

久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2201

聯絡人：顏嘉琪

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 112 年 03 月 07 日

發文字號：字第 11203007 號

速別：普通件

附件：仿單變更處/新版仿單/衛生福利部核准公文

主旨：本公司經銷藥品：Campto Solution for I.V. Infusion(抗癌妥靜脈輸注濃縮液，衛署藥輸字第 022473 號)-仿單變更通知。

說明：

- 一、本公司為輝瑞大藥廠股份有限公司之經銷商。
- 二、經銷藥品：Campto Solution for I.V. Infusion(抗癌妥靜脈輸注濃縮液，衛署藥輸字第 022473 號)，自批號 GL4033 起仿單內容更新，變更內容詳見附件標示處(新仿單版本為 France 20210611-2)。
- 三、此次變更係依衛生福利部核准發文字號：衛授食字第 1110710075A 號，是項藥品之成分、健保代碼及健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺



久裕企業股份有限公司

負責人：傅輝東

抗癌藥[®] 靜脈輸注濃縮液

CAMPTO[®] Conc. Solution For I.V. Infusion

衛署係輸字第022473號
本藥限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

抗癌藥靜脈輸注濃縮液

濃縮液含 20 mg/mL 的 irinotecan hydrochloride trihydrate(相當於 17.33 mg/mL 的 irinotecan)。

每 2 mL 小瓶含有 34.66 mg 的 irinotecan 相當於 40 mg 的 irinotecan hydrochloride trihydrate (40 mg/2 mL)。

每 5 mL 小瓶含有 86.65 mg 的 irinotecan 相當於 100 mg 的 irinotecan hydrochloride trihydrate (100 mg/5 mL)。

每 15 mL 小瓶含有 259.95 mg 的 irinotecan，相當於 300 mg 的 irinotecan hydrochloride trihydrate (300 mg/15 mL)。

1.2 賦形劑

有已知作用之賦形劑

山梨醇

CAMPTO 20mg/mL 靜脈輸注濃縮液每 2 mL 溶液含有 90 mg 山梨醇(E420)，相當於 90 mg/2 mL。

CAMPTO 20mg/mL 靜脈輸注濃縮液每 5 mL 溶液含有 225 mg 山梨醇(E420)，相當於 225 mg/5 mL。

CAMPTO 20mg/mL 靜脈輸注濃縮液每 15 mL 溶液含有 675 mg 山梨醇(E420)，相當於 675mg/5 mL。

賦形劑清單

山梨醇 (E420)、乳酸、氫氧化鈉(調整pH值到3.5)、鹽酸(用以調整pH值)和注射用水。

1.3 劑型

注射劑

1.4 藥品外觀

澄清、淡黃色溶液，無可見顆粒物。

2. 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病人。
- 單獨使用於曾接受5-FU治療無效之病人。
- 與cetuximab併用，治療曾接受含irinotecan之細胞毒性療法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病人。(參見第12節)
- 與5-fluorouracil、folinic acid及bevacizumab合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌病人的第一線治療藥物。
- 與capecitabine合併治療，做為轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療藥物。
- 與5-fluorouracil、leucovorin及oxaliplatin合併治療(FOLFIRINOX)，做為轉移性結腸癌之第一線治療藥物。

3. 用法用量

3.1 用法用量

僅供成人使用。CAMPTO 輸注溶液須注入周邊或中央靜脈。

建議劑量

單藥治療(已接受過化學治療之病人)

CAMPTO 的建議劑量為 350 mg/m²，靜脈輸注 30 至 90 分鐘，每週給藥一次(參閱第 3.2 節及第 5.1 節)。

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 CAMPTO 與 5-fluorouracil (5-FU) 和 folinic acid (FA) 併用的安全性與療效(參閱第 12 節)：

- CAMPTO 加 5-FU/FA，每週給藥一次
CAMPTO 的建議劑量為 180 mg/m²，每週給藥一次，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第 12 節的說明，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(85mg/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嚴重不良反應完全緩解之後，再進行 CAMPTO 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 CAMPTO 和 5-FU 的劑量(如果使用此藥)。治療應延後 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，CAMPTO 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，合併發覺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

