

แคมป์โต™ CAMPTO™

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

แคมป์โต™ (Campto™)

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสําคัญ

ตัวยาสําคัญ: irinotecan hydrochloride (ไอริโนทีแคน ไฮโดรคลอไรด์)

แต่ละมิลลิลิตร (มล.) ประกอบด้วยตัวยา Irinotecan hydrochloride 20 มก. (ในรูปเกลือ trihydrate)

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

สารละลายปราศจากเชื้อ สีเหลืองอ่อน ต้องใช้สารน้ำทำละลายเพื่อให้เจือจางสำหรับการหยด
เข้าหลอดเลือดดำ

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

irinotecan มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเดี่ยวหรือใช้รักษาร่วมกับยาอื่นในผู้ป่วยที่เป็น:

- มะเร็งระยะแพร่กระจายของลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงที่กลับมาเป็นซ้ำ หรือลุกลามหลังจากได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดที่มี 5-fluorouracil (5-FU) ร่วมด้วย
- มะเร็งระยะแพร่กระจายของลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน
- มะเร็งปอดชนิด non-small cell
- มะเร็งปอดชนิด small-cell
- มะเร็งปากมดลูก
- มะเร็งรังไข่
- มะเร็งกระเพาะอาหารที่กลับมาเป็นซ้ำ หรือไม่สามารถผ่าตัดได้
- มะเร็งหลอดอาหาร

irinotecan ใช้ร่วมกับ cetuximab ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer) ชนิด KRAS wild-type ที่มีตัวรับ epidermal growth factor (EGFR) และเป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจาย (metastatic disease) มาก่อน หรือ หลังจากที่มีผลจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่มี irinotecan ร่วมด้วย (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

irinotecan ใช้ร่วมกับ 5-FU, folinic acid (FA) และ bevacizumab ในการรักษาขั้นแรก (first line) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

irinotecan ใช้ร่วมกับ capecitabine (ที่มีหรือไม่มี bevacizumab ร่วมด้วย) ในการรักษาขั้นแรก ของผู้ป่วยลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal carcinoma) (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

Irinotecan มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเดี่ยวในผู้ป่วยเนื้องอกสมองชนิดเกลียเซลล์ (glioma)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

irinotecan ทุกขนาดควรให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในระยะเวลา 30 ถึง 90 นาที

วิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยว

มีการศึกษาอย่างครอบคลุมเกี่ยวกับวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยวสำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย วิธีการบริหารยาเช่นนี้อาจใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดอื่นๆ ตามข้อบ่งใช้ (ดูหัวข้อ 4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา)

ขนาดเริ่มต้น

วิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำของ irinotecan ในการรักษาเดี่ยวคือ 125 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร อาจพิจารณาเริ่มด้วยขนาดการใช้ที่ต่ำกว่า (เช่น 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไต ภาวะหนึ่ง ได้รับรังสีรักษาบริเวณกว้างก่อนได้รับยาเคมีบำบัด สมรรถนะการทำกิจกรรมชั้น 2 ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมะเร็งกระเพาะอาหาร ควรให้การรักษาลดขนาดหรือหยุดการให้ยา 6 สัปดาห์ ซึ่งประกอบด้วยการให้ยาทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ตามด้วยช่วงพักการรักษา 2 สัปดาห์

วิธีการบริหารยาแบบให้หนึ่งครั้งทุก 2 สัปดาห์

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำโดยทั่วไปของ irinotecan คือ 250 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรทุก 2 สัปดาห์ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ อาจพิจารณาเริ่มด้วยขนาดที่ต่ำกว่า (เช่น 200 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตภาวะหนึ่ง อายุมากกว่าและเท่ากับ 65 ปี ได้รับรังสีรักษาบริเวณกว้างก่อนได้รับยาเคมีบำบัด สมรรถนะการทำกิจกรรมชั้น 2 ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมะเร็งกระเพาะอาหาร

วิธีการบริหารยาแบบให้หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำโดยทั่วไปของ irinotecan สำหรับวิธีการบริหารยาแบบให้หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์คือ 350 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร อาจพิจารณาเริ่มด้วยขนาดที่ต่ำกว่า (เช่น 300 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตภาวะหนึ่ง อายุมากกว่าและเท่ากับ 65 ปี ได้รับรังสีรักษาบริเวณกว้างก่อนได้รับยาเคมีบำบัด สมรรถนะการทำกิจกรรมชั้น 2 ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมะเร็งกระเพาะอาหาร

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำโดยทั่วไปเป็นดังนี้

**ตารางที่ 1 ขนาดเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
วิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์และเป็นการรักษาเดี่ยว**

ความเข้มข้นของ total bilirubin ในซีรัม	ความเข้มข้นของ ALT/AST ในซีรัม	ขนาดเริ่มต้น มิลลิกรัมต่อตารางเมตร
1.5-3.0 x IULN	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5.0 x IULN	60
3.1-5.0 x IULN	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5.0 x IULN	50
น้อยกว่า 1.5 x IULN	5.1-20.0 x IULN	60
1.5-5.0 x IULN	5.1-20.0 x IULN	40

**ตารางที่ 2 ขนาดเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
วิธีการบริหารยาแบบให้หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์และเป็นการรักษาเดี่ยว**

ความเข้มข้นของ total bilirubin ในซีรัม	ขนาดเริ่มต้น มิลลิกรัมต่อตารางเมตร
1.5-3.0 x IULN	200
มากกว่า 3.0 x IULN	ไม่แนะนำ ^a

^a ความปลอดภัยและค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan ที่ให้แบบให้หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์ ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มี bilirubin มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติ (institutional upper limit of normal (IULN)) และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยเหล่านี้

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์, เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ) ดังนั้นควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ไม่แนะนำให้ใช้ irinotecan ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไต

วิธีการบริหารยาในการรักษาพร้อมกับยาอื่น

ขนาดเริ่มต้น

การใช้ irinotecan ร่วมกับ 5-fluorouracil (5-FU) และ leucovorin

แนะนำให้ irinotecan ร่วมกับ 5-fluorouracil (5-FU) และ leucovorin ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย สำหรับวิธีการบริหารยาทุกแบบ ควรให้ยา leucovorin ในทันทีหลังจากที่ให้ยา irinotecan และให้ยา 5-FU ทันทีต่อจากที่ให้ยา leucovorin วิธีการบริหารยาที่แนะนำในปัจจุบันมีดังต่อไปนี้

วิธีการบริหารยาแบบที่ 1 (ให้ยา 5-FU/LV ฉีดครั้งเดียว (bolus) แบบการให้ยาทุกรอบ 6 สัปดาห์ โดยให้ยา irinotecan วันที่ 1, 8, 15, 22 แล้วเริ่มให้ยารอบใหม่อีกครั้งวันที่ 43)

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ irinotecan 125 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรในระยะเวลาทานเกิน 90 นาที 5-FU ให้แบบฉีด bolus 500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ leucovorin ให้แบบฉีด bolus 20 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร

วิธีการบริหารยาแบบที่ 2 (ให้ยา 5-FU/LV หยดเข้าหลอดเลือดดำ (infusion) แบบการให้ยาทุกรอบ 6 สัปดาห์ โดยให้ยา irinotecan วันที่ 1, 15, 29 แล้วเริ่มให้ยารอบใหม่อีกครั้งวันที่ 43)

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ irinotecan 180 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรในระยะเวลาการหยดยานานเกิน

90 นาที 5-FU แบบฉีด bolus 400 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร 5-FU แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ leucovorin 200 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร

ตารางการบริหารยา irinotecan เมื่อให้ร่วมกับยาอื่น

การบริหารยาแบบที่ 1 ให้ยารอบละ 6 สัปดาห์ ร่วมกับ 5-FU/ LV bolus (ให้ยารอบต่อไปวันที่ 43)	Irinotecan	125 มก./ตรม. IV ในระยะเวลานานเกิน 90 นาที, วันที่ 1, 8, 15, 22
	LV	20 มก./ตรม. IV bolus วันที่ 1, 8, 15, 22
	5-FU	500 มก./ตรม. IV bolus, วันที่ 1, 8, 15, 22
		ขนาดยาเริ่มต้น (มก./ตรม.)
	Irinotecan	125
	LV	20
	5-FU	500
การบริหารยาแบบที่ 2 ให้ยารอบละ 6 สัปดาห์ ร่วมกับ infusion 5-FU/ LV (ให้ยารอบต่อไปวันที่ 43)	Irinotecan	180 มก./ตรม. IV ในระยะเวลานานเกิน 90 นาที, วันที่ 1, 15, 29
	LV	200 มก./ตรม. IV ในระยะเวลานานเกิน 2 ชั่วโมง, วันที่ 1,2,15,16,29,30
	5-FU bolus	400 มก./ตรม. IV bolus, วันที่ 1,2,15,16,29,30
	5-FU infusion	600 มก./ตรม. IV continuous infusion ใน 22 ชั่วโมง, วันที่ 1,2,15,16,29,30
		ขนาดยาเริ่มต้น (มก./ตรม.)
	Irinotecan	180
	LV	200
	5-FU bolus	400
	5-FU infusion	600

อาจพิจารณาเริ่มด้วยขนาดที่ต่ำกว่าสำหรับ irinotecan (เช่น 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) และ 5-FU (เช่น 400 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตภาวะหนึ่ง อายุมากกว่าและเท่ากับ 65 ปี ได้รับรังสีรักษาบริเวณกว้างก่อนได้รับยาเคมีบำบัด สมรรถนะการทำกิจกรรมชั้น 2 ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมีภาวะระคายเคืองอาหาร ควรให้การรักษาลดทันท่วงที 6 สัปดาห์ ซึ่งประกอบด้วยการรักษาทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ตามด้วยช่วงพักการรักษา 2 สัปดาห์

การใช้ irinotecan ร่วมกับ cisplatin

มีการศึกษาการใช้ irinotecan ร่วมกับ cisplatin ในมะเร็งปอดชนิด non-small cell และ small cell มะเร็งปากมดลูก มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งหลอดอาหาร วิธีการบริหารยาแบบนี้อาจใช้ใน มะเร็งซึ่งมีข้อบ่งชี้ชนิดอื่นๆ ยกเว้นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (ดูหัวข้อ 4.1 ข้อบ่งชี้ในการรักษา)

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ irinotecan 65 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ cisplatin 30 มิลลิกรัมต่อ ตารางเมตร อาจพิจารณาเริ่มด้วยขนาดที่ต่ำกว่าสำหรับ irinotecan (เช่น 50 มิลลิกรัมต่อตาราง เมตร) ในผู้ป่วยที่มีภาวะใดภาวะหนึ่ง อายุมากกว่าและเท่ากับ 65 ปี ได้รับรังสีรักษาบริเวณกว้าง ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด สมรรถนะการทำกิจกรรมชั้น 2 ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมะเร็ง กระเพาะอาหาร ควรให้การรักษาซ้ำทุกรอบวงจร 6 สัปดาห์ ซึ่งประกอบด้วยการรักษาทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ตามด้วยช่วงพักการรักษา 2 สัปดาห์

การใช้ irinotecan ร่วมกับ cetuximab

สำหรับขนาดและวิธีการให้ยาร่วมกับ cetuximab ให้ยึดตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ cetuximab โดยทั่วไป ใช้ขนาดยา irinotecan เดียวกันกับขนาดวิธีการบริหารยาเคมีบำบัดที่มีสูตร ยา irinotecan ในรอบวงจรครั้งสุดท้าย ต้องไม่ให้ irinotecan ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากการหยุด cetuximab สิ้นสุดลง

การใช้ irinotecan ร่วมกับ bevacizumab

สำหรับขนาดและวิธีการให้ยาร่วมกับ bevacizumab ให้ยึดตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็ม ของ bevacizumab แนะนำให้ใช้ bevacizumab ในการรักษาร่วมกับ irinotecan (125 มิลลิกรัมต่อ ตารางเมตร/ฉีด (bolus) 5-FU (500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร)/folinic acid (20 มิลลิกรัมต่อตาราง เมตร) สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และให้ซ้ำทุก 6 สัปดาห์

การใช้ irinotecan ร่วมกับ capecitabine

สำหรับขนาดและวิธีการให้ยาร่วมกับ capecitabine ดูหัวข้อ 5.1 และให้ยึดตามข้อมูลการใช้ ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine แนะนำให้ใช้ capecitabine ในการรักษาร่วมกับ irinotecan ในขนาดเริ่มต้น 1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และให้ซ้ำทุก 3 สัปดาห์

ระยะเวลาของการรักษา

สำหรับวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยวและในการรักษาร่วมกับยาอื่น การรักษาด้วย irinotecan อาจจำเป็นต้องการเพิ่มรอบวงจรการรักษาอย่างต่อเนื่องโดยไม่มีกำหนดหยุดในผู้ป่วยที่เนื้องอกมี

การตอบสนองต่อการรักษา หรือในผู้ป่วยที่มะเร็งมีขนาดคงที่ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระวังและติดตามความเป็นพิษอย่างใกล้ชิด และควรหยุดการรักษาถ้าเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถทนได้ ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการปรับขนาดยาและการรักษาแบบประคับประคองตามปกติ

ข้อแนะนำในการปรับขนาดยา

การปรับขนาดยาที่แนะนำในระหว่างรอบวงจรของการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของแต่ละรอบวงจรการรักษาถัดมา สำหรับวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยว อธิบายไว้ในตารางที่ 3 คำแนะนำการปรับขนาดยาได้มาจากการคำนึงถึงความเป็นพิษที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา irinotecan สำหรับ การปรับขนาดยาที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาถัดไป ขนาดของ irinotecan ควรลดลงเมื่อเทียบกับขนาดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาก่อนหน้านี้

การปรับขนาดยาที่แนะนำในระหว่างรอบวงจรของการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของแต่ละรอบวงจรการรักษาถัดมาสำหรับการรักษาด้วย irinotecan, 5-FU และ leucovorin อธิบายไว้ในตารางที่ 4

การปรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับการรักษาด้วย irinotecan และ cisplatin สำหรับจุดเริ่มต้นของแต่ละรอบวงจรการรักษา อธิบายไว้ในตารางที่ 5 และการปรับขนาดยาที่แนะนำในระหว่างรอบวงจรของการรักษาอธิบายไว้ในตารางที่ 6

คำแนะนำสำหรับการปรับขนาดยาของ cetuximab เมื่อใช้ร่วมกับ irinotecan ต้องใช้ตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ cetuximab

คำแนะนำสำหรับการปรับขนาดยาของ bevacizumab เมื่อใช้ร่วมกับ irinotecan/5-FU/FA ให้ยึดตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ bevacizumab

การใช้ร่วมกับ capecitabine ในผู้ป่วยอายุ 65 ปีหรือมากกว่า แนะนำให้ปรับขนาดยาเริ่มต้นของ capecitabine เป็น 800 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้ง ตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine และให้ทำตามคำแนะนำในการปรับขนาดยาที่บริหารยาแบบใช้ร่วมกับยาอื่นตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine

การปรับขนาดยาทั้งหมดควรยึดตามความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่เกิดขึ้นก่อนหน้านี้ ไม่ควรเริ่มรอบวงจรการรักษาใหม่จนกว่าความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า การรักษาอาจเลื่อนออกไป 1 ถึง 2 สัปดาห์เพื่อให้ฟื้นตัวจากความเป็นพิษที่สัมพันธ์กับการรักษา ถ้าผู้ป่วยมีอาการไม่ดีขึ้น

ควรพิจารณาหยุดการให้ยา irinotecan

ตารางที่ 3 การปรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับวิธีการบริหารยาแบบเดี่ยว^a

ไม่ควรเริ่มรอบวงจรการรักษาใหม่จนกว่าจำนวน granulocyte กลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 1500/ลูกบาศก์ มิลลิเมตร และจำนวนเกล็ดเลือดกลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และอาการ ท้องเสียที่เกิดจากการรักษาหายเป็นปกติแล้ว ควรเลื่อนการรักษาออกไป 1 ถึง 2 สัปดาห์เพื่อให้ฟื้นตัวจาก ความเป็นพิษต่างๆที่สัมพันธ์กับการรักษา ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการไม่ดีขึ้นหลังจากเลื่อนการรักษาออกไป 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาหยุดการให้ยา irinotecan

ความเป็นพิษ ตามเกณฑ์ NCI ^b (ค่า)	ระหว่างรอบวงจรการรักษา	ที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจร การรักษาถัดมา (หลังจากมีการฟื้นตัวอย่าง เพียงพอ) เปรียบเทียบกับขนาดยาเริ่มต้นที่ใช้ใน รอบวงจรการรักษาก่อนหน้านี้ ^a	
		ทุกสัปดาห์	ครั้งเดียวทุก 2 หรือ 3 สัปดาห์
ไม่เกิดพิษ	คงระดับยาเดิม	เพิ่มขนาดยาขึ้น 25 มิลลิกรัม/ตารางเมตร จนถึง ขนาดสูงสุด 150 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	คงระดับยาเดิม
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 1 (1500 ถึง 1999/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 2 (1000 ถึง 1499/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	ลดขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 3 (500 ถึง 999/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ระดับ 4	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/	ลดขนาดยาลง 50

(น้อยกว่า 500/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	ขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ตารางเมตร	มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ใช้ร่วมกับภาวะนิว โทรฟิลต่ำ (ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 4 และมีไข้ ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษหายไป	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ความเป็นพิษต่อ ระบบเลือดอื่นๆ	การปรับขนาดยาสำหรับ leukopenia, thrombocytopenia และภาวะโลหิตจางระหว่าง รอบวงจรการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาถัดมาขึ้นกับเกณฑ์วินิจฉัย ความเป็นพิษของสถาบันมะเร็งแห่งชาติแห่งสหรัฐอเมริกาด้วย และเหมือนกับที่แนะนำ สำหรับภาวะนิวโทรฟิลต่ำข้างบน		
ท้องเสีย ระดับ 1 (ถ่ายเหลว 2-3 ครั้ง ต่อวัน มากกว่า ก่อน การรักษา ^c)	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 2 (ถ่ายเหลว 4-6 ครั้ง ต่อวัน มากกว่า ก่อน การรักษา)	ลดขนาดยา 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 3 (ถ่ายเหลว 7-9 ครั้ง ต่อวัน มากกว่า ก่อน การรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยา 25 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยา 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ระดับ 4 (ถ่ายเหลวตั้งแต่ 10 ครั้งต่อวันขึ้นไป มากกว่าก่อนการ รักษา ^c)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ ระบบเลือดอื่นๆ ^d			

ระดับ 1	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 2	ลดขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ระดับ 3	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ระดับ 4	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^a การปรับขนาดยาทั้งหมดควรยึดตามความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

^b เกณฑ์ความเป็นพิษซึ่งพบบ่อยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^c ก่อนการรักษา (pre-treatment)

^d ยกเว้น ผมร่วงมาก เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย

ตารางที่ 4 การปรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับวิธีการบริหารยาร่วมกันของ IRINOTECAN/5-FLUOROURACIL/LEUCOVORIN^a

การทำงานของระบบกระเพาะอาหารและลำไส้ของผู้ป่วยควรกลับสู่สภาวะปกติก่อนการรักษาโดยไม่ต้องใช้ยาแก้
ท้องเสียใดๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนการให้เคมีบำบัดครั้งต่อไป ไม่ควรเริ่มรอบวงจรการรักษาใหม่
จนกว่าจำนวน granulocyte กลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 1500/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และจำนวนเกล็ดเลือด
กลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และอาการท้องเสียที่เกิดจากการรักษาหายเป็น
ปกติดีแล้ว ควรเลื่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดออกไป 1 ถึง 2 สัปดาห์เพื่อให้ฟื้นตัวจากความเป็นพิษต่างๆที่
สัมพันธ์กับการรักษา ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการไม่ดีขึ้นหลังจากเลื่อนการรักษาออกไป 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาหยุด
การให้ยา irinotecan

ความเป็นพิษ ตามเกณฑ์ NCI ^b (ค่า)	ระหว่างรอบวงจรการรักษา	ที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจร การรักษาถัดมา
ไม่เกิดพิษ	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 1 (1500 ถึง 1999/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	คงระดับยาเดิม ^c	คงระดับยาเดิม ^c

ระดับ 2 (1000 ถึง 1499/ ลูบาศก์มิลลิเมตร)	ลดระดับยา 1 ชั้น ^d	คงระดับยาเดิม
ระดับ 3 (500 ถึง 999/ลูบาศก์ มิลลิเมตร)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 1 ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือ ต่ำกว่า	ลดระดับยา 1 ชั้น ^d
ระดับ 4 (น้อยกว่า 500/ ลูบาศก์มิลลิเมตร)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 2 ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือ ต่ำกว่า ^d	ลดระดับยา 2 ชั้น
ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (ภาวะนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4 และ มีใช้ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 2 ชั้นเมื่อความเป็นพิษหายไป	ลดระดับยา 2 ชั้น
ความเป็นพิษต่อระบบเลือด อื่นๆ	การปรับขนาดยาสำหรับ leukopenia หรือ thrombocytopenia ระหว่างรอบ วงจรการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรรักษาถัดมา ยึดตามเกณฑ์ ความเป็นพิษของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ด้วย และเหมือนกับที่แนะนำ สำหรับภาวะนิวโทรฟิลต่ำข้างบน	
ท้องเสีย ระดับ 1 (ถ่ายเหลว 2-3 ครั้งต่อวัน มากกว่าก่อนการรักษา)	เลื่อนการให้ยาจนกระทั่งหายเป็นปกติ เท่ากับตอนเริ่มต้น จากนั้นให้ยาในขนาด เดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 2 (ถ่ายเหลว 4-6 ครั้งต่อวัน มากกว่าก่อนการรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 1 ชั้นเมื่อหายเป็นปกติเท่ากับตอนเริ่มต้น	คงระดับยาเดิม
ระดับ 3 (ถ่ายเหลว 7-9 ครั้งต่อวัน มากกว่าก่อนการรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 1 ชั้นเมื่อหายเป็นปกติเท่ากับตอนเริ่มต้น	ลดระดับยา 1 ชั้น
ระดับ 4 (ถ่ายเหลวตั้งแต่ 10 ครั้งต่อวัน ขึ้นไป มากกว่า ก่อนการรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 2 ชั้นเมื่อหายเป็นปกติเท่ากับตอนเริ่มต้น	ลดระดับยา 2 ชั้น
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือด อื่นๆ	คงระดับยาเดิม	
ระดับ 1		
ระดับ 2	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 1	คงระดับยาเดิม

	ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 1 หรือต่ำกว่า	
ระดับ 3	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 1 ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดระดับยา 1 ชั้น
ระดับ 4	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 2 ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดระดับยา 2 ชั้น
	สำหรับเยื่ออุ้งกเสบ/ปากอุ้งกเสบ ให้ลดเฉพาะ 5-FU ส่วน irinotecan ไม่ต้องลด ^g	สำหรับเยื่ออุ้งกเสบ/ปากอุ้งกเสบ ให้ลดเฉพาะ 5-FU ส่วน irinotecan ไม่ต้องลด ^g

^a การปรับขนาดยาหมายถึง irinotecan และ 5-FU; ขนาด LV ยังคงที่ที่ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร (ไม่ปรับ)

^b เกณฑ์ความเป็นพิษที่พบบ่อยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^c อ้างถึงขนาดเริ่มต้นที่ใช้ในรอบวงจรการรักษาก่อนหน้านี้

^d Irinotecan: การลดระดับยา = ลดลงครึ่งละ 25 มิลลิกรัม/ตารางเมตร; 5-Fluorouracil: การลดระดับยา = ลดลงครึ่งละ 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^e ก่อนการรักษา (pre-treatment)

^f ยกเว้น ผมร่วงมาก เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย

^g สำหรับเยื่ออุ้งกเสบ/ปากอุ้งกเสบ ให้ลดเฉพาะ 5-FU ส่วน irinotecan ไม่ต้องลด

ตารางที่ 5 การปรับขนาดยาที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาใหม่สำหรับวิธีการบริหารยาร่วมกันของ CISPLATIN และ IRINOTECAN (มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ชั้นกับความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่พบในรอบวงจรการรักษาก่อนหน้านี้

ไม่ควรเริ่มรอบวงจรการรักษาใหม่จนกว่าจำนวน granulocyte กลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 1500/ลูกบาศก์ มิลลิเมตร และจำนวนเกล็ดเลือดกลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และอาการท้องเสียที่เกิดจากการรักษาหายเป็นปกติดีแล้ว ควรเลื่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดออกไป 1 ถึง 2 สัปดาห์ เพื่อให้ฟื้นตัวจากความเป็นพิษต่างๆที่สัมพันธ์กับการรักษา ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการไม่ดีขึ้นหลังจากเลื่อนการรักษาออกไป 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาหยุดการให้ยา irinotecan

ความเป็นพิษตามเกณฑ์ NCI ^a	Cisplatin ^b	Irinotecan ^c
--------------------------------------	------------------------	-------------------------

<p>ความเป็นพิษต่อระบบเลือด</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1 หรือ 2 หรือ 3</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p>
<p>ระดับ 4</p>	<p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>	<p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>
<p>ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ^d ภาวะพิษจากเชื้อ</p> <p>ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่ต้องการการให้เลือด</p>	<p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>	<p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>
<p>ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือด</p> <p>ท้องเสีย</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1 หรือ 2</p> <p>ระดับ 3 หรือ 4</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>
<p>อาเจียน</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1 หรือ 2</p> <p>ระดับ 3</p> <p>ระดับ 4</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>
<p>Serum Creatinine</p> <p>น้อยกว่า 1.5 มก./ดล.</p> <p>1.5-2.0 มก./ดล.</p> <p>มากกว่า 2.0 มก./ดล.</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 2 ชั้น</p> <p>งดการใช้ยา</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p>
<p>ความเป็นพิษต่อหู</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1</p> <p>ระดับ 2</p> <p>ระดับ 3 หรือ 4</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p> <p>หยุดการใช้ยา cisplatin</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p>
<p>ความเป็นพิษต่อระบบประสาท</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1</p> <p>ระดับ 2</p> <p>ระดับ 3 หรือ 4</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p> <p>หยุดการใช้ยา cisplatin</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p>
<p>ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือดอื่นๆ</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1 หรือ 2</p> <p>ระดับ 3 หรือ 4</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>

^a เกณฑ์ความเป็นพิษทั่วไปของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^b Cisplatin: การลดระดับยา = ลดลงครั้งละ 7.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^c Irinotecan: การลดระดับยา = ลดลงครั้งละ 10 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^d ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่กำหนดใน CTC ฉบับที่ 2: อุณหภูมิมากกว่าหรือเท่ากับ 38.5 องศาเซลเซียส ร่วมกับมี ANC น้อยกว่า 1.0×10^9 /ลิตร

ตารางที่ 6 การปรับขนาดยาระหว่างรอบวงจรการรักษาสำหรับวิธีการบริหารยาร่วมกัน
ของ

CISPLATIN และ IRINOTECAN (มิลลิกรัม/ตารางเมตร)

ขึ้นกับความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่พบตั้งแต่เริ่มรอบวงจรการรักษา

ความเป็นพิษ ตามเกณฑ์ NCI ^a	Cisplatin ^b	Irinotecan ^c
ความเป็นพิษต่อระบบเลือด ระดับ 0 หรือ 1 ระดับ 2 ระดับ 3 ระดับ 4 ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ^d ภาวะพิษจาก เชื้อ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่ต้องการการให้ เลือด	คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 1 ชั้น ลดระดับยา 2 ชั้น งดการให้ยา งดการให้ยา	คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 1 ชั้น ลดระดับยา 2 ชั้น งดการให้ยา งดการให้ยา
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือด ท้องเสีย ระดับ 0 หรือ 1 ระดับ 2 ระดับ 3 ระดับ 4	คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม งดการให้ยา	คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 1 ชั้น งดการให้ยา งดการให้ยา
อาเจียน ระดับ 0 หรือ 1 หรือ 2 ระดับ 3 ระดับ 4	คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 1 ชั้น ลดระดับยา 1 ชั้น	คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 1 ชั้น
Serum Creatinine น้อยกว่า 1.5 มก./ดล. 1.5-2.0 มก./ดล. มากกว่า 2.0 มก./ดล.	คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 2 ชั้น งดการให้ยา	คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม
ความเป็นพิษต่อหู		

ระดับ 0 หรือ 1 ระดับ 2 ระดับ 3 หรือ 4	คงระดับยาเดิม ลดระดับยาลง 1 ชั้น หยุดยา cisplatin	คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม
ความเป็นพิษต่อระบบประสาท ระดับ 0 หรือ 1 ระดับ 2 ระดับ 3 หรือ 4	คงระดับยาเดิม ลดระดับยาลง 1 ชั้น หยุดยา cisplatin	คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือดอื่นๆ ระดับ 0 หรือ 1 ระดับ 2 หรือ 3 หรือ 4	คงระดับยาเดิม งดการให้ยา	คงระดับยาเดิม งดการให้ยา

^a เกณฑ์ความเป็นพิษทั่วไปของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^b Cisplatin: การลดระดับยา = ลดลงครึ่งละ 7.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^c Irinotecan: การลดระดับยา = ลดลงครึ่งละ 10 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^d ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำถูกกำหนดใน CTC ฉบับที่ 2: อุณหภูมิมากกว่าหรือเท่ากับ 38.5 องศาเซลเซียส ร่วมกับมี ANC น้อยกว่า 1.0×10^9 /ลิตร

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ irinotecan ในผู้ป่วยที่แพ้ต่อยาหรือส่วนประกอบอื่นๆ ของยา (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา - ปฏิกริยาภูมิไวเกิน)

4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

การบริหารยา

การบริหารยา irinotecan ควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งเท่านั้น การให้การดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนอย่างเหมาะสมจะสามารถกระทำได้เมื่อมีอุปกรณ์ในการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมอย่างพร้อมเพรียง

จะให้ irinotecan ในกรณีดังต่อไปนี้เท่านั้น หลังจากพิจารณาแล้วว่าผลประโยชน์ที่จะได้รับมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา

- ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง โดยเฉพาะผู้ที่มีสมรรถนะการทำกิจกรรมตามนิยามขององค์การอนามัยโลก (WHO Performance Status) เท่ากับ 2
- ในบางสถานการณ์ที่พบไม่บ่อยนัก ที่ผู้ป่วยไม่ทำตามคำแนะนำในการจัดการเหตุการณ์อันไม่

พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (จำเป็นต้องได้รับการรักษาอาการท้องเสียอย่างทันที่และนานเพียงพอ ร่วมกับการให้สารน้ำทดแทนเป็นปริมาณสูง เมื่อเริ่มเกิดอาการท้องเสียซึ่งเกิดขึ้นซ้ำ) แนะนำให้ผู้ป่วยเหล่านี้เข้ารับการดูแลในโรงพยาบาลอย่างใกล้ชิด

อาการทาง Cholinergic

ผู้ป่วยอาจมีอาการทาง cholinergic เช่น น้ำมูกไหล น้ำลายออกมาก ม่านตาหดตัว น้ำตาไหล เหงื่อออกมาก หน้าแดง (เส้นเลือดขยาย) หัวใจเต้นช้า และลำไส้เล็กมีการบีบตัวผิดปกติซึ่งสามารถทำให้เกิดการบีบเกร็งในช่องท้อง และท้องเสียในระยะแรก (นั่นคือ โดยทั่วไปจะเกิดภาวะท้องเสียระหว่างหรือภายใน 8 ชั่วโมงหลังการให้ irinotecan) อาจสังเกตพบอาการเหล่านี้ขณะหรือหลังจากการหยุดยา irinotecan ไม่นาน ซึ่งเชื่อกันว่ามีความเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านเอนไซม์ cholinesterase ของ irinotecan และคาดว่าจะเกิดบ่อยขึ้นเมื่อขนาดยา irinotecan สูงขึ้น ควรพิจารณาให้ atropine ขนาด 0.25 ถึง 1 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เพื่อป้องกันหรือรักษา (ถ้าไม่มีข้อห้ามทางคลินิก) ในผู้ป่วยที่กำลังมีอาการ cholinergic

การรื้อออกนอกหลอดเลือด

ถึงแม้ irinotecan ไม่ใช่สารที่ทำให้ระคายเคืองที่ทราบกันทั่วไป ควรมีการระมัดระวังเพื่อหลีกเลี่ยงการรื้อออกนอกหลอดเลือด และควรตรวจระวังและติดตามการอักเสบของบริเวณที่หยุดยา หากมีการรื้อออกนอกหลอดเลือด แนะนำให้ flushing บริเวณที่ให้ยาและใช้น้ำแข็งประคบ

ตับ

ในการศึกษาทางคลินิก พบความผิดปกติของเอนไซม์ตับในระดับความรุนแรง 3 หรือ 4 ตามเกณฑ์ความเป็นพิษที่พบบ่อยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria) น้อยกว่า 10% ของผู้ป่วย เหตุการณ์เหล่านี้มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่ตับ และไม่สัมพันธ์อย่างชัดเจนกับ irinotecan

โลหิตวิทยา

irinotecan ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ เม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำ และภาวะโลหิตจางได้บ่อย ซึ่งอาการเหล่านี้อาจรุนแรง ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขกระดูกล้มเหลวอย่างรุนแรง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติชนิดร้ายแรงพบได้ไม่บ่อยนัก ในการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณช่องท้องและอุ้งเชิงกรานมาก่อนมีความถี่ของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ ในระดับความรุนแรงชั้น 3 และ 4 ตามเกณฑ์ NCI สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานของระดับ serum

total bilirubin ไม่ต่ำกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีความเป็นไปได้สูงอย่างมีนัยสำคัญว่าจะเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรงชั้น 3 และ 4 ในรอบวงจรแรกของการรักษา มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ serum bilirubin น้อยกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของปัจจัยด้านอายุและเพศต่อเรื่องความถี่ของการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรงชั้น 3 และ 4 (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – วิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยว และวิธีการบริหารยาในการรักษาพร้อมกับยาอื่น)

ในการศึกษาทางคลินิก ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (ตามเกณฑ์ NCI ภาวะนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรงชั้น 4 ร่วมกับมีไข้ในระดับความรุนแรงระดับ 2 หรือมากกว่า) เกิดในผู้ป่วยน้อยกว่า 10% อย่างไรก็ตามมีรายงานการตายเนื่องจากภาวะพิษติดเชื้อหลังจากเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan ควรรักษาอาการแทรกซ้อนของภาวะนิวโทรฟิลต่ำในทันทีด้วยการให้ยาปฏิชีวนะ ควรหยุดการรักษาด้วย irinotecan ชั่วคราวถ้าเกิดใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ หรือถ้าจำนวนเม็ดเลือดขาว neutrophil (absolute neutrophil count) ต่ำกว่า 1000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ควรลดขนาดของ irinotecan ลง ถ้าเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – ข้อแนะนำในการปรับขนาดยา)

ผู้ป่วยที่ฤทธิ์ของเอ็นไซม์ UGT1A1 ลดลง

การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิกของ irinotecan ไปเป็นสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ คือ SN-38 เกิดจากเอ็นไซม์ carboxylesterase และเกิดขึ้นเบื้องต้นที่ตับ ต่อมา SN-38 ถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น SN-38G ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์ glucuronide ที่ไม่ออกฤทธิ์ การเกิดปฏิกิริยา glucuronidation ในเบื้องต้นนี้เกิดจาก uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) ซึ่งถูกควบคุมโดยยีน UGT1A1 (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) ยีน UGT1A1 นี้มีคุณสมบัติเป็น highly polymorphic ซึ่งมีผลทำให้ความสามารถทางเมตาบอลิกระหว่างบุคคลแตกต่างกันออกไป หนึ่งในความแตกต่างกันของยีน UGT1A1 รวมถึงภาวะ polymorphism ในบริเวณ promoter region ที่รู้จักกันคือ UGT1A1 28 variant allele การแสดงผลของ variant ชนิดนี้และการบกพร่องทางพันธุกรรมแต่กำเนิด (congenital deficiencies) ในยีน UGT1A1 (เช่น Crigler-Najjar และ Gilbert's syndrome) มีผลให้การออกฤทธิ์ของเอ็นไซม์ ลดลง ทำให้ร่างกายได้รับสัมผัสต่อสาร SN-38 มากขึ้น ความเข้มข้นในพลาสมาของ SN-38 ที่สูงขึ้นสามารถสังเกตเห็นได้ในบุคคลที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด homozygous สำหรับยีน UGT1A1*28 allele (หมายรวมถึง UGT1A1 7/7 genotype) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี 1 หรือ 2 wild-type alleles

ภาวะ polymorphism เฉพาะอีกชนิดหนึ่งของยีน UGT1A1 (ซึ่งลดการออกฤทธิ์ของเอนไซม์นี้) คือ การกลายพันธุ์แบบ missense ที่เรียกว่า UGT1A1*6 variant

ผู้ป่วยที่มี UGT1A1*28 หรือ *6 variants (โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรม ชนิด homozygous) มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เช่น ภาวะเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำและท้องเสีย ควรพิจารณาให้ยา irinotecan ในขนาดยาเริ่มต้นที่ลดลงสำหรับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด homozygous (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด homozygous และ heterozygous ของยีนที่ ตำแหน่ง *28 และ *6 นั้นควรได้รับการตรวจติดตามอาการของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และท้องเสียอย่างใกล้ชิด

ยังไม่มีคำแนะนำในการปรับลดจำนวนของขนาดยาเริ่มต้นที่แน่นอนในประชากรผู้ป่วยนี้ และการปรับขนาดยาในครั้งต่อๆ ไปควรขึ้นกับความทนต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย

เพื่อให้สามารถระบุว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำและท้องเสีย การตรวจจีโนไทป์ของ UGT1A1 นั้นเป็นประโยชน์ นอกจากนี้ การตรวจจีโนไทป์ UGT1A1*28 ในชาวผิวขาว ชาวแอฟริกัน และชาวลาติน การตรวจ UGT1A1*6 ในชาวเอเชีย ตะวันออก และการตรวจ UGT1A1*28 และ *6 รวมกันในชาวจีนและญี่ปุ่นจะถือว่ามีความประโยชน์ เนื่องจาก variant เหล่านี้พบได้ชุกกว่าในกลุ่มประชากรเหล่านี้

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

มีรายงานปฏิกิริยาภูมิไวเกิน รวมทั้งการแพ้แบบ anaphylactic ชนิดรุนแรง/การแพ้แบบ anaphylactoid

ผลของการกดภูมิคุ้มกัน/ความไวต่อการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น

การให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นหรือชนิดที่ทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ลงในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง เนื่องจากการใช้เคมีบำบัด รวมทั้ง irinotecan อาจทำให้เกิดการติดเชื้อที่ร้ายแรงหรือตายได้ ควรหลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนชนิดเชื้อเป็นในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan อาจให้วัคซีนชนิดเชื้อตายหรือชนิดที่ไม่มีฤทธิ์ อย่างไรก็ตามการตอบสนองต่อวัคซีนดังกล่าวอาจน้อยลง

ท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง (Late Diarrhea)

อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง (โดยทั่วไปเกิดขึ้นหลังจากให้ irinotecan นานกว่า 8 ชั่วโมง)

สามารถเป็นนาน อาจนำไปสู่การเสียน้ำในร่างกาย ภาวะไม่สมดุลของแร่ธาตุในร่างกาย หรือภาวะพิษติดเชื้อ และอาจคุกคามต่อชีวิต ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งทำการทดสอบวิธีการบริหารยาแบบให้ทุก 3 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของเวลา (median time) ที่เกิดอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลัง (late diarrhea) คือ 5 วันหลังจากให้ irinotecan แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งทำการประเมินวิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์ ค่ามัธยฐานของเวลาที่เกิดอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลังคือ 11 วันหลังจากให้ irinotecan สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาในขนาด 125 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรทุกสัปดาห์ ค่ามัธยฐานของเวลาที่เกิดอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลังในระดับความรุนแรงใดๆ คือ 3 วัน ในผู้ป่วยที่รับการรักษาในขนาด 125 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรทุกสัปดาห์ซึ่งเคยมีอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลังในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4 ค่ามัธยฐานของเวลาของการเกิดอาการท้องเสียทุกระดับความรุนแรงคือ 7 วัน ผลการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ของวิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์ ไม่แสดงถึงความแตกต่างใดๆ ของอัตราการเกิดอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลังในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี กับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ควรได้รับการตรวจระวังและติดตามอย่างใกล้ชิด เนื่องจากพบว่าประชากรกลุ่มนี้มีความเสี่ยงมากกว่าที่จะเกิดอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นค่อนข้างเร็วภายหลังการรักษา พบความสัมพันธ์ของภาวะแผลในลำไส้ใหญ่ส่วน colon ร่วมกับมีเลือดออกในบางครั้ง กับอาการท้องเสียที่เกิดขึ้นเนื่องจากการเหนี่ยวนำของ irinotecan

ควรรักษาอาการท้องเสียที่เกิดขึ้นในทันทีด้วยยา loperamide ในครั้งแรกที่มีอุจจาระเหลวหรือไม่เป็นก้อน หรือเมื่อแรกสุดที่พบมีการทำงานของลำไส้มากกว่าที่คาดการณ์ไว้ตามปกติของผู้ป่วย ขนาดรับประทานที่แนะนำคือ loperamide 4 มิลลิกรัม ในครั้งแรกที่มีอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลัง แล้วตามด้วยขนาด 2 มิลลิกรัมทุก 2 ชั่วโมงจนกระทั่งผู้ป่วยไม่มีอาการท้องเสียเป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ในระหว่างกลางคืน อาจให้ผู้ป่วยรับประทาน loperamide ขนาด 4 มิลลิกรัมทุก 4 ชั่วโมง ไม่แนะนำให้ใช้ loperamide ที่ขนาดยานี้ยาวนานกว่า 48 ชั่วโมงติดต่อกันหรือน้อยกว่า 12 ชั่วโมง เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดลำไส้ไม่ทำงาน (ลำไส้ยึด-paralytic ileus) ไม่แนะนำให้ใช้ loperamide ก่อนล่วงหน้า ควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียอย่างใกล้ชิดและควรให้สารน้ำและเกลือแร่ทดแทนถ้าผู้ป่วยขาดน้ำ และควรให้ยาปฏิชีวนะร่วมถ้าเกิดลำไส้ยึด มีไข้หรือมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรง นอกเหนือจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ แนะนำให้อยู่ในโรงพยาบาลในการรักษาอาการท้องเสีย ในกรณีต่อไปนี้

- ท้องเสียร่วมกับมีไข้
- ท้องเสียอย่างรุนแรง (ต้องให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ)
- ผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนร่วมกับมีอาการท้องเสียเกิดขึ้นภายหลัง
- ท้องเสียยาวนานกว่า 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มต้นการรักษาด้วย loperamide ในขนาดสูง

