FA合併治療的患者中是44.4%，在單獨使用5FU/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）的發生率在接受Irinotecan與5FU/FA合併治療的患者中是5.8%，在單獨使用5FA/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5FU/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。

【藥動學／藥效學資料】依文獻刊載

使用Irinotecan之後，主要毒性的強度（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。

【藥動學性質】依文獻刊載

在一項對60名患者給予100-750mg/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，穩定狀態分佈體積(Vdd)為157L/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。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7.7ng/mL和56ng/mL，曲線下面積(AUC)分別為34μg·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。

在第二期臨床試驗中，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間間隔無關。

體外實驗中，Irinotecan和SN-38的血漿蛋白結合率分別約為65%和95%。

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。

■ 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葡萄糖醛酸化化合物隨後可能在腸道水解。

■ 細胞色素P450 3A酵素依賴性氫化作用，造成外層的六氫比喹(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葡萄糖醛酸化化合物和SN-38。只有SN-38具有顯著的細胞毒性。當膽紅素血症患者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/m²在這些患者造成的血漿暴露量相當於350mg/m²在肝功能參數正常之癌症患者造成的暴露量。

【臨床前的安全性資料】依文獻刊載

Irinotecan和SN-38再體外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150mg/m²（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、大鼠和狗為對象進行評估，主要的毒性作用見於造血淋巴系統。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。

【藥學特性】依文獻刊載

配伍禁忌

沒有已知的配伍禁忌。

不可與其他藥物混合。

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。

使用、處理與廢棄物清理指導（適用的話）

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

和其他任何注射液一樣，Irinotecan注射液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。
- 室溫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