參考下面的可用條件、減量標準及減量時的用藥量。

第 2 個療程以後的可用條件(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¹減量標準¹及¹減量時的用藥量¹，在重新給藥時減量。)

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 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) 併發感染或肺炎，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。
肺炎	伴有發燒(38°C 以上) Grade 3 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 2.0 mg/dL、3.0mg/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 ²⁾ 以上	減量 fluorouracil 持續靜注
手足皸裂		

註 1) 如果出現了多個副作用，則適用給藥劑最大減量的標準。

註 2) CTCAE version 4.0。

成藥時的用藥量(間隔用藥時)：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

CAMPTO 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。

3.2 調製方式

和其他抗癌藥物一樣，製備及處理CAMPTO時須小心。需要穿戴護目鏡、口罩和手套。

倘若皮膚接觸到CAMPTO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CAMPTO注射液或輸注液，必須立刻用水清洗。

靜脈輸注液之製備

和其他任何注射藥品一樣，CAMPTO注射劑必須以無菌技術製備(參閱第13.3節)

若於小瓶中或配製後觀察到沈澱物，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。

用有刻度的封筒，以無菌技術從小瓶中抽取所需之CAMPTO注射液，注入250 mL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。

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。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全的病人

單方治療：對於體能狀態 ≤ 2 的病人，CAMPTO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(參閱第11節)，發生血液毒性的風險增加，因此對此病人群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，CAMPTO的建議劑量為350 mg/m²。
- 當病人的膽紅素在正常範圍上限值的1.5-3倍時，CAMPTO的建議劑量為200 mg/m²。
- 當病人的膽紅素超過正常範圍上限值的3倍時，不能使用CAMPTO治療(參閱第4節及第5.1節)。

適合高無肝功能不全病人使用CAMPTO合併治療法的資料。

腎功能不全的病人

因為尚未對此群體進行研究，所以CAMPTO不建議用於腎功能不全的病人(參閱第5.1節及第11節)。

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(參閱第5.1節)。

兒童族群

CAMPTO對兒童的安全性與療效尚未建立，無資料可提供。

4. 禁忌

- 慢性發炎性腸道疾病及/或腸阻塞(參閱第5.1節)
- 對本產品主成分或第1.2節列出之任何賦形劑過敏
- 懷孕與授乳期(參閱第5.1節與6節)
- 膽紅素 > 3 倍正常範圍上限值(參閱第5.1節)
- 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(參閱第7節)
- 接受活性減毒疫苗接種(參閱第7節)

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。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

CAMPTO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CAMPTO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 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CAMPTO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(參閱第12節)。

延遲性腹瀉

應告知病人，投予CAMPTO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CAMPTO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 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。抗腹瀉之治療藥物由給予CAMPTO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CAMPTO的單位。

目前建議的抗腹瀉治療是高劑量的loperamide(第一次服用4 mg，然後每2小時服用2 mg)。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。因為會引起腸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(參閱第3.1節)。

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1.0 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CAMPTO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覺的意義，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病人，建議在隨後的治療週期減低劑量(參閱第3.1節)。

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。

(依文獻記載)

如果用藥計數日的白血球數低於3,000/mm³或者血小板數低於10萬/mm³(根據FOLFIRINOX法第2個療程以後低於7.5萬/mm³)，則應中止或者延期未劑的用藥。即使用藥計數日的白血球數在3,000/mm³以上且血小板數在10萬/mm³以上(根據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，也應中止或者延期未劑的用藥。

肝功能不全

應在第一次使用CAMPTO之前檢測肝功能(基礎值)，並在每週治療週期開始之前，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(參閱第11節)。關於膽紅素大於3倍正常範圍上限值之病人，請參閱第4節。

噁心與嘔吐

每次使用 CAMPTO 治療之前，建議預防性使用止吐藥。使用 CAMPTO 常有噁心及嘔吐的報告，病人若同時有嘔吐與延遲性腹瀉，應儘快往院接受治療。

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、腹股痙攣、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 (0.25 mg 皮下注射)(參閱第 8.1 節)。

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 CAMPTO 治療週期時使用 atropine sulphate 作為預防性治療。