หลังจากการรักษาครั้งแรก ควรเลื่อนเวลาการรักษาด้วยเคมีบำบัดในสัปดาห์ถัดมา จนกระทั่งการทำงานของลำไส้กลับเป็นปกติเป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง โดยที่ไม่จำเป็นต้องให้ยาแก้ท้องเสีย ถ้ามีอาการท้องเสียในระดับความรุนแรงขั้น 2, 3 หรือ 4 ตามเกณฑ์ NCI เกิดขึ้น ควรลดขนาด irinotecan ที่ใช้ถัดมาในรอบวงจรการรักษานี้ลง (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – ข้อแนะนำในการปรับขนาดยา)

โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง และ/หรือ ลำไส้อุดตัน

จะต้องไม่ทำการรักษาด้วย irinotecan จนกว่าจะแก้ปัญหาลำไส้อุดตันได้

คลื่นไส้และอาเจียน

Irinotecan ทำให้เกิดการอาเจียน อาการคลื่นไส้และอาเจียนสามารถเป็นรุนแรงและโดยปกติมักเกิดขึ้นระหว่างหรือหลังจากให้ irinotecan หายดื้อหรือต่อเนื่องไม่หาย แนะนำให้ผู้ป่วยได้รับยาแก้ อาเจียนล่วงหน้า ควรให้ยาแก้อาเจียนในวันที่ทำการรักษา โดยให้ล่วงหน้าอย่างน้อย 30 นาทีก่อน การให้ irinotecan แพทย์ควรพิจารณาแนะนำวิธีการบริหารยาแก้อาเจียนแก่ผู้ป่วย สำหรับการให้ ครั้งต่อไปตามความจำเป็น ผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนร่วมกับมีอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลัง ควรเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลให้เร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้

ระบบประสาท

พบอาการเวียนศีรษะและบางครั้งอาจมีอาการแสดงของภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ ในผู้ป่วยที่มีการขาดน้ำ

ไต

พบการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine หรือ blood urea nitrogen มีผู้ป่วยเกิดไตวายเฉียบพลัน โดยทั่วไป เหตุการณ์ (event) เหล่านี้เป็นผลมาจากภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อหรือการขาดน้ำ เนื่องจากคลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย มีรายงานน้อยมากของอาการไตทำงานผิดปกติเนื่องจาก กลุ่มอาการที่เกิดเนื่องจากการทำลายเนื้องอก (tumor lysis syndrome)

ระบบการหายใจ

พบอาการหายใจลำบากในระดับความรุนแรงขั้น 3 หรือ 4 ตามเกณฑ์ NCI สาเหตุของอาการ หายใจลำบากยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่ามีส่วนมาจากมะเร็งซึ่งลุกลามไปที่ปอดหรือโรคปอดอื่น ๆ ที่เป็นอยู่เดิมเล็กน้อยเพียงใด ในการศึกษาของญี่ปุ่นในระยะเริ่มแรก พบกลุ่มอาการทางปอดที่อาจ คุกคามต่อชีวิตเป็นเปอร์เซ็นต์น้อยในผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วยอาการหายใจลำบาก ไข้ และ

ลักษณะภาพรังสีปอดแบบ reticulonodular เป็นการยากที่จะประเมินความเกี่ยวข้องของ irinotecan กับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นเหล่านี้เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีมะเร็งที่ปอดร่วมด้วย และบางรายมีโรคปอดซึ่งไม่ใช่มะเร็งที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว

โรคของเนื้อเยื่อผนังกันปอด (interstitial pulmonary disease) ซึ่งมีลักษณะเหมือน pulmonary infiltration พบได้น้อยในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan interstitial pulmonary disease สามารถทำให้ถึงตายได้ ปัจจัยเสี่ยงซึ่งอาจสัมพันธ์กับการเกิด interstitial pulmonary disease ได้แก่ โรคปอดที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว การใช้ยาที่เป็นพิษต่อปอด รังสีรักษา และปัจจัยต่างๆ ซึ่งกระตุ้น colony (colony stimulating factors) ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ควรได้รับการเฝ้าระวังและติดตามอาการทางระบบหายใจอย่างใกล้ชิด

อื่นๆ

เนื่องจากผลิตภัณฑ์มี sorbitol เป็นส่วนประกอบ จึงไม่เหมาะกับผู้ที่ เป็น fructose intolerance จากพันธุกรรม

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

เด็ก

ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ irinotecan ในผู้ป่วยเด็ก (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ – เด็ก) มีการประเมินผลจาก 2 การศึกษาที่มีผู้ป่วยกลุ่มเดี่ยว (single arm) แบบเปิดฉลาก มีเด็กจำนวน 170 คนซึ่งมีเนื้องอกชนิดก้อนที่บดที่ดื้อต่อยาเข้าร่วมในการศึกษา phase 2 หนึ่งในการศึกษาซึ่งให้ irinotecan 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร หยอดเข้าเส้นเป็นเวลา 5 วันติดต่อกันทุก 3 สัปดาห์ พบภาวะนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรง 3-4 ในผู้ป่วยจำนวน 54 (31.8%) ราย พบไขกระดูกอ่อนจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วย 15 (8.8%) ราย พบอาการท้องเสียในระดับความรุนแรง 3-4 ในผู้ป่วยจำนวน 35 (20.6%) ราย รูปแบบการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์นี้ใกล้เคียงกับที่พบในผู้ใหญ่

ในการศึกษา phase 2 อีกหนึ่งการศึกษา มีผู้ป่วยเด็กจำนวน 21 รายซึ่งเป็น rhabdomyosarcoma ที่ยังไม่ได้รักษามาก่อน ได้รับยา irinotecan ในขนาด 20 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยอดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 5 วันติดต่อกัน ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 3, และ 4 มีการให้การรักษาแบบ multimodal ตามหลังการรักษาด้วยยาเดี่ยวนี้ การคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษาระยะที่ได้ irinotecan แบบเดี่ยวได้ยุติลงเนื่องจากมีอัตราการลุกลามของโรคสูง (28.6%) และเสียชีวิตตั้งแต่เริ่มแรก (14%) รูปแบบการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ในการศึกษานี้แตกต่างจากที่พบใน

ผู้ใหญ่ เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ในระดับความรุนแรง 3 หรือ 4 ที่พบอย่างมีนัยสำคัญคือ ภาวะขาดน้ำ ซึ่งพบในผู้ป่วยจำนวน 6 ราย (28.6%) ซึ่งสัมพันธ์กับระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำชนิดรุนแรงในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (23.8%) และระดับโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (14.3%) นอกจากนี้ มีรายงานการติดเชื้อในระดับความรุนแรง 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (23.8%) (รวมทุกรูปแบบของการรักษาและไม่ขึ้นกับว่ามีความสัมพันธ์ในเชิงที่เป็นเหตุเป็นผลต่อกันหรือไม่)

ผู้สูงอายุ

ขนาดยาแนะนำที่เป็นขนาดจำเพาะอาจนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ขึ้นกับสูตรการให้ยาที่ใช้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

การทำงานของตับบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่มีค่า bilirubin ในเลือดสูง ค่าการกำจัดของ irinotecan จะลดลง (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ) และดังนั้นความเสี่ยงของการเกิดพิษที่ระบบเม็ดเลือดจะเพิ่มขึ้น ไม่มีข้อมูลการใช้ irinotecan ในผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นทั้งหมดของ bilirubin ในซีรัมมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (IULN) ในรูปแบบการให้ยาเดี่ยวหนึ่งครั้ง ทุก 3 สัปดาห์ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ) ควรตรวจจะวังและติดตามการทำงานของตับก่อนเริ่มการรักษาและติดตามทุกเดือน หรือตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก

รังสีรักษา

ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกราน/ช่องท้องมาก่อน มีความเสี่ยงต่อการกดไขกระดูกเพิ่มขึ้นหลังให้ irinotecan แพทย์ควรใช้ความระมัดระวังในการรักษาผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณกว้างมาก่อน ขนาดยาแนะนำที่เป็นขนาดจำเพาะอาจนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ขึ้นกับสูตรยาที่ใช้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

สมรรถนะการทำกิจกรรม (Performance Status)

ผู้ป่วยที่มีสมรรถนะการทำกิจกรรมไม่ดีมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ irinotecan ขนาดยาแนะนำที่เป็นขนาดจำเพาะอาจนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยที่มี performance status ชั้น 2 ตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ขึ้นกับสูตรการให้ยาที่ใช้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) ผู้ป่วยที่มี performance status ชั้น 3 หรือ 4 ไม่ควรได้รับ irinotecan ในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan/5-FU/LV หรือ 5-FU/LV อย่างไม่อย่างหนึ่งในการศึกษาทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบกับสูตรยาเหล่านี้ พบอัตราที่สูงขึ้นของการเข้ารับการ

รักษาตัวที่โรงพยาบาล ไขในภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน การหยุดการรักษาในวงจรแรกของการรักษา และการเสียชีวิตในระยะแรกๆ ในผู้ป่วยที่มี performance status ก่อนรักษาชั้น 2 มากกว่าในผู้ป่วยที่มี performance status ก่อนรักษาชั้น 0 หรือ 1

มะเร็งกระเพาะอาหาร

เมื่อให้ irinotecan ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารปรากฏว่าเกิดการกดไขกระดูกและความ เป็นพิษอื่นๆ มากกว่า ควรพิจารณาขนาดการใช้เริ่มต้นที่ต่ำลงในผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาด ยาและวิธีการใช้ยา)

4.5 **อันตรกิริยา (Interaction) กับยาอื่น ๆ และในรูปแบบอื่น**

สารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ/หรือ UGT1A1

Irinotecan และ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ผ่านการเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) และ uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) การให้ irinotecan ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ/หรือ UGT1A1 อาจส่งผลให้ปริมาณระดับยา irinotecan และ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ในร่างกายเพิ่มขึ้น แพทย์ควรพิจารณาประเด็นดังกล่าวเมื่อให้ irinotecan กับยาเหล่านี้

Ketoconazole

การกำจัด irinotecan ลดลงอย่างมากในผู้ป่วยที่ได้รับ ketoconazole ร่วมด้วย ซึ่งทำให้ระดับ SN-38 เพิ่มขึ้น ควรหยุด ketoconazole ก่อนเริ่มการรักษาด้วย irinotecan อย่างน้อย 1 สัปดาห์ และไม่ควรให้ยาดังกล่าวในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan

Atazanavir sulfate

การให้ยาร่วมกับ atazanavir sulfate ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ UGT1A1 อาจเพิ่มระดับของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ irinotecan ในร่างกาย แพทย์ควรพิจารณาประเด็นนี้เมื่อให้ยาเหล่านี้ร่วมกัน

สารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4

ยากันชัก

การให้ยา irinotecan ร่วมกับยาด้านการชักที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A (เช่น carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) ทำให้ระดับของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ลดลง ควรพิจารณาให้ยาด้านการชักที่ไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ตั้งแต่ต้นหรือเปลี่ยนเป็นยาที่ไม่

มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์อย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วย irinotecan ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรักษาด้วยยากันชัก

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

ระดับ SN-38 ในร่างกายซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์จะลดลงในผู้ป่วยที่รับประทาน St. John's Wort ร่วมด้วย ควรหยุด St. John's Wort ก่อนเริ่ม irinotecan รอบแรกอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และไม่ควรให้ในช่วงที่บำบัดด้วย irinotecan

อันตรกิริยาอื่น ๆ

สารปิดกั้นระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (Neuromuscular Blocking Agents)

ไม่สามารถตัดอันตรกิริยาระหว่าง irinotecan และ neuromuscular blocking agents ออกไปได้ เนื่องจาก irinotecan มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์ cholinesterase ยาต่าง ๆ ที่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์ cholinesterase อาจมีผลให้ฤทธิ์ neuromuscular blocking effects ของ suxamethonium ยาวนานขึ้น และอาจต้านฤทธิ์การปิดกั้นระบบประสาทและกล้ามเนื้อของยากลุ่ม non-depolarizing

ยาด้านมะเร็งอื่น ๆ

ผลอันไม่พึงประสงค์ของ irinotecan เช่นการกดไขกระดูก และท้องเสีย คาดการณ์ว่ามีความรุนแรงมากขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาด้านมะเร็งตัวอื่น ๆ ที่มีอาการไม่พึงประสงค์คล้ายกัน

Dexamethasone

มีรายงานภาวะเม็ดเลือดขาว lymphocyte ต่ำ (lymphocytopenia) ในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan และเป็นไปได้ที่การให้ dexamethasone เพื่อป้องกันการอาเจียนอาจเพิ่มความน่าจะเป็นของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว lymphocyte ต่ำ อย่างไรก็ตามไม่พบการติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดร้ายแรง และไม่มีอาการแทรกซ้อนที่เจาะจงว่าเกิดขึ้นเนื่องจากภาวะเม็ดเลือดขาว lymphocyte ต่ำ

พบระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ในผู้ป่วยที่มีประวัติเบาหวาน หรือมีหลักฐานของ glucose intolerance ก่อนการให้ irinotecan เป็นไปได้ที่การให้ dexamethasone เพื่อป้องกันการอาเจียน ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยบางราย

ยาระบาย

คาดว่ายาระบายที่ใช้ในระหว่างการรักษาร่วมกับ irinotecan ทำให้อุบัติการณ์ (incidence) ของท้องเสียมากขึ้นหรือความรุนแรงของอาการท้องเสียเพิ่มขึ้น

ยาขับปัสสาวะ

ภาวะขาดน้ำหลังจากการอาเจียน และ/หรือท้องเสียซึ่งอาจถูกเหนี่ยวนำโดย irinotecan แพทย์อาจให้หยุดยาขับปัสสาวะในระหว่างที่ให้ irinotecan และระหว่างช่วงเวลาที่มีอาการอาเจียนหรือท้องเสียที่ยังมีอาการอยู่ (active vomiting or diarrhea)

Bevacizumab

ผลจากการวิจัยที่ทำเพื่อการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาแสดงให้เห็นว่า bevacizumab ไม่มีผลที่มีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และเมตาบอลิต์ที่ออกฤทธิ์ SN-38

4.6 การใช้ในวัยเจริญพันธุ์ สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา irinotecan ที่เพียงพอและมีการควบคุมเป็นอย่างดีในสตรีมีครรภ์ Irinotecan ทำให้เกิดตัวอ่อนวิรูปในหนู (rat) และกระต่าย (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการวิจัยทางคลินิก) irinotecan อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตต่อทารกในครรภ์เมื่อใช้ในสตรีมีครรภ์

สตรีที่มีโอกาสจะตั้งครรภ์ไม่ควรเริ่มใช้ยา irinotecan จนกว่าจะตัดความเป็นไปได้ของการตั้งครรภ์ออกไป ควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในกรณีที่คู่ครองคนใดคนหนึ่งกำลังรับยา irinotecan

เนื่องจากความเป็นไปได้ที่จะเกิดพิษทางพันธุกรรม โปรดให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพสูงในระหว่างการรักษา และเป็นระยะเวลา 6 เดือนหลังจากที่ได้รับยา irinotecan ครั้งสุดท้าย

เนื่องจากความเป็นไปได้ที่จะเกิดพิษทางพันธุกรรม โปรดแนะนำให้ผู้ป่วยชายซึ่งมีคู่ครองเป็นหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างการรักษา และเป็นระยะเวลา 3 เดือนหลังจากที่ได้รับยา irinotecan ครั้งสุดท้าย

สตรีระหว่างให้นมบุตร

ข้อมูลที่มีอยู่นั้นจำกัดอยู่ที่ผู้ป่วยเพียงรายเดียวเท่านั้น ได้ทำการวัดระดับ irinotecan และ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอลิต์ที่ออกฤทธิ์ ของ irinotecan ในน้ำนมของผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างให้นมบุตรหนึ่งราย ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงผลที่มีต่อทารกแรกเกิด/ทารก เนื่องจากความเป็นไปได้ของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ร้ายแรงในทารกที่ได้รับนมมารดา จึงแนะนำให้มารดาหยุดให้นมบุตรในระหว่างที่ได้รับ การรักษาด้วย irinotecan

ในหนู (rat) พบสารกัมมันตรังสีในน้ำนมภายใน 5 นาทีหลังจากฉีด irinotecan ที่ติดฉลาก กัมมันตรังสีเข้าทางหลอดเลือดดำ และ 4 ชั่วโมงหลังจากให้ยา มีความเข้มข้นได้ถึง 65 เท่าของความเข้มข้นในพลาสมา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขีเยานพาหะและการใช้เครื่องจักรกล

ยังไม่มีผลการประเมินผลของ irinotecan ต่อความสามารถในการขับขีเยานพาหะและการใช้เครื่องจักรกล อย่างไรก็ตาม ควรเตือนผู้ป่วยถึงโอกาสเกิดอาการมีนงงหรือมองเห็นภาพผิดปกติ ซึ่งอาจเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา irinotecan และแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดหรือควบคุมเครื่องจักรกลถ้าเกิดอาการเหล่านี้ขึ้น (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์

การศึกษาทางคลินิก

มีการเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์อย่างกว้างขวางจากการศึกษาทางคลินิกของมะเร็งลำไส้ที่มีการแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer) ซึ่งมีการกลับเป็นซ้ำหรือลุกลามต่อ หลังจากได้รับการรักษาด้วยสูตรยาที่มี 5-FU (การรักษาขั้นที่สอง) และนำเสนอไว้ข้างล่าง (ประชากรผู้ป่วยบรรยายไว้ข้างล่าง) คาดว่าปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ในข้อบ่งใช้อื่นๆ คล้ายกับเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่พบในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงขั้นที่สอง

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่แจกแจงรายละเอียดในส่วนนี้อ้างอิงถึง irinotecan ไม่มีหลักฐานว่ารูปแบบด้านความปลอดภัยของ irinotecan ได้รับอิทธิพลจาก cetuximab หรือในทำนองเดียวกัน แต่กลับกัน ในการใช้ร่วมกับ cetuximab ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานเพิ่มเติมเป็นสิ่งที่คาดไว้แล้วว่าจะเกิดขึ้นกับ cetuximab (เช่น acneform rash) ดังนั้นควรอ่านข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ cetuximab ด้วย

ความดันโลหิตสูงระดับความรุนแรงชั้น 3 เป็นความเสี่ยงสำคัญที่มีนัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการให้ bevacizumab เพิ่มเข้าไปหลังจากฉีด irinotecan/5-FU/FA พร้อมกันครั้งเดียว (bolus) นอกจากนี้ ยังมีเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการท้องเสียและเม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำระดับความรุนแรง 3, 4 สูงขึ้นเล็กน้อยจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับ bevacizumab เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด bolus ของ irinotecan/5-FU/FA เดี่ยวๆ สำหรับปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์อื่นๆ ของการใช้ร่วมกับ bevacizumab ให้อ่านจากข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ bevacizumab

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาที่พบในผู้ป่วยที่รักษาด้วย irinotecan ร่วมกับ capecitabine ที่

เพิ่มเติมจากการรักษาด้วย capecitabine เดี่ยวๆ หรือที่พบว่ามีความถี่ในการเกิดขึ้นสูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาร่วมกันเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา capecitabine เดี่ยว มีดังนี้

พบบ่อยมาก, ทุกระดับความรุนแรง: การเกิดลิ้มเลือด/เส้นโลหิตอุดตัน

พบบ่อย, ทุกระดับความรุนแรง: ปฏิกริยาภูมิไวเกิน ภาวะหัวใจขาดเลือด (cardiac ischemic/infarction)

พบบ่อย, ระดับความรุนแรงขั้น 3 และ 4: ภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ (febrile neutropenia)

สำหรับข้อมูลปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ที่สมบูรณ์ของการใช้ capecitabine ให้อ่านจากข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine

ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ระดับความรุนแรงขั้น 3 และ 4 ที่พบในผู้ป่วยที่รักษาด้วย irinotecan ร่วมกับ capecitabine และ bevacizumab ที่เพิ่มเติมจากการรักษาด้วย capecitabine เดี่ยว หรือที่พบว่ามีความถี่ในการเกิดขึ้นสูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาร่วมกันเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา capecitabine เดี่ยว มีดังนี้

พบบ่อย, ระดับความรุนแรงขั้น 3 และ 4: ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ การเกิดลิ้มเลือด/เส้นโลหิตอุดตัน ความดันโลหิตสูง และ ภาวะหัวใจขาดเลือด (cardiac ischemic/infarction)

สำหรับข้อมูลปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ที่สมบูรณ์ของการใช้ยา capecitabine และ bevacizumab ให้อ่านจากข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine และ bevacizumab

การศึกษาทางคลินิกของวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยวในขนาด 100-125 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทุกสัปดาห์

มีการประเมินวิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์ของ irinotecan ในการศึกษาทางคลินิก 3 การศึกษา ซึ่งมีผู้ป่วย 304 รายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่กลับมาเป็นซ้ำหรือลุกลามต่อ หลังจากได้รับการรักษาด้วยสูตรยาที่มี 5-FU 5 ราย (1.6%) ที่เสียชีวิตมีความเป็นไปได้ว่าสัมพันธ์กับยา ผู้ป่วย 5 รายนี้เคยเกิดกลุ่มอาการของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากยา (การกดไขกระดูก ภาวะพิษติดเชื้อเนื่องจากเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ (neutropenic sepsis) แต่ไม่มีไข้ ลำไส้เล็กอุดตัน การคั่งน้ำ ปากอักเสบ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และขาดน้ำ) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงของ irinotecan ที่ทราบกันทั่วไป และมีผู้ป่วยอีก 9 รายที่มีอาการใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำซึ่งตามนิยามว่ามีระดับความรุนแรง NCI ขั้น 4 และภาวะไข้มีระดับความรุนแรง NCI ขั้น 2 หรือมากกว่า ผู้ป่วยเหล่านี้ฟื้นตัวเมื่อได้รับการรักษาแบบประคับประคอง

ผู้ป่วย 81 ราย (26.6%) เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลสำหรับเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่พิจารณาว่าสัมพันธ์กับการให้ irinotecan เหตุผลหลักของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลซึ่งสัมพันธ์กับยาคือท้องเสียที่มีหรือไม่มีคลื่นไส้ และ/หรืออาเจียนร่วมด้วย เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil/leukocyte ต่ำที่มีหรือไม่มีอาการท้องเสีย และ/หรือไข้ และคลื่นไส้ และ/หรืออาเจียนร่วมด้วย

การปรับขนาดยา irinotecan ให้ปรับตามความทนต่อยาของผู้ป่วยในระหว่างวงจรการรักษาและสำหรับให้ในวงจรต่อๆ มา เหตุผลที่พบบ่อยที่สุดสำหรับการลดขนาดยา คือ อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง เม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ และเม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำ ผู้ป่วย 13 ราย (4.3%) หยุดการรักษาด้วย irinotecan เนื่องจากเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์

การศึกษาทางคลินิกของวิธีการบริหารยาแบบให้ครั้งเดียวในขนาด 300-350 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทุก 3 สัปดาห์

ในการศึกษาทางคลินิก 2 การศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 316 รายที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่เคยได้รับ 5-FU ซึ่งต่อมาโรคลุกลามมากขึ้น ได้รับ irinotecan แบบครั้งเดียวทุก 3 สัปดาห์ มี 3 ราย (1%) ที่เสียชีวิต ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าสัมพันธ์กับการรักษาด้วย irinotecan และเป็นผลจากการติดเชื้อเนื่องจากเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ ท้องเสียในระดับความรุนแรงชั้น 4 และ อ่อนเพลีย ตามลำดับ การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงไม่ว่าจะสัมพันธ์กับการใช้ irinotecan หรือไม่ก็ตาม เกิดอย่างน้อยหนึ่งครั้งใน 60% ของผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan และ 8% ของผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วย irinotecan เนื่องจากเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์

รายการเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์

รายการเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยา (NCI ระดับความรุนแรงชั้น 1-4) ซึ่งแพทย์ผู้วิจัยลงความเห็นว่ามีรายงานมากกว่า 10% ของผู้ป่วยจำนวน 304 รายที่เข้าร่วมในการศึกษา 3 การศึกษาโดยวิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์ แสดงไว้ตามระบบร่างกายในตารางที่ 7 โดยเรียงตามระดับความถี่จากมากไปหาน้อย

**ตารางที่ 7 เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI
 ในระดับความรุนแรงชั้น 1 ถึง 4 ที่พบใหม่มากกว่า 10% ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก**

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง คลื่นไส้ อาเจียน อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นตั้งแต่แรก ปวดท้องบิดเกร็ง/ปวด เบื่ออาหาร ปาก อักเสบ
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	เม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำ โลหิตจาง ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ
ความผิดปกติทั่วไป และบริเวณตำแหน่งที่ ให้ยา	อ่อนเพลีย ไข้
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและ โภชนาการ	น้ำหนักลด ขาดน้ำ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	ผมร่วน
ความผิดปกติของหลอดเลือด	ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด*

* รวมทั้งอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอ ภาวะหลอดเลือดแดงมีลิ่มเลือด เนื้อสมองตายจากขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง หลอดเลือดดำลึกอักเสบลิ่มเลือด ลิ่มเลือดอุดตันขา หัวใจหยุดเต้น กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความผิดปกติของหลอดเลือดส่วนปลาย การมีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอด ตายแบบปัจจุบันทันด่วน หลอดเลือดดำอักเสบลิ่มเลือด ภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด ความผิดปกติของหลอดเลือด

ตารางที่ 8 ตารางที่ 9 และตารางที่ 10 แสดงรายการเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ตามเกณฑ์ NCI ในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4 ที่มีรายงานในการศึกษาทางคลินิกของวิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์ และวิธีการบริหารแบบให้ครั้งเดียวทุก 3 สัปดาห์ (N=620)

**ตารางที่ 8 เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI
 ในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4 ที่พบใหม่มากกว่า 10% ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก**

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง คลื่นไส้ ปวดท้องบิดเกร็ง/ปวดท้อง
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	เม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำ เม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ ผิวหนัง	ผมร่วนมาก

**ตารางที่ 9 เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI
ในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4 ที่พบใน 1% ถึง 10% ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก**

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต	การติดเชื้อ
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	อาเจียน อากาท้องเสียที่เกิดขึ้นตั้งแต่แรก ท้องผูก เบื่ออาหาร เยื่อบุอักเสบ
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	โลหิตจาง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ
ความผิดปกติทั่วไป และบริเวณตำแหน่งที่ ให้ยา	อ่อนเพลีย ไข้ ปวด
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและ โภชนาการ	ขาดน้ำ ของเหลวในกระแสโลหิตต่ำ
ความผิดปกติของตับและน้ำดี	การมี bilirubin ในเลือด
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และอวัยวะระหว่างปอด	หายใจลำบาก
การตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการ	มีระดับครีเอตินินสูงขึ้น

**ตารางที่ 10 เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI
ในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4 ที่พบในน้อยกว่า 1% ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก**

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต	ภาวะพิษติดเชื้อ
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	ความผิดปกติของไส้ตรง เชื้อราในระบบ ทางเดินอาหาร (GI monilia)
ความผิดปกติทั่วไป และบริเวณตำแหน่งที่ ให้ยา	หนาวสั่น รู้สึกไม่สบายกาย
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและ โภชนาการ	น้ำหนักลด โปแตสเซียมในเลือดต่ำ แมกนีเซียมในเลือดต่ำ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	ผื่น อากาแสดงทางผิวหนัง
ความผิดปกติของระบบประสาท	ทำเดินผิดปกติ สับสน ปวดศีรษะ
ความผิดปกติของหัวใจ	ความดันโลหิตต่ำ เป็นลม หน้ามืด ความ ผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ	การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ
ความผิดปกติของเต้านมและระบบสืบพันธุ์	เจ็บเต้านม
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น ระดับ GGTP เพิ่มขึ้น

มีรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาดังต่อไปนี้ในการศึกษาทางคลินิกของ irinotecan แต่ไม่ตรงตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ข้างบนไม่ว่าจะเป็นมากกว่า 10% ของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI ในระดับความรุนแรงชั้น 1- 4 หรือตามเกณฑ์ NCI ในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4: เยื่อบุจมูกอักเสบ การหลั่งน้ำลายเพิ่มขึ้น รุ่มาตาหุด น้ำตาไหล เหงื่อออกมาก หน้าแดง หัวใจเต้นช้า มีนงง การร้ออกนอกหลอดเลือด กลุ่มอาการที่เกิดเพิ่มจากการทำลายเนื้ออก และแผลที่ลำไส้ใหญ่

รายงานการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาหลังยวางจำหน่ายสู่ท้องตลาด

ความผิดปกติของหัวใจ

พบเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหลังจากรักษาด้วย irinotecan ซึ่งส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจมาก่อนแล้ว มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ทราบโดยทั่วไปสำหรับโรคหัวใจ หรือเคยได้รับเคมีบำบัดที่เป็นพิษต่อเซลล์มาก่อน (ดูตารางที่ 7 ภาวะลิ้มเลือดหลุดหลุดหลุด)

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

มีรายงานไม่บ่อยนักของลำไส้เล็กอุดตัน ลำไส้ยึด (ileus) megacolon หรือมีเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ และมีรายงานน้อยรายมากของลำไส้ใหญ่อักเสบ รวมทั้งกระพุ้งของลำไส้ใหญ่ (caecum) อักเสบ ลำไส้ใหญ่อักเสบเป็นแผลและอักเสบเนื่องจากขาดเลือด ในบางกรณีมีผลแทรกซ้อนของลำไส้ใหญ่อักเสบพบแผล เลือดออก ileus หรือติดเชื้อ มีรายงานของ ileus ซึ่งไม่มีการอักเสบของลำไส้ใหญ่มาก่อน มีรายงานน้อยรายมากของลำไส้เล็กทะลุ

พบน้อยมากของตับอ่อนอักเสบที่แสดงอาการ หรือเอนไซม์ของตับอ่อนเพิ่มขึ้นแบบไม่แสดงอาการ

ปริมาณของเหลวในกระแสโลหิตต่ำ

พบภาวะไตทำงานบกพร่องหรือไตล้มเหลวเฉียบพลันน้อยรายมาก โดยทั่วไปพบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ และ/หรือมีปริมาตรเลือดลดลงจากความเป็นพิษรุนแรงในกระเพาะอาหารและลำไส้

ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ความดันโลหิตต่ำ ระบบหมุนเวียนโลหิตล้มเหลวพบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำที่สัมพันธ์กับอาการท้องเสีย และ/หรืออาเจียน หรือภาวะพิษติดเชื้อ

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต

มีรายงานการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และไวรัส

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

มีรายงานปฏิกิริยาภูมิไวเกินรวมทั้งปฏิกิริยาการแพ้ anaphylactic ชนิดรุนแรงหรือปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactoid (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ความผิดปกติของกระดูกกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

มีรายงานถึงผลกระทบบื้องต้นเช่น กล้ามเนื้อหดหรือเกร็ง และความรู้สึกผิดปกติ

ความผิดปกติของระบบประสาท

มีรายงานการพูดผิดปกติซึ่งโดยทั่วไปเกิดขึ้นเพียงชั่วคราวในผู้ป่วยที่ได้รับยา irinotecan ในบางรายผลอันไม่พึงประสงค์นี้เกิดจาก cholinergic syndrome ซึ่งสังเกตได้ในระหว่างหรือหลังจากหยุดยา irinotecan เข้าหลอดเลือดดำไม่นาน

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และอวัยวะระหว่างปอด

interstitial pulmonary disease ซึ่งมีลักษณะเหมือน pulmonary infiltration พบได้ไม่บ่อยในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan มีรายงานถึงผลกระทบบื้องต้นเช่น หายใจลำบาก (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา) มีรายงานอาการระคายเคืองด้วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

มีรายงานน้อยรายของระดับโซเดียมในเลือดต่ำที่ส่วนใหญ่สัมพันธ์กับอาการท้องเสียและอาเจียน มีรายงานน้อยมากของการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ transaminases ในซีรัม (ได้แก่ AST และ ALT) ในระยะที่ไม่มีการลุกลามแพร่กระจายโรคไปยังตับ

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

มีการให้ irinotecan ในการใช้ครั้งเดียวด้วยขนาดยาที่สูงถึงขนาด 750 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยเหล่านี้คล้ายกับที่รายงานในขนาดและวิธีการใช้ที่แนะนำ มีรายงานการให้ยาเกินขนาดจนถึงขนาดประมาณ 2 เท่าของขนาดการรักษาที่แนะนำซึ่งอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญมากที่สุดที่มีรายงานคือภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำอย่างรุนแรง และท้องเสียอย่างรุนแรง ควรจัดให้มีการรักษาประคับประคองสูงสุดเพื่อป้องกันภาวะขาดน้ำเนื่องจากท้องเสียและเพื่อรักษาการติดเชื้อแทรกซ้อนอื่น ๆ ยังไม่มียาต้านพิษที่เป็นที่รู้จักสำหรับการได้รับ irinotecan เกินขนาด

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Therapeutic Class

irinotecan hydrochloride เป็นยาต้านมะเร็งในกลุ่มยาที่ยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase I ซึ่งชื่อที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิกคือ CPT-11 irinotecan เป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของ camptothecin ซึ่งเป็นสารสกัด alkaloid จากพืชต่างๆ เช่น *Camptotheca acuminata* หรือถูกสังเคราะห์โดยทางเคมี

กลไกการออกฤทธิ์

irinotecan และ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของมัน จับกับสารประกอบเชิงซ้อน topoisomerase I-DNA และป้องกันการจับตัวกันอีกครั้งของสายเดี่ยวที่แตกออกนี้ การวิจัยในปัจจุบันพบว่าความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) ของ irinotecan เกิดจากการทำลายต่อ double-strand DNA ที่สร้างขึ้นในกระบวนการสังเคราะห์ DNA ขณะที่ replication enzymes มีอันตรกิริยากับ ternary complex ที่เกิดจากการรวมตัวของ topoisomerase I, DNA กับ irinotecan หรือ SN-38 อย่างใดอย่างหนึ่ง

irinotecan เป็นสารตั้งต้นที่ละลายน้ำของ SN-38 เมตาบอไลต์ที่ชอบจับกับไขมัน SN-38 เกิดจาก irinotecan โดย carboxylesterase-mediated cleavage ของ carbamate bond ระหว่าง camptothecin moiety กับ dipiperidino side chain SN-38 มีฤทธิ์แรงมากกว่า irinotecan ประมาณ 1000 เท่าในการยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase I ที่สกัดมาจาก tumor cell lines ของมนุษย์และสัตว์กักตุน การศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์ในหลอดทดลองพบว่าความแรงของ SN-38 เมื่อเทียบกับ irinotecan มีค่าแปรผันตั้งแต่ 2 ถึง 2000 เท่า อย่างไรก็ตามพื้นที่ใต้ความเข้มข้นในพลาสมาต่อเวลา (AUC) ของ SN-38 มีค่า 2% ถึง 8% ของ irinotecan และ 95% ของ SN-38 จับกับโปรตีนในพลาสมาเทียบกับประมาณ 50% ของ irinotecan จับกับโปรตีนในพลาสมา จึงยังไม่ทราบค่าที่แน่นอนที่ SN-38 มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ irinotecan ทั้ง irinotecan และ SN-38 อยู่ในรูป lactone ที่มีฤทธิ์และในรูป hydroxy acid anion ที่ไม่มีฤทธิ์ โดยมีความสมดุลที่ขึ้นกับค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH-dependent equilibrium) ระหว่างสองรูปนี้ โดยค่า pH ที่เป็นกรดส่งเสริมให้เกิดการสร้าง lactone ในขณะที่ค่า pH ที่เป็นด่างสนับสนุนให้เกิด hydroxy acid anion form

การศึกษาทางคลินิก

การรักษาโดยใช้ยาร่วมกันสำหรับการรักษาขั้นแรกของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

การให้ irinotecan ร่วมกับ cetuximab ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

EMR 62 202-013 เป็นการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายซึ่งไม่ได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจายมาก่อนเปรียบเทียบการให้ยา cetuximab ร่วมกับ irinotecan พร้อมกับให้ 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) โดยหยดเข้าหลอดเลือด (ผู้ป่วย 599 ราย) กับการรักษาทางเคมีอย่างเดี่ยว (ผู้ป่วย 599 ราย) สัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิด KRAS wild-type จากประชากรผู้ป่วยที่สามารถประเมิน KRAS ได้มีจำนวน 64%

ข้อมูลประสิทธิภาพจากการศึกษานี้สรุปดังตารางที่ 11 ข้างล่าง

ตารางที่ 11 ประสิทธิภาพจากการศึกษา EMR 62 202-013				
ประชากรโดยรวม			ประชากร KRAS wild-type	
Variable/statistic	Cetuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab plus 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-value	0.0038		0.0025	
PFS				
HR (95% CI)	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
p-value	0.0479		0.0167	

CI=confidence interval; FOLFIRI= ให้ irinotecan พร้อมกับ 5-FU/FA โดยหยดเข้าหลอดเลือด; ORR=objective response rate - อัตราการตอบสนองต่อยาอย่างเป็นรูปธรรม (ผู้ป่วยมีการตอบสนองครบถ้วนหรือตอบสนองบางส่วน); PFS=progression-free survival time – ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ไม่มีอาการลุกลามของโรค

การให้ Irinotecan ร่วมกับ Bevacizumab

การศึกษาทางคลินิกใน phase III แบบสุ่มปิดฉากทั้งสองด้านควบคุมด้วยสารที่มีฤทธิ์ ประเมินผล การให้ยา bevacizumab ร่วมกับ irinotecan/5-FU/FA ในการรักษาขั้นแรก (first line) ของมะเร็ง ลำไส้ใหญ่ (colon) หรือไส้ตรง (rectum) ระยะแพร่กระจาย (การศึกษา AVF2107g) การเพิ่ม bevacizumab เข้าไปในการให้ยารักษาพร้อมกันของ irinotecan/5-FU/FA มีผลเพิ่มการรอดชีวิตของ ผู้ป่วยโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบผลดีในทางคลินิกซึ่งประเมินโดยระยะเวลาการรอด ชีวิตโดยรวม (OS) ของผู้ป่วยในผู้ป่วยกลุ่มย่อยทุกกลุ่มซึ่งกำหนดหลักเกณฑ์ไว้ตั้งแต่ก่อนเริ่มวิจัย รวมทั้งกลุ่มที่กำหนดอายุ เพศ สมรรถภาพการทำกิจกรรม ตำแหน่งของเนื้องอกปฐมภูมิ จำนวนอวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจาย และช่วงเวลาของโรคที่มีการแพร่กระจาย ดูข้อมูลผลิตภัณฑ์ ฉบับเต็มของ bevacizumab ร่วมด้วย

ข้อมูลประสิทธิภาพจากการศึกษา AVF2107g สรุปดังตารางที่ 12 ข้างล่าง

ตารางที่ 12 ประสิทธิภาพจากการศึกษา AVF2107g

	AVF2107g	
	Arm 1 irinotecan/5-FU/FA + Placebo	Arm 2 irinotecan/5-FU/FA + bevacizumab ^a
จำนวนผู้ป่วย	411	402
ระยะการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) มัธยฐานเวลา (เดือน) 95% CI Hazard ratio ^b p-value	15.6 14.29 – 16.99 - -	20.3 18.46 – 24.18 0.660 0.00004
ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรคร (Progression-free survival) มัธยฐานเวลา (เดือน) Hazard ratio p-value	6.2 - -	10.6 0.54 <0.0001
อัตราการตอบสนองโดยรวม (Overall response rate) อัตรา (%) 95% CI p-value	34.8 30.2 – 39.6 -	44.8 39.9 – 49.8 0.0036
ระยะเวลาของการตอบสนอง (Duration of response) มัธยฐานเวลา (เดือน) 25–75 percentile (เดือน)	7.1 4.7 – 11.8	10.4 6.7 – 15.0

^a 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมทุก 2 สัปดาห์

^b เทียบกับกลุ่มควบคุม (control arm)

CI=confidence interval; 5-FU=5-fluorouracil; FA=folinic acid

การให้ Irinotecan ร่วมกับ Capecitabine

ผลการศึกษาทางคลินิกใน phase III แบบสุ่มและควบคุม (CAIRO) สนับสนุนการใช้ capecitabine ในขนาดยาเริ่มต้น 1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร นาน 2 สัปดาห์ และให้ซ้ำทุกๆ 3 สัปดาห์ โดยให้ร่วมกับ irinotecan สำหรับการรักษารุ่นแรกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงระยะแพร่กระจาย ผู้ป่วยจำนวน 820 รายได้รับการสุ่มที่จะได้รับการรักษาแบบให้ยาตามลำดับ (sequential treatment) (จำนวนผู้ป่วย 410 ราย) หรือแบบให้ยาร่วมกัน (combination treatment) (จำนวนผู้ป่วย 410 ราย) การรักษาแบบให้ยาตามลำดับประกอบด้วย การรักษาขั้นแรกด้วย capecitabine (1250 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 วัน) การรักษาขั้นที่ 2 ด้วย irinotecan (350 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในวันแรก) และการรักษาขั้นที่ 3 ด้วย capecitabine (1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 วัน) ร่วมกับ oxaliplatin (130 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในวันแรก) การรักษาแบบให้ยาร่วมกันประกอบด้วย การรักษาขั้นแรกด้วย capecitabine (1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 วัน) ร่วมกับ irinotecan (250 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในวันแรก) (XELIRI) และการรักษาขั้นที่ 2 ด้วย capecitabine (1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 วัน) ร่วมกับ oxaliplatin (130 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในวันแรก) การรักษาเหล่านี้ถูกบริหารซ้ำๆ 3 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรค (median progression-free survival) ของประชากรที่ได้รับการรักษา (intent-to-treat population) ในการรักษาขั้นแรกด้วย capecitabine อย่างเดียว คือ 5.8 เดือน (95%CI, 5.1-6.2 เดือน) และ 7.8 เดือน (95%CI, 7.0-8.3 เดือน) สำหรับ XELIRI (p=0.0002)

ข้อมูลจาก interim analysis ของการศึกษาทางคลินิกใน phase II แบบ multicenter สุ่มและควบคุม(AIO KRK 0604) สนับสนุนการใช้ capecitabine ในขนาดยาเริ่มต้น 800 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรนาน 2 สัปดาห์ และให้ซ้ำทุกๆ 3 สัปดาห์ โดยร่วมกับ irinotecan และ bevacizumab สำหรับการรักษารุ่นแรกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย ผู้ป่วยจำนวน 115 รายได้รับการสุ่มที่จะได้รับการรักษาด้วย capecitabine ร่วมกับ irinotecan (XELIRI) และ bevacizumab: capecitabine (800 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ตามด้วยหยุดยา 7 วัน) irinotecan (200 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 30 นาที ในวันแรก ให้ซ้ำทุกๆ 3 สัปดาห์) และ bevacizumab (7.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยการหยุดยาเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 30-90 นาที ในวันแรก ให้ซ้ำทุกๆ 3 สัปดาห์) ผู้ป่วยทั้งหมด 118 รายได้รับการสุ่มที่จะได้รับการรักษาด้วย capecitabine ร่วมกับ oxaliplatin และ bevacizumab: capecitabine (1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ตามด้วยหยุดยา 7 วัน) oxaliplatin (130 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ในวันแรก ให้ซ้ำทุกๆ 3 สัปดาห์) และ bevacizumab (7.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1

กิโกลกรัม โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 30-90 นาที ในวันแรก ให้ซ้ำทุก ๆ 3 สัปดาห์) การรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรค (progression-free survival) ที่ 6 เดือนหลังการรักษาในประชากรที่ได้รับการรักษา (intent-to-treat population) คือ 80% (XELIRI ร่วมกับ bevacizumab) กับ 74% (XELOX ร่วมกับ bevacizumab) อัตราการตอบสนองต่อยาโดยรวม (มีการตอบสนองครบถ้วนรวมทั้งตอบสนองบางส่วน) คือ 45% (XELOX ร่วมกับ bevacizumab) กับ 47% (XELIRI ร่วมกับ bevacizumab)

ในการรักษาแบบร่วมกันสำหรับการรักษาในขั้นที่ 2 ของมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

การให้ irinotecan ร่วมกับ cetuximab หลังจากที่ได้รับผลจากการรักษายาเคมีบำบัดที่มี irinotecan ร่วมด้วย

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการให้ cetuximab ร่วมกับ irinotecan ในการศึกษาทางคลินิก 2 การศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 356 รายที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่มี EGFR (EGFR-expressing metastatic colorectal cancer) ซึ่งได้รับผลจากการรักษาเมื่อไม่นานมานี้ด้วยยาเคมีบำบัดที่มี irinotecan ร่วมด้วย และมีสมรรถนะการทำกิจกรรมตาม Karnofsky ไม่ต่ำกว่า 60 (Karnofsky performance status) ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาแบบร่วมนี้ มีสมรรถนะการทำกิจกรรมตาม Karnofsky มากกว่าและเท่ากับ 80

EMR 62 202-007 เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้ยา cetuximab กับ irinotecan ร่วมกัน (ผู้ป่วย 218 ราย) กับการรักษาเดี่ยวด้วย cetuximab (ผู้ป่วย 111 ราย)

IMCL CP02-9923 เป็นการศึกษาแบบเปิดฉลากชนิดกลุ่มเดี่ยว (single arm open-label study) เพื่อประเมินผลของการให้ยา ร่วมกันในการรักษาผู้ป่วย 138 ราย

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพจากการศึกษาเหล่านี้ สรุปดังตารางที่ 13 ข้างล่าง

ตารางที่ 13 ผลประสิทธิภาพจากการศึกษา EMR 62 202-007 และ IMCL CP02-9923

การศึกษา	N	ORR		DCR		PFS (เดือน)		OS (เดือน)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI
Cetuximab + irinotecan									
EMR 62 202-	218	50	17.5,	121	48.6,	4.1	2.8,	8.6	7.6,

007		(22.9)	29.1	(55.5)	62.2		4.3		9.6
IMCL CP02-9923	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 = confidence interval

DCR = disease control rate – อัตราการควบคุมโรค (ผู้ป่วยมี complete response, partial response, หรือ stable disease เป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์)

ORR = objective response rate – อัตราการตอบสนองต่อยาอย่างเป็นรูปธรรม (ผู้ป่วยมี complete response or partial response)

OS = overall survival time – เวลาการรอดชีวิตโดยรวม

PFS = progression-free survival – ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรค

ประสิทธิภาพของการให้ cetuximab ร่วมกับ irinotecan สูงกว่าการรักษาด้วย cetuximab เพียงตัวเดียวเมื่อประเมินจาก objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) และ progression free survival (PFS) การศึกษาแบบสุ่มไม่พบความแตกต่างในด้านผลต่อ overall survival (hazard ratio 0.91, p = 0.48)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมและการกระจายตัว

หลังจากหยดเข้าทางหลอดเลือดดำในมนุษย์ ความเข้มข้นของ irinotecan ในพลาสมาลดลงแบบ multiexponential โดยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดสุดท้ายเฉลี่ยประมาณ 6 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดสุดท้ายของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์เฉลี่ยประมาณ 10 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของ lactone forms (มีฤทธิ์) ของ irinotecan และ SN-38 เหมือนกับของ irinotecan และ SN-38 ทั้งหมดเนื่องจาก lactone และ hydroxy acid forms อยู่ในภาวะสมดุล

ตลอดช่วงขนาดยา 50 ถึง 350 มิลลิกรัม/ตารางเมตร AUC ของ irinotecan เพิ่มขึ้นเป็นเส้นตรงกับขนาดที่ใช้ AUC ของ SN-38 เพิ่มขึ้นน้อยกว่าที่คิดตามอัตราส่วนกับขนาดที่ใช้ โดยทั่วไปได้ความเข้มข้นสูงสุดของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากสิ้นสุดการหยดยา irinotecan นาน 90 นาที

irinotecan จับแบบปานกลางกับโปรตีนในพลาสมา (จับ 30% ถึง 68%) SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์จับกับโปรตีนในพลาสมามนุษย์ได้มากกว่า (จับประมาณ 95%) โปรตีนในพลาสมาที่ irinotecan และ SN-38 จับเป็นส่วนใหญ่คือ albumin

เมตาบอลิซึมและการกำจัดยา

Irinotecan (CPT-11) ผ่านการเปลี่ยนแปลงอย่างมากโดยระบบเอนไซม์ต่างๆ ซึ่งรวมถึงกระบวนการ esterase เพื่อให้เกิดเป็น SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ และกระบวนการ glucuronidation ผ่านทาง UGT1A1 ซึ่งเป็นการเติมหมู่ glucuronide ให้ SN-38 เพื่อเกิดเป็น SN-38G ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ซึ่งมีหมู่ glucuronide นอกจากนี้ยา irinotecan (CPT-11) ยังผ่านการเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ oxidative ผ่านทางเอนไซม์ CYP3A4 ได้เป็นเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์หลายตัวซึ่งผ่านการ oxidation แล้ว โดยหนึ่งในเมตาบอไลต์เหล่านั้นอาจถูกไฮโดรไลซ์ด้วยเอนไซม์ carboxylesterase และปลดปล่อย SN-38 ออกมาได้ การออกฤทธิ์ของ UGT1A1 จะลดลงในคนที่มี genetic polymorphisms ซึ่งมีผลทำให้ลดการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ เช่น UGT1A1*28 polymorphism (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา) SN-38 glucuronide มีฤทธิ์ 1/50 ถึง 1/100 เท่าของ SN-38 ในการวิเคราะห์ความเป็นพิษต่อเซลล์โดยใช้ 2 cell lines ในหลอดทดลอง ยังไม่มีคำอธิบายอย่างครบถ้วนของการกำจัด irinotecan ในมนุษย์ การกำจัด irinotecan ทางปัสสาวะเท่ากับ 11% ถึง 20% ของ SN-38 น้อยกว่า 1% และ SN-38 glucuronide 3% การกำจัดสะสมทางน้ำดีและปัสสาวะของ irinotecan และเมตาบอไลต์ของมัน (SN-38 และ SN-38 glucuronide) ในช่วงเวลา 48 ชั่วโมงหลังจากให้ irinotecan ในผู้ป่วย 2 ราย อยู่ในช่วงประมาณ 25% (100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ถึง 50% (300 มิลลิกรัม/ตารางเมตร)

เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้สูงอายุ

มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan ที่ให้แบบรายสัปดาห์ ในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 183 ราย ซึ่งเป็น prospectively designed เพื่อศึกษาผลของอายุต่อความเป็นพิษของ irinotecan ผลจากการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างในเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan SN-38 และ SN-38 glucuronide ระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี กับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 162 รายซึ่งไม่เป็น prospectively designed เพื่อศึกษาผลของอายุ พบความแตกต่างน้อย (น้อยกว่า 18%) แต่มีนัยสำคัญทางสถิติของค่าตัวแปร (parameter) ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan ในขนาดการใช้ปกติระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี กับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี แม้ว่า AUC₀₋₂₄ ของขนาดการใช้ปกติสำหรับ SN-38 ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี เป็น 11% สูงกว่าในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เด็ก

(ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา – ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ – เด็ก) มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และเมตาบอลิท์หลักในผู้ป่วยเด็กในหลายการศึกษาทางคลินิกซึ่งดำเนินการในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ผลที่ได้และข้อสรุปโดยทั่วไปเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan มีความใกล้เคียงกันจากการศึกษาในอเมริกาและยุโรป ความแตกต่างใดๆระหว่างสองการศึกษานี้อาจเกิดจากความแตกต่างของขนาดของยาที่ใช้ศึกษา (20 ถึง 200 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และ 200 ถึง 720 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในการศึกษาในสหรัฐอเมริกาและยุโรปตามลำดับ) และความแปรปรวนอย่างมากระหว่างผู้ป่วยของค่าที่กำหนดไว้ว่าเป็นค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และ SN-38

การศึกษาในสหรัฐอเมริกา

ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และ SN-38 ถูกกำหนดจากการศึกษาระยะเริ่มต้นก่อนที่ 2 การศึกษา ที่ขนาดการรักษา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (หยุดเข้าหลอดเลือดดำ 60 นาที n=48) และ 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (หยุดเข้าหลอดเลือดดำ 90 นาที n=6) ค่าการกำจัด irinotecan (mean \pm S.D.) เป็น 17.3 ± 6.7 ลิตร/ชั่วโมง/ตารางเมตร สำหรับขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และ 16.2 ± 4.6 ลิตร/ชั่วโมง/ตารางเมตร สำหรับขนาดยา 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ซึ่งค่อนข้างมากกว่าในผู้ใหญ่ พบการสะสมของ irinotecan และ SN-38 เล็กน้อยในเด็กที่ขนาดและการใช้แบบรายวัน (daily dosing regimen) [daily x 5 ทุก 3 สัปดาห์หรือ (daily x 5) x 2 สัปดาห์ทุก 3 สัปดาห์] พบว่าค่า AUC ของ SN-38 ในขนาดการใช้ปกติมีค่าใกล้เคียงกันระหว่างผู้ใหญ่กับเด็กซึ่งขัดแย้งกันกับค่าการกำจัด irinotecan ที่เพิ่มขึ้นที่พบในผู้ป่วยเด็ก และอาจสะท้อนให้เห็นถึงความผันแปรอย่างมากระหว่างผู้ป่วย (ค่า %CV ของ SN-38 AUC เท่ากับ 84% ถึง 120%) ที่จริงแล้ว การได้รับ SN-38 ในผู้ป่วยเด็กมีค่าต่ำกว่าในผู้ใหญ่ประมาณ 30% เมื่อเปรียบเทียบกันโดยไม่ได้พิจารณาถึงความแปรปรวนของข้อมูล

การศึกษาในยุโรป

มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และเมตาบอลิท์หลักของมันในผู้ป่วยเด็กซึ่งเป็นระยะเริ่มต้นก่อนที่ 1 ในการศึกษา phase I ที่ขนาดการรักษา 200 ถึง 720 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (หยุดเข้าหลอดเลือดดำ 2 ชั่วโมง n=77) systemic exposure ของ irinotecan SN-38, APC และ NPC เป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ใช้ พบว่าค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และเมตาบอลิท์ของมันมีความผันแปรอย่างมากระหว่างผู้ป่วย คือค่าการกำจัด irinotecan จากพลาสมา (ค่าเฉลี่ย \pm S.D.) เท่ากับ 18 ± 8 ลิตร/ชั่วโมง/ตารางเมตร และปริมาตรของการกระจายที่สภาวะ

คงที่ (steady state) เท่ากับ 104 ± 84 ลิตร/ตารางเมตร ค่าการกำจัด irinotecan ในวัยรุ่นต่ำกว่าในเด็ก 26% และค่า exposure ของ SN-38 และ SN-38G ในขนาดยาปกติในวัยรุ่นสูงกว่าในเด็ก 52% และ 105% ตามลำดับ ค่าการกำจัด irinotecan สูงขึ้นและค่า exposure ของ SN-38, SN-38G และ APC ในขนาดยาปกติในประชากรเด็กต่ำกว่าในประชากรผู้ใหญ่

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ irinotecan ในเด็กและวัยรุ่น 83 รายที่มี relapsed หรือ refractory rhabdomyosarcoma, primitive neuroectodermal tumor (PNET) รวมทั้งเนื้องอก medulloblastoma หรือ neuroblastoma ซึ่งได้รับยา irinotecan ในขนาด 600 มิลลิกรัม/ตารางเมตร หยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมงครั้งเดียวทุก 3 สัปดาห์นั้น เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาใน phase II ค่าเฉลี่ยของการกำจัด irinotecan และ AUC สะท้อนให้เห็นถึงความผันแปรอย่างมากระหว่างและภายในผู้ป่วยแต่ละราย และเหมือนกับค่าที่กำหนดจากการศึกษา phase I ในยุโรปในเด็กที่ได้รับยาในขนาดเดียวกัน

เพศ

เพศไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan

เชื้อชาติ

ไม่มีการประเมินผลของเชื้อชาติต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan

การทำงานของตับบกพร่อง

(ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ) การกำจัด irinotecan ลดลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติในขณะที่ relative exposure ของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์เพิ่มขึ้น ขนาดของผลกระทบเหล่านี้เป็นสัดส่วนกับระดับความบกพร่องของตับซึ่งวัดจากการเพิ่มขึ้นของ total bilirubin ในซีรัมและความเข้มข้นของเอนไซม์ transaminase

การทำงานของไตบกพร่อง

ไม่มีการประเมินผลของภาวะการทำงานของไตบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการวิจัยทางคลินิก

พิษวิทยา

ความเป็นพิษแบบเฉียบพลันของ irinotecan ที่ให้ทางหลอดเลือดดำในสัตว์แสดงดังตารางที่ 14

ข้างล่าง พบความเป็นพิษถึงตายหลังจากให้ irinotecan ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวในขนาดประมาณ 111 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในหนู mice และ 73 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในหนู rat (ประมาณ 2.6 และ 3.4 เท่าของขนาดที่แนะนำในมนุษย์ในขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ตามลำดับ) ก่อนการตายจะมีอาการตัวเขียวคล้ำ (cyanosis) สัน หายใจลำบาก และชัก การศึกษา subacute toxicity พบว่า irinotecan มีผลต่อเนื้อเยื่อที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว (ไขกระดูก เซล epithelium ในลำไส้ thymus ม้าม ต่อมน้ำเหลือง และลูกอัณฑะ)

ตารางที่ 14 ความเป็นพิษเฉียบพลันของ irinotecan (IV) ในสัตว์

สายพันธุ์	LD ₅₀ (มิลลิกรัม/กิโลกรัม)
หนู mouse	132-134
หนู rat	84-85
สุนัข	40-80

การก่อกะเร็ง / การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์

ไม่มีการศึกษาแบบระยะยาวในการก่อกะเร็งของ irinotecan อย่างไรก็ตามเมื่อให้ irinotecan ทางหลอดเลือดดำในหนู (rats) ขนาดครั้งละ 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 13 สัปดาห์ (ในการศึกษาอื่นหลายการศึกษา ขนาดยา 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัมให้ค่าความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) และ AUC ของ irinotecan ประมาณ 7.0 เท่า และ 1.3 เท่าตามลำดับของค่าที่ได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) และปล่อยไว้จนอาการดีขึ้นเป็นเวลา 91 สัปดาห์ ภายใต้สภาวะเหล่านี้ มีแนวโน้มอย่างมีนัยสำคัญที่จะมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับขนาดยาในการมีอุบัติการณ์ของ combined uterine horn endometrial stromal polyps และ endometrial stromal sarcomas

ถึงแม้ว่าทั้ง irinotecan และ SN-38 ไม่เป็นสารที่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ใน Ames assay ในหลอดทดลอง อย่างไรก็ตามในการศึกษาในหลอดทดลองโดยทำให้โครโมโซมเซลล์หนู chinese hamster เกิดความผิดปกติ irinotecan ทำให้อุบัติการณ์ของความผิดปกติของโครโมโซมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในลักษณะที่ขึ้นกับความเข้มข้น นอกจากนี้ในการศึกษาในสิ่งมีชีวิตใน micronucleus ของหนู mouse การฉีด irinotecan ครั้งเดียวเข้าไปในเยื่อช่องท้องหนูในขนาดการใช้ระหว่าง 2.5 ถึง 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้ micronucleated polychromatic erythrocytes เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและสัมพันธ์กับขนาดยา และทำให้อัตราส่วนของ reticulocyte/erythrocyte ในเซลล์ไขกระดูกลดลง

การสืบพันธุ์

ไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญต่อการเจริญพันธุ์และสมรรถนะของการสืบพันธุ์ โดยทั่วไป หลังจากให้ irinotecan แก่หนู (rats) ทางหลอดเลือดดำในขนาดถึง 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อย่างไรก็ตามพบการฝ่อของอวัยวะสืบพันธุ์ตัวผู้หลังจากให้ irinotecan วันละหลายครั้งทั้งในสัตว์ กัดแทะ (rodent) ที่ขนาด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ซึ่งในการศึกษาอื่นหลายการศึกษา ให้ค่า C_{max} and AUC ของ irinotecan ประมาณ 5 และ 1 เท่าตามลำดับของค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) และสุนัขที่ขนาด 0.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ซึ่งในการศึกษาอื่นหลาย การศึกษา ให้ค่า C_{max} and AUC ของ irinotecan ประมาณครึ่งหนึ่งและ 1/15 ตามลำดับของค่าใน ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร)

พบกัมมันตรังสี ^{14}C -irinotecan ผ่านรกของหนู (rats) หลังจากให้โดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำใน ขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ซึ่งในการศึกษาอื่นหลายการศึกษา ให้ค่า C_{max} and AUC ของ irinotecan ประมาณ 3 และ 0.5 เท่าตามลำดับของค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 125 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร) irinotecan ทำให้ตัวอ่อนของหนู (rat) วิรูป (teratogenesis) ที่ขนาดมากกว่า 1.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ซึ่งในการศึกษาอื่นหลายการศึกษา ให้ค่า C_{max} and AUC ของ irinotecan ประมาณ 2/3 และ 1/40 ตามลำดับของค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) และในกระต่ายที่ขนาด 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ประมาณครึ่งหนึ่งของขนาดที่แนะนำต่อสัปดาห์ เป็นมิลลิกรัม/ตารางเมตรในมนุษย์) ผลที่ก่อให้เกิดความพิการได้แก่ ความผิดปกติต่างๆ ของ ลักษณะภายนอก อวัยวะภายใน และความผิดปกติของโครงสร้างกระดูกหรือโครงร่าง เมื่อให้ irinotecan ในขนาด 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แก่แม่หนูในช่วงหลังมีการสร้างอวัยวะจนถึงหย่านม พบว่าทำให้ความสามารถในการเรียนรู้ลดลงและน้ำหนักตัวลูกเพศเมียลดลง

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการส่วนประกอบอื่นๆ

D-sorbitol, lactic acid, sodium hydroxide, water for injection

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่ควรใส่ยาอื่นๆ ผสมในน้ำยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือด

6.3 อายุยาของยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส และเก็บให้พ้นแสง

สารละลายยาที่เจือจางแล้ว

สารละลายมีความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีได้ถึง 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องและในแสง fluorescent สารละลายยาที่เจือจางด้วย 5% dextrose สำหรับฉีดและเก็บในอุณหภูมิตู้เย็นในช่องปกติและป้องกันจากแสง มีความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ไม่แนะนำให้แช่เย็นสารละลายผสมที่ใช้ 0.9% sodium chloride สำหรับฉีดในตู้เย็น เนื่องจากพบอนุภาคที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่าซึ่งเป็นเหตุการณ์ที่พบน้อยเป็นครั้งคราว เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่เกิดการปนเปื้อนเชื้อโรคระหว่างการเจือจางยา แนะนำให้ใช้สารละลายผสมภายใน 24 ชั่วโมงกรณีเก็บในตู้เย็น การแช่แข็งขวดยา irinotecan หรือสารละลายผสมของ irinotecan อาจทำให้ยาตกตะกอนและควรหลีกเลี่ยง

6.5 คำแนะนำในการกำจัดและการจับต้องยาอื่น ๆ

การเตรียมยา

ก่อนการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ต้องเจือจาง irinotecan ด้วย 5% dextrose สำหรับฉีด (แนะนำให้ใช้) หรือ 0.9% sodium chloride สำหรับฉีด ให้ได้ความเข้มข้นสุดท้ายในช่วง 0.12 ถึง 2.8 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

การจับต้องยา

เช่นเดียวกับยารักษาโรคมะเร็งอื่นๆ ที่มีความเป็นพิษ ควรใช้ความระมัดระวังในการจับต้องและการเตรียมสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำที่เตรียมจาก irinotecan แนะนำให้ใช้ถุงมือ ถ้า irinotecan สัมผัสกับผิวหนัง ให้ล้างผิวหนังทันทีด้วยสบู่และน้ำอย่างเต็มที่จนทั่ว ถ้า irinotecan สัมผัสกับเยื่อบุให้ล้างออกด้วยน้ำอย่างเต็มที่ทันที

เมื่อใดก็ตามที่สามารถมองเห็นสารละลายยาในภาชนะที่บรรจุ ควรตรวจสอบว่ามีอนุภาคปนเปื้อนและการเปลี่ยนสีในผลิตภัณฑ์ยาสำหรับฉีดเข้าเส้นด้วยตาเปล่า ตรวจสอบอนุภาคปนเปื้อนในยาที่บรรจุอยู่ในขวด และตรวจสอบซ้ำ (repeat) เมื่อผลิตภัณฑ์ยาถูกดูดจากขวดไปยังเข็มฉีดยา

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

LPD Title: Irinotecan hydrochloride

LPD rev no.: 9.0

LPD Date: September 24, 2021

Country: Thailand

Reference: CDS ver: 16.0; date: June 28, 2021

8. เลขทะเบียนตำรับยา

CAMPTO™ (Concentrate for Infusion)

เลขทะเบียนที่ 1C 61/52 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาเป็นครั้งแรก

8 ธันวาคม 2547

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

24 กันยายน 2564

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

LPD Revision No.: 9.0

LPD Date: September 24, 2021

Country: Thailand



CAMPTO™

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAMPTO™ (Concentrate for Infusion)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active ingredient: irinotecan hydrochloride.

Each milliliter (mL) of sterile solution contains 20 mg of irinotecan hydrochloride (on the basis of the trihydrate salt).

3. PHARMACEUTICAL FORM

Irinotecan sterile solution is a pale yellow, clear, aqueous solution requiring dilution for intravenous administration.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Irinotecan is indicated for single-agent or combination treatment of patients with:

- Metastatic carcinoma of the colon or rectum that has recurred or progressed following 5-fluorouracil (5-FU)-based therapy;
- Previously untreated metastatic carcinoma of the colon or rectum;
- Non-small-cell lung cancer;
- Small-cell lung cancer;
- Cervical cancer;
- Ovarian cancer;
- Inoperable or recurrent gastric cancer;
- Esophageal cancer.

Irinotecan in combination with cetuximab is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, KRAS wild-type metastatic colorectal cancer, who had not received prior treatment for metastatic disease or after failure of

irinotecan-including cytotoxic therapy (see Section 5.1 Pharmacodynamic properties).

Irinotecan in combination with 5-FU, folinic acid (FA) and bevacizumab is indicated for first-line treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum (see Section 5.1 Pharmacodynamic properties).

Irinotecan in combination with capecitabine with or without bevacizumab is indicated for first-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma (see Section 5.1 Pharmacodynamic properties).

Irinotecan is indicated for single-agent treatment of patients with Glioma.

4.2 Posology and method of administration

All doses of irinotecan should be administered as an intravenous infusion over 30 to 90 minutes.

Single-agent dosage schedules

Single-agent dosage schedules have been extensively studied for metastatic colorectal cancer. These regimens may be used in the treatment of patients with other indicated cancers (see Section 4.1 Therapeutic indications).

Starting dose

Weekly dosage schedule

The recommended single-agent starting dose of irinotecan is 125 mg/m². A lower starting dose may be considered (e.g., 100 mg/m²) for patients with any of the following conditions: prior extensive radiotherapy, performance status of 2, increased bilirubin levels, or gastric cancer. Treatment should be given in repeated 6-week cycles, comprising weekly treatment for 4 weeks, followed by a 2-week rest.

Once-every-2-week dosage schedule

The usual recommended starting dose of irinotecan is 250 mg/m² every 2 weeks by intravenous infusion. A lower starting dose may be considered (e.g., 200 mg/m²) for patients with any of the following conditions: age 65 years and older, prior extensive radiotherapy, performance status of 2, increased bilirubin levels, or gastric cancer.

Once-every-3-week dosage schedule

The usual recommended starting dose of irinotecan for the once-every-3-week dosage schedule is 350 mg/m². A lower starting dose may be considered (e.g., 300 mg/m²) for patients with any of the following conditions: age 65 years and older, prior extensive radiotherapy, performance status of 2, increased bilirubin levels, or gastric cancer.

Special populations

Patients with impaired hepatic function

In patients with hepatic dysfunction, the following starting doses are recommended:

Table 1. Starting doses in patients with hepatic dysfunction:

Single-agent weekly regimen

Serum total bilirubin concentration	Serum ALT/AST concentration	Starting dose, mg/m²
1.5-3.0 x IULN	≤5.0 x IULN	60
3.1-5.0 x IULN	≤5.0 x IULN	50
<1.5 x IULN	5.1-20.0 x IULN	60
1.5-5.0 x IULN	5.1-20.0 x IULN	40

Table 2. Starting doses in patients with hepatic dysfunction:

Single-agent once-every-3-week regimen

Serum total bilirubin concentration	Starting dose, mg/m²
1.5-3.0 x IULN	200
>3.0 x IULN	Not recommended ^a

^a The safety and pharmacokinetics of irinotecan given once-every-3-weeks have not been defined in patients with bilirubin >3.0 x institutional upper limit of normal (IULN) and this schedule cannot be recommended in these patients.

Patients with impaired renal function

Studies in this population have not been conducted (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties, *Pharmacokinetics in special populations*). Therefore, caution should be undertaken in patients with impaired renal function. Irinotecan is not recommended for use in patients on dialysis.

Combination-agent dosage schedules

Starting dose

Irinotecan in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin

Irinotecan in combination with 5-FU and leucovorin is recommended for use in patients with metastatic colorectal cancer. For all regimens, the dose of leucovorin should be administered immediately after irinotecan, with the administration of 5-FU to occur immediately after receipt of leucovorin. The currently recommended regimens are shown below:

Regimen 1 (6-week cycle with bolus 5-FU/LV): The recommended starting dose is 125 mg/m² of irinotecan, 500 mg/m² bolus 5-FU, and 20 mg/m² bolus leucovorin.

Regimen 2 (6-week cycle with infusional 5-FU/LV): The recommended starting dose is 180 mg/m² of irinotecan, 400 mg/m² bolus 5-FU, 600 mg/m² 5-FU infusion, and 200 mg/m² leucovorin.

Combination-agent Dosage Regimens

Regimen 1 6-wk cycle with bolus 5-FU/LV (next cycle begins on day 43)	Irinotecan	125 mg/m ² IV over 90 min, d1,8,15,22
	LV	20 mg/m ² IV bolus, d1,8,15,22
	5-FU	500 mg/m ² IV bolus, d1,8,15,22
		Starting Dose (mg/m²)
	Irinotecan	125
	LV	20
	5-FU	500
Regimen 2 6-wk cycle with infusional 5-FU/LV (next cycle begins on day 43)	Irinotecan	180 mg/m ² IV over 90 min, d1,15,29
	LV	200 mg/m ² IV over 2 hr, d1,2,15,16,29,30
	5-FU bolus	400 mg/m ² IV bolus, d1,2,15,16,29,30
	5-FU infusion	600 mg/m ² IV continuous infusion over 22 hr, d1,2,15,16,29,30
		Starting Dose (mg/m²)
	Irinotecan	180
	LV	200
	5-FU bolus	400
	5-FU infusion	600

Lower starting doses may be considered for irinotecan (e.g., 100 mg/m²) and 5-FU (e.g., 400 mg/m²) for patients with any of the following conditions: age 65 years and older, prior extensive radiotherapy, performance status of 2, increased bilirubin levels, or gastric cancer. Treatment should be given in repeated 6-week cycles, comprising weekly treatment for 4 weeks, followed by a 2-week rest.

Irinotecan in combination with cisplatin

Irinotecan has been studied in combination with cisplatin for non-small cell and small cell lung cancer, cervical cancer, gastric cancer, and esophageal cancer. This regimen may be used in the treatment of patients with other indicated cancers, except for colorectal cancer (see Section 4.1 Therapeutic indications).

The recommended starting dose is 65 mg/m² of irinotecan and 30 mg/m² of cisplatin. A lower starting dose of irinotecan (e.g., 50 mg/m²) may be considered for patients with any of the following conditions: age 65 years and older, prior extensive radiotherapy, performance status of 2, increased bilirubin levels, or gastric cancer. Treatment should be given in repeated 6-week cycles, comprising weekly treatment for 4 weeks, followed by a 2-week rest.

Irinotecan in combination with cetuximab

For the posology and method of administration of concomitant cetuximab, refer to the full prescribing information for cetuximab. Normally, the same dose of irinotecan is used as administered in the last cycles of the prior irinotecan-containing regimen. Irinotecan must not be administered earlier than 1 hour after the end of the cetuximab infusion.

Irinotecan in combination with bevacizumab

For the posology and method of administration of bevacizumab, refer to the full prescribing information for bevacizumab. Bevacizumab is recommended in combination with irinotecan (125 mg/m²)/bolus 5-FU (500 mg/m²)/folinic acid (20 mg/m²) given once weekly for 4 weeks every 6 weeks.

Irinotecan in combination with capecitabine

For the posology and method of administration of capecitabine, see Section 5.1 and refer to the full prescribing information for capecitabine. Capecitabine is recommended in combination with irinotecan at a starting dose of 1000 mg/m² for 2 weeks every 3 weeks.

Duration of treatment

For both single-agent and combination-agent regimens, treatment with additional cycles of irinotecan may be continued indefinitely in patients who attain a tumor response or in patients whose cancer remains stable. Patients should be carefully monitored for toxicity and should be removed from therapy if unacceptable toxicity occurs that is not responsive to dose modification and routine supportive care.

Dose modification recommendations

The recommended dose modifications during a cycle of therapy and at the start of each subsequent cycle of therapy for single-agent dosage schedules are described in Table 3. These recommendations are based on toxicities commonly observed with the administration of irinotecan. For modifications at the start of a subsequent cycle of therapy, the dose of irinotecan should be decreased relative to the initial dose of the previous cycle.

The recommended dose modifications during a cycle of therapy and at the start of each subsequent cycle of therapy for irinotecan, 5-FU, and leucovorin are described in Table 4.

The recommended dose modifications for irinotecan and cisplatin for the start of each cycle of therapy are described in Table 5, while recommended dose modifications during a cycle of therapy are described in Table 6.

Recommendations for dose modifications of cetuximab when administered in combination with irinotecan must be followed according to the full prescribing information for cetuximab.

Refer to the full prescribing information for bevacizumab for dose modifications of bevacizumab when administered in combination with irinotecan/5-FU/FA.

In combination with capecitabine for patients 65 years of age or more, a reduction of the starting dose of capecitabine to 800 mg/m² twice daily is recommended according to the full prescribing information for capecitabine. Refer also to the recommendations for dose modifications in combination regimen given in the full prescribing information for capecitabine.

All dose modifications should be based on the worst preceding toxicity. A new cycle of

therapy should not begin until the toxicity has recovered to Grade 2 or less. Treatment may be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicity. If the patient has not recovered, consideration should be given to discontinuing irinotecan.

Table 3. RECOMMENDED DOSE MODIFICATIONS FOR SINGLE-AGENT SCHEDULES^a

A new cycle of therapy should not begin until the granulocyte count has recovered to $\geq 1500/\text{mm}^3$, and the platelet count has recovered to $\geq 100,000/\text{mm}^3$, and treatment-related diarrhea is fully resolved. Treatment should be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicities. If the patient has not recovered after a 2-week delay, consideration should be given to discontinuing irinotecan.

Toxicity NCI Grade ^b (value)	During a Cycle of Therapy	At the Start of the Next Cycle of Therapy (After Adequate Recovery), Compared with the Starting Dose in the Previous Cycle ^a	
	Weekly	Weekly	Once every 2 or 3 week
No toxicity	Maintain dose level	↑ 25 mg/m ² up to a maximum dose of 150 mg/m ²	Maintain dose level
Neutropenia 1 (1500 to 1999/mm ³) 2 (1000 to 1499/mm ³) 3 (500 to 999/mm ³) 4 (<500/mm ³)	Maintain dose level ↓ 25 mg/m ² Omit dose, then ↓ 25 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2 Omit dose, then ↓ 50 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 25 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²
Neutropenic fever (Grade 4 neutropenia & ≥Grade 2 fever)	Omit dose, then ↓ 50 mg/m ² when resolved	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Other hematologic toxicities	Dose modifications for leukopenia, thrombocytopenia, and anemia during a cycle of therapy and at the start of subsequent cycles of therapy are also based on NCI toxicity criteria and are the same as recommended		

	for neutropenia above.		
Diarrhea			
1 (2-3 stools/day >pretx ^c)	Maintain dose level	Maintain dose level	Maintain dose level
2 (4-6 stools/day >pretx ^c)	↓ 25 mg/m ²	Maintain dose level	Maintain dose level
3 (7-9 stools/day >pretx ^c)	Omit dose, then ↓ 25 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (≥10 stools/day >pretx ^c)	Omit dose, then ↓ 50 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Other non-hematologic toxicities^d			
1	Maintain dose level	Maintain dose level	Maintain dose level
2	↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
3	Omit dose, then ↓ 25 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4	Omit dose, then ↓ 50 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²

^a All dose modifications should be based on the worst preceding toxicity.

^b National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

^c Pre-treatment.

^d Excludes alopecia, anorexia, asthenia.

Table 4. RECOMMENDED DOSE MODIFICATIONS FOR IRINOTECAN/5-FLUOROURACIL/LEUCOVORIN COMBINATION SCHEDULES^a

Patients should return to pre-treatment bowel function without requiring antidiarrhea medications for at least 24 hours before the next chemotherapy administration. A new cycle of therapy should not begin until the granulocyte count has recovered to $\geq 1500/\text{mm}^3$, and the platelet count has recovered to $\geq 100,000/\text{mm}^3$, and treatment-related diarrhea is fully resolved. Treatment should be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicities. If the patient has not recovered after a 2-week delay, consideration should be given to discontinuing irinotecan.

Toxicity	During a Cycle of Therapy	At the Start of Subsequent
----------	---------------------------	----------------------------

NCI Grade ^b (Value)		Cycles of Therapy
No toxicity	Maintain dose level	Maintain dose level
Neutropenia		
1 (1500 to 1999/mm ³)	Maintain dose level ^c	Maintain dose level ^c
2 (1000 to 1499/mm ³)	↓ 1 dose level ^d	Maintain dose level
3 (500 to 999/mm ³)	Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to ≤Grade 2	↓ 1 dose level ^d
4 (<500/mm ³)	Omit dose, then ↓ 2 dose levels when resolved to ≤Grade 2 ^d	↓ 2 dose levels
Neutropenic fever (grade 4 neutropenia & ≥Grade 2 fever)	Omit dose, then ↓ 2 dose levels when resolved	↓ 2 dose levels
Other hematologic toxicities	Dose modifications for leukopenia or thrombocytopenia during a cycle of therapy and at the start of subsequent cycles of therapy are also based on NCI toxicity criteria and are the same as recommended for neutropenia above.	
Diarrhea		
1 (2-3 stools/day >pretx ^e)	Delay dose until resolved to baseline (bsl), then give same dose	Maintain dose level
2 (4-6 stools/day >pretx)	Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to bsl	Maintain dose level
3 (7-9 stools/day >pretx)	Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to bsl	↓ 1 dose level
4 (≥10 stools/day >pretx)	Omit dose, then ↓ 2 dose levels when resolved to bsl	↓ 2 dose levels
Other non-hematologic toxicities ^f		
1	Maintain dose level	Maintain dose level
2	Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to ≤Grade 1	Maintain dose level
3	Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to ≤Grade 2	↓ 1 dose level
4	Omit dose, then ↓ 2 dose levels when resolved to ≤Grade 2	↓ 2 dose levels

	For mucositis/stomatitis decrease only 5-FU, not irinotecan ^g	For mucositis/stomatitis decrease only 5-FU, not irinotecan ^g
--	---	--

- ^a Dose modification refers to irinotecan and 5-FU; LV dose remains fixed at 20 mg/m² (not adjusted).
^b National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.
^c Refers to initial dose used in previous cycle.
^d Irinotecan: dose level reductions = 25 mg/m² decrements; 5-Fluorouracil: dose level reductions = 100 mg/m² decrements.
^e Pre-treatment.
^f Excludes alopecia, anorexia, asthenia.
^g For mucositis/stomatitis decrease only 5-FU, not irinotecan.

Table 5. DOSE MODIFICATIONS AT THE START OF A NEW CYCLE OF THE CISPLATIN AND IRINOTECAN (mg/m²) COMBINATION SCHEDULE
Based on the worst toxicity observed in the prior cycle

A new cycle of therapy should not begin until the granulocyte count has recovered to $\geq 1500/\text{mm}^3$, and the platelet count has recovered to $\geq 100,000/\text{mm}^3$, and treatment-related diarrhea is fully resolved. Treatment should be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicities. If the patient has not recovered after a 2-week delay, consideration should be given to discontinuing irinotecan.

Toxicity NCI Grade ^a	Cisplatin ^b	Irinotecan ^c
HEMATOLOGIC		
Grade 0, 1, 2, or 3	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 4	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
Febrile neutropenia ^d , sepsis, thrombocytopenia requiring transfusion	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
NON-HEMATOLOGIC		
Diarrhea		
Grade 0, 1 or 2	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	Maintain dose level	↓ 1 dose level
Vomiting		
Grade 0, 1 or 2	Maintain dose level	Maintain dose level

Grade 3	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 4	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
Serum Creatinine		
<1.5 mg/dL	Maintain dose level	Maintain dose level
1.5-2.0 mg/dL	↓ 2 dose levels	Maintain dose level
>2.0 mg/dL	Omit dose	Maintain dose level
Ototoxicity		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	Discontinue cisplatin	Maintain dose level
Neurotoxicity		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	Discontinue cisplatin	Maintain dose level
OTHER NON-HEMATOLOGIC TOXICITIES		
Grade 0, 1 or 2	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

^b Cisplatin: dose level reductions = 7.5 mg/m² decrements.

^c Irinotecan: dose level reductions = 10 mg/m² decrements.

^d Febrile neutropenia is defined as in CTC version 2: temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ concomitant with an ANC < 1.0 x 10⁹/L.

**Table 6. DOSE MODIFICATIONS DURING A CYCLE OF THE
 CISPLATIN AND IRINOTECAN (mg/m²) COMBINATION SCHEDULE
 Based on worst toxicity observed since the start of the cycle**

Toxicity NCI Grade ^a	Cisplatin ^b	Irinotecan ^c
HEMATOLOGIC		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
Grade 3	↓ 2 dose levels	↓ 2 dose levels
Grade 4	Omit dose	Omit dose

Febrile neutropenia ^d , sepsis, thrombocytopenia requiring transfusion	Omit dose	Omit dose
NON-HEMATOLOGIC		
Diarrhea		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	Maintain dose level	↓ 1 dose level
Grade 3	Maintain dose level	Omit dose
Grade 4	Omit dose	Omit dose
Vomiting		
Grade 0, 1 or 2	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 3	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 4	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
Serum Creatinine		
<1.5 mg/dL	Maintain dose level	Maintain dose level
1.5-2.0 mg/dL	↓ 2 dose levels	Maintain dose level
>2.0 mg/dL	Omit dose	Maintain dose level
Ototoxicity		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	Discontinue cisplatin	Maintain dose level
Neurotoxicity		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	Discontinue cisplatin	Maintain dose level
OTHER NON-HEMATOLOGIC TOXICITIES		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2, 3 or 4	Omit dose	Omit dose

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

^b Cisplatin: dose level reductions = 7.5 mg/m² decrements.

^c Irinotecan: dose level reductions = 10 mg/m² decrements.

^d Febrile neutropenia is defined as in CTC version 2: temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ concomitant with an ANC $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$.

4.3 Contraindications

Irinotecan is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to the drug or its excipients (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use, *Hypersensitivity reactions*).

4.4 Special warnings and precautions for use

Administration

Irinotecan should be administered only under the supervision of a physician who is experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents. Appropriate management of complications is possible only when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

Irinotecan will only be prescribed in the following cases after the expected benefits have been weighted against the possible therapeutic risks:

- in patients presenting a risk factor, particularly those with a WHO performance status = 2;
- in the few rare instances where patients are deemed unlikely to observe recommendations regarding management of adverse events (need for immediate and prolonged anti-diarrheal treatment combined with high fluid intake at onset of delayed diarrhea). Strict hospital supervision is recommended for such patients.

Cholinergic symptoms

Patients may have cholinergic symptoms of rhinitis, increased salivation, miosis, lacrimation, diaphoresis, flushing (vasodilation), bradycardia, and intestinal hyperperistalsis that can cause abdominal cramping and early diarrhea (i.e., diarrhea generally occurring during or within 8 hours of administration of irinotecan). These symptoms may be observed during or shortly after infusion of irinotecan, are thought to be related to the anticholinesterase activity of the irinotecan parent compound, and are expected to occur more frequently with higher irinotecan doses. Therapeutic or prophylactic administration of 0.25 to 1 mg of intravenous or subcutaneous atropine should be considered (unless clinically contraindicated) in patients experiencing cholinergic symptoms.

Extravasation

While irinotecan is not a known vesicant, care should be taken to avoid extravasation, and the infusion site should be monitored for signs of inflammation. Should extravasation occur, flushing the site, and application of ice is recommended.

Hepatic

In clinical studies, National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria Grade 3 or 4 liver enzyme abnormalities have been observed in fewer than 10% of patients. These events typically occur in patients with known hepatic metastases and are not clearly related to irinotecan.

Hematology

Irinotecan commonly causes neutropenia, leukopenia, and anemia, any of which may be severe and therefore should not be used in patients with severe bone marrow failure. Serious thrombocytopenia is uncommon. In clinical studies, the frequency of NCI Grade 3 and 4 neutropenia has been significantly higher in patients who received previous pelvic/abdominal irradiation than in those who had not received such irradiation. Patients with baseline serum total bilirubin levels of 1.0 mg/dL or more also have had a significantly greater likelihood of experiencing first-cycle Grade 3 or 4 neutropenia than those with bilirubin levels that were less than 1.0 mg/dL. There were no significant differences in the frequency of Grade 3 and 4 neutropenia by age or gender (see Section 4.2 Posology and method of administration, Single-agent and combination-agent dosage schedules).