呼吸障礙

在 irinotecan 治療期間出現現肺部溼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 不是已知的起劑劑，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，所以對這群體應選擇選擇 CAMPTO 的劑量(參閱第 3.3 節)。

慢性腎炎性腎病及/或膽阻塞病人

病人在膽阻塞緩解之前，不得使用 CAMPTO 治療(參閱第 4 節)。

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噁心、嘔吐或腹瀉導致的脫水。也曾經報告因膽鹼症候群導致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)。此族群可能需調整劑量(參閱第 3.1 節)。

心臟疾病

已在接受 irinotecan 治療的病人中發現心臟缺血事件，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(參閱第 8.1 節)。

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)有關。

其他

Irinotecan 與 CYP3A4 的強抑制劑(如 ketoconazole)或誘發劑(如 rifampicin、carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、apalutamide)併用，可能會改變 irinotecan 的代謝，應避免併用(參閱第 7 節)。

在發生腹瀉及/或嘔吐或敗血症，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。

男性/具有生育能力的女性避孕

考慮到潛在基因毒性，建議具有生育能力的女性病人在 irinotecan 治療期間及末次給藥後 6 個月內始終採取有效避孕措施。

考慮到潛在基因毒性，如果男性病人的女性伴侶具有生育能力，建議該男性病人在 irinotecan 治療期間及末次給藥後 3 個月內始終採取有效避孕措施(參閱第 6.3 節)。

哺乳

由於餵養嬰兒具有發生嚴重不良反應的潛在風險，使用 CAMPTO 治療時應中斷哺乳(參閱第 4 節與 6.2 節)。

本品含有山梨醇(參閱第 1.2 節)。山梨醇是果糖的來源，除非嚴格必須，有遺傳性果糖不耐症(hereditary fructose intolerance, HFI)的病人不應使用本藥物。

嬰兒和幼兒(2 歲以下)可能尚未被診斷為 HFI，靜脈注射的藥物(含果糖)可能對 HFI 病人產生威脅生命的影響，除非有重要性的臨床需要且沒有替代品，否則不應在這群人中施用。

在使用本藥品之前，必須記錄每位病人之 HFI 症狀的詳細病史。

本藥品每劑含鈉少於 1mmol (23 毫克)，因此基本上為“無鈉”。

5.3 操作機械能力

CAMPTO 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 CAMPTO 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。

5.4 實驗室檢測

單方治療

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

在沒有惡化性肝臟轉移的病人中，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/或脂肪酶升高的報告非常罕見。大部分與腹瀉和嘔吐有關的低鈉血症及低鈉血症的病例報告很少。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

迄今孕婦使用 irinotecan 的資料有限，動物實驗顯示，irinotecan 會產生胚胎毒性和致畸性(參閱第 10.3 節)；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 CAMPTO。

有生育能力的女性不應開始 irinotecan 治療，除非已排除懷孕的可能性，如果伴侶雙方有任何一方使用 irinotecan，則應避免懷孕。

6.2 哺乳

雖然資料有限，但在人類乳汁中檢測到了 irinotecan 及其代謝物，因為可能對吃母乳的嬰兒造成不良反應，所以在 CAMPTO 治療期間必須停止授乳(參閱第 4 節與第 5.1 節)。

6.3 有生育能力的女性與男性

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(參閱第 10.3 節)。在 CAMPTO 治療前可考慮建議病人保存配子。

避孕

考慮到潛在基因毒性，建議具有生育能力的女性病人在 irinotecan 治療期間及末次給藥後 6 個月內始終採取有效避孕措施(參閱第 5.1 節)。

考慮到潛在基因毒性，如果男性病人的女性伴侶具有生育能力，建議該男性病人在 irinotecan 治療期間及末次給藥後 3 個月內始終採取有效避孕措施(參閱第 5.1 節)。

7. 交互作用

禁止使用之藥物併用(參閱第 4 節)

聖約翰草：會降低 irinotecan 活性代謝物 SN-3R 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 的活性代謝物 SN-3R 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(如黃熱病疫苗)：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弱。

不建議之藥物併用(參閱第 5.1 節)