Neutropenic fever (concurrent NCI Grade 4 neutropenia and \geq Grade 2 fever) occurred in fewer than 10% of patients in clinical studies; however, deaths due to sepsis following severe neutropenia have been reported in patients treated with irinotecan. Neutropenic complications should be managed promptly with antibiotic support. Therapy with irinotecan should be temporarily discontinued if neutropenic fever occurs or if the absolute neutrophil count drops below $1000/\text{mm}^3$. The dose of irinotecan should be reduced if clinically significant neutropenia occurs (see Section 4.2 Posology and method of administration, *Dose modification recommendations* section).

Patients with reduced UGT1A1 activity

The metabolic conversion of irinotecan to the active metabolite SN-38 is mediated by carboxylesterase enzymes and primarily occurs in the liver. SN-38 subsequently undergoes conjugation to form the inactive glucuronide metabolite SN-38G. This

glucuronidation reaction is mediated primarily by uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1), which is encoded by the UGT1A1 gene (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties). The UGT1A1 gene is highly polymorphic, resulting in variable metabolic capacities among individuals. One specific variation of the UGT1A1 gene includes a polymorphism in the promoter region known as the UGT1A1 28 variant allele. This variant and other congenital deficiencies in UGT1A1 expression (such as Crigler-Najjar and Gilbert's syndrome) are associated with reduced enzyme activity and increased systemic exposure to SN-38. Higher plasma concentrations of SN-38 are observed in individuals who are homozygous for the UGT1A1*28 allele (also referred to as UGT1A1 7/7 genotype) versus patients who have one or two wild-type alleles.

Another specific polymorphism of UGT1A1 gene (that reduces the activity of this enzyme) is a missense mutation known as UGT1A1*6 variant.

Patients with UGT1A1*28 or *6 variants (especially if homozygous) are at increased risk of experiencing adverse events such as neutropenia and diarrhea. A reduced irinotecan starting dose should be considered for homozygous patients (see Section 4.2 Posology and method of administration). In addition, *28 and *6 homozygous and heterozygous patients should be closely monitored for neutropenia and diarrhea.

The exact reduction in starting dose in this patient population has not been established and any subsequent dose modifications should be based on individual patient tolerance to treatment.

In order to identify patients at increased risk of experiencing neutropenia and diarrhea, UGT1A1 genotyping can be useful. More in detail, UGT1A1*28 genotyping can be useful in Caucasians, Africans and Latinos, UGT1A1*6 in East-Asians and combined UGT1A1*28 and *6 in Chinese and Japanese, since these are the populations in which these variants are more prevalent.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions, including severe anaphylactic/anaphylactoid reactions, have been reported.

Immunosuppressant effects/increased susceptibility to infections

Administration of live or live-attenuated vaccines in patients immunocompromised by chemotherapeutic agents including irinotecan, may result in serious or fatal infections. Vaccination with a live vaccine should be avoided in patients receiving irinotecan. Killed or inactivated vaccines may be administered; however, the response to such vaccines may be diminished.

Late diarrhea

Late diarrhea (generally occurring more than 8 hours after administration of irinotecan) can be prolonged, may lead to dehydration, electrolyte imbalance, or sepsis and may be life threatening. In the clinical studies testing the every 3-week-dosage schedule, the median time to the onset of late diarrhea was 5 days after irinotecan infusion. In the clinical studies evaluating the weekly dosage schedule, the median time to onset of late diarrhea was 11 days following administration of irinotecan. For patients starting treatment at the 125 mg/m² weekly dose, the median duration of any grade of late diarrhea was 3 days. Among those patients treated at the 125 mg/m² weekly dose who experienced Grade 3 or 4 late diarrhea, the median duration of the entire episode of diarrhea was 7 days. Results from a prospective study of the weekly dosage schedule did not demonstrate any difference in the rate of late onset diarrhea in patients ≥ 65 years of age than patients < 65 years of age. However, patients ≥ 65 years of age should be closely monitored due to a greater risk of early diarrhea observed in this population. Colonic ulceration, sometimes with bleeding, has been observed in association with irinotecan-induced diarrhea.

Late diarrhea should be treated promptly with loperamide at the first episode of poorly formed or loose stools or the earliest onset of bowel movements more frequent than normally expected for the patient. The recommended dosage regimen for loperamide is 4 mg at the first onset of late diarrhea and then 2 mg every 2 hours until the patient is diarrhea-free for at least 12 hours. During the night, the patient may take 4 mg of loperamide every 4 hours. Loperamide is not recommended to be used for more than 48 consecutive hours at these doses, because of the risk of paralytic ileus, nor for less than 12 hours. Pre-medication with loperamide is not recommended. Patients with diarrhea should be carefully monitored and given fluid and electrolyte replacement if they become dehydrated and should be given antibiotic support if they develop ileus, fever, or severe neutropenia. In addition to the antibiotic treatment, hospitalization is recommended for management of the diarrhea, in the following cases:

- Diarrhea associated with fever;

- Severe diarrhea (requiring intravenous hydration);
- Patients with vomiting associated with delayed (i.e., late) diarrhea;
- Diarrhea persisting beyond 48 hours following the initiation of high-dose loperamide therapy.

After the first treatment, subsequent weekly chemotherapy treatments should be delayed in patients until return of pre-treatment bowel function for at least 24 hours without need for anti-diarrhea medication. If NCI Grade 2, 3, or 4 diarrhea occurs, subsequent doses of irinotecan should be reduced within the current cycle (see Section 4.2 Posology and method of administration, *Dose modification recommendations* section).

Chronic inflammatory bowel disease and/or bowel obstruction

Patients must not be treated with irinotecan until resolution of the bowel obstruction.

Nausea & vomiting

Irinotecan is emetogenic. Nausea and vomiting can be severe and usually occurs during or shortly after infusion of irinotecan. It is recommended that patients receive pre-medication with antiemetic agents. Antiemetic agents should be given on the day of treatment, starting at least 30 minutes before administration of irinotecan. Physicians should also consider providing patients with an antiemetic regimen for subsequent use as needed. Patients with vomiting associated with delayed (i.e., late) diarrhea should be hospitalized as soon as possible for treatment.

Neurologic

Dizziness has been observed and may sometimes represent symptomatic evidence of orthostatic hypotension in patients with dehydration.

Renal

Increases in serum creatinine or blood urea nitrogen have been observed. There have been cases of acute renal failure. These events have generally been attributed to complications of infection or to dehydration related to nausea, vomiting, or diarrhea. Rare instances of renal dysfunction due to tumor lysis syndrome have also been reported.

Respiratory

NCI Grade 3 or 4 dyspnea has been observed. The extent to which malignant pulmonary

involvement or other pre-existing lung disease may have contributed to dyspnea is unknown. A potentially life-threatening pulmonary syndrome, consisting of dyspnea, fever, and a reticulonodular pattern on chest x-ray, was observed in a small percentage of patients in early Japanese studies. The contribution of irinotecan to these preliminary events was difficult to assess because these patients also had lung tumors and some had pre-existing non-malignant pulmonary disease.

Interstitial pulmonary disease presenting as pulmonary infiltrates is uncommon during irinotecan therapy. Interstitial pulmonary disease can be fatal. Risk factors possibly associated with the development of interstitial pulmonary disease include pre-existing lung disease, use of pneumotoxic drugs, radiation therapy, and colony stimulating factors. Patients with risk factors should be closely monitored for respiratory symptoms before and during irinotecan therapy.

Others

Since this product contains sorbitol, it is unsuitable in hereditary fructose intolerance.

Special populations

Pediatric

The effectiveness of irinotecan in pediatric patients has not been established (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties, *Pharmacokinetics in special populations, Pediatric*). Results from two open-label, single arm studies were evaluated. One hundred and seventy children with refractory solid tumors were enrolled in one phase 2 trial in which 50 mg/m² of irinotecan was infused for 5 consecutive days every 3 weeks. Grade 3-4 neutropenia was experienced by 54 (31.8%) patients. Neutropenia was complicated by fever in 15 (8.8%) patients. Grade 3-4 diarrhea was observed in 35 (20.6%) patients. This adverse event profile was comparable to that observed in adults.

In the second phase 2 trial of 21 children with previously untreated rhabdomyosarcoma, 20 mg/m² of irinotecan was infused for 5 consecutive days on weeks 0, 1, 3, and 4. This single agent therapy was followed by multimodal therapy. Accrual to the single agent irinotecan phase was halted due to the high rate (28.6%) of progressive disease and the early deaths (14%). The adverse event profile was different in this study from that observed in adults; the most significant Grade 3 or 4 adverse events were dehydration experienced by 6 patients (28.6%) associated with severe hypokalaemia in 5 patients (23.8%) and hyponatremia in 3

patients (14.3%); in addition, Grade 3-4 infection was reported in 5 patients (23.8%) (across all courses of therapy and irrespective of causal relationship).

Geriatric

Specific dosing recommendations may apply to this population depending upon the regimen used (see Section 4.2 Posology and method of administration).

Hepatic insufficiency

In patients with hyperbilirubinemia, the clearance of irinotecan is decreased (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties, *Pharmacokinetics in special populations*) and therefore the risk of hematotoxicity is increased. The use of irinotecan in patients with a serum total bilirubin concentration of $>3.0 \times$ institutional upper limit of normal (IULN) given as a single-agent on the once-every-3-weeks schedule has not been established (see Section 4.2 Posology and method of administration, *Special populations*). Liver function should be monitored before initiation of treatment and monthly, or as clinically indicated.

Irradiation therapy

Patients who have previously received pelvic/abdominal irradiation are at increased risk of myelosuppression following the administration of irinotecan. Physicians should use caution in treating patients with extensive prior irradiation. Specific dosing recommendations may apply to this population depending upon the regimen used (see Section 4.2 Posology and method of administration).

Performance status

Patients with poor performance status are at increased risk of irinotecan-related adverse events. Specific dosing recommendations for patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 2 may apply depending upon the regimen used (see Section 4.2 Posology and method of administration). Patients with performance status of 3 or 4 should not receive irinotecan. In patients receiving either irinotecan/5-FU/LV or 5-FU/LV in clinical trials comparing these agents, higher rates of hospitalization, neutropenic fever, thromboembolism, first cycle treatment discontinuation, and early deaths were observed in patients with a baseline performance status of 2 than in patients with a baseline performance status of 0 or 1.

Gastric cancer

Patients with gastric cancer appear to experience greater myelosuppression and other

toxicities when given irinotecan. A lower starting dose should be considered in these patients (see Section 4.2 Posology and method of administration).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 and/or UGT1A1 inhibitors

Irinotecan and active metabolite SN-38 are metabolized via the human cytochrome P450 3A4 isoenzyme (CYP3A4) and uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties). Co-administration of irinotecan with inhibitors of CYP3A4 and/or UGT1A1 may result in increased systemic exposure to irinotecan and the active metabolite SN-38. Physicians should take this into consideration when administering irinotecan with these drugs.

Ketoconazole

Irinotecan clearance is greatly reduced in patients receiving concomitant ketoconazole, leading to increased exposure to SN-38. Ketoconazole should be discontinued at least 1 week prior to starting irinotecan therapy and should not be administered during irinotecan therapy.

Atazanavir sulfate

Co-administration of atazanavir sulfate, a CYP3A4 and UGT1A1 inhibitor has the potential to increase systemic exposure to SN-38, the active metabolite of irinotecan. Physicians should take this into consideration when co-administering these drugs.

CYP3A4 inducers

Anticonvulsants

Concomitant administration of CYP3A-inducing anticonvulsant drugs (e.g., carbamazepine, phenobarbital or phenytoin) leads to reduced exposure to the active metabolite SN-38. Consideration should be given to starting or substituting non-enzyme-inducing anticonvulsants at least one week prior to initiation of irinotecan therapy in patients requiring anticonvulsant treatment.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

Exposure to the active metabolite SN-38 is reduced in patients taking concomitant St. John's Wort. St. John's Wort should be discontinued at least 1 week prior to the first cycle of irinotecan, and should not be administered during irinotecan therapy.

Other interactions

Neuromuscular blocking agents

Interaction between irinotecan and neuromuscular blocking agents cannot be ruled out, since irinotecan has anticholinesterase activity. Drugs with anticholinesterase activity may prolong the neuromuscular blocking effects of suxamethonium and the neuromuscular blockade of non-depolarizing drugs may be antagonized.

Antineoplastic agents

The adverse effects of irinotecan, such as myelosuppression and diarrhea, would be expected to be exacerbated by other antineoplastic agents having a similar adverse-effect profile.

Dexamethasone

Lymphocytopenia has been reported in patients receiving irinotecan, and it is possible that the administration of dexamethasone as antiemetic prophylaxis may have enhanced the likelihood of lymphocytopenia. However, serious opportunistic infections have not been observed and no complications have specifically been attributed to lymphocytopenia.

Hyperglycemia has been observed in patients with a history of diabetes mellitus or evidence of glucose intolerance prior to administration of irinotecan. It is probable that dexamethasone, given as antiemetic prophylaxis, contributed to hyperglycemia in some patients.

Laxatives

Laxative use during therapy with irinotecan is expected to worsen the incidence or severity of diarrhea.

Diuretics

Dehydration secondary to vomiting and/or diarrhea may be induced by irinotecan. The physician may wish to withhold diuretics during dosing with irinotecan and during periods of active vomiting or diarrhea.

Bevacizumab

Results from a dedicated drug-drug interaction trial demonstrated no significant effect of bevacizumab on the pharmacokinetics of irinotecan and its active metabolite SN-38.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies of irinotecan in pregnant women. Irinotecan is teratogenic in rats and rabbits (see Section 5.3 Preclinical safety data). Irinotecan may cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

Women of childbearing potential should not be started on irinotecan until pregnancy is excluded. Pregnancy should be avoided if either partner is receiving irinotecan.

Due to the potential for genotoxicity, advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment and for 6 months after the last dose of irinotecan.

Due to the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of irinotecan.

Lactation

The available data are limited to one patient only. Irinotecan and its active metabolite SN-38 were measured in the milk of one lactating patient. The effect on newborn/infants is unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, it is recommended not to breastfeed when receiving therapy with irinotecan.

In rats, radioactivity appeared in the milk within 5 minutes of intravenous administration of radiolabeled irinotecan and was concentrated up to 65-fold at 4 hours after administration relative to plasma concentrations.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The effect of irinotecan on the ability to drive or use machinery has not been evaluated. However, patients should be warned about the potential for dizziness or visual disturbances which may occur within 24 hours following the administration of irinotecan, and advised not to drive or operate machinery if these symptoms occur (see Section 4.4

Special warnings and precautions for use).

4.8 Undesirable effects

Clinical studies

Adverse reaction data has been extensively collected and analyzed for the clinical studies program in metastatic colorectal cancer that recurred or progressed following 5-FU-based therapy (second-line) and are presented below (patient population described below). The adverse reactions for other indications are expected to be similar to those for second-line colorectal cancer.

Adverse reactions detailed in this section refer to irinotecan. There is no evidence that the safety profile of irinotecan is influenced by cetuximab or *vice versa*. In combination with cetuximab, additional reported adverse reactions were those expected with cetuximab (such as acneform rash). Therefore, also refer to the full prescribing information for cetuximab.

Grade 3 hypertension was the principal significant risk involved with the addition of bevacizumab to bolus irinotecan/5-FU/FA. In addition, there was a small increase in the Grade 3/4 chemotherapy adverse events of diarrhea and leukopenia with this regimen compared to patients receiving bolus irinotecan/5-FU/FA alone. For other information on adverse reactions in combination with bevacizumab, refer to the bevacizumab full prescribing information.

Adverse drug reactions reported in patients treated with the combination irinotecan plus capecitabine in addition to those seen with capecitabine monotherapy or seen at a higher frequency grouping with the combination compared to capecitabine monotherapy include:

Very common, all grade: thrombosis/embolism

Common, all grade: hypersensitivity reaction, cardiac ischemia/infarction

Common, Grade 3 and Grade 4: febrile neutropenia

For complete information on adverse reactions of capecitabine, refer to the capecitabine full prescribing information.

Grade 3 and Grade 4 adverse drug reactions reported in patients treated with irinotecan in combination with capecitabine and bevacizumab in addition to those seen with

capecitabine monotherapy or seen at a higher frequency grouping with the combination compared to capecitabine monotherapy include:

Common, Grade 3 and Grade 4: neutropenia, thrombosis/embolism, hypertension, and cardiac ischemia/infarction

For complete information on adverse reactions of capecitabine and bevacizumab, refer to the respective capecitabine and bevacizumab full prescribing information.

Clinical studies of the 100- to 125-mg/m² single-agent weekly dosage schedule

The weekly dosage schedule of irinotecan was evaluated in three clinical studies of 304 patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum that had recurred or progressed following 5-FU-based therapy. Five (1.6%) deaths were potentially drug-related. These five patients experienced a constellation of medical events (myelosuppression, neutropenic sepsis without fever, small bowel obstruction, fluid accumulation, stomatitis, nausea, vomiting, diarrhea, and dehydration) that are known effects of irinotecan. Neutropenic fever, defined as NCI Grade 4 neutropenia and Grade 2 or greater fever, occurred in nine other patients; these patients recovered with supportive care.

Eighty-one (26.6%) patients were hospitalized for events judged to be related to administration of irinotecan. The primary reasons for drug-related hospitalization were diarrhea, with or without nausea and/or vomiting; neutropenia/leukopenia, with or without diarrhea and/or fever; and nausea and/or vomiting.

Adjustments in the dose of irinotecan were made during the cycle of treatment and for subsequent cycles based on individual patient tolerance. The most common reasons for dose reduction were late diarrhea, neutropenia, and leukopenia. Thirteen (4.3%) patients discontinued treatment with irinotecan because of adverse events.

Clinical studies of the 300- to 350-mg/m² once-every-3-week single-agent dosage schedule

A total of 316 patients with metastatic colorectal cancer whose disease had progressed following prior 5-FU therapy received irinotecan in two studies involving once-every-3-week administration. Three (1%) deaths were potentially related to irinotecan treatment and were attributed to neutropenic infection, Grade 4 diarrhea, and asthenia, respectively.

Hospitalizations due to serious adverse events, whether or not related to irinotecan administration, occurred at least once in 60% of patients who received irinotecan and, 8% of patients treated with irinotecan discontinued treatment due to adverse events.

Listing of adverse events

The drug-related adverse events (NCI Grades 1-4) as judged by the investigator that were reported in greater than 10% of the 304 patients enrolled in the three studies of the weekly dosage schedule are listed by body system in descending order of frequency in Table 7.

Table 7. NCI Grade 1 to 4 drug-related adverse events observed in over 10% of patients in clinical studies

Gastrointestinal disorders	Late diarrhea, nausea, vomiting, early diarrhea, abdominal cramping/pain, anorexia, stomatitis
Blood and lymphatic system disorders	Leukopenia, anemia, neutropenia
General disorders and administration site conditions	Asthenia, fever
Metabolism and nutrition disorders	Decreased weight, dehydration
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia
Vascular disorders	Thromboembolic events*

*Includes angina pectoris, arterial thrombosis, cerebral infarct, cerebrovascular accident, deep thrombophlebitis, embolus lower extremity, heart arrest, myocardial infarct, myocardial ischemia, peripheral vascular disorder, pulmonary embolus, sudden death, thrombophlebitis, thrombosis, vascular disorder.

NCI Grade 3 or 4 adverse events reported in the clinical studies of the weekly and once-every-3-week-dosage schedules (N=620) are listed in Table 8, Table 9 and Table 10.

Table 8. NCI Grade 3 or 4 drug-related adverse events observed in over 10% of patients in clinical studies

Gastrointestinal disorders	Late diarrhea, nausea, abdominal cramping/pain
Blood and lymphatic system	Leukopenia, neutropenia

disorders	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia

Table 9. NCI Grade 3 or 4 drug-related adverse events observed in 1% to 10% of patients in clinical studies

Infections and infestations	Infection
Gastrointestinal disorders	Vomiting, early diarrhea, constipation, anorexia, mucositis
Blood and lymphatic system disorders	Anemia, thrombocytopenia
General disorders and administration site conditions	Asthenia, fever, pain
Metabolism and nutrition disorders	Dehydration, hypovolemia
Hepatobiliary disorders	Bilirubinemia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnea
Investigations	Increased creatinine

Table 10. NCI Grade 3 or 4 drug-related adverse events observed in fewer than 1% of patients in clinical studies

Infections and infestations	Sepsis
Gastrointestinal disorders	Rectal disorder, GI monilia
General disorders and administration site conditions	Chills, malaise
Metabolism and nutrition disorders	Decreased weight, hypokalemia, hypomagnesemia
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash, cutaneous signs
Nervous system disorders	Abnormal gait, confusion, headache
Cardiac disorders	Hypotension, syncope, cardiovascular disorders
Renal and urinary disorders	Urinary tract infection
Reproductive system and breast disorders	Breast pain

Investigations

Increased alkaline phosphatase, increased GGTP

The following additional drug-related events have been reported in clinical studies with irinotecan, but do not meet the criteria as defined above as either >10% drug-related NCI Grades 1-4 or as a NCI Grade 3 or 4 drug-related event: rhinitis, increased salivation, miosis, lacrimation, diaphoresis, flushing, bradycardia, dizziness, extravasation, tumor lysis syndrome, and colonic ulceration.

Post-marketing surveillance***Cardiac disorders***

Myocardial ischemic events have been observed following irinotecan therapy predominantly in patients with underlying cardiac disease, other known risk factors for cardiac disease or previous cytotoxic chemotherapy (see also Table 7, thromboembolic events).

Gastrointestinal disorders

Infrequent cases of intestinal obstruction, ileus, megacolon, or gastrointestinal hemorrhage, and rare cases of colitis, including typhlitis, ischemic and ulcerative colitis were reported. In some cases, colitis was complicated by ulceration, bleeding, ileus, or infection. Cases of ileus without preceding colitis have also been reported. Rare cases of intestinal perforation were reported.

Rare cases of symptomatic pancreatitis or asymptomatic elevated pancreatic enzymes have been observed.

Hypovolemia

There have been rare cases of renal impairment and acute renal failure, generally in patients who became infected and/or volume depleted from severe gastrointestinal toxicities.

Infrequent cases of renal insufficiency, hypotension or circulatory failure have been observed in patients who experienced episodes of dehydration associated with diarrhea and/or vomiting, or sepsis.

Infections and infestations

Bacterial, fungal and viral infections have been reported.

Immune system disorders

Hypersensitivity reactions including severe anaphylactic or anaphylactoid reactions have been reported (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use).

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Early effects such as muscular contraction or cramps and paresthesia have been reported.

Nervous system disorders

Speech disorders, generally transient in nature, have been reported in patients treated with irinotecan; in some cases, the event was attributed to the cholinergic syndrome observed during or shortly after infusion of irinotecan.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Interstitial pulmonary disease presenting as pulmonary infiltrates is uncommon during irinotecan therapy. Early effects such as dyspnea have been reported (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use). Hiccups have also been reported.

Investigations

Rare cases of hyponatremia mostly related with diarrhea and vomiting have been reported. Increases in serum levels of transaminases (i.e., AST and ALT) in the absence of progressive liver metastasis have been very rarely reported.

4.9 Overdose

Single doses of up to 750 mg/m² irinotecan have been given to patients with various cancers. The adverse events in these patients were similar to those reported with the recommended dosages and regimens. There have been reports of overdosage at doses up to approximately twice the recommended therapeutic dose, which may be fatal. The most significant adverse reactions reported were severe neutropenia and severe diarrhea. Maximum supportive care should be instituted to prevent dehydration due to diarrhea and to treat any infectious complications. There is no known antidote for overdosage of irinotecan.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Therapeutic class

Irinotecan hydrochloride is an antineoplastic agent of the topoisomerase I inhibitor class, clinically investigated as CPT-11. Irinotecan is a semisynthetic derivative of camptothecin, an alkaloid extract from plants such as *Camptotheca acuminata*, or is chemically synthesized.

Mechanism of action

Irinotecan and its active metabolite SN-38 bind to the topoisomerase I-DNA complex and prevent re-ligation of these single-strand breaks. Current research suggests that the cytotoxicity of irinotecan is due to double-strand DNA damage produced during DNA synthesis when replication enzymes interact with the ternary complex formed by topoisomerase I, DNA, and either irinotecan or SN-38.

Irinotecan serves as a water-soluble precursor of the lipophilic metabolite SN-38. SN-38 is formed from irinotecan by carboxylesterase-mediated cleavage of the carbamate bond between the camptothecin moiety and the dipiperidino side chain. SN-38 is approximately 1000 times as potent as irinotecan as an inhibitor of topoisomerase I purified from human and rodent tumor cell lines. *In vitro* cytotoxicity assays show that the potency of SN-38 relative to irinotecan varies from 2- to 2000-fold. However, the plasma area under the concentration versus time curve (AUC) values for SN-38 are 2% to 8% of irinotecan and SN-38 is 95% bound to plasma proteins compared to approximately 50% bound to plasma proteins for irinotecan. The precise contribution of SN-38 to the activity of irinotecan is thus unknown. Both irinotecan and SN-38 exist in an active lactone form and an inactive hydroxy acid anion form. A pH-dependent equilibrium exists between the two forms such that an acid pH promotes the formation of the lactone, while a more basic pH favors the hydroxy acid anion form.

Clinical studies

In combination therapy for the first-line treatment of metastatic colorectal carcinoma

Irinotecan in Combination with Cetuximab in Treatment-naïve Patients

EMR 62 202-013: This randomized study in patients with metastatic colorectal cancer who had not received prior treatment for metastatic disease compared the combination of cetuximab and irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) (599 patients) to the same chemotherapy alone (599 patients). The proportion of patients with KRAS wild-type tumors from the patient population evaluable for KRAS status comprised 64%.

The efficacy data generated in this study are summarized in Table 11 below:

Table 11. Efficacy Results from Study EMR 62 202-013				
	Overall population		KRAS wild-type population	
Variable/statistic	Cetuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab plus 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-value	0.0038		0.0025	
PFS				
HR (95% CI)	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
p-value	0.0479		0.0167	

CI=confidence interval; FOLFIRI=irinotecan plus infusional 5-FU/FA; ORR=objective response rate (patients with complete response or partial response); PFS=progression-free survival time.

Irinotecan in Combination with Bevacizumab

A phase III randomized, double-blind, active-controlled clinical trial evaluated bevacizumab in combination with irinotecan/5-FU/FA as first-line treatment for metastatic carcinoma of the colon or rectum (Study AVF2107g). The addition of bevacizumab to the combination of irinotecan/5-FU/FA resulted in a statistically significant increase in overall survival. The clinical benefit, as measured by overall survival, was seen in all pre-specified patient subgroups, including those defined by age, sex, performance status, location of primary tumor, number of organs involved, and duration of metastatic disease. Refer also to the bevacizumab full prescribing information. The efficacy results of Study AVF2107g are summarized in Table 12 below.

Table 12. Efficacy Results from Study AVF2107g

	AVF2107g	
	Arm 1 irinotecan/5-FU/FA + Placebo	Arm 2 irinotecan/5-FU/FA + bevacizumab ^a
Number of patients	411	402
Overall survival		
Median time (months)	15.6	20.3
95% CI	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
Hazard ratio ^b	-	0.660
p-value	-	0.00004
Progression-free survival		
Median time (months)	6.2	10.6
Hazard ratio	-	0.54
p-value	-	<0.0001
Overall response rate		
Rate (%)	34.8	44.8
95% CI	30.2 – 39.6	39.9 – 49.8
p-value	-	0.0036
Duration of response		
Median time (months)	7.1	10.4
25–75 percentile (months)	4.7 – 11.8	6.7 – 15.0

^a 5 mg/kg every 2 weeks.

^b Relative to control arm.

CI=confidence interval; 5-FU=5-fluorouracil; FA=folinic acid.

Irinotecan in Combination with Capecitabine

Data from a randomized, controlled Phase III study (CAIRO) support the use of capecitabine at a starting dose of 1000 mg/m² for 2 weeks every 3 weeks in combination with irinotecan for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Eight hundred twenty (820) patients were randomized to receive either sequential treatment (n=410) or combination treatment (n=410). Sequential treatment consisted of first-line treatment with capecitabine (1250 mg/m² twice daily for 14 days), second-line irinotecan (350 mg/m² on day 1), and third-line combination of capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 14 days) with oxaliplatin (130 mg/m² on day 1). Combination treatment

consisted of first-line treatment of capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 14 days) combined with irinotecan (250 mg/m² on day 1) (XELIRI) and second-line capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 14 days) plus oxaliplatin (130 mg/m² on day 1). All treatment cycles were administered at intervals of 3 weeks. In first-line treatment the median progression-free survival in the intent-to-treat population was 5.8 months (95% CI, 5.1-6.2 months) for capecitabine monotherapy and 7.8 months (95% CI, 7.0-8.3 months) for XELIRI (p=0.0002).

Data from an interim analysis of a multicenter, randomized, controlled Phase II study (AIO KRK 0604) support the use of capecitabine at a starting dose of 800 mg/m² for 2 weeks every 3 weeks in combination with irinotecan and bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. One hundred fifteen (115) patients were randomized to treatment with capecitabine combined with irinotecan (XELIRI) and bevacizumab: capecitabine (800 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by a 7-day rest period), irinotecan (200 mg/m² as a 30-minute infusion on day 1 every 3 weeks), and bevacizumab (7.5 mg/kg as a 30 to 90-minute infusion on day 1 every 3 weeks); a total of 118 patients were randomized to treatment with capecitabine combined with oxaliplatin plus bevacizumab; capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by a 7-day rest period), oxaliplatin (130 mg/m² as a 2-hour infusion on day 1 every 3 weeks), and bevacizumab (7.5 mg/kg as a 30 to 90-minute infusion on day 1 every 3 weeks). Progression-free survival at 6 months in the intent-to-treat population was 80% (XELIRI plus bevacizumab) versus 74% (XELOX plus bevacizumab). Overall response rate (complete response plus partial response) was 45% (XELOX plus bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus bevacizumab).

In combination therapy for the second-line treatment of metastatic colorectal carcinoma

Irinotecan in Combination with Cetuximab After Failure of Irinotecan-including Cytotoxic Therapy

The efficacy of the combination of cetuximab with irinotecan was investigated in two clinical studies. A total of 356 patients with EGFR-expressing metastatic colorectal cancer who had recently failed irinotecan-including cytotoxic therapy and who had a minimum Karnofsky performance status of 60, but the majority of whom had a Karnofsky performance status of ≥ 80 received the combination treatment.

EMR 62 202-007: This randomized study compared the combination of cetuximab and irinotecan (218 patients) with cetuximab monotherapy (111 patients).

IMCL CP02-9923: This single arm open-label study investigated the combination therapy in 138 patients.

The efficacy data from these studies are summarized in Table 13 below:

Table 13. Efficacy Results from Studies EMR 62 202-007 and IMCL CP02-9923

Study	N	ORR		DCR		PFS (months)		OS (months)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Median	95% CI	Median	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
IMCL CP02-9923	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 = confidence interval, DCR = disease control rate (patients with complete response, partial response, or stable disease for at least 6 weeks), ORR = objective response rate (patients with complete response or partial response), OS = overall survival time, PFS = progression-free survival.

The efficacy of the combination of cetuximab with irinotecan was superior to that of cetuximab monotherapy, in terms of objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and progression-free survival (PFS). In the randomized trial, no effects on overall survival were demonstrated (hazard ratio 0.91, p=0.48).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution

After intravenous infusion in humans, irinotecan plasma concentrations decline in a multiexponential manner, with a mean terminal elimination half-life of about 6 hours. The mean terminal elimination half-life of the active metabolite SN-38 is about 10 hours. The half-lives of the lactone (active) forms of irinotecan and SN-38 are similar to those of total

irinotecan and SN-38, as the lactone and hydroxy acid forms are in equilibrium.

Over the dose range of 50 to 350 mg/m², the AUC of irinotecan increases linearly with dose; the AUC of SN-38 increases less than proportionally with dose. Maximum concentrations of the active metabolite SN-38 are generally seen within 1 hour following the end of a 90-minute infusion of irinotecan.

Irinotecan exhibits moderate plasma protein binding (30% to 68% bound). SN-38 is highly bound to human plasma proteins (approximately 95% bound). The plasma protein to which irinotecan and SN-38 predominantly binds is albumin.

Metabolism & excretion

Irinotecan (CPT-11) is subject to extensive metabolic conversion by various enzyme systems, including esterases to form the active metabolite SN-38, and UGT1A1 mediating glucuronidation of SN-38 to form the inactive glucuronide metabolite SN-38G. Irinotecan (CPT-11) can also undergo CYP3A4-mediated oxidative metabolism to several pharmacologically inactive oxidation products, one of which can be hydrolyzed by carboxylesterase to release SN-38. UGT1A1 activity is reduced in individuals with genetic polymorphisms that lead to reduced enzyme activity such as the UGT1A1*28 polymorphism (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use). SN-38 glucuronide had 1/50 to 1/100 the activity of SN-38 in cytotoxicity assays using two cell lines *in vitro*. The disposition of irinotecan has not been fully elucidated in humans. The urinary excretion of irinotecan is 11% to 20%; SN-38, <1%; and SN-38 glucuronide, 3%. The cumulative biliary and urinary excretion of irinotecan and its metabolites (SN-38 and SN-38 glucuronide) over a period of 48 hours following administration of irinotecan in two patients ranged from approximately 25% (100 mg/m²) to 50% (300 mg/m²).

Pharmacokinetics in special populations

Geriatric

The pharmacokinetics of irinotecan administered using the weekly schedule was evaluated in a study of 183 patients that was prospectively designed to investigate the effect of age on irinotecan toxicity. Results from this trial indicate that there are no differences in the pharmacokinetics of irinotecan, SN-38, and SN-38 glucuronide in patients <65 years of age compared with patients ≥65 years of age. In a study of 162 patients that was not prospectively designed to investigate the effect of age, small (less than 18%) but

statistically significant differences in dose-normalized irinotecan pharmacokinetic parameters in patients <65 years of age compared to patients ≥ 65 years of age were observed. Although dose-normalized AUC_{0-24} for SN-38 in patients ≥ 65 years of age was 11% higher than in patients <65 years of age, this difference was not statistically significant.

Pediatric

(See Section 4.4 Special warnings and precautions for use – Special populations – *Pediatric*). The pharmacokinetics of irinotecan and its major metabolites in the pediatric population was investigated in clinical trials conducted in the US and Europe. Overall, results and general conclusions regarding irinotecan pharmacokinetics were comparable in the US and European studies. Any differences in the findings between these studies are probably attributable to differences in the doses investigated (20 to 200 mg/m² and 200 to 720 mg/m² in the US and European studies, respectively) and the marked inter-patient variability in values determined for the pharmacokinetic parameters of irinotecan and SN-38.

US studies

Pharmacokinetic parameters for irinotecan and SN-38 were determined in 2 pediatric solid-tumor trials at dose levels of 50 mg/m² (60-min infusion, n=48) and 125 mg/m² (90-min infusion, n=6). Irinotecan clearance (mean \pm S.D.) was 17.3 ± 6.7 L/h/m² for the 50 mg/m² dose and 16.2 ± 4.6 L/h/m² for the 125 mg/m² dose, which is somewhat greater than in adults. Minimal accumulation of irinotecan and SN-38 was observed in children on daily dosing regimens [daily x 5 every 3 weeks or (daily x 5) x 2 weeks every 3 weeks]. A finding that dose-normalized SN-38 AUC values were comparable between adults and children was inconsistent with the increase in irinotecan clearance seen in the pediatric population and was probably reflective of the marked inter-patient variability (%CV values for SN-38 AUC were 84% to 120%). Indeed SN-38 exposure in pediatric patients was approximately 30% lower than in adults when comparison was made without regard to the variability of the data.

European studies

The pharmacokinetics of irinotecan and its major metabolites was investigated in pediatric patients with solid tumors in a phase I study at dose levels of 200 to 720 mg/m² (2-hour infusion, n=77). Systemic exposure to irinotecan, SN-38, APC, and NPC was dose proportional. Pharmacokinetic parameters of irinotecan and its metabolites demonstrated

marked inter-patient variability with values (mean \pm S.D.) for irinotecan plasma clearance of 18 ± 8 L/h/m² and volume of distribution at steady state of 104 ± 84 L/m². Irinotecan clearance was 26% lower in adolescents than in children and dose-normalized SN-38 and SN-38G exposures were 52% and 105% higher in adolescents than in children, respectively. Irinotecan clearance was higher and dose-normalized values for SN-38, SN-38G and APC exposure were lower in the pediatric than in the adult population.

A population pharmacokinetic analysis of irinotecan was performed in 83 children and adolescents with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma, primitive neuroectodermal tumor (PNET) including medulloblastoma or neuroblastoma receiving 600 mg/m² irinotecan as a 1-hour infusion once every 3 weeks as part of a phase II study. Mean values for irinotecan clearance and AUC demonstrated large inter- and intra-individual variability and were similar to those determined at the same dose in the European phase I pediatric study.

Gender

The pharmacokinetics of irinotecan do not appear to be influenced by gender.

Race

The influence of race on the pharmacokinetics of irinotecan has not been evaluated.

Hepatic Insufficiency

(See Section 4.2 Posology and method of administration, *Special populations*). Irinotecan clearance is diminished in patients with hepatic dysfunction while relative exposure to the active metabolite SN-38 is increased. The magnitude of these effects is proportional to the degree of liver impairment as measured by elevations in serum total bilirubin and transaminase concentrations.

Renal Insufficiency

The influence of renal insufficiency on the pharmacokinetics of irinotecan has not been evaluated (see Section 4.2 Posology and method of administration, *Patients with impaired renal function*).

5.3 Preclinical safety data

Toxicology

The acute intravenous toxicity of irinotecan in animals is shown below in Table 14. Lethality was observed after single intravenous irinotecan doses of approximately 111 mg/kg in mice and 73 mg/kg in rats (approximately 2.6 and 3.4 times the recommended human dose of 125 mg/m², respectively). Death was preceded by cyanosis, tremors, respiratory distress, and convulsions. Subacute toxicity studies show that irinotecan affects tissues with rapid cell proliferation (bone marrow, intestinal epithelia, thymus, spleen, lymph nodes, and testes).

Table 14. Acute toxicity of irinotecan (IV) in animals

Species	LD ₅₀ (mg/kg)
Mouse	132-134
Rat	84-85
Dog	40-80

Carcinogenicity/Mutagenicity

Long-term carcinogenicity studies with irinotecan were not conducted. Rats were, however, administered intravenous doses of 2 mg/kg or 25 mg/kg irinotecan once per week for 13 weeks (in separate studies, the 25 mg/kg dose produced an irinotecan C_{max} and AUC that were about 7.0 times and 1.3 times the respective values in patients administered 125 mg/m²) and were then allowed to recover for 91 weeks. Under these conditions, there was a significant linear trend with dose for the incidence of combined uterine horn endometrial stromal polyps and endometrial stromal sarcomas.

Neither irinotecan nor SN-38 was mutagenic in the *in vitro* Ames assay. However, in the *in vitro* Chinese hamster cell chromosomal aberration assay, irinotecan produced a significant increase in the incidence of chromosomal aberrations in a concentration-dependent manner. Additionally, in the *in vivo* mouse micronucleus assay, a single intraperitoneal dose of irinotecan over the dosage range of 2.5 to 200 mg/kg caused a significant and dose-dependent increase in micronucleated polychromatic erythrocytes and a decrease in the reticulocyte/erythrocyte ratio in bone marrow cells.

Reproduction

No significant adverse effects on fertility and general reproductive performance were observed after intravenous administration of irinotecan in doses of up to 6 mg/kg/day to rats. However, atrophy of male reproductive organs was observed after multiple daily

irinotecan doses both in rodents at 20 mg/kg (which in separate studies produced an irinotecan C_{max} and AUC about 5 and 1 times, respectively, the corresponding values in patients administered 125 mg/m²) and dogs at 0.4 mg/kg (which in separate studies produced an irinotecan C_{max} and AUC about one-half and 1/15th, respectively, the corresponding values in patients administered 125 mg/m²).

Radioactivity related to ¹⁴C-irinotecan crosses the placenta of rats following intravenous administration of 10 mg/kg (which in separate studies produced an irinotecan C_{max} and AUC about 3 and 0.5 times, respectively, the corresponding values in patients administered 125 mg/m²). Irinotecan was teratogenic in rats at doses greater than 1.2 mg/kg/day (which in separate studies produced an irinotecan C_{max} and AUC about 2/3 and 1/40th, respectively, of the corresponding values in patients administered 125 mg/m²) and in rabbits at 6 mg/kg/day (about one-half the recommended weekly human dose on a mg/m² basis). Teratogenic effects included a variety of external, visceral, and skeletal abnormalities. Irinotecan administered to rat dams for the period following organogenesis through weaning at doses of 6 mg/kg/day caused decreased learning ability and decreased female body weights in the offspring.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

D-sorbitol, lactic acid, sodium hydroxide, water for injection.

6.2 Incompatibilities

Other drugs should not be added to the infusion solution.

6.3 Shelf life

Please see details on the carton.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Protect from light.

Diluted admixtures

The solution is physically and chemically stable for up to 24 hours at room temperature and in ambient fluorescent lighting. Solutions diluted in 5% Dextrose Injection and stored at refrigerated temperature and protected from light are physically and chemically stable for 48 hours. Refrigeration of admixtures using 0.9% Sodium Chloride Injection is not

recommended due to a low and sporadic incidence of visible particulates. Because of possible microbial contamination during dilution, it is advisable to use the admixture within 24 hours if refrigerated. Freezing irinotecan vials or admixtures of irinotecan may result in precipitation of the drug and should be avoided.

6.5 Instructions for disposal and other handling of the product

Preparation

Irinotecan must be diluted prior to infusion in 5% dextrose injection (preferred), or 0.9% sodium chloride injection to a final concentration range of 0.12 to 2.8 mg/mL.

Handling

As with other potentially toxic anticancer agents, care should be exercised in the handling and preparation of infusion solutions prepared from irinotecan. The use of gloves is recommended. If irinotecan contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. If irinotecan contacts the mucous membranes, flush thoroughly with water.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Inspect vial contents for particulate matter and repeat inspection when drug product is withdrawn from vial into syringe.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer (Thailand) Limited, Thailand

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

CAMPTO™ (Concentrate for Infusion) Reg. No. 1C 61/52 (N)

9. FIRST DATE OF AUTHORISATION

8 December 2004

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

24 September 2021

Warning (based on the Ministry of Public Health's Announcement)

LPD Title: Irinotecan hydrochloride

LPD rev no.: 9.0

LPD Date: September 24, 2021

Country: Thailand

Reference CDS ver: 16.0; date: June 28, 2021

This drug may cause serious harm, should be used under the supervision of a physician.