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，應避免同時使用(參閱第 5.1 節)：

強效 CYP3A4 及/或 UGT1A1 誘發藥品(如 rifampicin、carbamazepine、phenobarbital、phenytoin 或 apalutamide)：

有降低 irinotecan、SN-3R 及 SN-3R 葡萄糖苷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 的抗真菌藥品合併使用會導致 irinotecan、SN-3R

和 SN-38 葡萄糖醛化化合物的暴露量降低，而使毒性降低。此類抗腫瘤藥物的影響可以從 SN-38 和 SN-38G 的 AUC 減少 50% 以上反映出來。除了誘發 CYP3A4 研究之外，促進葡萄糖醛化和促進腸肝循環在減少 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，而導致有藥物症狀惡化的風險。

強烈 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(aminopenitonic 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：有增加腸胃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：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。CAMPTO 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 的安全性會受到 cetuximab 的影響，反之亦然。

抗腫瘤藥物 (包括 5-fluorouracil 的前體藥物 fluorcytosine)：具有類似不良反應特徵的其他抗腫瘤藥物可能會加劇 irinotecan 的副作用，例如骨髓抑制。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

已從轉移性大腸直腸癌試驗收集到大量的不良反應資料；發生頻率呈列於下方。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毒性，嗜中性白血球減少症是可逆和非蓄積的；無論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 CAMPTO 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 (參閱第 5.1 節)。

單方治療

從 765 名接受 CAMPTO 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 CAMPTO 有關。在各類手冊中，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)。

CAMPTO 單方治療 (350 mg/m ² 每 3 週療程) 不良反應報告		
MedDRA 系統器官分類	頻率類別	首選用詞
感染與寄生	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
皮膚及皮下組織疾病	非常常見	充型 (可逆性)
全身疾病及給藥部位狀況	非常常見	粘膜炎
	非常常見	發燒
	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，均有 14% 發生嚴重腹瀉。首次出現液狀糞便時間的中位數為輸注 CAMPTO 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/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 CAMPTO 間的因果關係尚未釐清。

發燒

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燒。

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 (例如痤疮樣皮膚炎 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：非常常見的所考等類不良藥物反應：血栓/栓塞；常見的所有等類不良藥物反應：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 級高血壓與靜脈推注 CAMPTO/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 CAMPTO/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嚴重度與白血球減少症之頻率有略微增加，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 CAMPTO 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 CAMPTO 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 CAMPTO 相關。

CAMPTO 合併治療 (180 mg/m ² 每 2 週時) 不良反應報告		
MedDRA 系統器官分類	頻率類別	首選用詞
感染與傳染	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	發燒
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 CAMPTO 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

均有 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 CAMPTO 的因果關係尚未確立。

發燒

有 6.2% 接受合併治療的病人出現發燒症狀，但並未伴有感染及嚴重嗜中性白血球減少症。

其他每週接受 CAMPTO 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、肢血症、肛門直腸疾病、胃腸念珠菌感染、低血鈣症、皮疹、皮膚瘙癢、步態不穩、意識混亂、頭痛、昏厥、潮紅、心悸過速、泌尿道感染、乳房疼痛、γ-谷氨酰轉氨酶 (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) (參閱第 5.1 節)。

8.3 上市後經驗

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
感染與傳染	<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>] 造成之偽膜性結腸炎) 敗血症 真菌感染¹ 病毒感染¹
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¹
血管疾病	<ul style="list-style-type: none"> 低血壓¹
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病；曾有早期的反應如呼吸困難等報告 (參閱第 5.1 節)。 呼吸困難 (參閱第 5.1 節)。 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 (Typhilitis) 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

<ul style="list-style-type: none"> 腸穿孔 	
肝膽系統疾病	<ul style="list-style-type: none"> 脂肪性肝炎 肝脂肪變性
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"> 造瘻
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¹ 腎功能不全¹
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。

¹ 例如：傑氏肺炎肺炎、支氣管肺曲霉病、全身性念珠菌。

¹ 例如：藥熱疹、流行性感冒、B 型肝炎再激活、巨細胞病毒結膜炎。

¹ 在因腹瀉及/或嘔吐、脫水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 (英文獻記載)

在針對胰臟癌的 FOLFIRINOX 法 (以 2 週為 1 個療程，第 1 日點滴注射 oxaliplatin 85mg/m²、leucovorin 200mg/m²、水劑 180mg/m²，接著迅速靜脈內用 fluorouracil 400mg/m²，經過 46 小時持續靜注 fluorouracil 2,400mg/m²) 第 11 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) 15.6%、間質性肺炎 2.8%。

9. 過量

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 CAMPTO 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。

10. 藥理性質

10.1 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-3R。後者對純化的第一型拓撲異構酶。比 irinotecan 更具抑制活性；對鼠類腫瘤和人類腫瘤細胞系。也比 irinotecan 更具細胞毒性。Irinotecan 或 SN-3R 對 DNA 第一型拓撲異構酶的抑制作用會誘導雙股 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-3R 不會被 P-糖蛋白 MDR (P-glycoprotein MDR) 所明顯阻滯。而且對於具有 doxorubicin 和 vincristine 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 胰臟癌管腺癌、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。

CAMPTO 除了具有抗腫瘤活性之外，還有抑制乙酰膽鹼酶的藥理作用。

10.2 藥效藥理特性

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。別稱治療藥品編碼(ATC code)：L01CE02

10.3 臨床前的安全性資料

Irinotecan 和 SN-3R 在體外 CHO 細胞的染色體異常試驗(chromosomal aberration test)和小鼠體內微損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。

血漿中原型 irinotecan 是主要的實體，其次是 APC、SN-3R 葡萄糖苷酸化合物和 SN-3R。只有 SN-3R 具有顯著的細胞毒性。

排除

在對 60 名病人給予 100-750 mg/m² 靜脈輸注 30 分鐘，每週注射一次的第一期試驗中，irinotecan 呈現二相或三相排除模式，平均血漿清除率為 15 L/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-3R 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試驗中觀察到的相似。所有的研究都顯示，irinotecan (CPT-11) 和 SN-3R 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數和給藥時程無關。

藥動學/藥效學關係

使用 CAMPTO 之後，主要毒性的強度(例如：嗜中性白血球減少和腹瀉)與原藥及其代謝產物 SN-3R 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-3R 的 AUC 值之間有顯著的關連性。

12. 臨床試驗資料

與其它藥物合併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，以每週一次(參閱第 3.1 節)或每週一次的方式給予 CAMPTO 合併治療。每週給藥一次的方式：第一天投予 CAMPTO 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 CAMPTO 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。

CAMPTO 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迷走神經系統。由狗的腎臟顯示，有延遲性腸胃功能障礙、嘔吐、腹瀉和局部壞死的報告。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為異常的現象。

11. 藥物動力學特性

吸收

在 150 mg/m² 之建議劑量靜脈輸注結束時，irinotecan 和 SN-3R 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-3R 的藥動學參數在不同回體之間變化很大。

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-3R 的血漿蛋白結合率分別為 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% 主要經由膽汁於粪便內排除，22% 於尿中排除。

兩種代謝物至少各佔 12% 的劑量：

- 被羧酸酯酶水解，形成活性代謝物 SN-3R。SN-3R 主要經由葡萄糖苷酸化合物。進而經由膽汁和腎臟排除 (少於 0.5% 的 irinotecan 劑量)。SN-3R 葡萄糖苷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，造成外層的六氫吡啶 (piperidine) 打開，形成 APC (aminopentanoic acid 衍生物) 和 NPC (一級胺衍生物，primary amine derivate) (參閱第 7 節)。

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 CAMPTO 的療效：

	合併治療 (n=198)		每週給藥一次 (n=50)		每週給藥一次 (n=148)	
	CAMPTO +5-FU/FA	5-FU/FA	CAMPTO +5-FU/FA	5-FU/FA	CAMPTO +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收 CAMPTO 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)的發生率在接收 CAMPTO 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，CAMPTO 合併治療組到達體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，CAMPTO 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，CAMPTO 合併藥物治療組的病人生活品質雖然比較好，但是並不顯著，這證實使用 CAMPTO 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針對使用 bevacizumab 合併 CAMPTO/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 CAMPTO/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 的療效相關結果摘錄於下表。