LPD Revision No.: 9.0

LPD Date: September 24, 2021

Country: Thailand

แคมป์โต™ CAMPTO™

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

แคมป์โต™ (Campto™)

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสําคัญ

ตัวยาสําคัญ: irinotecan hydrochloride (ไอริโนทีแคน ไฮโดรคลอไรด์)

แต่ละมิลลิลิตร (มล.) ประกอบด้วยตัวยา Irinotecan hydrochloride 20 มก. (ในรูปเกลือ trihydrate)

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

สารละลายปราศจากเชื้อ สีเหลืองอ่อน ต้องใช้สารน้ำทำละลายเพื่อให้เจือจางสำหรับการหยด
เข้าหลอดเลือดดำ

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

irinotecan มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเดี่ยวหรือใช้รักษาร่วมกับยาอื่นในผู้ป่วยที่เป็น:

- มะเร็งระยะแพร่กระจายของลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงที่กลับมาเป็นซ้ำ หรือลุกลามหลังจากได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดที่มี 5-fluorouracil (5-FU) ร่วมด้วย
- มะเร็งระยะแพร่กระจายของลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน
- มะเร็งปอดชนิด non-small cell
- มะเร็งปอดชนิด small-cell
- มะเร็งปากมดลูก
- มะเร็งรังไข่
- มะเร็งกระเพาะอาหารที่กลับมาเป็นซ้ำ หรือไม่สามารถผ่าตัดได้
- มะเร็งหลอดอาหาร

irinotecan ใช้ร่วมกับ cetuximab ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer) ชนิด KRAS wild-type ที่มีตัวรับ epidermal growth factor (EGFR) และเป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจาย (metastatic disease) มาก่อน หรือ หลังจากที่มีผลจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่มี irinotecan ร่วมด้วย (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

irinotecan ใช้ร่วมกับ 5-FU, folinic acid (FA) และ bevacizumab ในการรักษาขั้นแรก (first line) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

irinotecan ใช้ร่วมกับ capecitabine (ที่มีหรือไม่มี bevacizumab ร่วมด้วย) ในการรักษาขั้นแรก ของผู้ป่วยลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal carcinoma) (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

Irinotecan มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเดี่ยวในผู้ป่วยเนื้องอกสมองชนิดเกลียเซลล์ (glioma)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

irinotecan ทุกขนาดควรให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในระยะเวลา 30 ถึง 90 นาที

วิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยว

มีการศึกษาอย่างครอบคลุมเกี่ยวกับวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยวสำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย วิธีการบริหารยาเช่นนี้อาจใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดอื่นๆ ตามข้อบ่งใช้ (ดูหัวข้อ 4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา)

ขนาดเริ่มต้น

วิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำของ irinotecan ในการรักษาเดี่ยวคือ 125 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร อาจพิจารณาเริ่มด้วยขนาดการใช้ที่ต่ำกว่า (เช่น 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไต ภาวะหนึ่ง ได้รับรังสีรักษาบริเวณกว้างก่อนได้รับยาเคมีบำบัด สมรรถนะการทำกิจกรรมชั้น 2 ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมะเร็งกระเพาะอาหาร ควรให้การรักษาลดลงหรือหยุดชั่วคราว 6 สัปดาห์ ซึ่งประกอบด้วยการให้ยาทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ตามด้วยช่วงพักการรักษา 2 สัปดาห์

วิธีการบริหารยาแบบให้หนึ่งครั้งทุก 2 สัปดาห์

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำโดยทั่วไปของ irinotecan คือ 250 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรทุก 2 สัปดาห์ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ อาจพิจารณาเริ่มด้วยขนาดที่ต่ำกว่า (เช่น 200 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตภาวะหนึ่ง อายุมากกว่าและเท่ากับ 65 ปี ได้รับรังสีรักษาบริเวณกว้างก่อนได้รับยาเคมีบำบัด สมรรถนะการทำกิจกรรมชั้น 2 ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมะเร็งกระเพาะอาหาร

วิธีการบริหารยาแบบให้หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำโดยทั่วไปของ irinotecan สำหรับวิธีการบริหารยาแบบให้หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์คือ 350 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร อาจพิจารณาเริ่มด้วยขนาดที่ต่ำกว่า (เช่น 300 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตภาวะหนึ่ง อายุมากกว่าและเท่ากับ 65 ปี ได้รับรังสีรักษาบริเวณกว้างก่อนได้รับยาเคมีบำบัด สมรรถนะการทำกิจกรรมชั้น 2 ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมะเร็งกระเพาะอาหาร

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำโดยทั่วไปเป็นดังนี้

**ตารางที่ 1 ขนาดเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
วิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์และเป็นการรักษาเดี่ยว**

ความเข้มข้นของ total bilirubin ในซีรัม	ความเข้มข้นของ ALT/AST ในซีรัม	ขนาดเริ่มต้น มิลลิกรัมต่อตารางเมตร
1.5-3.0 x IULN	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5.0 x IULN	60
3.1-5.0 x IULN	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5.0 x IULN	50
น้อยกว่า 1.5 x IULN	5.1-20.0 x IULN	60
1.5-5.0 x IULN	5.1-20.0 x IULN	40

**ตารางที่ 2 ขนาดเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
วิธีการบริหารยาแบบให้หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์และเป็นการรักษาเดี่ยว**

ความเข้มข้นของ total bilirubin ในซีรัม	ขนาดเริ่มต้น มิลลิกรัมต่อตารางเมตร
1.5-3.0 x IULN	200
มากกว่า 3.0 x IULN	ไม่แนะนำ ^a

^a ความปลอดภัยและค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan ที่ให้แบบให้หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์ ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มี bilirubin มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติ (institutional upper limit of normal (IULN)) และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยเหล่านี้

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์, เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ) ดังนั้นควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ไม่แนะนำให้ใช้ irinotecan ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไต

วิธีการบริหารยาในการรักษาพร้อมกับยาอื่น

ขนาดเริ่มต้น

การใช้ irinotecan ร่วมกับ 5-fluorouracil (5-FU) และ leucovorin

แนะนำให้ irinotecan ร่วมกับ 5-fluorouracil (5-FU) และ leucovorin ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย สำหรับวิธีการบริหารยาทุกแบบ ควรให้ยา leucovorin ในทันทีหลังจากที่ให้ยา irinotecan และให้ยา 5-FU ทันทีต่อจากที่ให้ยา leucovorin วิธีการบริหารยาที่แนะนำในปัจจุบันมีดังต่อไปนี้

วิธีการบริหารยาแบบที่ 1 (ให้ยา 5-FU/LV ฉีดครั้งเดียว (bolus) แบบการให้ยาทุกรอบ 6 สัปดาห์ โดยให้ยา irinotecan วันที่ 1, 8, 15, 22 แล้วเริ่มให้ยารอบใหม่อีกครั้งวันที่ 43)

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ irinotecan 125 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรในระยะเวลาทานเกิน 90 นาที 5-FU ให้แบบฉีด bolus 500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ leucovorin ให้แบบฉีด bolus 20 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร

วิธีการบริหารยาแบบที่ 2 (ให้ยา 5-FU/LV หยดเข้าหลอดเลือดดำ (infusion) แบบการให้ยาทุกรอบ 6 สัปดาห์ โดยให้ยา irinotecan วันที่ 1, 15, 29 แล้วเริ่มให้ยารอบใหม่อีกครั้งวันที่ 43)

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ irinotecan 180 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรในระยะเวลาการหยดยานานเกิน

90 นาที 5-FU แบบฉีด bolus 400 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร 5-FU แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ leucovorin 200 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร

ตารางการบริหารยา irinotecan เมื่อให้ร่วมกับยาอื่น

การบริหารยาแบบที่ 1 ให้ยารอบละ 6 สัปดาห์ ร่วมกับ 5-FU/ LV bolus (ให้ยารอบต่อไปวันที่ 43)	Irinotecan	125 มก./ตรม. IV ในระยะเวลานานเกิน 90 นาที, วันที่ 1, 8, 15, 22
	LV	20 มก./ตรม. IV bolus วันที่ 1, 8, 15, 22
	5-FU	500 มก./ตรม. IV bolus, วันที่ 1, 8, 15, 22
		ขนาดยาเริ่มต้น (มก./ตรม.)
	Irinotecan	125
	LV	20
	5-FU	500
การบริหารยาแบบที่ 2 ให้ยารอบละ 6 สัปดาห์ ร่วมกับ infusion 5-FU/ LV (ให้ยารอบต่อไปวันที่ 43)	Irinotecan	180 มก./ตรม. IV ในระยะเวลานานเกิน 90 นาที, วันที่ 1, 15, 29
	LV	200 มก./ตรม. IV ในระยะเวลานานเกิน 2 ชั่วโมง, วันที่ 1,2,15,16,29,30
	5-FU bolus	400 มก./ตรม. IV bolus, วันที่ 1,2,15,16,29,30
	5-FU infusion	600 มก./ตรม. IV continuous infusion ใน 22 ชั่วโมง, วันที่ 1,2,15,16,29,30
		ขนาดยาเริ่มต้น (มก./ตรม.)
	Irinotecan	180
	LV	200
	5-FU bolus	400
	5-FU infusion	600

อาจพิจารณาเริ่มด้วยขนาดที่ต่ำกว่าสำหรับ irinotecan (เช่น 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) และ 5-FU (เช่น 400 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตภาวะหนึ่ง อายุมากกว่าและเท่ากับ 65 ปี ได้รับรังสีรักษาบริเวณกว้างก่อนได้รับยาเคมีบำบัด สมรรถนะการทำกิจกรรมชั้น 2 ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมีภาวะระคายเคืองอาหาร ควรให้การรักษาลดขนาดหรือพักการรักษารอบละ 6 สัปดาห์ ซึ่งประกอบด้วยการรักษาทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ตามด้วยช่วงพักการรักษา 2 สัปดาห์

การใช้ irinotecan ร่วมกับ cisplatin

มีการศึกษาการใช้ irinotecan ร่วมกับ cisplatin ในมะเร็งปอดชนิด non-small cell และ small cell มะเร็งปากมดลูก มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งหลอดอาหาร วิธีการบริหารยาแบบนี้อาจใช้ในมะเร็งซึ่งมีข้อบ่งชี้ชนิดอื่นๆ ยกเว้นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (ดูหัวข้อ 4.1 ข้อบ่งชี้ในการรักษา)

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ irinotecan 65 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ cisplatin 30 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร อาจพิจารณาเริ่มด้วยขนาดที่ต่ำกว่าสำหรับ irinotecan (เช่น 50 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ในผู้ป่วยที่มีภาวะใดภาวะหนึ่ง อายุมากกว่าและเท่ากับ 65 ปี ได้รับรังสีรักษาบริเวณกว้างก่อนได้รับยาเคมีบำบัด สมรรถนะการทำกิจกรรมชั้น 2 ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมะเร็งกระเพาะอาหาร ควรให้การรักษาซ้ำทุกรอบวงจร 6 สัปดาห์ ซึ่งประกอบด้วยการรักษาทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ตามด้วยช่วงพักการรักษา 2 สัปดาห์

การใช้ irinotecan ร่วมกับ cetuximab

สำหรับขนาดและวิธีการให้ยาร่วมกับ cetuximab ให้ยึดตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ cetuximab โดยทั่วไป ใช้ขนาดยา irinotecan เดียวกันกับขนาดวิธีการบริหารยาเคมีบำบัดที่มีสูตรยา irinotecan ในรอบวงจรครั้งสุดท้าย ต้องไม่ให้ irinotecan ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากการหยุด cetuximab สิ้นสุดลง

การใช้ irinotecan ร่วมกับ bevacizumab

สำหรับขนาดและวิธีการให้ยาร่วมกับ bevacizumab ให้ยึดตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ bevacizumab แนะนำให้ใช้ bevacizumab ในการรักษาร่วมกับ irinotecan (125 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร/ฉีด (bolus) 5-FU (500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร)/folinic acid (20 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และให้ซ้ำทุก 6 สัปดาห์

การใช้ irinotecan ร่วมกับ capecitabine

สำหรับขนาดและวิธีการให้ยาร่วมกับ capecitabine ดูหัวข้อ 5.1 และให้ยึดตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine แนะนำให้ใช้ capecitabine ในการรักษาร่วมกับ irinotecan ในขนาดเริ่มต้น 1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และให้ซ้ำทุก 3 สัปดาห์

ระยะเวลาของการรักษา

สำหรับวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยวและในการรักษาร่วมกับยาอื่น การรักษาด้วย irinotecan อาจจำเป็นต้องการเพิ่มรอบวงจรการรักษาอย่างต่อเนื่องโดยไม่มีกำหนดหยุดในผู้ป่วยที่เนื้องอกมี

การตอบสนองต่อการรักษา หรือในผู้ป่วยที่มะเร็งมีขนาดคงที่ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระวังและติดตามความเป็นพิษอย่างใกล้ชิด และควรหยุดการรักษาถ้าเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถทนได้ ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการปรับขนาดยาและการรักษาแบบประคับประคองตามปกติ

ข้อแนะนำในการปรับขนาดยา

การปรับขนาดยาที่แนะนำในระหว่างรอบวงจรของการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของแต่ละรอบวงจรการรักษาถัดมา สำหรับวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยว อธิบายไว้ในตารางที่ 3 คำแนะนำการปรับขนาดยาได้มาจากการคำนึงถึงความเป็นพิษที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา irinotecan สำหรับ การปรับขนาดยาที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาถัดไป ขนาดของ irinotecan ควรลดลงเมื่อเทียบกับขนาดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาก่อนหน้านี้

การปรับขนาดยาที่แนะนำในระหว่างรอบวงจรของการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของแต่ละรอบวงจรการรักษาถัดมาสำหรับการรักษาด้วย irinotecan, 5-FU และ leucovorin อธิบายไว้ในตารางที่ 4

การปรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับการรักษาด้วย irinotecan และ cisplatin สำหรับจุดเริ่มต้นของแต่ละรอบวงจรการรักษา อธิบายไว้ในตารางที่ 5 และการปรับขนาดยาที่แนะนำในระหว่างรอบวงจรของการรักษาอธิบายไว้ในตารางที่ 6

คำแนะนำสำหรับการปรับขนาดยาของ cetuximab เมื่อใช้ร่วมกับ irinotecan ต้องใช้ตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ cetuximab

คำแนะนำสำหรับการปรับขนาดยาของ bevacizumab เมื่อใช้ร่วมกับ irinotecan/5-FU/FA ให้ยึดตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ bevacizumab

การใช้ร่วมกับ capecitabine ในผู้ป่วยอายุ 65 ปีหรือมากกว่า แนะนำให้ปรับขนาดยาเริ่มต้นของ capecitabine เป็น 800 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้ง ตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine และให้ทำตามคำแนะนำในการปรับขนาดยาที่บริหารยาแบบใช้ร่วมกับยาอื่นตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine

การปรับขนาดยาทั้งหมดควรยึดตามความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่เกิดขึ้นก่อนหน้านี้ ไม่ควรเริ่มรอบวงจรการรักษาใหม่จนกว่าความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า การรักษาอาจเลื่อนออกไป 1 ถึง 2 สัปดาห์เพื่อให้ฟื้นตัวจากความเป็นพิษที่สัมพันธ์กับการรักษา ถ้าผู้ป่วยมีอาการไม่ดีขึ้น

ควรพิจารณาหยุดการให้ยา irinotecan

ตารางที่ 3 การปรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับวิธีการบริหารยาแบบเดี่ยว^a

ไม่ควรเริ่มรอบวงจรการรักษาใหม่จนกว่าจำนวน granulocyte กลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 1500/ลูกบาศก์ มิลลิเมตร และจำนวนเกล็ดเลือดกลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และอาการ ท้องเสียที่เกิดจากการรักษาหายเป็นปกติแล้ว ควรเลื่อนการรักษาออกไป 1 ถึง 2 สัปดาห์เพื่อให้ฟื้นตัวจาก ความเป็นพิษต่างๆที่สัมพันธ์กับการรักษา ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการไม่ดีขึ้นหลังจากเลื่อนการรักษาออกไป 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาหยุดการให้ยา irinotecan

ความเป็นพิษ ตามเกณฑ์ NCI ^b (ค่า)	ระหว่างรอบวงจรการรักษา	ที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจร การรักษาถัดมา (หลังจากมีการฟื้นตัวอย่าง เพียงพอ) เปรียบเทียบกับขนาดยาเริ่มต้นที่ใช้ใน รอบวงจรการรักษาก่อนหน้านี้ ^a	
		ทุกสัปดาห์	ครั้งเดียวทุก 2 หรือ 3 สัปดาห์
ไม่เกิดพิษ	คงระดับยาเดิม	เพิ่มขนาดยาขึ้น 25 มิลลิกรัม/ตารางเมตร จนถึง ขนาดสูงสุด 150 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	คงระดับยาเดิม
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 1 (1500 ถึง 1999/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 2 (1000 ถึง 1499/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	ลดขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 3 (500 ถึง 999/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ระดับ 4	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/	ลดขนาดยาลง 50

(น้อยกว่า 500/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	ขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ตารางเมตร	มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ใช้ร่วมกับภาวะนิว โทรฟิลต่ำ (ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 4 และมีไข ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษหายไป	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ความเป็นพิษต่อ ระบบเลือดอื่นๆ	การปรับขนาดยาสำหรับ leukopenia, thrombocytopenia และภาวะโลหิตจางระหว่าง รอบวงจรการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาถัดมาขึ้นกับเกณฑ์วินิจฉัย ความเป็นพิษของสถาบันมะเร็งแห่งชาติแห่งสหรัฐอเมริกาด้วย และเหมือนกับที่แนะนำ สำหรับภาวะนิวโทรฟิลต่ำข้างบน		
ท้องเสีย ระดับ 1 (ถ่ายเหลว 2-3 ครั้ง ต่อวัน มากกว่า ก่อน การรักษา ^c)	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 2 (ถ่ายเหลว 4-6 ครั้ง ต่อวัน มากกว่า ก่อน การรักษา)	ลดขนาดยา 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 3 (ถ่ายเหลว 7-9 ครั้ง ต่อวัน มากกว่า ก่อน การรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยา 25 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยา 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ระดับ 4 (ถ่ายเหลวตั้งแต่ 10 ครั้งต่อวันขึ้นไป มากกว่าก่อนการ รักษา ^c)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ ระบบเลือดอื่นๆ ^d			

ระดับ 1	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 2	ลดขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ระดับ 3	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยาลง 25 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ระดับ 4	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลด ขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ตาราง เมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็น ระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร	ลดขนาดยาลง 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^a การปรับขนาดยาทั้งหมดควรยึดตามความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

^b เกณฑ์ความเป็นพิษซึ่งพบบ่อยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^c ก่อนการรักษา (pre-treatment)

^d ยกเว้น ผมร่วงมาก เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย

ตารางที่ 4 การปรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับวิธีการบริหารยาร่วมกันของ IRINOTECAN/5-FLUOROURACIL/LEUCOVORIN^a

การทำงานของระบบกระเพาะอาหารและลำไส้ของผู้ป่วยควรกลับสู่สภาวะปกติก่อนการรักษาโดยไม่ต้องใช้ยาแก้
ท้องเสียใดๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนการให้เคมีบำบัดครั้งต่อไป ไม่ควรเริ่มรอบวงจรการรักษาใหม่
จนกว่าจำนวน granulocyte กลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 1500/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และจำนวนเกล็ดเลือด
กลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และอาการท้องเสียที่เกิดจากการรักษาหายเป็น
ปกติดีแล้ว ควรเลื่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดออกไป 1 ถึง 2 สัปดาห์เพื่อให้ฟื้นตัวจากความเป็นพิษต่างๆที่
สัมพันธ์กับการรักษา ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการไม่ดีขึ้นหลังจากเลื่อนการรักษาออกไป 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาหยุด
การให้ยา irinotecan

ความเป็นพิษ ตามเกณฑ์ NCI ^b (ค่า)	ระหว่างรอบวงจรการรักษา	ที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจร การรักษาถัดมา
ไม่เกิดพิษ	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 1 (1500 ถึง 1999/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	คงระดับยาเดิม ^c	คงระดับยาเดิม ^c

ระดับ 2 (1000 ถึง 1499/ ลูบาศก์มิลลิเมตร)	ลดระดับยา 1 ชั้น ^d	คงระดับยาเดิม
ระดับ 3 (500 ถึง 999/ลูบาศก์ มิลลิเมตร)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 1 ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือ ต่ำกว่า	ลดระดับยา 1 ชั้น ^d
ระดับ 4 (น้อยกว่า 500/ ลูบาศก์มิลลิเมตร)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 2 ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือ ต่ำกว่า ^d	ลดระดับยา 2 ชั้น
ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (ภาวะนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4 และ มีใช้ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 2 ชั้นเมื่อความเป็นพิษหายไป	ลดระดับยา 2 ชั้น
ความเป็นพิษต่อระบบเลือด อื่นๆ	การปรับขนาดยาสำหรับ leukopenia หรือ thrombocytopenia ระหว่างรอบ วงจรการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรรักษาถัดมา ยึดตามเกณฑ์ ความเป็นพิษของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ด้วย และเหมือนกับที่แนะนำ สำหรับภาวะนิวโทรฟิลต่ำข้างบน	
ท้องเสีย ระดับ 1 (ถ่ายเหลว 2-3 ครั้งต่อวัน มากกว่าก่อนการรักษา)	เลื่อนการให้ยาจนกระทั่งหายเป็นปกติ เท่ากับตอนเริ่มต้น จากนั้นให้ยาในขนาด เดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 2 (ถ่ายเหลว 4-6 ครั้งต่อวัน มากกว่าก่อนการรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 1 ชั้นเมื่อหายเป็นปกติเท่ากับตอนเริ่มต้น	คงระดับยาเดิม
ระดับ 3 (ถ่ายเหลว 7-9 ครั้งต่อวัน มากกว่าก่อนการรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 1 ชั้นเมื่อหายเป็นปกติเท่ากับตอนเริ่มต้น	ลดระดับยา 1 ชั้น
ระดับ 4 (ถ่ายเหลวตั้งแต่ 10 ครั้งต่อวัน ขึ้นไป มากกว่า ก่อนการรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 2 ชั้นเมื่อหายเป็นปกติเท่ากับตอนเริ่มต้น	ลดระดับยา 2 ชั้น
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือด อื่นๆ	คงระดับยาเดิม	
ระดับ 1		
ระดับ 2	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 1	คงระดับยาเดิม

	ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 1 หรือต่ำกว่า	
ระดับ 3	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 1 ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดระดับยา 1 ชั้น
ระดับ 4	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยา 2 ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดระดับยา 2 ชั้น
	สำหรับเยื่ออุ้งแสบ/ปากอุ้งแสบ ให้ลดเฉพาะ 5-FU ส่วน irinotecan ไม่ต้องลด ^g	สำหรับเยื่ออุ้งแสบ/ปากอุ้งแสบ ให้ลดเฉพาะ 5-FU ส่วน irinotecan ไม่ต้องลด ^g

^a การปรับขนาดยาหมายถึง irinotecan และ 5-FU; ขนาด LV ยังคงที่ที่ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร (ไม่ปรับ)

^b เกณฑ์ความเป็นพิษที่พบบ่อยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^c อ้างถึงขนาดเริ่มต้นที่ใช้ในรอบวงจรการรักษาก่อนหน้านี้

^d Irinotecan: การลดระดับยา = ลดลงครึ่งละ 25 มิลลิกรัม/ตารางเมตร; 5-Fluorouracil: การลดระดับยา = ลดลงครึ่งละ 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^e ก่อนการรักษา (pre-treatment)

^f ยกเว้น ผมร่วงมาก เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย

^g สำหรับเยื่ออุ้งแสบ/ปากอุ้งแสบ ให้ลดเฉพาะ 5-FU ส่วน irinotecan ไม่ต้องลด

ตารางที่ 5 การปรับขนาดยาที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาใหม่สำหรับวิธีการบริหารยาร่วมกันของ CISPLATIN และ IRINOTECAN (มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ชั้นกับความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่พบในรอบวงจรการรักษาก่อนหน้านี้

ไม่ควรเริ่มรอบวงจรการรักษาใหม่จนกว่าจำนวน granulocyte กลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 1500/ลูกบาศก์ มิลลิเมตร และจำนวนเกล็ดเลือดกลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และอาการท้องเสียที่เกิดจากการรักษาหายเป็นปกติดีแล้ว ควรเลื่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดออกไป 1 ถึง 2 สัปดาห์ เพื่อให้ฟื้นตัวจากความเป็นพิษต่างๆที่สัมพันธ์กับการรักษา ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการไม่ดีขึ้นหลังจากเลื่อนการรักษาออกไป 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาหยุดการให้ยา irinotecan

ความเป็นพิษตามเกณฑ์ NCI ^a	Cisplatin ^b	Irinotecan ^c
--------------------------------------	------------------------	-------------------------

<p>ความเป็นพิษต่อระบบเลือด</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1 หรือ 2 หรือ 3</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p>
<p>ระดับ 4</p>	<p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>	<p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>
<p>ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ^d ภาวะพิษจากเชื้อ</p> <p>ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่ต้องการการให้เลือด</p>	<p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>	<p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>
<p>ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือด</p> <p>ท้องเสีย</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1 หรือ 2</p> <p>ระดับ 3 หรือ 4</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>
<p>อาเจียน</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1 หรือ 2</p> <p>ระดับ 3</p> <p>ระดับ 4</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>
<p>Serum Creatinine</p> <p>น้อยกว่า 1.5 มก./ดล.</p> <p>1.5-2.0 มก./ดล.</p> <p>มากกว่า 2.0 มก./ดล.</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 2 ชั้น</p> <p>งดการใช้ยา</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p>
<p>ความเป็นพิษต่อหู</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1</p> <p>ระดับ 2</p> <p>ระดับ 3 หรือ 4</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p> <p>หยุดการใช้ยา cisplatin</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p>
<p>ความเป็นพิษต่อระบบประสาท</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1</p> <p>ระดับ 2</p> <p>ระดับ 3 หรือ 4</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p> <p>หยุดการใช้ยา cisplatin</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p> <p>คงระดับยาเดิม</p>
<p>ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือดอื่นๆ</p> <p>ระดับ 0 หรือ 1 หรือ 2</p> <p>ระดับ 3 หรือ 4</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>	<p>คงระดับยาเดิม</p> <p>ลดระดับยา 1 ชั้น</p>

^a เกณฑ์ความเป็นพิษทั่วไปของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^b Cisplatin: การลดระดับยา = ลดลงครั้งละ 7.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^c Irinotecan: การลดระดับยา = ลดลงครั้งละ 10 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^d ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่กำหนดใน CTC ฉบับที่ 2: อุณหภูมิมากกว่าหรือเท่ากับ 38.5 องศาเซลเซียส ร่วมกับมี ANC น้อยกว่า 1.0×10^9 /ลิตร

**ตารางที่ 6 การปรับขนาดยาระหว่างรอบวงจรการรักษาสำหรับวิธีการบริหารยาร่วมกัน
ของ**

CISPLATIN และ IRINOTECAN (มิลลิกรัม/ตารางเมตร)

ขึ้นกับความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่พบตั้งแต่เริ่มรอบวงจรการรักษา

ความเป็นพิษ ตามเกณฑ์ NCI ^a	Cisplatin ^b	Irinotecan ^c
ความเป็นพิษต่อระบบเลือด ระดับ 0 หรือ 1 ระดับ 2 ระดับ 3 ระดับ 4 ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ^d ภาวะพิษจาก เชื้อ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่ต้องการการให้ เลือด	คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 1 ชั้น ลดระดับยา 2 ชั้น งดการให้ยา งดการให้ยา	คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 1 ชั้น ลดระดับยา 2 ชั้น งดการให้ยา งดการให้ยา
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือด ท้องเสีย ระดับ 0 หรือ 1 ระดับ 2 ระดับ 3 ระดับ 4	คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม งดการให้ยา	คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 1 ชั้น งดการให้ยา งดการให้ยา
อาเจียน ระดับ 0 หรือ 1 หรือ 2 ระดับ 3 ระดับ 4	คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 1 ชั้น ลดระดับยา 1 ชั้น	คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 1 ชั้น
Serum Creatinine น้อยกว่า 1.5 มก./ดล. 1.5-2.0 มก./ดล. มากกว่า 2.0 มก./ดล.	คงระดับยาเดิม ลดระดับยา 2 ชั้น งดการให้ยา	คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม
ความเป็นพิษต่อหู		

ระดับ 0 หรือ 1 ระดับ 2 ระดับ 3 หรือ 4	คงระดับยาเดิม ลดระดับยาลง 1 ชั้น หยุดยา cisplatin	คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม
ความเป็นพิษต่อระบบประสาท ระดับ 0 หรือ 1 ระดับ 2 ระดับ 3 หรือ 4	คงระดับยาเดิม ลดระดับยาลง 1 ชั้น หยุดยา cisplatin	คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม คงระดับยาเดิม
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือดอื่นๆ ระดับ 0 หรือ 1 ระดับ 2 หรือ 3 หรือ 4	คงระดับยาเดิม งดการให้ยา	คงระดับยาเดิม งดการให้ยา

^a เกณฑ์ความเป็นพิษทั่วไปของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^b Cisplatin: การลดระดับยา = ลดลงครึ่งละ 7.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^c Irinotecan: การลดระดับยา = ลดลงครึ่งละ 10 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^d ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำถูกกำหนดใน CTC ฉบับที่ 2: อุณหภูมิมากกว่าหรือเท่ากับ 38.5 องศาเซลเซียส ร่วมกับมี ANC น้อยกว่า 1.0×10^9 /ลิตร

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ irinotecan ในผู้ป่วยที่แพ้ต่อยาหรือส่วนประกอบอื่นๆ ของยา (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา - ปฏิกริยาภูมิไวเกิน)

4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

การบริหารยา

การบริหารยา irinotecan ควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งเท่านั้น การให้การดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนอย่างเหมาะสมจะสามารถกระทำได้เมื่อมีอุปกรณ์ในการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมอย่างพร้อมเพียง

จะให้ irinotecan ในกรณีดังต่อไปนี้เท่านั้น หลังจากพิจารณาแล้วว่าผลประโยชน์ที่จะได้รับมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา

- ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง โดยเฉพาะผู้ที่มีสมรรถนะการทำกิจกรรมตามนิยามขององค์การอนามัยโลก (WHO Performance Status) เท่ากับ 2
- ในบางสถานการณ์ที่พบไม่บ่อยนัก ที่ผู้ป่วยไม่ทำตามคำแนะนำในการจัดการเหตุการณ์อันไม่

พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (จำเป็นต้องได้รับการรักษาอาการท้องเสียอย่างทันที่และนานเพียงพอ ร่วมกับการให้สารน้ำทดแทนเป็นปริมาณสูง เมื่อเริ่มเกิดอาการท้องเสียซึ่งเกิดขึ้นซ้ำ) แนะนำให้ผู้ป่วยเหล่านี้เข้ารับการดูแลในโรงพยาบาลอย่างใกล้ชิด

อาการทาง Cholinergic

ผู้ป่วยอาจมีอาการทาง cholinergic เช่น น้ำมูกไหล น้ำลายออกมาก ม่านตาหดตัว น้ำตาไหล เหงื่อออกมาก หน้าแดง (เส้นเลือดขยาย) หัวใจเต้นช้า และลำไส้เล็กมีการบีบตัวผิดปกติซึ่งสามารถทำให้เกิดการบีบเกร็งในช่องท้อง และท้องเสียในระยะแรก (นั่นคือ โดยทั่วไปจะเกิดภาวะท้องเสียระหว่างหรือภายใน 8 ชั่วโมงหลังการให้ irinotecan) อาจสังเกตพบอาการเหล่านี้ขณะหรือหลังจากการหยุดยา irinotecan ไม่นาน ซึ่งเชื่อกันว่ามีความเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านเอนไซม์ cholinesterase ของ irinotecan และคาดว่าจะเกิดบ่อยขึ้นเมื่อขนาดยา irinotecan สูงขึ้น ควรพิจารณาให้ atropine ขนาด 0.25 ถึง 1 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เพื่อป้องกันหรือรักษา (ถ้าไม่มีข้อห้ามทางคลินิก) ในผู้ป่วยที่กำลังมีอาการ cholinergic

การรื้อออกนอกหลอดเลือด

ถึงแม้ irinotecan ไม่ใช่สารที่ทำให้ระคายเคืองที่ทราบกันทั่วไป ควรมีการระมัดระวังเพื่อหลีกเลี่ยงการรื้อออกนอกหลอดเลือด และควรตรวจระวังและติดตามการอักเสบของบริเวณที่หยุดยา หากมีการรื้อออกนอกหลอดเลือด แนะนำให้ flushing บริเวณที่ให้ยาและใช้น้ำแข็งประคบ

ตับ

ในการศึกษาทางคลินิก พบความผิดปกติของเอนไซม์ตับในระดับความรุนแรง 3 หรือ 4 ตามเกณฑ์ความเป็นพิษที่พบบ่อยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria) น้อยกว่า 10% ของผู้ป่วย เหตุการณ์เหล่านี้มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่ตับ และไม่สัมพันธ์อย่างชัดเจนกับ irinotecan

โลหิตวิทยา

irinotecan ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ เม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำ และภาวะโลหิตจางได้บ่อย ซึ่งอาการเหล่านี้อาจรุนแรง ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขกระดูกล้มเหลวอย่างรุนแรง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติชนิดร้ายแรงพบได้ไม่บ่อยนัก ในการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณช่องท้องและอุ้งเชิงกรานมาก่อนมีความถี่ของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ ในระดับความรุนแรงชั้น 3 และ 4 ตามเกณฑ์ NCI สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานของระดับ serum

total bilirubin ไม่ต่ำกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีความเป็นไปได้สูงอย่างมีนัยสำคัญว่าจะเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรงชั้น 3 และ 4 ในรอบวงจรแรกของการรักษา มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ serum bilirubin น้อยกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของปัจจัยด้านอายุและเพศต่อเรื่องความถี่ของการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรงชั้น 3 และ 4 (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – วิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยว และวิธีการบริหารยาในการรักษาพร้อมกับยาอื่น)

ในการศึกษาทางคลินิก ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (ตามเกณฑ์ NCI ภาวะนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรงชั้น 4 ร่วมกับมีไข้ในระดับความรุนแรงระดับ 2 หรือมากกว่า) เกิดในผู้ป่วยน้อยกว่า 10% อย่างไรก็ตามมีรายงานการตายเนื่องจากภาวะพิษติดเชื้อหลังจากเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan ควรรักษาอาการแทรกซ้อนของภาวะนิวโทรฟิลต่ำในทันทีด้วยการให้ยาปฏิชีวนะ ควรหยุดการรักษาด้วย irinotecan ชั่วคราวถ้าเกิดใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ หรือถ้าจำนวนเม็ดเลือดขาว neutrophil (absolute neutrophil count) ต่ำกว่า 1000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ควรลดขนาดของ irinotecan ลง ถ้าเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – ข้อแนะนำในการปรับขนาดยา)

ผู้ป่วยที่ฤทธิ์ของเอ็นไซม์ UGT1A1 ลดลง

การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิกของ irinotecan ไปเป็นสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ คือ SN-38 เกิดจากเอ็นไซม์ carboxylesterase และเกิดขึ้นเบื้องต้นที่ตับ ต่อมา SN-38 ถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น SN-38G ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์ glucuronide ที่ไม่ออกฤทธิ์ การเกิดปฏิกิริยา glucuronidation ในเบื้องต้นนี้เกิดจาก uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) ซึ่งถูกควบคุมโดยยีน UGT1A1 (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) ยีน UGT1A1 นี้มีคุณสมบัติเป็น highly polymorphic ซึ่งมีผลทำให้ความสามารถทางเมตาบอลิกระหว่างบุคคลแตกต่างกันออกไป หนึ่งในความแตกต่างกันของยีน UGT1A1 รวมถึงภาวะ polymorphism ในบริเวณ promoter region ที่รู้จักกันคือ UGT1A1 28 variant allele การแสดงผลของ variant ชนิดนี้และการบกพร่องทางพันธุกรรมแต่กำเนิด (congenital deficiencies) ในยีน UGT1A1 (เช่น Crigler-Najjar และ Gilbert's syndrome) มีผลให้การออกฤทธิ์ของเอ็นไซม์ ลดลง ทำให้ร่างกายได้รับสัมผัสต่อสาร SN-38 มากขึ้น ความเข้มข้นในพลาสมาของ SN-38 ที่สูงขึ้นสามารถสังเกตเห็นได้ในบุคคลที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด homozygous สำหรับยีน UGT1A1*28 allele (หมายรวมถึง UGT1A1 7/7 genotype) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี 1 หรือ 2 wild-type alleles

ภาวะ polymorphism เฉพาะอีกชนิดหนึ่งของยีน UGT1A1 (ซึ่งลดการออกฤทธิ์ของเอนไซม์นี้) คือ การกลายพันธุ์แบบ missense ที่เรียกว่า UGT1A1*6 variant

ผู้ป่วยที่มี UGT1A1*28 หรือ *6 variants (โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรม ชนิด homozygous) มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เช่น ภาวะเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำและท้องเสีย ควรพิจารณาให้ยา irinotecan ในขนาดยาเริ่มต้นที่ลดลงสำหรับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด homozygous (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด homozygous และ heterozygous ของยีนที่ ตำแหน่ง *28 และ *6 นั้นควรได้รับการตรวจติดตามอาการของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และท้องเสียอย่างใกล้ชิด

ยังไม่มีคำแนะนำในการปรับลดจำนวนของขนาดยาเริ่มต้นที่แน่นอนในประชากรผู้ป่วยนี้ และการปรับขนาดยาในครั้งต่อๆ ไปควรขึ้นกับความทนต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย

เพื่อให้สามารถระบุว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำและท้องเสีย การตรวจจีโนไทป์ของ UGT1A1 นั้นเป็นประโยชน์ นอกจากนี้ การตรวจจีโนไทป์ UGT1A1*28 ในชาวผิวขาว ชาวแอฟริกัน และชาวลาติน การตรวจ UGT1A1*6 ในชาวเอเชีย ตะวันออก และการตรวจ UGT1A1*28 และ *6 รวมกันในชาวจีนและญี่ปุ่นจะถือว่ามีความประโยชน์ เนื่องจาก variant เหล่านี้พบได้ชุกกว่าในกลุ่มประชากรเหล่านี้

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

มีรายงานปฏิกิริยาภูมิไวเกิน รวมทั้งการแพ้แบบ anaphylactic ชนิดรุนแรง/การแพ้แบบ anaphylactoid

ผลของการกดภูมิคุ้มกัน/ความไวต่อการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น

การให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นหรือชนิดที่ทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ลงในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง เนื่องจากการใช้เคมีบำบัด รวมทั้ง irinotecan อาจทำให้เกิดการติดเชื้อที่ร้ายแรงหรือตายได้ ควรหลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนชนิดเชื้อเป็นในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan อาจให้วัคซีนชนิดเชื้อตายหรือชนิดที่ไม่มีฤทธิ์ อย่างไรก็ตามการตอบสนองต่อวัคซีนดังกล่าวอาจน้อยลง

ท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง (Late Diarrhea)

อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง (โดยทั่วไปเกิดขึ้นหลังจากให้ irinotecan นานกว่า 8 ชั่วโมง)

สามารถเป็นนาน อาจนำไปสู่การเสียน้ำในร่างกาย ภาวะไม่สมดุลของแร่ธาตุในร่างกาย หรือภาวะพิษติดเชื้อ และอาจคุกคามต่อชีวิต ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งทำการทดสอบวิธีการบริหารยาแบบให้ทุก 3 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของเวลา (median time) ที่เกิดอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลัง (late diarrhea) คือ 5 วันหลังจากให้ irinotecan แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งทำการประเมินวิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์ ค่ามัธยฐานของเวลาที่เกิดอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลังคือ 11 วันหลังจากให้ irinotecan สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาในขนาด 125 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรทุกสัปดาห์ ค่ามัธยฐานของเวลาที่เกิดอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลังในระดับความรุนแรงใดๆ คือ 3 วัน ในผู้ป่วยที่รับการรักษาในขนาด 125 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรทุกสัปดาห์ซึ่งเคยมีอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลังในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4 ค่ามัธยฐานของเวลาของการเกิดอาการท้องเสียทุกระดับความรุนแรงคือ 7 วัน ผลการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ของวิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์ ไม่แสดงถึงความแตกต่างใดๆ ของอัตราการเกิดอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลังในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี กับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ควรได้รับการตรวจระวังและติดตามอย่างใกล้ชิด เนื่องจากพบว่าประชากรกลุ่มนี้มีความเสี่ยงมากกว่าที่จะเกิดอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นค่อนข้างเร็วภายหลังการรักษา พบความสัมพันธ์ของภาวะแผลในลำไส้ใหญ่ส่วน colon ร่วมกับมีเลือดออกในบางครั้ง กับอาการท้องเสียที่เกิดขึ้นเนื่องจากการเหนี่ยวนำของ irinotecan

ควรรักษาอาการท้องเสียที่เกิดขึ้นในทันทีด้วยยา loperamide ในครั้งแรกที่มีอุจจาระเหลวหรือไม่เป็นก้อน หรือเมื่อแรกสุดที่พบมีการทำงานของลำไส้มากกว่าที่คาดการณ์ไว้ตามปกติของผู้ป่วย ขนาดรับประทานที่แนะนำคือ loperamide 4 มิลลิกรัม ในครั้งแรกที่มีอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลัง แล้วตามด้วยขนาด 2 มิลลิกรัมทุก 2 ชั่วโมงจนกระทั่งผู้ป่วยไม่มีอาการท้องเสียเป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ในระหว่างกลางคืน อาจให้ผู้ป่วยรับประทาน loperamide ขนาด 4 มิลลิกรัมทุก 4 ชั่วโมง ไม่แนะนำให้ใช้ loperamide ที่ขนาดยานี้ยาวนานกว่า 48 ชั่วโมงติดต่อกันหรือน้อยกว่า 12 ชั่วโมง เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดลำไส้ไม่ทำงาน (ลำไส้ยึด-paralytic ileus) ไม่แนะนำให้ใช้ loperamide ก่อนล่วงหน้า ควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียอย่างใกล้ชิดและควรให้สารน้ำและเกลือแร่ทดแทนถ้าผู้ป่วยขาดน้ำ และควรให้ยาปฏิชีวนะร่วมถ้าเกิดลำไส้ยึด มีไข้ หรือมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรง นอกเหนือจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ แนะนำให้อยู่ในโรงพยาบาลในการรักษาอาการท้องเสีย ในกรณีต่อไปนี้

- ท้องเสียร่วมกับมีไข้
- ท้องเสียอย่างรุนแรง (ต้องให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ)
- ผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนร่วมกับมีอาการท้องเสียเกิดขึ้นภายหลัง
- ท้องเสียยาวนานกว่า 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มต้นการรักษาด้วย loperamide ในขนาดสูง

หลังจากการรักษาครั้งแรก ควรเลื่อนเวลาการรักษาด้วยเคมีบำบัดในสัปดาห์ถัดมา จนกระทั่งการทำงานของลำไส้กลับเป็นปกติเป็นเวลอย่างน้อย 24 ชั่วโมง โดยที่ไม่จำเป็นต้องให้ยาแก้ท้องเสีย ถ้ามีอาการท้องเสียในระดับความรุนแรงขั้น 2, 3 หรือ 4 ตามเกณฑ์ NCI เกิดขึ้น ควรลดขนาด irinotecan ที่ใช้ถัดมาในรอบวงจรการรักษานี้ลง (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – ข้อแนะนำในการปรับขนาดยา)

โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง และ/หรือ ลำไส้อุดตัน

จะต้องไม่ทำการรักษาด้วย irinotecan จนกว่าจะแก้ปัญหาลำไส้อุดตันได้

คลื่นไส้และอาเจียน

Irinotecan ทำให้เกิดการอาเจียน อาการคลื่นไส้และอาเจียนสามารถเป็นรุนแรงและโดยปกติมักเกิดขึ้นระหว่างหรือหลังจากให้ irinotecan หายดื้อหรือต่อเนื่องไม่หาย แนะนำให้ผู้ป่วยได้รับยาแก้ อาเจียนล่วงหน้า ควรให้ยาแก้อาเจียนในวันที่ทำการรักษา โดยให้ล่วงหน้าอย่างน้อย 30 นาทีก่อน การให้ irinotecan แพทย์ควรพิจารณาแนะนำวิธีการบริหารยาแก้อาเจียนแก่ผู้ป่วย สำหรับการให้ ครั้งต่อไปตามความจำเป็น ผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนร่วมกับมีอาการท้องเสียชนิดที่เกิดขึ้นภายหลัง ควรเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลให้เร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้

ระบบประสาท

พบอาการเวียนศีรษะและบางครั้งอาจมีอาการแสดงของภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ ในผู้ป่วยที่มีการขาดน้ำ

ไต

พบการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine หรือ blood urea nitrogen มีผู้ป่วยเกิดไตวายเฉียบพลัน โดยทั่วไป เหตุการณ์ (event) เหล่านี้เป็นผลมาจากภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อหรือการขาดน้ำ เนื่องจากคลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย มีรายงานน้อยมากของอาการไตทำงานผิดปกติเนื่องจาก กลุ่มอาการที่เกิดเนื่องจากการทำลายเนื้องอก (tumor lysis syndrome)

ระบบการหายใจ

พบอาการหายใจลำบากในระดับความรุนแรงขั้น 3 หรือ 4 ตามเกณฑ์ NCI สาเหตุของอาการ หายใจลำบากยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่ามีส่วนมาจากมะเร็งซึ่งลุกลามไปที่ปอดหรือโรคปอดอื่น ๆ ที่เป็นอยู่เดิมเล็กน้อยเพียงใด ในการศึกษาของญี่ปุ่นในระยะเริ่มแรก พบกลุ่มอาการทางปอดที่อาจ คุกคามต่อชีวิตเป็นเปอร์เซ็นต์น้อยในผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วยอาการหายใจลำบาก ไข้ และ

ลักษณะภาพรังสีปอดแบบ reticulonodular เป็นการยากที่จะประเมินความเกี่ยวข้องของ irinotecan กับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นเหล่านี้เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีมะเร็งที่ปอดร่วมด้วย และบางรายมีโรคปอดซึ่งไม่ใช่มะเร็งที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว

โรคของเนื้อเยื่อผนังกันปอด (interstitial pulmonary disease) ซึ่งมีลักษณะเหมือน pulmonary infiltration พบได้น้อยในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan interstitial pulmonary disease สามารถทำให้ถึงตายได้ ปัจจัยเสี่ยงซึ่งอาจสัมพันธ์กับการเกิด interstitial pulmonary disease ได้แก่ โรคปอดที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว การใช้ยาที่เป็นพิษต่อปอด รังสีรักษา และปัจจัยต่างๆ ซึ่งกระตุ้น colony (colony stimulating factors) ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ควรได้รับการเฝ้าระวัง และติดตามอาการทางระบบหายใจอย่างใกล้ชิด

อื่นๆ

เนื่องจากผลิตภัณฑ์มี sorbitol เป็นส่วนประกอบ จึงไม่เหมาะกับผู้ที่ เป็น fructose intolerance จากพันธุกรรม

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

เด็ก

ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ irinotecan ในผู้ป่วยเด็ก (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ – เด็ก) มีการประเมินผลจาก 2 การศึกษาที่มีผู้ป่วยกลุ่มเดี่ยว (single arm) แบบเปิดฉลาก มีเด็กจำนวน 170 คนซึ่งมีเนื้องอกชนิดก้อนที่บดที่ดื้อต่อยาเข้าร่วมในการศึกษา phase 2 หนึ่งในการศึกษาซึ่งให้ irinotecan 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร หยอดเข้าเส้นเป็นเวลา 5 วันติดต่อกันทุก 3 สัปดาห์ พบภาวะนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรง 3-4 ในผู้ป่วยจำนวน 54 (31.8%) ราย พบไขกระดูกอ่อนจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วย 15 (8.8%) ราย พบอาการท้องเสียในระดับความรุนแรง 3-4 ในผู้ป่วยจำนวน 35 (20.6%) ราย รูปแบบการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์นี้ใกล้เคียงกับที่พบในผู้ใหญ่

ในการศึกษา phase 2 อีกหนึ่งการศึกษา มีผู้ป่วยเด็กจำนวน 21 รายซึ่งเป็น rhabdomyosarcoma ที่ยังไม่ได้รักษามาก่อน ได้รับยา irinotecan ในขนาด 20 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยอดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 5 วันติดต่อกัน ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 3, และ 4 มีการให้การรักษาแบบ multimodal ตามหลังการรักษาด้วยยาเดี่ยวนี้ การคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษาระยะที่ได้ irinotecan แบบเดี่ยวได้ยุติลงเนื่องจากมีอัตราการลุกลามของโรคสูง (28.6%) และเสียชีวิตตั้งแต่เริ่มแรก (14%) รูปแบบการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ในการศึกษานี้แตกต่างจากที่พบใน

ผู้ใหญ่ เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ในระดับความรุนแรง 3 หรือ 4 ที่พบอย่างมีนัยสำคัญคือ ภาวะขาดน้ำ ซึ่งพบในผู้ป่วยจำนวน 6 ราย (28.6%) ซึ่งสัมพันธ์กับระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำชนิดรุนแรงในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (23.8%) และระดับโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (14.3%) นอกจากนี้ มีรายงานการติดเชื้อในระดับความรุนแรง 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (23.8%) (รวมทุกรูปแบบของการรักษาและไม่ขึ้นกับว่ามีความสัมพันธ์ในเชิงที่เป็นเหตุเป็นผลต่อกันหรือไม่)

ผู้สูงอายุ

ขนาดยาแนะนำที่เป็นขนาดจำเพาะอาจนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ขึ้นกับสูตรการให้ยาที่ใช้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

การทำงานของตับบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่มีค่า bilirubin ในเลือดสูง ค่าการกำจัดของ irinotecan จะลดลง (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ) และดังนั้นความเสี่ยงของการเกิดพิษที่ระบบเม็ดเลือดจะเพิ่มขึ้น ไม่มีข้อมูลการใช้ irinotecan ในผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นทั้งหมดของ bilirubin ในซีรัมมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (IULN) ในรูปแบบการให้ยาเดี่ยวหนึ่งครั้ง ทุก 3 สัปดาห์ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ) ควรตรวจจะวังและติดตามการทำงานของตับก่อนเริ่มการรักษาและติดตามทุกเดือน หรือตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก

รังสีรักษา

ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกราน/ช่องท้องมาก่อน มีความเสี่ยงต่อการกดไขกระดูกเพิ่มขึ้นหลังให้ irinotecan แพทย์ควรใช้ความระมัดระวังในการรักษาผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณกว้างมาก่อน ขนาดยาแนะนำที่เป็นขนาดจำเพาะอาจนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ขึ้นกับสูตรยาที่ใช้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

สมรรถนะการทำกิจกรรม (Performance Status)

ผู้ป่วยที่มีสมรรถนะการทำกิจกรรมไม่ดีมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ irinotecan ขนาดยาแนะนำที่เป็นขนาดจำเพาะอาจนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยที่มี performance status ชั้น 2 ตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ขึ้นกับสูตรการให้ยาที่ใช้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) ผู้ป่วยที่มี performance status ชั้น 3 หรือ 4 ไม่ควรได้รับ irinotecan ในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan/5-FU/LV หรือ 5-FU/LV อย่างไม่อย่างหนึ่งในการศึกษาทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบกับสูตรยาเหล่านี้ พบอัตราที่สูงขึ้นของการเข้ารับการ

รักษาตัวที่โรงพยาบาล ไขในภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน การหยุดการรักษาในวงจรแรกของการรักษา และการเสียชีวิตในระยะแรกๆ ในผู้ป่วยที่มี performance status ก่อนรักษาชั้น 2 มากกว่าในผู้ป่วยที่มี performance status ก่อนรักษาชั้น 0 หรือ 1

มะเร็งกระเพาะอาหาร

เมื่อให้ irinotecan ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารปรากฏว่าเกิดการกดไขกระดูกและความ เป็นพิษอื่นๆ มากกว่า ควรพิจารณาขนาดการใช้เริ่มต้นที่ต่ำลงในผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาด ยาและวิธีการใช้ยา)

4.5 อันตรกิริยา (Interaction) กับยาอื่น ๆ และในรูปแบบอื่น

สารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ/หรือ UGT1A1

Irinotecan และ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ผ่านการเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) และ uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) การให้ irinotecan ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ/หรือ UGT1A1 อาจส่งผลให้ปริมาณระดับยา irinotecan และ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ในร่างกายเพิ่มขึ้น แพทย์ควรพิจารณาประเด็นดังกล่าวเมื่อให้ irinotecan กับยาเหล่านี้

Ketoconazole

การกำจัด irinotecan ลดลงอย่างมากในผู้ป่วยที่ได้รับ ketoconazole ร่วมด้วย ซึ่งทำให้ระดับ SN-38 เพิ่มขึ้น ควรหยุด ketoconazole ก่อนเริ่มการรักษาด้วย irinotecan อย่างน้อย 1 สัปดาห์ และไม่ควรให้ยาดังกล่าวในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan

Atazanavir sulfate

การให้ยาร่วมกับ atazanavir sulfate ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ UGT1A1 อาจเพิ่มระดับของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ irinotecan ในร่างกาย แพทย์ควรพิจารณาประเด็นนี้เมื่อให้ยาเหล่านี้ร่วมกัน

สารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4

ยากันชัก

การให้ยา irinotecan ร่วมกับยาด้านการชักที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A (เช่น carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) ทำให้ระดับของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ลดลง ควรพิจารณาให้ยาด้านการชักที่ไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ตั้งแต่ต้นหรือเปลี่ยนเป็นยาที่ไม่

มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์อย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วย irinotecan ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรักษาด้วยยากันชัก

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

ระดับ SN-38 ในร่างกายซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์จะลดลงในผู้ป่วยที่รับประทาน St. John's Wort ร่วมด้วย ควรหยุด St. John's Wort ก่อนเริ่ม irinotecan รอบแรกอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และไม่ควรให้ในช่วงที่บำบัดด้วย irinotecan

อันตรกิริยาอื่น ๆ

สารปิดกั้นระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (Neuromuscular Blocking Agents)

ไม่สามารถตัดอันตรกิริยาระหว่าง irinotecan และ neuromuscular blocking agents ออกไปได้ เนื่องจาก irinotecan มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์ cholinesterase ยາต่าง ๆ ที่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์ cholinesterase อาจมีผลให้ฤทธิ์ neuromuscular blocking effects ของ suxamethonium ยาวนานขึ้น และอาจต้านฤทธิ์การปิดกั้นระบบประสาทและกล้ามเนื้อของยากลุ่ม non-depolarizing

ยาด้านมะเร็งอื่น ๆ

ผลอันไม่พึงประสงค์ของ irinotecan เช่นการกดไขกระดูก และท้องเสีย คาดการณ์ว่ามีความรุนแรงมากขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาด้านมะเร็งตัวอื่น ๆ ที่มีอาการไม่พึงประสงค์คล้ายกัน

Dexamethasone

มีรายงานภาวะเม็ดเลือดขาว lymphocyte ต่ำ (lymphocytopenia) ในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan และเป็นไปได้ที่การให้ dexamethasone เพื่อป้องกันการอาเจียนอาจเพิ่มความน่าจะเป็นของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว lymphocyte ต่ำ อย่างไรก็ตามไม่พบการติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดร้ายแรง และไม่มีอาการแทรกซ้อนที่เจาะจงว่าเกิดขึ้นเนื่องจากภาวะเม็ดเลือดขาว lymphocyte ต่ำ

พบระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ในผู้ป่วยที่มีประวัติเบาหวาน หรือมีหลักฐานของ glucose intolerance ก่อนการให้ irinotecan เป็นไปได้ที่การให้ dexamethasone เพื่อป้องกันการอาเจียน ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยบางราย

ยาระบาย

คาดว่ายาระบายที่ใช้ในระหว่างการรักษาร่วมกับ irinotecan ทำให้อุบัติการณ์ (incidence) ของท้องเสียมากขึ้นหรือความรุนแรงของอาการท้องเสียเพิ่มขึ้น

ยาขับปัสสาวะ

ภาวะขาดน้ำหลังจากการอาเจียน และ/หรือท้องเสียซึ่งอาจถูกเหนี่ยวนำโดย irinotecan แพทย์อาจให้หยุดยาขับปัสสาวะในระหว่างที่ให้ irinotecan และระหว่างช่วงเวลาที่มีอาการอาเจียนหรือท้องเสียที่ยังมีอาการอยู่ (active vomiting or diarrhea)

Bevacizumab

ผลจากการวิจัยที่ทำเพื่อการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาแสดงให้เห็นว่า bevacizumab ไม่มีผลที่มีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และเมตาบอลิท์ที่ออกฤทธิ์ SN-38

4.6 การใช้ในวัยเจริญพันธุ์ สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา irinotecan ที่เพียงพอและมีการควบคุมเป็นอย่างดีในสตรีมีครรภ์ Irinotecan ทำให้เกิดตัวอ่อนวิรูปในหนู (rat) และกระต่าย (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการวิจัยทางคลินิก) irinotecan อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตต่อทารกในครรภ์เมื่อใช้ในสตรีมีครรภ์

สตรีที่มีโอกาสจะตั้งครรภ์ไม่ควรเริ่มใช้ยา irinotecan จนกว่าจะตัดความเป็นไปได้ของการตั้งครรภ์ออกไป ควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในกรณีที่คู่ครองคนใดคนหนึ่งกำลังรับยา irinotecan

เนื่องจากความเป็นไปได้ที่จะเกิดพิษทางพันธุกรรม โปรดให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพสูงในระหว่างการรักษา และเป็นระยะเวลา 6 เดือนหลังจากที่ได้รับยา irinotecan ครั้งสุดท้าย

เนื่องจากความเป็นไปได้ที่จะเกิดพิษทางพันธุกรรม โปรดแนะนำให้ผู้ป่วยชายซึ่งมีคู่ครองเป็นหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างการรักษา และเป็นระยะเวลา 3 เดือนหลังจากที่ได้รับยา irinotecan ครั้งสุดท้าย

สตรีระหว่างให้นมบุตร

ข้อมูลที่มีอยู่นั้นจำกัดอยู่ที่ผู้ป่วยเพียงรายเดียวเท่านั้น ได้ทำการวัดระดับ irinotecan และ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอลิท์ที่ออกฤทธิ์ ของ irinotecan ในน้ำนมของผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างให้นมบุตรหนึ่งราย ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงผลที่มีต่อทารกแรกเกิด/ทารก เนื่องจากความเป็นไปได้ของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ร้ายแรงในทารกที่ได้รับนมมารดา จึงแนะนำให้มารดาหยุดให้นมบุตรในระหว่างที่ได้รับ การรักษาด้วย irinotecan

ในหนู (rat) พบสารกัมมันตรังสีในน้ำนมภายใน 5 นาทีหลังจากฉีด irinotecan ที่ติดฉลาก กัมมันตรังสีเข้าทางหลอดเลือดดำ และ 4 ชั่วโมงหลังจากให้ยา มีความเข้มข้นได้ถึง 65 เท่าของความเข้มข้นในพลาสมา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขีเยานพาหะและการใช้เครื่องจักรกล

ยังไม่มีผลการประเมินผลของ irinotecan ต่อความสามารถในการขับขีเยานพาหะและการใช้เครื่องจักรกล อย่างไรก็ตาม ควรเตือนผู้ป่วยถึงโอกาสเกิดอาการมีนงงหรือมองเห็นภาพผิดปกติ ซึ่งอาจเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา irinotecan และแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดหรือควบคุมเครื่องจักรกลถ้าเกิดอาการเหล่านี้ขึ้น (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์

การศึกษาทางคลินิก

มีการเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์อย่างกว้างขวางจากการศึกษาทางคลินิกของมะเร็งลำไส้ที่มีการแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer) ซึ่งมีการกลับเป็นซ้ำหรือลุกลามต่อ หลังจากได้รับการรักษาด้วยสูตรยาที่มี 5-FU (การรักษาขั้นที่สอง) และนำเสนอไว้ข้างล่าง (ประชากรผู้ป่วยบรรยายไว้ข้างล่าง) คาดว่าปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ในข้อบ่งใช้อื่นๆ คล้ายกับเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่พบในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงขั้นที่สอง

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่แจจแจงรายละเอียดในส่วนนี้อ้างอิงถึง irinotecan ไม่มีหลักฐานว่ารูปแบบด้านความปลอดภัยของ irinotecan ได้รับอิทธิพลจาก cetuximab หรือในทำนองเดียวกัน แต่กลับกัน ในการใช้ร่วมกับ cetuximab ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานเพิ่มเติมเป็นสิ่งที่คาดไว้แล้วว่าจะเกิดขึ้นกับ cetuximab (เช่น acneform rash) ดังนั้นควรอ่านข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ cetuximab ด้วย

ความดันโลหิตสูงระดับความรุนแรงชั้น 3 เป็นความเสี่ยงสำคัญที่มีนัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการให้ bevacizumab เพิ่มเข้าไปหลังจากฉีด irinotecan/5-FU/FA พร้อมกันครั้งเดียว (bolus) นอกจากนี้ ยังมีเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการท้องเสียและเม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำระดับความรุนแรง 3, 4 สูงขึ้นเล็กน้อยจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับ bevacizumab เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด bolus ของ irinotecan/5-FU/FA เดี่ยวๆ สำหรับปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์อื่นๆ ของการใช้ร่วมกับ bevacizumab ให้อ่านจากข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ bevacizumab

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาที่พบในผู้ป่วยที่รักษาด้วย irinotecan ร่วมกับ capecitabine ที่

เพิ่มเติมจากการรักษาด้วย capecitabine เดี่ยวๆ หรือที่พบว่ามีความถี่ในการเกิดขึ้นสูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาร่วมกันเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา capecitabine เดี่ยว มีดังนี้

พบบ่อยมาก, ทุกระดับความรุนแรง: การเกิดลิ้มเลือด/เส้นโลหิตอุดตัน

พบบ่อย, ทุกระดับความรุนแรง: ปฏิกริยาภูมิไวเกิน ภาวะหัวใจขาดเลือด (cardiac ischemic/infarction)

พบบ่อย, ระดับความรุนแรงขั้น 3 และ 4: ภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ (febrile neutropenia)

สำหรับข้อมูลปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ที่สมบูรณ์ของการใช้ capecitabine ให้อ่านจากข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine

ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ระดับความรุนแรงขั้น 3 และ 4 ที่พบในผู้ป่วยที่รักษาด้วย irinotecan ร่วมกับ capecitabine และ bevacizumab ที่เพิ่มเติมจากการรักษาด้วย capecitabine เดี่ยว หรือที่พบว่ามีความถี่ในการเกิดขึ้นสูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาร่วมกันเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา capecitabine เดี่ยว มีดังนี้

พบบ่อย, ระดับความรุนแรงขั้น 3 และ 4: ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ การเกิดลิ้มเลือด/เส้นโลหิตอุดตัน ความดันโลหิตสูง และ ภาวะหัวใจขาดเลือด (cardiac ischemic/infarction)

สำหรับข้อมูลปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ที่สมบูรณ์ของการใช้ยา capecitabine และ bevacizumab ให้อ่านจากข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine และ bevacizumab

การศึกษาทางคลินิกของวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยวในขนาด 100-125 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทุกสัปดาห์

มีการประเมินวิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์ของ irinotecan ในการศึกษาทางคลินิก 3 การศึกษา ซึ่งมีผู้ป่วย 304 รายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่กลับมาเป็นซ้ำหรือลุกลามต่อ หลังจากได้รับการรักษาด้วยสูตรยาที่มี 5-FU 5 ราย (1.6%) ที่เสียชีวิตมีความเป็นไปได้ว่าสัมพันธ์กับยา ผู้ป่วย 5 รายนี้เคยเกิดกลุ่มอาการของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากยา (การกดไขกระดูก ภาวะพิษติดเชื้อเนื่องจากเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ (neutropenic sepsis) แต่ไม่มีไข้ ลำไส้เล็กอุดตัน การคั่งน้ำ ปากอักเสบ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และขาดน้ำ) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงของ irinotecan ที่ทราบกันทั่วไป และมีผู้ป่วยอีก 9 รายที่มีอาการใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำซึ่งตามนิยามว่ามีระดับความรุนแรง NCI ขั้น 4 และภาวะไข้มีระดับความรุนแรง NCI ขั้น 2 หรือมากกว่า ผู้ป่วยเหล่านี้ฟื้นตัวเมื่อได้รับการรักษาแบบประคับประคอง

ผู้ป่วย 81 ราย (26.6%) เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลสำหรับเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่พิจารณาว่าสัมพันธ์กับการให้ irinotecan เหตุผลหลักของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลซึ่งสัมพันธ์กับยาคือท้องเสียที่มีหรือไม่มีคลื่นไส้ และ/หรืออาเจียนร่วมด้วย เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil/leukocyte ต่ำที่มีหรือไม่มีอาการท้องเสีย และ/หรือไข้ และคลื่นไส้ และ/หรืออาเจียนร่วมด้วย

การปรับขนาดยา irinotecan ให้ปรับตามความทนต่อยาของผู้ป่วยในระหว่างวงจรการรักษาและสำหรับให้ในวงจรต่อๆ มา เหตุผลที่พบบ่อยที่สุดสำหรับการลดขนาดยา คือ อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง เม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ และเม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำ ผู้ป่วย 13 ราย (4.3%) หยุดการรักษาด้วย irinotecan เนื่องจากเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์

การศึกษาทางคลินิกของวิธีการบริหารยาแบบให้ครั้งเดียวในขนาด 300-350 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทุก 3 สัปดาห์

ในการศึกษาทางคลินิก 2 การศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 316 รายที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่เคยได้รับ 5-FU ซึ่งต่อมาโรคลุกลามมากขึ้น ได้รับ irinotecan แบบครั้งเดียวทุก 3 สัปดาห์ มี 3 ราย (1%) ที่เสียชีวิต ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าสัมพันธ์กับการรักษาด้วย irinotecan และเป็นผลจากการติดเชื้อเนื่องจากเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ ท้องเสียในระดับความรุนแรงชั้น 4 และ อ่อนเพลีย ตามลำดับ การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงไม่ว่าจะสัมพันธ์กับการใช้ irinotecan หรือไม่ก็ตาม เกิดอย่างน้อยหนึ่งครั้งใน 60% ของผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan และ 8% ของผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วย irinotecan เนื่องจากเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์

รายการเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์

รายการเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยา (NCI ระดับความรุนแรงชั้น 1-4) ซึ่งแพทย์ผู้วิจัยลงความเห็นว่ามีรายงานมากกว่า 10% ของผู้ป่วยจำนวน 304 รายที่เข้าร่วมในการศึกษา 3 การศึกษาโดยวิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์ แสดงไว้ตามระบบร่างกายในตารางที่ 7 โดยเรียงตามระดับความถี่จากมากไปหาน้อย

**ตารางที่ 7 เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI
 ในระดับความรุนแรงชั้น 1 ถึง 4 ที่พบใหม่มากกว่า 10% ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก**

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง คลื่นไส้ อาเจียน อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นตั้งแต่แรก ปวดท้องบิดเกร็ง/ปวด เบื่ออาหาร ปาก อักเสบ
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	เม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำ โลหิตจาง ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ
ความผิดปกติทั่วไป และบริเวณตำแหน่งที่ ให้ยา	อ่อนเพลีย ไข้
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและ โภชนาการ	น้ำหนักลด ขาดน้ำ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	ผมร่วน
ความผิดปกติของหลอดเลือด	ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด*

* รวมทั้งอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอ ภาวะหลอดเลือดแดงมีลิ่มเลือด เนื้อสมองตายจากขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง หลอดเลือดดำลึกอักเสบลิ่มเลือด ลิ่มเลือดอุดตันขา หัวใจหยุดเต้น กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความผิดปกติของหลอดเลือดส่วนปลาย การมีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอด ตายแบบปัจจุบันทันด่วน หลอดเลือดดำอักเสบลิ่มเลือด ภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด ความผิดปกติของหลอดเลือด

ตารางที่ 8 ตารางที่ 9 และตารางที่ 10 แสดงรายการเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ตามเกณฑ์ NCI ในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4 ที่มีรายงานในการศึกษาทางคลินิกของวิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์ และวิธีการบริหารแบบให้ครั้งเดียวทุก 3 สัปดาห์ (N=620)

**ตารางที่ 8 เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI
 ในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4 ที่พบใหม่มากกว่า 10% ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก**

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง คลื่นไส้ ปวดท้องบิดเกร็ง/ปวดท้อง
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	เม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำ เม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ ผิวหนัง	ผมร่วนมาก

**ตารางที่ 9 เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI
ในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4 ที่พบใน 1% ถึง 10% ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก**

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต	การติดเชื้อ
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	อาเจียน อากาท้องเสียที่เกิดขึ้นตั้งแต่แรก ท้องผูก เบื่ออาหาร เยื่อบุอักเสบ
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	โลหิตจาง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ
ความผิดปกติทั่วไป และบริเวณตำแหน่งที่ ให้ยา	อ่อนเพลีย ไข้ ปวด
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและ โภชนาการ	ขาดน้ำ ของเหลวในกระแสโลหิตต่ำ
ความผิดปกติของตับและน้ำดี	การมี bilirubin ในเลือด
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และอวัยวะระหว่างปอด	หายใจลำบาก
การตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการ	มีระดับครีเอตินินสูงขึ้น

**ตารางที่ 10 เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI
ในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4 ที่พบในน้อยกว่า 1% ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก**

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต	ภาวะพิษติดเชื้อ
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	ความผิดปกติของไส้ตรง เชื้อราในระบบ ทางเดินอาหาร (GI monilia)
ความผิดปกติทั่วไป และบริเวณตำแหน่งที่ ให้ยา	หนาวสั่น รู้สึกไม่สบายกาย
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและ โภชนาการ	น้ำหนักลด โปแตสเซียมในเลือดต่ำ แมกนีเซียมในเลือดต่ำ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	ผื่น อากาแสดงทางผิวหนัง
ความผิดปกติของระบบประสาท	ทำเดินผิดปกติ สับสน ปวดศีรษะ
ความผิดปกติของหัวใจ	ความดันโลหิตต่ำ เป็นลม หน้ามืด ความ ผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ	การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ
ความผิดปกติของเต้านมและระบบสืบพันธุ์	เจ็บเต้านม
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น ระดับ GGTP เพิ่มขึ้น

มีรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาดังต่อไปนี้ในการศึกษาทางคลินิกของ irinotecan แต่ไม่ตรงตามข้อกำหนดที่ระบุไว้ข้างบนไม่ว่าจะเป็นมากกว่า 10% ของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI ในระดับความรุนแรงชั้น 1- 4 หรือตามเกณฑ์ NCI ในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4: เยื่อบุจมูกอักเสบ การหลั่งน้ำลายเพิ่มขึ้น รุ่มาตาหุด น้ำตาไหล เหงื่อออกมาก หน้าแดง หัวใจเต้นช้า มีนงง การร้ออกนอกหลอดเลือด กลุ่มอาการที่เกิดเพิ่มจากการทำลายเนื้ออก และแผลที่ลำไส้ใหญ่

รายงานการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาหลังยวางจำหน่ายสู่ท้องตลาด

ความผิดปกติของหัวใจ

พบเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหลังจากรักษาด้วย irinotecan ซึ่งส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจมาก่อนแล้ว มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ทราบโดยทั่วไปสำหรับโรคหัวใจ หรือเคยได้รับเคมีบำบัดที่เป็นพิษต่อเซลล์มาก่อน (ดูตารางที่ 7 ภาวะล้มเลือดหลุดหลุดหลุด)

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

มีรายงานไม่บ่อยนักของลำไส้เล็กอุดตัน ลำไส้ยึด (ileus) megacolon หรือมีเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ และมีรายงานน้อยรายมากของลำไส้ใหญ่อักเสบ รวมทั้งกระพุ้งของลำไส้ใหญ่ (caecum) อักเสบ ลำไส้ใหญ่อักเสบเป็นแผลและอักเสบเนื่องจากขาดเลือด ในบางกรณีมีผลแทรกซ้อนของลำไส้ใหญ่อักเสบพบแผล เลือดออก ileus หรือติดเชื้อ มีรายงานของ ileus ซึ่งไม่มีการอักเสบของลำไส้ใหญ่มาก่อน มีรายงานน้อยรายมากของลำไส้เล็กทะลุ

พบน้อยมากของตับอ่อนอักเสบที่แสดงอาการ หรือเอนไซม์ของตับอ่อนเพิ่มขึ้นแบบไม่แสดงอาการ

ปริมาณของเหลวในกระแสโลหิตต่ำ

พบภาวะไตทำงานบกพร่องหรือไตล้มเหลวเฉียบพลันน้อยรายมาก โดยทั่วไปพบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ และ/หรือมีปริมาตรเลือดลดลงจากความเป็นพิษรุนแรงในกระเพาะอาหารและลำไส้

ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ความดันโลหิตต่ำ ระบบหมุนเวียนโลหิตล้มเหลวพบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำที่สัมพันธ์กับอาการท้องเสีย และ/หรืออาเจียน หรือภาวะพิษติดเชื้อ

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต

มีรายงานการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และไวรัส

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

มีรายงานปฏิกิริยาภูมิไวเกินรวมทั้งปฏิกิริยาการแพ้ anaphylactic ชนิดรุนแรงหรือปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactoid (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ความผิดปกติของกระดูกกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

มีรายงานถึงผลกระทบบื้องต้นเช่น กล้ามเนื้อหดหรือเกร็ง และความรู้สึกผิดปกติ

ความผิดปกติของระบบประสาท

มีรายงานการพูดผิดปกติซึ่งโดยทั่วไปเกิดขึ้นเพียงชั่วคราวในผู้ป่วยที่ได้รับยา irinotecan ในบางรายผลอันไม่พึงประสงค์นี้เกิดจาก cholinergic syndrome ซึ่งสังเกตได้ในระหว่างหรือหลังจากหยุดยา irinotecan เข้าหลอดเลือดดำไม่นาน

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และอวัยวะระหว่างปอด

interstitial pulmonary disease ซึ่งมีลักษณะเหมือน pulmonary infiltration พบได้ไม่บ่อยในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan มีรายงานถึงผลกระทบบื้องต้นเช่น หายใจลำบาก (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา) มีรายงานอาการระคายเคืองด้วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

มีรายงานน้อยรายของระดับโซเดียมในเลือดต่ำที่ส่วนใหญ่สัมพันธ์กับอาการท้องเสียและอาเจียน มีรายงานน้อยมากของการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ transaminases ในซีรัม (ได้แก่ AST และ ALT) ในระยะที่ไม่มีการลุกลามแพร่กระจายโรคไปยังตับ

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

มีการให้ irinotecan ในการใช้ครั้งเดียวด้วยขนาดยาที่สูงถึงขนาด 750 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยเหล่านี้คล้ายกับที่รายงานในขนาดและวิธีการใช้ที่แนะนำ มีรายงานการให้ยาเกินขนาดจนถึงขนาดประมาณ 2 เท่าของขนาดการรักษาที่แนะนำซึ่งอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญมากที่สุดที่มีรายงานคือภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำอย่างรุนแรง และท้องเสียอย่างรุนแรง ควรจัดให้มีการรักษาประคับประคองสูงสุดเพื่อป้องกันภาวะขาดน้ำเนื่องจากท้องเสียและเพื่อรักษาการติดเชื้อแทรกซ้อนอื่น ๆ ยังไม่มียาต้านพิษที่เป็นที่รู้จักสำหรับการได้รับ irinotecan เกินขนาด

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Therapeutic Class

irinotecan hydrochloride เป็นยาต้านมะเร็งในกลุ่มยาที่ยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase I ซึ่งชื่อที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิกคือ CPT-11 irinotecan เป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของ camptothecin ซึ่งเป็นสารสกัด alkaloid จากพืชต่างๆ เช่น *Camptotheca acuminata* หรือถูกสังเคราะห์โดยทางเคมี

กลไกการออกฤทธิ์

irinotecan และ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของมัน จับกับสารประกอบเชิงซ้อน topoisomerase I-DNA และป้องกันการจับตัวกันอีกครั้งของสายเดี่ยวที่แตกออกนี้ การวิจัยในปัจจุบันพบว่าความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) ของ irinotecan เกิดจากการทำลายต่อ double-strand DNA ที่สร้างขึ้นในกระบวนการสังเคราะห์ DNA ขณะที่ replication enzymes มีอันตรกิริยากับ ternary complex ที่เกิดจากการรวมตัวของ topoisomerase I, DNA กับ irinotecan หรือ SN-38 อย่างใดอย่างหนึ่ง

irinotecan เป็นสารตั้งต้นที่ละลายน้ำของ SN-38 เมตาบอไลต์ที่ชอบจับกับไขมัน SN-38 เกิดจาก irinotecan โดย carboxylesterase-mediated cleavage ของ carbamate bond ระหว่าง camptothecin moiety กับ dipiperidino side chain SN-38 มีฤทธิ์แรงมากกว่า irinotecan ประมาณ 1000 เท่าในการยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase I ที่สกัดมาจาก tumor cell lines ของมนุษย์และสัตว์กักตุน การศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์ในหลอดทดลองพบว่าความแรงของ SN-38 เมื่อเทียบกับ irinotecan มีค่าแปรผันตั้งแต่ 2 ถึง 2000 เท่า อย่างไรก็ตามพื้นที่ใต้ความเข้มข้นในพลาสมาต่อเวลา (AUC) ของ SN-38 มีค่า 2% ถึง 8% ของ irinotecan และ 95% ของ SN-38 จับกับโปรตีนในพลาสมาเทียบกับประมาณ 50% ของ irinotecan จับกับโปรตีนในพลาสมา จึงยังไม่ทราบค่าที่แน่นอนที่ SN-38 มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ irinotecan ทั้ง irinotecan และ SN-38 อยู่ในรูป lactone ที่มีฤทธิ์และในรูป hydroxy acid anion ที่ไม่มีฤทธิ์ โดยมีความสมดุลที่ขึ้นกับค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH-dependent equilibrium) ระหว่างสองรูปนี้ โดยค่า pH ที่เป็นกรดส่งเสริมให้เกิดการสร้าง lactone ในขณะที่ค่า pH ที่เป็นด่างสนับสนุนให้เกิด hydroxy acid anion form

การศึกษาทางคลินิก

การรักษาโดยใช้ยาร่วมกันสำหรับการรักษาขั้นแรกของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

การให้ irinotecan ร่วมกับ cetuximab ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

EMR 62 202-013 เป็นการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายซึ่งไม่ได้รับการรักษาในระยะแพร่กระจายมาก่อนเปรียบเทียบการให้ยา cetuximab ร่วมกับ irinotecan พร้อมกับให้ 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) โดยหยดเข้าหลอดเลือด (ผู้ป่วย 599 ราย) กับการรักษาทางเคมีอย่างเดี่ยว (ผู้ป่วย 599 ราย) สัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิด KRAS wild-type จากประชากรผู้ป่วยที่สามารถประเมิน KRAS ได้มีจำนวน 64%

ข้อมูลประสิทธิภาพจากการศึกษานี้สรุปดังตารางที่ 11 ข้างล่าง

ตารางที่ 11 ประสิทธิภาพจากการศึกษา EMR 62 202-013				
ประชากรโดยรวม			ประชากร KRAS wild-type	
Variable/statistic	Cetuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab plus 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-value	0.0038		0.0025	
PFS				
HR (95% CI)	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
p-value	0.0479		0.0167	

CI=confidence interval; FOLFIRI= ให้ irinotecan พร้อมกับ 5-FU/FA โดยหยดเข้าหลอดเลือด; ORR=objective response rate - อัตราการตอบสนองต่อยาอย่างเป็นรูปธรรม (ผู้ป่วยมีการตอบสนองครบถ้วนหรือตอบสนองบางส่วน); PFS=progression-free survival time – ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ไม่มีอาการลุกลามของโรค

การให้ Irinotecan ร่วมกับ Bevacizumab

การศึกษาทางคลินิกใน phase III แบบสุ่มปิดฉากทั้งสองด้านควบคุมด้วยสารที่มีฤทธิ์ ประเมินผล การให้ยา bevacizumab ร่วมกับ irinotecan/5-FU/FA ในการรักษาขั้นแรก (first line) ของมะเร็ง ลำไส้ใหญ่ (colon) หรือไส้ตรง (rectum) ระยะแพร่กระจาย (การศึกษา AVF2107g) การเพิ่ม bevacizumab เข้าไปในการให้ยารักษาพร้อมกันของ irinotecan/5-FU/FA มีผลเพิ่มการรอดชีวิตของ ผู้ป่วยโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบผลดีในทางคลินิกซึ่งประเมินโดยระยะเวลาการรอด ชีวิตโดยรวม (OS) ของผู้ป่วยในผู้ป่วยกลุ่มย่อยทุกกลุ่มซึ่งกำหนดหลักเกณฑ์ไว้ตั้งแต่ก่อนเริ่มวิจัย รวมทั้งกลุ่มที่กำหนดอายุ เพศ สมรรถภาพการทำกิจกรรม ตำแหน่งของเนื้องอกปฐมภูมิ จำนวนอวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจาย และช่วงเวลาของโรคที่มีการแพร่กระจาย ดูข้อมูลผลิตภัณฑ์ ฉบับเต็มของ bevacizumab ร่วมด้วย

ข้อมูลประสิทธิภาพจากการศึกษา AVF2107g สรุปดังตารางที่ 12 ข้างล่าง

ตารางที่ 12 ประสิทธิภาพจากการศึกษา AVF2107g

	AVF2107g	
	Arm 1 irinotecan/5-FU/FA + Placebo	Arm 2 irinotecan/5-FU/FA + bevacizumab ^a
จำนวนผู้ป่วย	411	402
ระยะการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) มัธยฐานเวลา (เดือน) 95% CI Hazard ratio ^b p-value	15.6 14.29 – 16.99 - -	20.3 18.46 – 24.18 0.660 0.00004
ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรคร (Progression-free survival) มัธยฐานเวลา (เดือน) Hazard ratio p-value	6.2 - -	10.6 0.54 <0.0001
อัตราการตอบสนองโดยรวม (Overall response rate) อัตรา (%) 95% CI p-value	34.8 30.2 – 39.6 -	44.8 39.9 – 49.8 0.0036
ระยะเวลาของการตอบสนอง (Duration of response) มัธยฐานเวลา (เดือน) 25–75 percentile (เดือน)	7.1 4.7 – 11.8	10.4 6.7 – 15.0

^a 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมทุก 2 สัปดาห์

^b เทียบกับกลุ่มควบคุม (control arm)

CI=confidence interval; 5-FU=5-fluorouracil; FA=folinic acid

การให้ Irinotecan ร่วมกับ Capecitabine

ผลการศึกษาทางคลินิกใน phase III แบบสุ่มและควบคุม (CAIRO) สนับสนุนการใช้ capecitabine ในขนาดยาเริ่มต้น 1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร นาน 2 สัปดาห์ และให้ซ้ำทุกๆ 3 สัปดาห์ โดยให้ร่วมกับ irinotecan สำหรับการรักษารุ่นแรกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงระยะแพร่กระจาย ผู้ป่วยจำนวน 820 รายได้รับการสุ่มที่จะได้รับการรักษาแบบให้ยาตามลำดับ (sequential treatment) (จำนวนผู้ป่วย 410 ราย) หรือแบบให้ยาร่วมกัน (combination treatment) (จำนวนผู้ป่วย 410 ราย) การรักษาแบบให้ยาตามลำดับประกอบด้วย การรักษาขั้นแรกด้วย capecitabine (1250 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 วัน) การรักษาขั้นที่ 2 ด้วย irinotecan (350 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในวันแรก) และการรักษาขั้นที่ 3 ด้วย capecitabine (1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 วัน) ร่วมกับ oxaliplatin (130 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในวันแรก) การรักษาแบบให้ยาร่วมกันประกอบด้วย การรักษาขั้นแรกด้วย capecitabine (1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 วัน) ร่วมกับ irinotecan (250 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในวันแรก) (XELIRI) และการรักษาขั้นที่ 2 ด้วย capecitabine (1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 วัน) ร่วมกับ oxaliplatin (130 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในวันแรก) การรักษาเหล่านี้ถูกบริหารซ้ำๆ 3 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรค (median progression-free survival) ของประชากรที่ได้รับการรักษา (intent-to-treat population) ในการรักษาขั้นแรกด้วย capecitabine อย่างเดียว คือ 5.8 เดือน (95%CI, 5.1-6.2 เดือน) และ 7.8 เดือน (95%CI, 7.0-8.3 เดือน) สำหรับ XELIRI (p=0.0002)

ข้อมูลจาก interim analysis ของการศึกษาทางคลินิกใน phase II แบบ multicenter สุ่มและควบคุม(AIO KRK 0604) สนับสนุนการใช้ capecitabine ในขนาดยาเริ่มต้น 800 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรนาน 2 สัปดาห์ และให้ซ้ำๆ 3 สัปดาห์ โดยร่วมกับ irinotecan และ bevacizumab สำหรับการรักษารุ่นแรกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย ผู้ป่วยจำนวน 115 รายได้รับการสุ่มที่จะได้รับการรักษาด้วย capecitabine ร่วมกับ irinotecan (XELIRI) และ bevacizumab: capecitabine (800 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ตามด้วยหยุดยา 7 วัน) irinotecan (200 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 30 นาที ในวันแรก ให้ซ้ำๆ 3 สัปดาห์) และ bevacizumab (7.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยการหยุดยาเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 30-90 นาที ในวันแรก ให้ซ้ำๆ 3 สัปดาห์) ผู้ป่วยทั้งหมด 118 รายได้รับการสุ่มที่จะได้รับการรักษาด้วย capecitabine ร่วมกับ oxaliplatin และ bevacizumab: capecitabine (1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ตามด้วยหยุดยา 7 วัน) oxaliplatin (130 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ในวันแรก ให้ซ้ำๆ 3 สัปดาห์) และ bevacizumab (7.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1