	AVF2107g	
	研究分組 1 CAMPTO/5-FU/FA +安慰劑	研究分組 2 CAMPTO/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

^a5 毫克公斤，每週給藥一次。

^b相對於對照組。

與 cetuximab 合併治療

25

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 (XELEIRI) 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% (XELEIRI 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% (XELEIRI 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經接受 5-FU 治療期間疾病惡化的 765 名病人評估 CAMPTO 的療效。

	第三期					
	CAMPTO 與支持性照護相比較			CAMPTO 與 5-FU 相比較		
	CAMPTO n=183	支持性照護 n=90	P 值	CAMPTO n=127	5-FU n=129	P 值
6 個月無惡化存活率(%)	NA	NA		33.5 *	26.7	p=0.003
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

27

EMR 62 202-013：這項隨機分組研究針對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為 64%。

這項研究的療效相關數據摘錄於下表：

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) (XELEIRI) 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)，XELEIRI 治療組則為 7.8 個月(95%CI 為 7.0-8.3 個月)(p=0.0002)。

26

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。首次出現液狀鼻便時間的中位數是第 11 天。

對含有 irinotecan 的加藥最佳療法治療失敗後，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錄於下表：

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)	中位數 (95% CI)	中位數 (95% CI)
Cetuximab - Irinotecan									
EMR 62 202-007	318	34 (12.9)	17.5 (8.1)	121 (38.1)	48.6, 62.2	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6
IMCL CP02-9923	138	21 (15.2)	9.7, 23.3	84 (60.9)	52.2, 69.1	3.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10.8)	5.7, 16.1	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：

原標甘雙磷酸葡萄糖胺糖基轉移酶 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 變異基因包含了啟動子區域的多型性 UGT1A1*28 基因型。此變異和其他在 UGT1A1 表現的先天性缺陷(如 Crigler-Najjar 與 Gilbert's 症候群)會降

28

低這個酵素活性。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 對偶基因型患者（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 對偶基因型患者或 UGT1A1 活性降低的病人應使用 irinotecan 一般之起始劑量。但是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整標準，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 基因型方法在臨床上的實用性。

FOLFIRINOX法(英文獻記載)

下表是在歐洲實地，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，對象病人是ECOG¹⁾ 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 ²⁾
有化學療法未治療的遠端轉移的胰臟癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	P<0.001
	GEM單獨用藥	128	6.9	

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。

下表是在日本實地，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小時持續輸注)的報告，對象病人是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)的病人已除外。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	有效率(有效案例/合符案例)
化學療法未治療的遠端轉移的胰臟癌	38.9% (14/36)

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

2 mL (40 mg)、5 mL (100 mg)及 15mL (300 mg)棕色醫藥級聚丙稀小瓶，以氯化丁基橡膠瓶塞，塑膠瓶蓋和鋁箔密封。

13.2 效期

未開封小瓶的保存期限請參考外盒標示。

13.3 儲存條件

於5°C或30°C的條件下避光儲存於LDPE或PVC容器時，CAMPTO溶液可與輸注溶液(0.9% (w/v)氯化鈉溶液及5% (w/v)葡萄糖溶液)相容並維持物理性及化學性穩定性達28天。在接觸光線照射的情況下，已確立其物理化學穩定性可維持達3天。

不過，為降低微生物學相關風險，建議應於即將使用前才配製輸注溶液，並於配製完成後儘快開始輸注，若未立即使用，使用者必須負責控制使用前之中途貯存的時間與條件，且在2至8°C的溫度下不可超過24小時，除非配製程序都是在受到控制與確切的無菌條件下進行。

13.4 儲存注意事項

CAMPTO靜脈輸注濃縮液小瓶應避光儲存於25°C以下的環境中，冷凍irinotecan小瓶或irinotecan混合物可能會使藥物沉澱，故應避免。

15. 其他

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。

版本：France 20210611-2

製造廠：Pfizer (Perth) Pty Limited
 地址：15 Brodie Hall Drive, Technology Park, Bentley WA 6102, Australia
 廠商：輝瑞大藥廠股份有限公司
 地址：台北市信義區松仁路100號42、43樓