กิโกลกรัม โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 30-90 นาที ในวันแรก ให้ซ้ำทุก ๆ 3 สัปดาห์) การรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรค (progression-free survival) ที่ 6 เดือนหลังการรักษาในประชากรที่ได้รับการรักษา (intent-to-treat population) คือ 80% (XELIRI ร่วมกับ bevacizumab) กับ 74% (XELOX ร่วมกับ bevacizumab) อัตราการตอบสนองต่อยาโดยรวม (มีการตอบสนองครบถ้วนรวมทั้งตอบสนองบางส่วน) คือ 45% (XELOX ร่วมกับ bevacizumab) กับ 47% (XELIRI ร่วมกับ bevacizumab)

ในการรักษาแบบร่วมกันสำหรับการรักษาในขั้นที่ 2 ของมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

การให้ irinotecan ร่วมกับ cetuximab หลังจากที่ได้รับผลจากการรักษายาเคมีบำบัดที่มี irinotecan ร่วมด้วย

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการให้ cetuximab ร่วมกับ irinotecan ในการศึกษาทางคลินิก 2 การศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 356 รายที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่มี EGFR (EGFR-expressing metastatic colorectal cancer) ซึ่งได้รับผลจากการรักษาเมื่อไม่นานมานี้ด้วยยาเคมีบำบัดที่มี irinotecan ร่วมด้วย และมีสมรรถนะการทำกิจกรรมตาม Karnofsky ไม่ต่ำกว่า 60 (Karnofsky performance status) ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาแบบร่วมนี้ มีสมรรถนะการทำกิจกรรมตาม Karnofsky มากกว่าและเท่ากับ 80

EMR 62 202-007 เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้ยา cetuximab กับ irinotecan ร่วมกัน (ผู้ป่วย 218 ราย) กับการรักษาเดี่ยวด้วย cetuximab (ผู้ป่วย 111 ราย)

IMCL CP02-9923 เป็นการศึกษาแบบเปิดฉลากชนิดกลุ่มเดี่ยว (single arm open-label study) เพื่อประเมินผลของการให้ยา ร่วมกันในการรักษาผู้ป่วย 138 ราย

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพจากการศึกษาเหล่านี้ สรุปดังตารางที่ 13 ข้างล่าง

ตารางที่ 13 ผลประสิทธิภาพจากการศึกษา EMR 62 202-007 และ IMCL CP02-9923

การศึกษา	N	ORR		DCR		PFS (เดือน)		OS (เดือน)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI
Cetuximab + irinotecan									
EMR 62 202-	218	50	17.5,	121	48.6,	4.1	2.8,	8.6	7.6,

007		(22.9)	29.1	(55.5)	62.2		4.3		9.6
IMCL CP02-9923	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 = confidence interval

DCR = disease control rate – อัตราการควบคุมโรค (ผู้ป่วยมี complete response, partial response, หรือ stable disease เป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์)

ORR = objective response rate – อัตราการตอบสนองต่อยาอย่างเป็นรูปธรรม (ผู้ป่วยมี complete response or partial response)

OS = overall survival time – เวลาการรอดชีวิตโดยรวม

PFS = progression-free survival – ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรค

ประสิทธิภาพของการให้ cetuximab ร่วมกับ irinotecan สูงกว่าการรักษาด้วย cetuximab เพียงตัวเดียวเมื่อประเมินจาก objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) และ progression free survival (PFS) การศึกษาแบบสุ่มไม่พบความแตกต่างในด้านผลต่อ overall survival (hazard ratio 0.91, p = 0.48)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมและการกระจายตัว

หลังจากหยดเข้าทางหลอดเลือดดำในมนุษย์ ความเข้มข้นของ irinotecan ในพลาสมาลดลงแบบ multiexponential โดยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดสุดท้ายเฉลี่ยประมาณ 6 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดสุดท้ายของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์เฉลี่ยประมาณ 10 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของ lactone forms (มีฤทธิ์) ของ irinotecan และ SN-38 เหมือนกับของ irinotecan และ SN-38 ทั้งหมดเนื่องจาก lactone และ hydroxy acid forms อยู่ในภาวะสมดุล

ตลอดช่วงขนาดยา 50 ถึง 350 มิลลิกรัม/ตารางเมตร AUC ของ irinotecan เพิ่มขึ้นเป็นเส้นตรงกับขนาดที่ใช้ AUC ของ SN-38 เพิ่มขึ้นน้อยกว่าที่คิดตามอัตราส่วนกับขนาดที่ใช้ โดยทั่วไปได้ความเข้มข้นสูงสุดของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากสิ้นสุดการหยดยา irinotecan นาน 90 นาที

irinotecan จับแบบปานกลางกับโปรตีนในพลาสมา (จับ 30% ถึง 68%) SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์จับกับโปรตีนในพลาสมามนุษย์ได้มากกว่า (จับประมาณ 95%) โปรตีนในพลาสมาที่ irinotecan และ SN-38 จับเป็นส่วนใหญ่คือ albumin

เมตาบอลิซึมและการกำจัดยา

Irinotecan (CPT-11) ผ่านการเปลี่ยนแปลงอย่างมากโดยระบบเอนไซม์ต่างๆ ซึ่งรวมถึงกระบวนการ esterase เพื่อให้เกิดเป็น SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ และกระบวนการ glucuronidation ผ่านทาง UGT1A1 ซึ่งเป็นการเติมหมู่ glucuronide ให้ SN-38 เพื่อเกิดเป็น SN-38G ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ซึ่งมีหมู่ glucuronide นอกจากนี้ยา irinotecan (CPT-11) ยังผ่านการเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ oxidative ผ่านทางเอนไซม์ CYP3A4 ได้เป็นเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์หลายตัวซึ่งผ่านการ oxidation แล้ว โดยหนึ่งในเมตาบอไลต์เหล่านั้นอาจถูกไฮโดรไลซ์ด้วยเอนไซม์ carboxylesterase และปลดปล่อย SN-38 ออกมาได้ การออกฤทธิ์ของ UGT1A1 จะลดลงในคนที่มี genetic polymorphisms ซึ่งมีผลทำให้ลดการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ เช่น UGT1A1*28 polymorphism (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา) SN-38 glucuronide มีฤทธิ์ 1/50 ถึง 1/100 เท่าของ SN-38 ในการวิเคราะห์ความเป็นพิษต่อเซลล์โดยใช้ 2 cell lines ในหลอดทดลอง ยังไม่มีคำอธิบายอย่างครบถ้วนของการกำจัด irinotecan ในมนุษย์ การกำจัด irinotecan ทางปัสสาวะเท่ากับ 11% ถึง 20% ของ SN-38 น้อยกว่า 1% และ SN-38 glucuronide 3% การกำจัดสะสมทางน้ำดีและปัสสาวะของ irinotecan และเมตาบอไลต์ของมัน (SN-38 และ SN-38 glucuronide) ในช่วงเวลา 48 ชั่วโมงหลังจากให้ irinotecan ในผู้ป่วย 2 ราย อยู่ในช่วงประมาณ 25% (100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ถึง 50% (300 มิลลิกรัม/ตารางเมตร)

เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้สูงอายุ

มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan ที่ให้แบบรายสัปดาห์ ในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 183 ราย ซึ่งเป็น prospectively designed เพื่อศึกษาผลของอายุต่อความเป็นพิษของ irinotecan ผลจากการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างในเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan SN-38 และ SN-38 glucuronide ระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี กับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 162 รายซึ่งไม่เป็น prospectively designed เพื่อศึกษาผลของอายุ พบความแตกต่างน้อย (น้อยกว่า 18%) แต่มีนัยสำคัญทางสถิติของค่าตัวแปร (parameter) ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan ในขนาดการใช้ปกติระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี กับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี แม้ว่า AUC₀₋₂₄ ของขนาดการใช้ปกติสำหรับ SN-38 ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี เป็น 11% สูงกว่าในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เด็ก

(ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา – ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ – เด็ก) มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และเมตาบอลิท์หลักในผู้ป่วยเด็กในหลายการศึกษาทางคลินิกซึ่งดำเนินการในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ผลที่ได้และข้อสรุปโดยทั่วไปเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan มีความใกล้เคียงกันจากการศึกษาในอเมริกาและยุโรป ความแตกต่างใดๆระหว่างสองการศึกษานี้ อาจเกิดจากความแตกต่างของขนาดของยาที่ใช้ศึกษา (20 ถึง 200 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และ 200 ถึง 720 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในการศึกษาในสหรัฐอเมริกาและยุโรปตามลำดับ) และความแปรปรวนอย่างมากระหว่างผู้ป่วยของค่าที่กำหนดไว้ว่าเป็นค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และ SN-38

การศึกษาในสหรัฐอเมริกา

ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และ SN-38 ถูกกำหนดจากการศึกษาระยะเริ่มต้นก่อนที่ 2 การศึกษา ที่ขนาดการรักษา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (หยุดเข้าหลอดเลือดดำ 60 นาที n=48) และ 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (หยุดเข้าหลอดเลือดดำ 90 นาที n=6) ค่าการกำจัด irinotecan (mean \pm S.D.) เป็น 17.3 ± 6.7 ลิตร/ชั่วโมง/ตารางเมตร สำหรับขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และ 16.2 ± 4.6 ลิตร/ชั่วโมง/ตารางเมตร สำหรับขนาดยา 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ซึ่งค่อนข้างมากกว่าในผู้ใหญ่ พบการสะสมของ irinotecan และ SN-38 เล็กน้อยในเด็กที่ขนาดและการใช้แบบรายวัน (daily dosing regimen) [daily x 5 ทุก 3 สัปดาห์หรือ (daily x 5) x 2 สัปดาห์ทุก 3 สัปดาห์] พบว่าค่า AUC ของ SN-38 ในขนาดการใช้ปกติมีค่าใกล้เคียงกันระหว่างผู้ใหญ่กับเด็กซึ่งขัดแย้งกันกับค่าการกำจัด irinotecan ที่เพิ่มขึ้นที่พบในผู้ป่วยเด็ก และอาจสะท้อนให้เห็นถึงความผันแปรอย่างมากระหว่างผู้ป่วย (ค่า %CV ของ SN-38 AUC เท่ากับ 84% ถึง 120%) ที่จริงแล้ว การได้รับ SN-38 ในผู้ป่วยเด็กมีค่าต่ำกว่าในผู้ใหญ่ประมาณ 30% เมื่อเปรียบเทียบกันโดยไม่ได้พิจารณาถึงความแปรปรวนของข้อมูล

การศึกษาในยุโรป

มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และเมตาบอลิท์หลักของมันในผู้ป่วยเด็กซึ่งเป็นระยะเริ่มต้นก่อนที่ 1 ในการศึกษา phase I ที่ขนาดการรักษา 200 ถึง 720 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (หยุดเข้าหลอดเลือดดำ 2 ชั่วโมง n=77) systemic exposure ของ irinotecan SN-38, APC และ NPC เป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ใช้ พบว่าค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และเมตาบอลิท์ของมันมีความผันแปรอย่างมากระหว่างผู้ป่วย คือค่าการกำจัด irinotecan จากพลาสมา (ค่าเฉลี่ย \pm S.D.) เท่ากับ 18 ± 8 ลิตร/ชั่วโมง/ตารางเมตร และปริมาตรของการกระจายที่สภาวะ

คงที่ (steady state) เท่ากับ 104 ± 84 ลิตร/ตารางเมตร ค่าการกำจัด irinotecan ในวัยรุ่นต่ำกว่าในเด็ก 26% และค่า exposure ของ SN-38 และ SN-38G ในขนาดยาปกติในวัยรุ่นสูงกว่าในเด็ก 52% และ 105% ตามลำดับ ค่าการกำจัด irinotecan สูงขึ้นและค่า exposure ของ SN-38, SN-38G และ APC ในขนาดยาปกติในประชากรเด็กต่ำกว่าในประชากรผู้ใหญ่

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ irinotecan ในเด็กและวัยรุ่น 83 รายที่มี relapsed หรือ refractory rhabdomyosarcoma, primitive neuroectodermal tumor (PNET) รวมทั้งเนื้องอก medulloblastoma หรือ neuroblastoma ซึ่งได้รับยา irinotecan ในขนาด 600 มิลลิกรัม/ตารางเมตร หยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมงครั้งเดียวทุก 3 สัปดาห์นั้น เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาใน phase II ค่าเฉลี่ยของการกำจัด irinotecan และ AUC สะท้อนให้เห็นถึงความผันแปรอย่างมากระหว่างและภายในผู้ป่วยแต่ละราย และเหมือนกับค่าที่กำหนดจากการศึกษา phase I ในยุโรปในเด็กที่ได้รับยาในขนาดเดียวกัน

เพศ

เพศไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan

เชื้อชาติ

ไม่มีการประเมินผลของเชื้อชาติต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan

การทำงานของตับบกพร่อง

(ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ) การกำจัด irinotecan ลดลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติในขณะที่ relative exposure ของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์เพิ่มขึ้น ขนาดของผลกระทบเหล่านี้เป็นสัดส่วนกับระดับความบกพร่องของตับซึ่งวัดจากการเพิ่มขึ้นของ total bilirubin ในซีรัมและความเข้มข้นของเอนไซม์ transaminase

การทำงานของไตบกพร่อง

ไม่มีการประเมินผลของภาวะการทำงานของไตบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการวิจัยทางคลินิก

พิษวิทยา

ความเป็นพิษแบบเฉียบพลันของ irinotecan ที่ให้ทางหลอดเลือดดำในสัตว์แสดงดังตารางที่ 14

ข้างล่าง พบความเป็นพิษถึงตายหลังจากให้ irinotecan ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวในขนาดประมาณ 111 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในหนู mice และ 73 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในหนู rat (ประมาณ 2.6 และ 3.4 เท่าของขนาดที่แนะนำในมนุษย์ในขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ตามลำดับ) ก่อนการตายจะมีอาการตัวเขียวคล้ำ (cyanosis) สัน หายใจลำบาก และชัก การศึกษา subacute toxicity พบว่า irinotecan มีผลต่อเนื้อเยื่อที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว (ไขกระดูก เซล epithelium ในลำไส้ thymus ม้าม ต่อมน้ำเหลือง และลูกอัณฑะ)

ตารางที่ 14 ความเป็นพิษเฉียบพลันของ irinotecan (IV) ในสัตว์

สายพันธุ์	LD ₅₀ (มิลลิกรัม/กิโลกรัม)
หนู mouse	132-134
หนู rat	84-85
สุนัข	40-80

การก่อกะเร็ง / การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์

ไม่มีการศึกษาแบบระยะยาวในการก่อกะเร็งของ irinotecan อย่างไรก็ตามเมื่อให้ irinotecan ทางหลอดเลือดดำในหนู (rats) ขนาดครั้งละ 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 13 สัปดาห์ (ในการศึกษาอื่นหลายการศึกษา ขนาดยา 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัมให้ค่าความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) และ AUC ของ irinotecan ประมาณ 7.0 เท่า และ 1.3 เท่าตามลำดับของค่าที่ได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) และปล่อยไว้จนอาการดีขึ้นเป็นเวลา 91 สัปดาห์ ภายใต้สภาวะเหล่านี้ มีแนวโน้มอย่างมีนัยสำคัญที่จะมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับขนาดยาในการมีอุบัติการณ์ของ combined uterine horn endometrial stromal polyps และ endometrial stromal sarcomas

ถึงแม้ว่าทั้ง irinotecan และ SN-38 ไม่เป็นสารที่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ใน Ames assay ในหลอดทดลอง อย่างไรก็ตามในการศึกษาในหลอดทดลองโดยทำให้โครโมโซมเซลล์หนู chinese hamster เกิดความผิดปกติ irinotecan ทำให้อุบัติการณ์ของความผิดปกติของโครโมโซมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในลักษณะที่ขึ้นกับความเข้มข้น นอกจากนี้ในการศึกษาในสิ่งมีชีวิตใน micronucleus ของหนู mouse การฉีด irinotecan ครั้งเดียวเข้าไปในเยื่อช่องท้องหนูในขนาดการใช้ระหว่าง 2.5 ถึง 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้ micronucleated polychromatic erythrocytes เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและสัมพันธ์กับขนาดยา และทำให้อัตราส่วนของ reticulocyte/erythrocyte ในเซลล์ไขกระดูกลดลง

การสืบพันธุ์

ไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญต่อการเจริญพันธุ์และสมรรถนะของการสืบพันธุ์ โดยทั่วไป หลังจากให้ irinotecan แก่หนู (rats) ทางหลอดเลือดดำในขนาดถึง 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อย่างไรก็ตามพบการฝ่อของอวัยวะสืบพันธุ์ตัวผู้หลังจากให้ irinotecan วันละหลายครั้งทั้งในสัตว์ กัดแทะ (rodent) ที่ขนาด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ซึ่งในการศึกษาอื่นหลายการศึกษา ให้ค่า C_{max} and AUC ของ irinotecan ประมาณ 5 และ 1 เท่าตามลำดับของค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) และสุนัขที่ขนาด 0.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ซึ่งในการศึกษาอื่นหลาย การศึกษา ให้ค่า C_{max} and AUC ของ irinotecan ประมาณครึ่งหนึ่งและ 1/15 ตามลำดับของค่าใน ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร)

พบกัมมันตรังสี ^{14}C -irinotecan ผ่านรกของหนู (rats) หลังจากให้โดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำใน ขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ซึ่งในการศึกษาอื่นหลายการศึกษา ให้ค่า C_{max} and AUC ของ irinotecan ประมาณ 3 และ 0.5 เท่าตามลำดับของค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 125 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร) irinotecan ทำให้ตัวอ่อนของหนู (rat) วิรูป (teratogenesis) ที่ขนาดมากกว่า 1.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ซึ่งในการศึกษาอื่นหลายการศึกษา ให้ค่า C_{max} and AUC ของ irinotecan ประมาณ 2/3 และ 1/40 ตามลำดับของค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) และในกระต่ายที่ขนาด 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ประมาณครึ่งหนึ่งของขนาดที่แนะนำต่อสัปดาห์ เป็นมิลลิกรัม/ตารางเมตรในมนุษย์) ผลที่ก่อให้เกิดความพิการได้แก่ ความผิดปกติต่างๆ ของ ลักษณะภายนอก อวัยวะภายใน และความผิดปกติของโครงสร้างกระดูกหรือโครงร่าง เมื่อให้ irinotecan ในขนาด 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แก่แม่หนูในช่วงหลังมีการสร้างอวัยวะจนถึงหย่านม พบว่าทำให้ความสามารถในการเรียนรู้ลดลงและน้ำหนักตัวลูกเพศเมียลดลง

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการส่วนประกอบอื่นๆ

D-sorbitol, lactic acid, sodium hydroxide, water for injection

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่ควรใส่ยาอื่นๆ ผสมในน้ำยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือด

6.3 อายุยาของยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส และเก็บให้พ้นแสง

สารละลายยาที่เจือจางแล้ว

สารละลายมีความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีได้ถึง 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องและในแสง fluorescent สารละลายยาที่เจือจางด้วย 5% dextrose สำหรับฉีดและเก็บในอุณหภูมิตู้เย็นในช่องปกติและป้องกันจากแสง มีความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ไม่แนะนำให้แช่เย็นสารละลายผสมที่ใช้ 0.9% sodium chloride สำหรับฉีดในตู้เย็น เนื่องจากพบอนุภาคที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่าซึ่งเป็นเหตุการณ์ที่พบน้อยเป็นครั้งคราว เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่เกิดการปนเปื้อนเชื้อโรคระหว่างการเจือจางยา แนะนำให้ใช้สารละลายผสมภายใน 24 ชั่วโมงกรณีเก็บในตู้เย็น การแช่แข็งขวดยา irinotecan หรือสารละลายผสมของ irinotecan อาจทำให้ยาตกตะกอนและควรหลีกเลี่ยง

6.5 คำแนะนำในการกำจัดและการจับต้องยาอื่น ๆ

การเตรียมยา

ก่อนการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ต้องเจือจาง irinotecan ด้วย 5% dextrose สำหรับฉีด (แนะนำให้ใช้) หรือ 0.9% sodium chloride สำหรับฉีด ให้ได้ความเข้มข้นสุดท้ายในช่วง 0.12 ถึง 2.8 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

การจับต้องยา

เช่นเดียวกับยารักษาโรคมะเร็งอื่นๆ ที่มีความเป็นพิษ ควรใช้ความระมัดระวังในการจับต้องและการเตรียมสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำที่เตรียมจาก irinotecan แนะนำให้ใช้ถุงมือ ถ้า irinotecan สัมผัสกับผิวหนัง ให้ล้างผิวหนังทันทีด้วยสบู่และน้ำอย่างเต็มที่จนทั่ว ถ้า irinotecan สัมผัสกับเยื่อบุให้ล้างออกด้วยน้ำอย่างเต็มที่ทันที

เมื่อใดก็ตามที่สามารถมองเห็นสารละลายยาในภาชนะที่บรรจุ ควรตรวจสอบว่ามีอนุภาคปนเปื้อนและการเปลี่ยนสีในผลิตภัณฑ์ยาสำหรับฉีดเข้าเส้นด้วยตาเปล่า ตรวจสอบอนุภาคปนเปื้อนในยาที่บรรจุอยู่ในขวด และตรวจสอบซ้ำ (repeat) เมื่อผลิตภัณฑ์ยาถูกดูดจากขวดไปยังเข็มฉีดยา

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

LPD Title: Irinotecan hydrochloride

LPD rev no.: 9.0

LPD Date: September 24, 2021

Country: Thailand

Reference: CDS ver: 16.0; date: June 28, 2021

8. เลขทะเบียนตำรับยา

CAMPTO™ (Concentrate for Infusion)

เลขทะเบียนที่ 1C 61/52 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาเป็นครั้งแรก

8 ธันวาคม 2547

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

24 กันยายน 2564

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

LPD Revision No.: 9.0

LPD Date: September 24, 2021

Country: Thailand



CAMPTO™

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAMPTO™ (Concentrate for Infusion)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active ingredient: irinotecan hydrochloride.

Each milliliter (mL) of sterile solution contains 20 mg of irinotecan hydrochloride (on the basis of the trihydrate salt).

3. PHARMACEUTICAL FORM

Irinotecan sterile solution is a pale yellow, clear, aqueous solution requiring dilution for intravenous administration.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Irinotecan is indicated for single-agent or combination treatment of patients with:

- Metastatic carcinoma of the colon or rectum that has recurred or progressed following 5-fluorouracil (5-FU)-based therapy;
- Previously untreated metastatic carcinoma of the colon or rectum;
- Non-small-cell lung cancer;
- Small-cell lung cancer;
- Cervical cancer;
- Ovarian cancer;
- Inoperable or recurrent gastric cancer;
- Esophageal cancer.

Irinotecan in combination with cetuximab is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, KRAS wild-type metastatic colorectal cancer, who had not received prior treatment for metastatic disease or after failure of

irinotecan-including cytotoxic therapy (see Section 5.1 Pharmacodynamic properties).

Irinotecan in combination with 5-FU, folinic acid (FA) and bevacizumab is indicated for first-line treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum (see Section 5.1 Pharmacodynamic properties).

Irinotecan in combination with capecitabine with or without bevacizumab is indicated for first-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma (see Section 5.1 Pharmacodynamic properties).

Irinotecan is indicated for single-agent treatment of patients with Glioma.

4.2 Posology and method of administration

All doses of irinotecan should be administered as an intravenous infusion over 30 to 90 minutes.

Single-agent dosage schedules

Single-agent dosage schedules have been extensively studied for metastatic colorectal cancer. These regimens may be used in the treatment of patients with other indicated cancers (see Section 4.1 Therapeutic indications).

Starting dose

Weekly dosage schedule

The recommended single-agent starting dose of irinotecan is 125 mg/m². A lower starting dose may be considered (e.g., 100 mg/m²) for patients with any of the following conditions: prior extensive radiotherapy, performance status of 2, increased bilirubin levels, or gastric cancer. Treatment should be given in repeated 6-week cycles, comprising weekly treatment for 4 weeks, followed by a 2-week rest.

Once-every-2-week dosage schedule

The usual recommended starting dose of irinotecan is 250 mg/m² every 2 weeks by intravenous infusion. A lower starting dose may be considered (e.g., 200 mg/m²) for patients with any of the following conditions: age 65 years and older, prior extensive radiotherapy, performance status of 2, increased bilirubin levels, or gastric cancer.

Once-every-3-week dosage schedule

The usual recommended starting dose of irinotecan for the once-every-3-week dosage schedule is 350 mg/m². A lower starting dose may be considered (e.g., 300 mg/m²) for patients with any of the following conditions: age 65 years and older, prior extensive radiotherapy, performance status of 2, increased bilirubin levels, or gastric cancer.

Special populations

Patients with impaired hepatic function

In patients with hepatic dysfunction, the following starting doses are recommended:

Table 1. Starting doses in patients with hepatic dysfunction:

Single-agent weekly regimen

Serum total bilirubin concentration	Serum ALT/AST concentration	Starting dose, mg/m²
1.5-3.0 x IULN	≤5.0 x IULN	60
3.1-5.0 x IULN	≤5.0 x IULN	50
<1.5 x IULN	5.1-20.0 x IULN	60
1.5-5.0 x IULN	5.1-20.0 x IULN	40

Table 2. Starting doses in patients with hepatic dysfunction:

Single-agent once-every-3-week regimen

Serum total bilirubin concentration	Starting dose, mg/m²
1.5-3.0 x IULN	200
>3.0 x IULN	Not recommended ^a

^a The safety and pharmacokinetics of irinotecan given once-every-3-weeks have not been defined in patients with bilirubin >3.0 x institutional upper limit of normal (IULN) and this schedule cannot be recommended in these patients.

Patients with impaired renal function

Studies in this population have not been conducted (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties, *Pharmacokinetics in special populations*). Therefore, caution should be undertaken in patients with impaired renal function. Irinotecan is not recommended for use in patients on dialysis.

Combination-agent dosage schedules

Starting dose

Irinotecan in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin

Irinotecan in combination with 5-FU and leucovorin is recommended for use in patients with metastatic colorectal cancer. For all regimens, the dose of leucovorin should be administered immediately after irinotecan, with the administration of 5-FU to occur immediately after receipt of leucovorin. The currently recommended regimens are shown below:

Regimen 1 (6-week cycle with bolus 5-FU/LV): The recommended starting dose is 125 mg/m² of irinotecan, 500 mg/m² bolus 5-FU, and 20 mg/m² bolus leucovorin.

Regimen 2 (6-week cycle with infusional 5-FU/LV): The recommended starting dose is 180 mg/m² of irinotecan, 400 mg/m² bolus 5-FU, 600 mg/m² 5-FU infusion, and 200 mg/m² leucovorin.

Combination-agent Dosage Regimens

Regimen 1 6-wk cycle with bolus 5-FU/LV (next cycle begins on day 43)	Irinotecan	125 mg/m ² IV over 90 min, d1,8,15,22
	LV	20 mg/m ² IV bolus, d1,8,15,22
	5-FU	500 mg/m ² IV bolus, d1,8,15,22
		Starting Dose (mg/m²)
	Irinotecan	125
	LV	20
	5-FU	500
Regimen 2 6-wk cycle with infusional 5-FU/LV (next cycle begins on day 43)	Irinotecan	180 mg/m ² IV over 90 min, d1,15,29
	LV	200 mg/m ² IV over 2 hr, d1,2,15,16,29,30
	5-FU bolus	400 mg/m ² IV bolus, d1,2,15,16,29,30
	5-FU infusion	600 mg/m ² IV continuous infusion over 22 hr, d1,2,15,16,29,30
		Starting Dose (mg/m²)
	Irinotecan	180
	LV	200
	5-FU bolus	400
	5-FU infusion	600

Lower starting doses may be considered for irinotecan (e.g., 100 mg/m²) and 5-FU (e.g., 400 mg/m²) for patients with any of the following conditions: age 65 years and older, prior extensive radiotherapy, performance status of 2, increased bilirubin levels, or gastric cancer. Treatment should be given in repeated 6-week cycles, comprising weekly treatment for 4 weeks, followed by a 2-week rest.

Irinotecan in combination with cisplatin

Irinotecan has been studied in combination with cisplatin for non-small cell and small cell lung cancer, cervical cancer, gastric cancer, and esophageal cancer. This regimen may be used in the treatment of patients with other indicated cancers, except for colorectal cancer (see Section 4.1 Therapeutic indications).

The recommended starting dose is 65 mg/m² of irinotecan and 30 mg/m² of cisplatin. A lower starting dose of irinotecan (e.g., 50 mg/m²) may be considered for patients with any of the following conditions: age 65 years and older, prior extensive radiotherapy, performance status of 2, increased bilirubin levels, or gastric cancer. Treatment should be given in repeated 6-week cycles, comprising weekly treatment for 4 weeks, followed by a 2-week rest.

Irinotecan in combination with cetuximab

For the posology and method of administration of concomitant cetuximab, refer to the full prescribing information for cetuximab. Normally, the same dose of irinotecan is used as administered in the last cycles of the prior irinotecan-containing regimen. Irinotecan must not be administered earlier than 1 hour after the end of the cetuximab infusion.

Irinotecan in combination with bevacizumab

For the posology and method of administration of bevacizumab, refer to the full prescribing information for bevacizumab. Bevacizumab is recommended in combination with irinotecan (125 mg/m²)/bolus 5-FU (500 mg/m²)/folinic acid (20 mg/m²) given once weekly for 4 weeks every 6 weeks.

Irinotecan in combination with capecitabine

For the posology and method of administration of capecitabine, see Section 5.1 and refer to the full prescribing information for capecitabine. Capecitabine is recommended in combination with irinotecan at a starting dose of 1000 mg/m² for 2 weeks every 3 weeks.

Duration of treatment

For both single-agent and combination-agent regimens, treatment with additional cycles of irinotecan may be continued indefinitely in patients who attain a tumor response or in patients whose cancer remains stable. Patients should be carefully monitored for toxicity and should be removed from therapy if unacceptable toxicity occurs that is not responsive to dose modification and routine supportive care.

Dose modification recommendations

The recommended dose modifications during a cycle of therapy and at the start of each subsequent cycle of therapy for single-agent dosage schedules are described in Table 3. These recommendations are based on toxicities commonly observed with the administration of irinotecan. For modifications at the start of a subsequent cycle of therapy, the dose of irinotecan should be decreased relative to the initial dose of the previous cycle.

The recommended dose modifications during a cycle of therapy and at the start of each subsequent cycle of therapy for irinotecan, 5-FU, and leucovorin are described in Table 4.

The recommended dose modifications for irinotecan and cisplatin for the start of each cycle of therapy are described in Table 5, while recommended dose modifications during a cycle of therapy are described in Table 6.

Recommendations for dose modifications of cetuximab when administered in combination with irinotecan must be followed according to the full prescribing information for cetuximab.

Refer to the full prescribing information for bevacizumab for dose modifications of bevacizumab when administered in combination with irinotecan/5-FU/FA.

In combination with capecitabine for patients 65 years of age or more, a reduction of the starting dose of capecitabine to 800 mg/m² twice daily is recommended according to the full prescribing information for capecitabine. Refer also to the recommendations for dose modifications in combination regimen given in the full prescribing information for capecitabine.

All dose modifications should be based on the worst preceding toxicity. A new cycle of

therapy should not begin until the toxicity has recovered to Grade 2 or less. Treatment may be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicity. If the patient has not recovered, consideration should be given to discontinuing irinotecan.

Table 3. RECOMMENDED DOSE MODIFICATIONS FOR SINGLE-AGENT SCHEDULES^a

A new cycle of therapy should not begin until the granulocyte count has recovered to $\geq 1500/\text{mm}^3$, and the platelet count has recovered to $\geq 100,000/\text{mm}^3$, and treatment-related diarrhea is fully resolved. Treatment should be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicities. If the patient has not recovered after a 2-week delay, consideration should be given to discontinuing irinotecan.

Toxicity NCI Grade ^b (value)	During a Cycle of Therapy	At the Start of the Next Cycle of Therapy (After Adequate Recovery), Compared with the Starting Dose in the Previous Cycle ^a	
	Weekly	Weekly	Once every 2 or 3 week
No toxicity	Maintain dose level	↑ 25 mg/m ² up to a maximum dose of 150 mg/m ²	Maintain dose level
Neutropenia 1 (1500 to 1999/mm ³) 2 (1000 to 1499/mm ³) 3 (500 to 999/mm ³) 4 (<500/mm ³)	Maintain dose level ↓ 25 mg/m ² Omit dose, then ↓ 25 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2 Omit dose, then ↓ 50 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 25 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 50 mg/m ² ↓ 50 mg/m ²
Neutropenic fever (Grade 4 neutropenia & ≥Grade 2 fever)	Omit dose, then ↓ 50 mg/m ² when resolved	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Other hematologic toxicities	Dose modifications for leukopenia, thrombocytopenia, and anemia during a cycle of therapy and at the start of subsequent cycles of therapy are also based on NCI toxicity criteria and are the same as recommended		

	for neutropenia above.		
Diarrhea			
1 (2-3 stools/day >pretx ^c)	Maintain dose level	Maintain dose level	Maintain dose level
2 (4-6 stools/day >pretx ^c)	↓ 25 mg/m ²	Maintain dose level	Maintain dose level
3 (7-9 stools/day >pretx ^c)	Omit dose, then ↓ 25 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4 (≥10 stools/day >pretx ^c)	Omit dose, then ↓ 50 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
Other non-hematologic toxicities^d			
1	Maintain dose level	Maintain dose level	Maintain dose level
2	↓ 25 mg/m ²	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
3	Omit dose, then ↓ 25 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2	↓ 25 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²
4	Omit dose, then ↓ 50 mg/m ² when resolved to ≤Grade 2	↓ 50 mg/m ²	↓ 50 mg/m ²

^a All dose modifications should be based on the worst preceding toxicity.

^b National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

^c Pre-treatment.

^d Excludes alopecia, anorexia, asthenia.

Table 4. RECOMMENDED DOSE MODIFICATIONS FOR IRINOTECAN/5-FLUOROURACIL/LEUCOVORIN COMBINATION SCHEDULES^a

Patients should return to pre-treatment bowel function without requiring antidiarrhea medications for at least 24 hours before the next chemotherapy administration. A new cycle of therapy should not begin until the granulocyte count has recovered to $\geq 1500/\text{mm}^3$, and the platelet count has recovered to $\geq 100,000/\text{mm}^3$, and treatment-related diarrhea is fully resolved. Treatment should be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicities. If the patient has not recovered after a 2-week delay, consideration should be given to discontinuing irinotecan.

Toxicity	During a Cycle of Therapy	At the Start of Subsequent
----------	---------------------------	----------------------------

NCI Grade ^b (Value)		Cycles of Therapy
No toxicity	Maintain dose level	Maintain dose level
Neutropenia 1 (1500 to 1999/mm ³) 2 (1000 to 1499/mm ³) 3 (500 to 999/mm ³) 4 (<500/mm ³) Neutropenic fever (grade 4 neutropenia & ≥Grade 2 fever)	Maintain dose level ^c ↓ 1 dose level ^d Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to ≤Grade 2 Omit dose, then ↓ 2 dose levels when resolved to ≤Grade 2 ^d Omit dose, then ↓ 2 dose levels when resolved	Maintain dose level ^c Maintain dose level ↓ 1 dose level ^d ↓ 2 dose levels ↓ 2 dose levels
Other hematologic toxicities	Dose modifications for leukopenia or thrombocytopenia during a cycle of therapy and at the start of subsequent cycles of therapy are also based on NCI toxicity criteria and are the same as recommended for neutropenia above.	
Diarrhea 1 (2-3 stools/day >pretx ^e) 2 (4-6 stools/day >pretx) 3 (7-9 stools/day >pretx) 4 (≥10 stools/day >pretx)	Delay dose until resolved to baseline (bsl), then give same dose Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to bsl Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to bsl Omit dose, then ↓ 2 dose levels when resolved to bsl	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 1 dose level ↓ 2 dose levels
Other non-hematologic toxicities ^f 1 2 3 4	Maintain dose level Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to ≤Grade 1 Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to ≤Grade 2 Omit dose, then ↓ 2 dose levels when resolved to ≤Grade 2	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 1 dose level ↓ 2 dose levels

	For mucositis/stomatitis decrease only 5-FU, not irinotecan ^g	For mucositis/stomatitis decrease only 5-FU, not irinotecan ^g
--	---	--

- ^a Dose modification refers to irinotecan and 5-FU; LV dose remains fixed at 20 mg/m² (not adjusted).
^b National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.
^c Refers to initial dose used in previous cycle.
^d Irinotecan: dose level reductions = 25 mg/m² decrements; 5-Fluorouracil: dose level reductions = 100 mg/m² decrements.
^e Pre-treatment.
^f Excludes alopecia, anorexia, asthenia.
^g For mucositis/stomatitis decrease only 5-FU, not irinotecan.

Table 5. DOSE MODIFICATIONS AT THE START OF A NEW CYCLE OF THE CISPLATIN AND IRINOTECAN (mg/m²) COMBINATION SCHEDULE
Based on the worst toxicity observed in the prior cycle

A new cycle of therapy should not begin until the granulocyte count has recovered to $\geq 1500/\text{mm}^3$, and the platelet count has recovered to $\geq 100,000/\text{mm}^3$, and treatment-related diarrhea is fully resolved. Treatment should be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicities. If the patient has not recovered after a 2-week delay, consideration should be given to discontinuing irinotecan.

Toxicity NCI Grade ^a	Cisplatin ^b	Irinotecan ^c
HEMATOLOGIC		
Grade 0, 1, 2, or 3	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 4	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
Febrile neutropenia ^d , sepsis, thrombocytopenia requiring transfusion	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
NON-HEMATOLOGIC		
Diarrhea		
Grade 0, 1 or 2	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	Maintain dose level	↓ 1 dose level
Vomiting		
Grade 0, 1 or 2	Maintain dose level	Maintain dose level

Grade 3	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 4	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
Serum Creatinine		
<1.5 mg/dL	Maintain dose level	Maintain dose level
1.5-2.0 mg/dL	↓ 2 dose levels	Maintain dose level
>2.0 mg/dL	Omit dose	Maintain dose level
Ototoxicity		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	Discontinue cisplatin	Maintain dose level
Neurotoxicity		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	Discontinue cisplatin	Maintain dose level
OTHER NON-HEMATOLOGIC TOXICITIES		
Grade 0, 1 or 2	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

^b Cisplatin: dose level reductions = 7.5 mg/m² decrements.

^c Irinotecan: dose level reductions = 10 mg/m² decrements.

^d Febrile neutropenia is defined as in CTC version 2: temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ concomitant with an ANC < 1.0 x 10⁹/L.

**Table 6. DOSE MODIFICATIONS DURING A CYCLE OF THE
 CISPLATIN AND IRINOTECAN (mg/m²) COMBINATION SCHEDULE
 Based on worst toxicity observed since the start of the cycle**

Toxicity NCI Grade ^a	Cisplatin ^b	Irinotecan ^c
HEMATOLOGIC		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
Grade 3	↓ 2 dose levels	↓ 2 dose levels
Grade 4	Omit dose	Omit dose

Febrile neutropenia ^d , sepsis, thrombocytopenia requiring transfusion	Omit dose	Omit dose
NON-HEMATOLOGIC		
Diarrhea		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	Maintain dose level	↓ 1 dose level
Grade 3	Maintain dose level	Omit dose
Grade 4	Omit dose	Omit dose
Vomiting		
Grade 0, 1 or 2	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 3	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 4	↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
Serum Creatinine		
<1.5 mg/dL	Maintain dose level	Maintain dose level
1.5-2.0 mg/dL	↓ 2 dose levels	Maintain dose level
>2.0 mg/dL	Omit dose	Maintain dose level
Ototoxicity		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	Discontinue cisplatin	Maintain dose level
Neurotoxicity		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2	↓ 1 dose level	Maintain dose level
Grade 3 or 4	Discontinue cisplatin	Maintain dose level
OTHER NON-HEMATOLOGIC TOXICITIES		
Grade 0 or 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2, 3 or 4	Omit dose	Omit dose

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

^b Cisplatin: dose level reductions = 7.5 mg/m² decrements.

^c Irinotecan: dose level reductions = 10 mg/m² decrements.

^d Febrile neutropenia is defined as in CTC version 2: temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ concomitant with an ANC $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$.

4.3 Contraindications

Irinotecan is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to the drug or its excipients (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use, *Hypersensitivity reactions*).

4.4 Special warnings and precautions for use

Administration

Irinotecan should be administered only under the supervision of a physician who is experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents. Appropriate management of complications is possible only when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

Irinotecan will only be prescribed in the following cases after the expected benefits have been weighted against the possible therapeutic risks:

- in patients presenting a risk factor, particularly those with a WHO performance status = 2;
- in the few rare instances where patients are deemed unlikely to observe recommendations regarding management of adverse events (need for immediate and prolonged anti-diarrheal treatment combined with high fluid intake at onset of delayed diarrhea). Strict hospital supervision is recommended for such patients.

Cholinergic symptoms

Patients may have cholinergic symptoms of rhinitis, increased salivation, miosis, lacrimation, diaphoresis, flushing (vasodilation), bradycardia, and intestinal hyperperistalsis that can cause abdominal cramping and early diarrhea (i.e., diarrhea generally occurring during or within 8 hours of administration of irinotecan). These symptoms may be observed during or shortly after infusion of irinotecan, are thought to be related to the anticholinesterase activity of the irinotecan parent compound, and are expected to occur more frequently with higher irinotecan doses. Therapeutic or prophylactic administration of 0.25 to 1 mg of intravenous or subcutaneous atropine should be considered (unless clinically contraindicated) in patients experiencing cholinergic symptoms.

Extravasation

While irinotecan is not a known vesicant, care should be taken to avoid extravasation, and the infusion site should be monitored for signs of inflammation. Should extravasation occur, flushing the site, and application of ice is recommended.

Hepatic

In clinical studies, National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria Grade 3 or 4 liver enzyme abnormalities have been observed in fewer than 10% of patients. These events typically occur in patients with known hepatic metastases and are not clearly related to irinotecan.

Hematology

Irinotecan commonly causes neutropenia, leukopenia, and anemia, any of which may be severe and therefore should not be used in patients with severe bone marrow failure. Serious thrombocytopenia is uncommon. In clinical studies, the frequency of NCI Grade 3 and 4 neutropenia has been significantly higher in patients who received previous pelvic/abdominal irradiation than in those who had not received such irradiation. Patients with baseline serum total bilirubin levels of 1.0 mg/dL or more also have had a significantly greater likelihood of experiencing first-cycle Grade 3 or 4 neutropenia than those with bilirubin levels that were less than 1.0 mg/dL. There were no significant differences in the frequency of Grade 3 and 4 neutropenia by age or gender (see Section 4.2 Posology and method of administration, Single-agent and combination-agent dosage schedules).

Neutropenic fever (concurrent NCI Grade 4 neutropenia and \geq Grade 2 fever) occurred in fewer than 10% of patients in clinical studies; however, deaths due to sepsis following severe neutropenia have been reported in patients treated with irinotecan. Neutropenic complications should be managed promptly with antibiotic support. Therapy with irinotecan should be temporarily discontinued if neutropenic fever occurs or if the absolute neutrophil count drops below $1000/\text{mm}^3$. The dose of irinotecan should be reduced if clinically significant neutropenia occurs (see Section 4.2 Posology and method of administration, *Dose modification recommendations* section).

Patients with reduced UGT1A1 activity

The metabolic conversion of irinotecan to the active metabolite SN-38 is mediated by carboxylesterase enzymes and primarily occurs in the liver. SN-38 subsequently undergoes conjugation to form the inactive glucuronide metabolite SN-38G. This

glucuronidation reaction is mediated primarily by uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1), which is encoded by the UGT1A1 gene (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties). The UGT1A1 gene is highly polymorphic, resulting in variable metabolic capacities among individuals. One specific variation of the UGT1A1 gene includes a polymorphism in the promoter region known as the UGT1A1 28 variant allele. This variant and other congenital deficiencies in UGT1A1 expression (such as Crigler-Najjar and Gilbert's syndrome) are associated with reduced enzyme activity and increased systemic exposure to SN-38. Higher plasma concentrations of SN-38 are observed in individuals who are homozygous for the UGT1A1*28 allele (also referred to as UGT1A1 7/7 genotype) versus patients who have one or two wild-type alleles.

Another specific polymorphism of UGT1A1 gene (that reduces the activity of this enzyme) is a missense mutation known as UGT1A1*6 variant.

Patients with UGT1A1*28 or *6 variants (especially if homozygous) are at increased risk of experiencing adverse events such as neutropenia and diarrhea. A reduced irinotecan starting dose should be considered for homozygous patients (see Section 4.2 Posology and method of administration). In addition, *28 and *6 homozygous and heterozygous patients should be closely monitored for neutropenia and diarrhea.

The exact reduction in starting dose in this patient population has not been established and any subsequent dose modifications should be based on individual patient tolerance to treatment.

In order to identify patients at increased risk of experiencing neutropenia and diarrhea, UGT1A1 genotyping can be useful. More in detail, UGT1A1*28 genotyping can be useful in Caucasians, Africans and Latinos, UGT1A1*6 in East-Asians and combined UGT1A1*28 and *6 in Chinese and Japanese, since these are the populations in which these variants are more prevalent.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions, including severe anaphylactic/anaphylactoid reactions, have been reported.

Immunosuppressant effects/increased susceptibility to infections

Administration of live or live-attenuated vaccines in patients immunocompromised by chemotherapeutic agents including irinotecan, may result in serious or fatal infections. Vaccination with a live vaccine should be avoided in patients receiving irinotecan. Killed or inactivated vaccines may be administered; however, the response to such vaccines may be diminished.

Late diarrhea

Late diarrhea (generally occurring more than 8 hours after administration of irinotecan) can be prolonged, may lead to dehydration, electrolyte imbalance, or sepsis and may be life threatening. In the clinical studies testing the every 3-week-dosage schedule, the median time to the onset of late diarrhea was 5 days after irinotecan infusion. In the clinical studies evaluating the weekly dosage schedule, the median time to onset of late diarrhea was 11 days following administration of irinotecan. For patients starting treatment at the 125 mg/m² weekly dose, the median duration of any grade of late diarrhea was 3 days. Among those patients treated at the 125 mg/m² weekly dose who experienced Grade 3 or 4 late diarrhea, the median duration of the entire episode of diarrhea was 7 days. Results from a prospective study of the weekly dosage schedule did not demonstrate any difference in the rate of late onset diarrhea in patients ≥ 65 years of age than patients < 65 years of age. However, patients ≥ 65 years of age should be closely monitored due to a greater risk of early diarrhea observed in this population. Colonic ulceration, sometimes with bleeding, has been observed in association with irinotecan-induced diarrhea.

Late diarrhea should be treated promptly with loperamide at the first episode of poorly formed or loose stools or the earliest onset of bowel movements more frequent than normally expected for the patient. The recommended dosage regimen for loperamide is 4 mg at the first onset of late diarrhea and then 2 mg every 2 hours until the patient is diarrhea-free for at least 12 hours. During the night, the patient may take 4 mg of loperamide every 4 hours. Loperamide is not recommended to be used for more than 48 consecutive hours at these doses, because of the risk of paralytic ileus, nor for less than 12 hours. Pre-medication with loperamide is not recommended. Patients with diarrhea should be carefully monitored and given fluid and electrolyte replacement if they become dehydrated and should be given antibiotic support if they develop ileus, fever, or severe neutropenia. In addition to the antibiotic treatment, hospitalization is recommended for management of the diarrhea, in the following cases:

- Diarrhea associated with fever;

- Severe diarrhea (requiring intravenous hydration);
- Patients with vomiting associated with delayed (i.e., late) diarrhea;
- Diarrhea persisting beyond 48 hours following the initiation of high-dose loperamide therapy.

After the first treatment, subsequent weekly chemotherapy treatments should be delayed in patients until return of pre-treatment bowel function for at least 24 hours without need for anti-diarrhea medication. If NCI Grade 2, 3, or 4 diarrhea occurs, subsequent doses of irinotecan should be reduced within the current cycle (see Section 4.2 Posology and method of administration, *Dose modification recommendations* section).

Chronic inflammatory bowel disease and/or bowel obstruction

Patients must not be treated with irinotecan until resolution of the bowel obstruction.

Nausea & vomiting

Irinotecan is emetogenic. Nausea and vomiting can be severe and usually occurs during or shortly after infusion of irinotecan. It is recommended that patients receive pre-medication with antiemetic agents. Antiemetic agents should be given on the day of treatment, starting at least 30 minutes before administration of irinotecan. Physicians should also consider providing patients with an antiemetic regimen for subsequent use as needed. Patients with vomiting associated with delayed (i.e., late) diarrhea should be hospitalized as soon as possible for treatment.

Neurologic

Dizziness has been observed and may sometimes represent symptomatic evidence of orthostatic hypotension in patients with dehydration.

Renal

Increases in serum creatinine or blood urea nitrogen have been observed. There have been cases of acute renal failure. These events have generally been attributed to complications of infection or to dehydration related to nausea, vomiting, or diarrhea. Rare instances of renal dysfunction due to tumor lysis syndrome have also been reported.

Respiratory

NCI Grade 3 or 4 dyspnea has been observed. The extent to which malignant pulmonary

involvement or other pre-existing lung disease may have contributed to dyspnea is unknown. A potentially life-threatening pulmonary syndrome, consisting of dyspnea, fever, and a reticulonodular pattern on chest x-ray, was observed in a small percentage of patients in early Japanese studies. The contribution of irinotecan to these preliminary events was difficult to assess because these patients also had lung tumors and some had pre-existing non-malignant pulmonary disease.

Interstitial pulmonary disease presenting as pulmonary infiltrates is uncommon during irinotecan therapy. Interstitial pulmonary disease can be fatal. Risk factors possibly associated with the development of interstitial pulmonary disease include pre-existing lung disease, use of pneumotoxic drugs, radiation therapy, and colony stimulating factors. Patients with risk factors should be closely monitored for respiratory symptoms before and during irinotecan therapy.

Others

Since this product contains sorbitol, it is unsuitable in hereditary fructose intolerance.

Special populations

Pediatric

The effectiveness of irinotecan in pediatric patients has not been established (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties, *Pharmacokinetics in special populations, Pediatric*). Results from two open-label, single arm studies were evaluated. One hundred and seventy children with refractory solid tumors were enrolled in one phase 2 trial in which 50 mg/m² of irinotecan was infused for 5 consecutive days every 3 weeks. Grade 3-4 neutropenia was experienced by 54 (31.8%) patients. Neutropenia was complicated by fever in 15 (8.8%) patients. Grade 3-4 diarrhea was observed in 35 (20.6%) patients. This adverse event profile was comparable to that observed in adults.

In the second phase 2 trial of 21 children with previously untreated rhabdomyosarcoma, 20 mg/m² of irinotecan was infused for 5 consecutive days on weeks 0, 1, 3, and 4. This single agent therapy was followed by multimodal therapy. Accrual to the single agent irinotecan phase was halted due to the high rate (28.6%) of progressive disease and the early deaths (14%). The adverse event profile was different in this study from that observed in adults; the most significant Grade 3 or 4 adverse events were dehydration experienced by 6 patients (28.6%) associated with severe hypokalaemia in 5 patients (23.8%) and hyponatremia in 3

patients (14.3%); in addition, Grade 3-4 infection was reported in 5 patients (23.8%) (across all courses of therapy and irrespective of causal relationship).

Geriatric

Specific dosing recommendations may apply to this population depending upon the regimen used (see Section 4.2 Posology and method of administration).

Hepatic insufficiency

In patients with hyperbilirubinemia, the clearance of irinotecan is decreased (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties, *Pharmacokinetics in special populations*) and therefore the risk of hematotoxicity is increased. The use of irinotecan in patients with a serum total bilirubin concentration of $>3.0 \times$ institutional upper limit of normal (IULN) given as a single-agent on the once-every-3-weeks schedule has not been established (see Section 4.2 Posology and method of administration, *Special populations*). Liver function should be monitored before initiation of treatment and monthly, or as clinically indicated.

Irradiation therapy

Patients who have previously received pelvic/abdominal irradiation are at increased risk of myelosuppression following the administration of irinotecan. Physicians should use caution in treating patients with extensive prior irradiation. Specific dosing recommendations may apply to this population depending upon the regimen used (see Section 4.2 Posology and method of administration).

Performance status

Patients with poor performance status are at increased risk of irinotecan-related adverse events. Specific dosing recommendations for patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 2 may apply depending upon the regimen used (see Section 4.2 Posology and method of administration). Patients with performance status of 3 or 4 should not receive irinotecan. In patients receiving either irinotecan/5-FU/LV or 5-FU/LV in clinical trials comparing these agents, higher rates of hospitalization, neutropenic fever, thromboembolism, first cycle treatment discontinuation, and early deaths were observed in patients with a baseline performance status of 2 than in patients with a baseline performance status of 0 or 1.

Gastric cancer

Patients with gastric cancer appear to experience greater myelosuppression and other

toxicities when given irinotecan. A lower starting dose should be considered in these patients (see Section 4.2 Posology and method of administration).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 and/or UGT1A1 inhibitors

Irinotecan and active metabolite SN-38 are metabolized via the human cytochrome P450 3A4 isoenzyme (CYP3A4) and uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties). Co-administration of irinotecan with inhibitors of CYP3A4 and/or UGT1A1 may result in increased systemic exposure to irinotecan and the active metabolite SN-38. Physicians should take this into consideration when administering irinotecan with these drugs.

Ketoconazole

Irinotecan clearance is greatly reduced in patients receiving concomitant ketoconazole, leading to increased exposure to SN-38. Ketoconazole should be discontinued at least 1 week prior to starting irinotecan therapy and should not be administered during irinotecan therapy.

Atazanavir sulfate

Co-administration of atazanavir sulfate, a CYP3A4 and UGT1A1 inhibitor has the potential to increase systemic exposure to SN-38, the active metabolite of irinotecan. Physicians should take this into consideration when co-administering these drugs.

CYP3A4 inducers

Anticonvulsants

Concomitant administration of CYP3A-inducing anticonvulsant drugs (e.g., carbamazepine, phenobarbital or phenytoin) leads to reduced exposure to the active metabolite SN-38. Consideration should be given to starting or substituting non-enzyme-inducing anticonvulsants at least one week prior to initiation of irinotecan therapy in patients requiring anticonvulsant treatment.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

Exposure to the active metabolite SN-38 is reduced in patients taking concomitant St. John's Wort. St. John's Wort should be discontinued at least 1 week prior to the first cycle of irinotecan, and should not be administered during irinotecan therapy.

Other interactions

Neuromuscular blocking agents

Interaction between irinotecan and neuromuscular blocking agents cannot be ruled out, since irinotecan has anticholinesterase activity. Drugs with anticholinesterase activity may prolong the neuromuscular blocking effects of suxamethonium and the neuromuscular blockade of non-depolarizing drugs may be antagonized.

Antineoplastic agents

The adverse effects of irinotecan, such as myelosuppression and diarrhea, would be expected to be exacerbated by other antineoplastic agents having a similar adverse-effect profile.

Dexamethasone

Lymphocytopenia has been reported in patients receiving irinotecan, and it is possible that the administration of dexamethasone as antiemetic prophylaxis may have enhanced the likelihood of lymphocytopenia. However, serious opportunistic infections have not been observed and no complications have specifically been attributed to lymphocytopenia.

Hyperglycemia has been observed in patients with a history of diabetes mellitus or evidence of glucose intolerance prior to administration of irinotecan. It is probable that dexamethasone, given as antiemetic prophylaxis, contributed to hyperglycemia in some patients.

Laxatives

Laxative use during therapy with irinotecan is expected to worsen the incidence or severity of diarrhea.

Diuretics

Dehydration secondary to vomiting and/or diarrhea may be induced by irinotecan. The physician may wish to withhold diuretics during dosing with irinotecan and during periods of active vomiting or diarrhea.

Bevacizumab

Results from a dedicated drug-drug interaction trial demonstrated no significant effect of bevacizumab on the pharmacokinetics of irinotecan and its active metabolite SN-38.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies of irinotecan in pregnant women. Irinotecan is teratogenic in rats and rabbits (see Section 5.3 Preclinical safety data). Irinotecan may cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

Women of childbearing potential should not be started on irinotecan until pregnancy is excluded. Pregnancy should be avoided if either partner is receiving irinotecan.

Due to the potential for genotoxicity, advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment and for 6 months after the last dose of irinotecan.

Due to the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of irinotecan.

Lactation

The available data are limited to one patient only. Irinotecan and its active metabolite SN-38 were measured in the milk of one lactating patient. The effect on newborn/infants is unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, it is recommended not to breastfeed when receiving therapy with irinotecan.

In rats, radioactivity appeared in the milk within 5 minutes of intravenous administration of radiolabeled irinotecan and was concentrated up to 65-fold at 4 hours after administration relative to plasma concentrations.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The effect of irinotecan on the ability to drive or use machinery has not been evaluated. However, patients should be warned about the potential for dizziness or visual disturbances which may occur within 24 hours following the administration of irinotecan, and advised not to drive or operate machinery if these symptoms occur (see Section 4.4

Special warnings and precautions for use).

4.8 Undesirable effects

Clinical studies

Adverse reaction data has been extensively collected and analyzed for the clinical studies program in metastatic colorectal cancer that recurred or progressed following 5-FU-based therapy (second-line) and are presented below (patient population described below). The adverse reactions for other indications are expected to be similar to those for second-line colorectal cancer.

Adverse reactions detailed in this section refer to irinotecan. There is no evidence that the safety profile of irinotecan is influenced by cetuximab or *vice versa*. In combination with cetuximab, additional reported adverse reactions were those expected with cetuximab (such as acneform rash). Therefore, also refer to the full prescribing information for cetuximab.

Grade 3 hypertension was the principal significant risk involved with the addition of bevacizumab to bolus irinotecan/5-FU/FA. In addition, there was a small increase in the Grade 3/4 chemotherapy adverse events of diarrhea and leukopenia with this regimen compared to patients receiving bolus irinotecan/5-FU/FA alone. For other information on adverse reactions in combination with bevacizumab, refer to the bevacizumab full prescribing information.

Adverse drug reactions reported in patients treated with the combination irinotecan plus capecitabine in addition to those seen with capecitabine monotherapy or seen at a higher frequency grouping with the combination compared to capecitabine monotherapy include:

Very common, all grade: thrombosis/embolism

Common, all grade: hypersensitivity reaction, cardiac ischemia/infarction

Common, Grade 3 and Grade 4: febrile neutropenia

For complete information on adverse reactions of capecitabine, refer to the capecitabine full prescribing information.

Grade 3 and Grade 4 adverse drug reactions reported in patients treated with irinotecan in combination with capecitabine and bevacizumab in addition to those seen with

capecitabine monotherapy or seen at a higher frequency grouping with the combination compared to capecitabine monotherapy include:

Common, Grade 3 and Grade 4: neutropenia, thrombosis/embolism, hypertension, and cardiac ischemia/infarction

For complete information on adverse reactions of capecitabine and bevacizumab, refer to the respective capecitabine and bevacizumab full prescribing information.

Clinical studies of the 100- to 125-mg/m² single-agent weekly dosage schedule

The weekly dosage schedule of irinotecan was evaluated in three clinical studies of 304 patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum that had recurred or progressed following 5-FU-based therapy. Five (1.6%) deaths were potentially drug-related. These five patients experienced a constellation of medical events (myelosuppression, neutropenic sepsis without fever, small bowel obstruction, fluid accumulation, stomatitis, nausea, vomiting, diarrhea, and dehydration) that are known effects of irinotecan. Neutropenic fever, defined as NCI Grade 4 neutropenia and Grade 2 or greater fever, occurred in nine other patients; these patients recovered with supportive care.

Eighty-one (26.6%) patients were hospitalized for events judged to be related to administration of irinotecan. The primary reasons for drug-related hospitalization were diarrhea, with or without nausea and/or vomiting; neutropenia/leukopenia, with or without diarrhea and/or fever; and nausea and/or vomiting.

Adjustments in the dose of irinotecan were made during the cycle of treatment and for subsequent cycles based on individual patient tolerance. The most common reasons for dose reduction were late diarrhea, neutropenia, and leukopenia. Thirteen (4.3%) patients discontinued treatment with irinotecan because of adverse events.

Clinical studies of the 300- to 350-mg/m² once-every-3-week single-agent dosage schedule

A total of 316 patients with metastatic colorectal cancer whose disease had progressed following prior 5-FU therapy received irinotecan in two studies involving once-every-3-week administration. Three (1%) deaths were potentially related to irinotecan treatment and were attributed to neutropenic infection, Grade 4 diarrhea, and asthenia, respectively.

Hospitalizations due to serious adverse events, whether or not related to irinotecan administration, occurred at least once in 60% of patients who received irinotecan and, 8% of patients treated with irinotecan discontinued treatment due to adverse events.

Listing of adverse events

The drug-related adverse events (NCI Grades 1-4) as judged by the investigator that were reported in greater than 10% of the 304 patients enrolled in the three studies of the weekly dosage schedule are listed by body system in descending order of frequency in Table 7.

Table 7. NCI Grade 1 to 4 drug-related adverse events observed in over 10% of patients in clinical studies

Gastrointestinal disorders	Late diarrhea, nausea, vomiting, early diarrhea, abdominal cramping/pain, anorexia, stomatitis
Blood and lymphatic system disorders	Leukopenia, anemia, neutropenia
General disorders and administration site conditions	Asthenia, fever
Metabolism and nutrition disorders	Decreased weight, dehydration
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia
Vascular disorders	Thromboembolic events*

*Includes angina pectoris, arterial thrombosis, cerebral infarct, cerebrovascular accident, deep thrombophlebitis, embolus lower extremity, heart arrest, myocardial infarct, myocardial ischemia, peripheral vascular disorder, pulmonary embolus, sudden death, thrombophlebitis, thrombosis, vascular disorder.

NCI Grade 3 or 4 adverse events reported in the clinical studies of the weekly and once-every-3-week-dosage schedules (N=620) are listed in Table 8, Table 9 and Table 10.

Table 8. NCI Grade 3 or 4 drug-related adverse events observed in over 10% of patients in clinical studies

Gastrointestinal disorders	Late diarrhea, nausea, abdominal cramping/pain
Blood and lymphatic system	Leukopenia, neutropenia

disorders	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia

Table 9. NCI Grade 3 or 4 drug-related adverse events observed in 1% to 10% of patients in clinical studies

Infections and infestations	Infection
Gastrointestinal disorders	Vomiting, early diarrhea, constipation, anorexia, mucositis
Blood and lymphatic system disorders	Anemia, thrombocytopenia
General disorders and administration site conditions	Asthenia, fever, pain
Metabolism and nutrition disorders	Dehydration, hypovolemia
Hepatobiliary disorders	Bilirubinemia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnea
Investigations	Increased creatinine

Table 10. NCI Grade 3 or 4 drug-related adverse events observed in fewer than 1% of patients in clinical studies

Infections and infestations	Sepsis
Gastrointestinal disorders	Rectal disorder, GI monilia
General disorders and administration site conditions	Chills, malaise
Metabolism and nutrition disorders	Decreased weight, hypokalemia, hypomagnesemia
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash, cutaneous signs
Nervous system disorders	Abnormal gait, confusion, headache
Cardiac disorders	Hypotension, syncope, cardiovascular disorders
Renal and urinary disorders	Urinary tract infection
Reproductive system and breast disorders	Breast pain

Investigations

Increased alkaline phosphatase, increased GGTP

The following additional drug-related events have been reported in clinical studies with irinotecan, but do not meet the criteria as defined above as either >10% drug-related NCI Grades 1-4 or as a NCI Grade 3 or 4 drug-related event: rhinitis, increased salivation, miosis, lacrimation, diaphoresis, flushing, bradycardia, dizziness, extravasation, tumor lysis syndrome, and colonic ulceration.

Post-marketing surveillance***Cardiac disorders***

Myocardial ischemic events have been observed following irinotecan therapy predominantly in patients with underlying cardiac disease, other known risk factors for cardiac disease or previous cytotoxic chemotherapy (see also Table 7, thromboembolic events).

Gastrointestinal disorders

Infrequent cases of intestinal obstruction, ileus, megacolon, or gastrointestinal hemorrhage, and rare cases of colitis, including typhlitis, ischemic and ulcerative colitis were reported. In some cases, colitis was complicated by ulceration, bleeding, ileus, or infection. Cases of ileus without preceding colitis have also been reported. Rare cases of intestinal perforation were reported.

Rare cases of symptomatic pancreatitis or asymptomatic elevated pancreatic enzymes have been observed.

Hypovolemia

There have been rare cases of renal impairment and acute renal failure, generally in patients who became infected and/or volume depleted from severe gastrointestinal toxicities.

Infrequent cases of renal insufficiency, hypotension or circulatory failure have been observed in patients who experienced episodes of dehydration associated with diarrhea and/or vomiting, or sepsis.

Infections and infestations

Bacterial, fungal and viral infections have been reported.

Immune system disorders

Hypersensitivity reactions including severe anaphylactic or anaphylactoid reactions have been reported (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use).

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Early effects such as muscular contraction or cramps and paresthesia have been reported.

Nervous system disorders

Speech disorders, generally transient in nature, have been reported in patients treated with irinotecan; in some cases, the event was attributed to the cholinergic syndrome observed during or shortly after infusion of irinotecan.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Interstitial pulmonary disease presenting as pulmonary infiltrates is uncommon during irinotecan therapy. Early effects such as dyspnea have been reported (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use). Hiccups have also been reported.

Investigations

Rare cases of hyponatremia mostly related with diarrhea and vomiting have been reported. Increases in serum levels of transaminases (i.e., AST and ALT) in the absence of progressive liver metastasis have been very rarely reported.

4.9 Overdose

Single doses of up to 750 mg/m² irinotecan have been given to patients with various cancers. The adverse events in these patients were similar to those reported with the recommended dosages and regimens. There have been reports of overdosage at doses up to approximately twice the recommended therapeutic dose, which may be fatal. The most significant adverse reactions reported were severe neutropenia and severe diarrhea. Maximum supportive care should be instituted to prevent dehydration due to diarrhea and to treat any infectious complications. There is no known antidote for overdosage of irinotecan.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Therapeutic class

Irinotecan hydrochloride is an antineoplastic agent of the topoisomerase I inhibitor class, clinically investigated as CPT-11. Irinotecan is a semisynthetic derivative of camptothecin, an alkaloid extract from plants such as *Camptotheca acuminata*, or is chemically synthesized.

Mechanism of action

Irinotecan and its active metabolite SN-38 bind to the topoisomerase I-DNA complex and prevent re-ligation of these single-strand breaks. Current research suggests that the cytotoxicity of irinotecan is due to double-strand DNA damage produced during DNA synthesis when replication enzymes interact with the ternary complex formed by topoisomerase I, DNA, and either irinotecan or SN-38.

Irinotecan serves as a water-soluble precursor of the lipophilic metabolite SN-38. SN-38 is formed from irinotecan by carboxylesterase-mediated cleavage of the carbamate bond between the camptothecin moiety and the dipiperidino side chain. SN-38 is approximately 1000 times as potent as irinotecan as an inhibitor of topoisomerase I purified from human and rodent tumor cell lines. *In vitro* cytotoxicity assays show that the potency of SN-38 relative to irinotecan varies from 2- to 2000-fold. However, the plasma area under the concentration versus time curve (AUC) values for SN-38 are 2% to 8% of irinotecan and SN-38 is 95% bound to plasma proteins compared to approximately 50% bound to plasma proteins for irinotecan. The precise contribution of SN-38 to the activity of irinotecan is thus unknown. Both irinotecan and SN-38 exist in an active lactone form and an inactive hydroxy acid anion form. A pH-dependent equilibrium exists between the two forms such that an acid pH promotes the formation of the lactone, while a more basic pH favors the hydroxy acid anion form.

Clinical studies

In combination therapy for the first-line treatment of metastatic colorectal carcinoma

Irinotecan in Combination with Cetuximab in Treatment-naïve Patients

EMR 62 202-013: This randomized study in patients with metastatic colorectal cancer who had not received prior treatment for metastatic disease compared the combination of cetuximab and irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) (599 patients) to the same chemotherapy alone (599 patients). The proportion of patients with KRAS wild-type tumors from the patient population evaluable for KRAS status comprised 64%.

The efficacy data generated in this study are summarized in Table 11 below:

Table 11. Efficacy Results from Study EMR 62 202-013				
	Overall population		KRAS wild-type population	
Variable/statistic	Cetuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab plus 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-value	0.0038		0.0025	
PFS				
HR (95% CI)	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
p-value	0.0479		0.0167	

CI=confidence interval; FOLFIRI=irinotecan plus infusional 5-FU/FA; ORR=objective response rate (patients with complete response or partial response); PFS=progression-free survival time.

Irinotecan in Combination with Bevacizumab

A phase III randomized, double-blind, active-controlled clinical trial evaluated bevacizumab in combination with irinotecan/5-FU/FA as first-line treatment for metastatic carcinoma of the colon or rectum (Study AVF2107g). The addition of bevacizumab to the combination of irinotecan/5-FU/FA resulted in a statistically significant increase in overall survival. The clinical benefit, as measured by overall survival, was seen in all pre-specified patient subgroups, including those defined by age, sex, performance status, location of primary tumor, number of organs involved, and duration of metastatic disease. Refer also to the bevacizumab full prescribing information. The efficacy results of Study AVF2107g are summarized in Table 12 below.

Table 12. Efficacy Results from Study AVF2107g

	AVF2107g	
	Arm 1 irinotecan/5-FU/FA + Placebo	Arm 2 irinotecan/5-FU/FA + bevacizumab ^a
Number of patients	411	402
Overall survival		
Median time (months)	15.6	20.3
95% CI	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
Hazard ratio ^b	-	0.660
p-value	-	0.00004
Progression-free survival		
Median time (months)	6.2	10.6
Hazard ratio	-	0.54
p-value	-	<0.0001
Overall response rate		
Rate (%)	34.8	44.8
95% CI	30.2 – 39.6	39.9 – 49.8
p-value	-	0.0036
Duration of response		
Median time (months)	7.1	10.4
25–75 percentile (months)	4.7 – 11.8	6.7 – 15.0

^a 5 mg/kg every 2 weeks.

^b Relative to control arm.

CI=confidence interval; 5-FU=5-fluorouracil; FA=folinic acid.

Irinotecan in Combination with Capecitabine

Data from a randomized, controlled Phase III study (CAIRO) support the use of capecitabine at a starting dose of 1000 mg/m² for 2 weeks every 3 weeks in combination with irinotecan for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Eight hundred twenty (820) patients were randomized to receive either sequential treatment (n=410) or combination treatment (n=410). Sequential treatment consisted of first-line treatment with capecitabine (1250 mg/m² twice daily for 14 days), second-line irinotecan (350 mg/m² on day 1), and third-line combination of capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 14 days) with oxaliplatin (130 mg/m² on day 1). Combination treatment

consisted of first-line treatment of capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 14 days) combined with irinotecan (250 mg/m² on day 1) (XELIRI) and second-line capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 14 days) plus oxaliplatin (130 mg/m² on day 1). All treatment cycles were administered at intervals of 3 weeks. In first-line treatment the median progression-free survival in the intent-to-treat population was 5.8 months (95% CI, 5.1-6.2 months) for capecitabine monotherapy and 7.8 months (95% CI, 7.0-8.3 months) for XELIRI (p=0.0002).

Data from an interim analysis of a multicenter, randomized, controlled Phase II study (AIO KRK 0604) support the use of capecitabine at a starting dose of 800 mg/m² for 2 weeks every 3 weeks in combination with irinotecan and bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. One hundred fifteen (115) patients were randomized to treatment with capecitabine combined with irinotecan (XELIRI) and bevacizumab: capecitabine (800 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by a 7-day rest period), irinotecan (200 mg/m² as a 30-minute infusion on day 1 every 3 weeks), and bevacizumab (7.5 mg/kg as a 30 to 90-minute infusion on day 1 every 3 weeks); a total of 118 patients were randomized to treatment with capecitabine combined with oxaliplatin plus bevacizumab; capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by a 7-day rest period), oxaliplatin (130 mg/m² as a 2-hour infusion on day 1 every 3 weeks), and bevacizumab (7.5 mg/kg as a 30 to 90-minute infusion on day 1 every 3 weeks). Progression-free survival at 6 months in the intent-to-treat population was 80% (XELIRI plus bevacizumab) versus 74% (XELOX plus bevacizumab). Overall response rate (complete response plus partial response) was 45% (XELOX plus bevacizumab) versus 47% (XELIRI plus bevacizumab).

In combination therapy for the second-line treatment of metastatic colorectal carcinoma

Irinotecan in Combination with Cetuximab After Failure of Irinotecan-including Cytotoxic Therapy

The efficacy of the combination of cetuximab with irinotecan was investigated in two clinical studies. A total of 356 patients with EGFR-expressing metastatic colorectal cancer who had recently failed irinotecan-including cytotoxic therapy and who had a minimum Karnofsky performance status of 60, but the majority of whom had a Karnofsky performance status of ≥ 80 received the combination treatment.

EMR 62 202-007: This randomized study compared the combination of cetuximab and irinotecan (218 patients) with cetuximab monotherapy (111 patients).

IMCL CP02-9923: This single arm open-label study investigated the combination therapy in 138 patients.

The efficacy data from these studies are summarized in Table 13 below:

Table 13. Efficacy Results from Studies EMR 62 202-007 and IMCL CP02-9923

Study	N	ORR		DCR		PFS (months)		OS (months)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Median	95% CI	Median	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
IMCL CP02-9923	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 = confidence interval, DCR = disease control rate (patients with complete response, partial response, or stable disease for at least 6 weeks), ORR = objective response rate (patients with complete response or partial response), OS = overall survival time, PFS = progression-free survival.

The efficacy of the combination of cetuximab with irinotecan was superior to that of cetuximab monotherapy, in terms of objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and progression-free survival (PFS). In the randomized trial, no effects on overall survival were demonstrated (hazard ratio 0.91, p=0.48).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution

After intravenous infusion in humans, irinotecan plasma concentrations decline in a multiexponential manner, with a mean terminal elimination half-life of about 6 hours. The mean terminal elimination half-life of the active metabolite SN-38 is about 10 hours. The half-lives of the lactone (active) forms of irinotecan and SN-38 are similar to those of total

irinotecan and SN-38, as the lactone and hydroxy acid forms are in equilibrium.

Over the dose range of 50 to 350 mg/m², the AUC of irinotecan increases linearly with dose; the AUC of SN-38 increases less than proportionally with dose. Maximum concentrations of the active metabolite SN-38 are generally seen within 1 hour following the end of a 90-minute infusion of irinotecan.

Irinotecan exhibits moderate plasma protein binding (30% to 68% bound). SN-38 is highly bound to human plasma proteins (approximately 95% bound). The plasma protein to which irinotecan and SN-38 predominantly binds is albumin.

Metabolism & excretion

Irinotecan (CPT-11) is subject to extensive metabolic conversion by various enzyme systems, including esterases to form the active metabolite SN-38, and UGT1A1 mediating glucuronidation of SN-38 to form the inactive glucuronide metabolite SN-38G. Irinotecan (CPT-11) can also undergo CYP3A4-mediated oxidative metabolism to several pharmacologically inactive oxidation products, one of which can be hydrolyzed by carboxylesterase to release SN-38. UGT1A1 activity is reduced in individuals with genetic polymorphisms that lead to reduced enzyme activity such as the UGT1A1*28 polymorphism (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use). SN-38 glucuronide had 1/50 to 1/100 the activity of SN-38 in cytotoxicity assays using two cell lines *in vitro*. The disposition of irinotecan has not been fully elucidated in humans. The urinary excretion of irinotecan is 11% to 20%; SN-38, <1%; and SN-38 glucuronide, 3%. The cumulative biliary and urinary excretion of irinotecan and its metabolites (SN-38 and SN-38 glucuronide) over a period of 48 hours following administration of irinotecan in two patients ranged from approximately 25% (100 mg/m²) to 50% (300 mg/m²).

Pharmacokinetics in special populations

Geriatric

The pharmacokinetics of irinotecan administered using the weekly schedule was evaluated in a study of 183 patients that was prospectively designed to investigate the effect of age on irinotecan toxicity. Results from this trial indicate that there are no differences in the pharmacokinetics of irinotecan, SN-38, and SN-38 glucuronide in patients <65 years of age compared with patients ≥65 years of age. In a study of 162 patients that was not prospectively designed to investigate the effect of age, small (less than 18%) but

statistically significant differences in dose-normalized irinotecan pharmacokinetic parameters in patients <65 years of age compared to patients ≥ 65 years of age were observed. Although dose-normalized AUC_{0-24} for SN-38 in patients ≥ 65 years of age was 11% higher than in patients <65 years of age, this difference was not statistically significant.

Pediatric

(See Section 4.4 Special warnings and precautions for use – Special populations – *Pediatric*). The pharmacokinetics of irinotecan and its major metabolites in the pediatric population was investigated in clinical trials conducted in the US and Europe. Overall, results and general conclusions regarding irinotecan pharmacokinetics were comparable in the US and European studies. Any differences in the findings between these studies are probably attributable to differences in the doses investigated (20 to 200 mg/m² and 200 to 720 mg/m² in the US and European studies, respectively) and the marked inter-patient variability in values determined for the pharmacokinetic parameters of irinotecan and SN-38.

US studies

Pharmacokinetic parameters for irinotecan and SN-38 were determined in 2 pediatric solid-tumor trials at dose levels of 50 mg/m² (60-min infusion, n=48) and 125 mg/m² (90-min infusion, n=6). Irinotecan clearance (mean \pm S.D.) was 17.3 ± 6.7 L/h/m² for the 50 mg/m² dose and 16.2 ± 4.6 L/h/m² for the 125 mg/m² dose, which is somewhat greater than in adults. Minimal accumulation of irinotecan and SN-38 was observed in children on daily dosing regimens [daily x 5 every 3 weeks or (daily x 5) x 2 weeks every 3 weeks]. A finding that dose-normalized SN-38 AUC values were comparable between adults and children was inconsistent with the increase in irinotecan clearance seen in the pediatric population and was probably reflective of the marked inter-patient variability (%CV values for SN-38 AUC were 84% to 120%). Indeed SN-38 exposure in pediatric patients was approximately 30% lower than in adults when comparison was made without regard to the variability of the data.

European studies

The pharmacokinetics of irinotecan and its major metabolites was investigated in pediatric patients with solid tumors in a phase I study at dose levels of 200 to 720 mg/m² (2-hour infusion, n=77). Systemic exposure to irinotecan, SN-38, APC, and NPC was dose proportional. Pharmacokinetic parameters of irinotecan and its metabolites demonstrated

marked inter-patient variability with values (mean \pm S.D.) for irinotecan plasma clearance of 18 ± 8 L/h/m² and volume of distribution at steady state of 104 ± 84 L/m². Irinotecan clearance was 26% lower in adolescents than in children and dose-normalized SN-38 and SN-38G exposures were 52% and 105% higher in adolescents than in children, respectively. Irinotecan clearance was higher and dose-normalized values for SN-38, SN-38G and APC exposure were lower in the pediatric than in the adult population.

A population pharmacokinetic analysis of irinotecan was performed in 83 children and adolescents with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma, primitive neuroectodermal tumor (PNET) including medulloblastoma or neuroblastoma receiving 600 mg/m² irinotecan as a 1-hour infusion once every 3 weeks as part of a phase II study. Mean values for irinotecan clearance and AUC demonstrated large inter- and intra-individual variability and were similar to those determined at the same dose in the European phase I pediatric study.

Gender

The pharmacokinetics of irinotecan do not appear to be influenced by gender.

Race

The influence of race on the pharmacokinetics of irinotecan has not been evaluated.

Hepatic Insufficiency

(See Section 4.2 Posology and method of administration, *Special populations*). Irinotecan clearance is diminished in patients with hepatic dysfunction while relative exposure to the active metabolite SN-38 is increased. The magnitude of these effects is proportional to the degree of liver impairment as measured by elevations in serum total bilirubin and transaminase concentrations.

Renal Insufficiency

The influence of renal insufficiency on the pharmacokinetics of irinotecan has not been evaluated (see Section 4.2 Posology and method of administration, *Patients with impaired renal function*).

5.3 Preclinical safety data

Toxicology

The acute intravenous toxicity of irinotecan in animals is shown below in Table 14. Lethality was observed after single intravenous irinotecan doses of approximately 111 mg/kg in mice and 73 mg/kg in rats (approximately 2.6 and 3.4 times the recommended human dose of 125 mg/m², respectively). Death was preceded by cyanosis, tremors, respiratory distress, and convulsions. Subacute toxicity studies show that irinotecan affects tissues with rapid cell proliferation (bone marrow, intestinal epithelia, thymus, spleen, lymph nodes, and testes).

Table 14. Acute toxicity of irinotecan (IV) in animals

Species	LD ₅₀ (mg/kg)
Mouse	132-134
Rat	84-85
Dog	40-80

Carcinogenicity/Mutagenicity

Long-term carcinogenicity studies with irinotecan were not conducted. Rats were, however, administered intravenous doses of 2 mg/kg or 25 mg/kg irinotecan once per week for 13 weeks (in separate studies, the 25 mg/kg dose produced an irinotecan C_{max} and AUC that were about 7.0 times and 1.3 times the respective values in patients administered 125 mg/m²) and were then allowed to recover for 91 weeks. Under these conditions, there was a significant linear trend with dose for the incidence of combined uterine horn endometrial stromal polyps and endometrial stromal sarcomas.

Neither irinotecan nor SN-38 was mutagenic in the *in vitro* Ames assay. However, in the *in vitro* Chinese hamster cell chromosomal aberration assay, irinotecan produced a significant increase in the incidence of chromosomal aberrations in a concentration-dependent manner. Additionally, in the *in vivo* mouse micronucleus assay, a single intraperitoneal dose of irinotecan over the dosage range of 2.5 to 200 mg/kg caused a significant and dose-dependent increase in micronucleated polychromatic erythrocytes and a decrease in the reticulocyte/erythrocyte ratio in bone marrow cells.

Reproduction

No significant adverse effects on fertility and general reproductive performance were observed after intravenous administration of irinotecan in doses of up to 6 mg/kg/day to rats. However, atrophy of male reproductive organs was observed after multiple daily

irinotecan doses both in rodents at 20 mg/kg (which in separate studies produced an irinotecan C_{max} and AUC about 5 and 1 times, respectively, the corresponding values in patients administered 125 mg/m²) and dogs at 0.4 mg/kg (which in separate studies produced an irinotecan C_{max} and AUC about one-half and 1/15th, respectively, the corresponding values in patients administered 125 mg/m²).

Radioactivity related to ¹⁴C-irinotecan crosses the placenta of rats following intravenous administration of 10 mg/kg (which in separate studies produced an irinotecan C_{max} and AUC about 3 and 0.5 times, respectively, the corresponding values in patients administered 125 mg/m²). Irinotecan was teratogenic in rats at doses greater than 1.2 mg/kg/day (which in separate studies produced an irinotecan C_{max} and AUC about 2/3 and 1/40th, respectively, of the corresponding values in patients administered 125 mg/m²) and in rabbits at 6 mg/kg/day (about one-half the recommended weekly human dose on a mg/m² basis). Teratogenic effects included a variety of external, visceral, and skeletal abnormalities. Irinotecan administered to rat dams for the period following organogenesis through weaning at doses of 6 mg/kg/day caused decreased learning ability and decreased female body weights in the offspring.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

D-sorbitol, lactic acid, sodium hydroxide, water for injection.

6.2 Incompatibilities

Other drugs should not be added to the infusion solution.

6.3 Shelf life

Please see details on the carton.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Protect from light.

Diluted admixtures

The solution is physically and chemically stable for up to 24 hours at room temperature and in ambient fluorescent lighting. Solutions diluted in 5% Dextrose Injection and stored at refrigerated temperature and protected from light are physically and chemically stable for 48 hours. Refrigeration of admixtures using 0.9% Sodium Chloride Injection is not

recommended due to a low and sporadic incidence of visible particulates. Because of possible microbial contamination during dilution, it is advisable to use the admixture within 24 hours if refrigerated. Freezing irinotecan vials or admixtures of irinotecan may result in precipitation of the drug and should be avoided.

6.5 Instructions for disposal and other handling of the product

Preparation

Irinotecan must be diluted prior to infusion in 5% dextrose injection (preferred), or 0.9% sodium chloride injection to a final concentration range of 0.12 to 2.8 mg/mL.

Handling

As with other potentially toxic anticancer agents, care should be exercised in the handling and preparation of infusion solutions prepared from irinotecan. The use of gloves is recommended. If irinotecan contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. If irinotecan contacts the mucous membranes, flush thoroughly with water.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Inspect vial contents for particulate matter and repeat inspection when drug product is withdrawn from vial into syringe.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer (Thailand) Limited, Thailand

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

CAMPTO™ (Concentrate for Infusion) Reg. No. 1C 61/52 (N)

9. FIRST DATE OF AUTHORISATION

8 December 2004

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

24 September 2021

Warning (based on the Ministry of Public Health's Announcement)

LPD Title: Irinotecan hydrochloride

LPD rev no.: 9.0

LPD Date: September 24, 2021

Country: Thailand

Reference CDS ver: 16.0; date: June 28, 2021

This drug may cause serious harm, should be used under the supervision of a physician.

LPD Revision No.: 9.0

LPD Date: September 24, 2021

Country: Thailand