



## DBL IRINOTECAN INJECTION CONCENTRATE

### ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้น

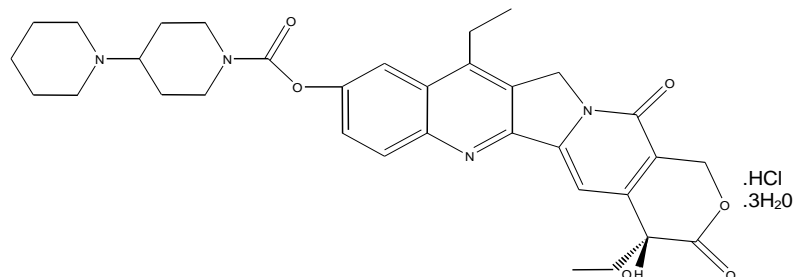
#### ชื่อยา

อิริโนทีแคน ไฮโดรคลอไรด์ ไตรไฮเดรต (irinotecan hydrochloride trihydrate)

หมายเลข CAS: CAS-136572-09-3

ชื่อทางเคมี: (4S)-4,11-diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)dione hydrochloride trihydrate

โครงสร้างทางเคมีของ irinotecan hydrochloride trihydrate แสดงไว้ด้านล่าง:



#### คุณลักษณะ

ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้นเป็นยาต้านมะเร็งกลุ่ม topoisomerase I inhibitor

Irinotecan hydrochloride trihydrate เป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของ camptothecin ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่สกัดจากพืช เช่น *Camptotheca acuminata* Irinotecan hydrochloride trihydrate เป็นผงผลึกสีเหลืองอ่อนถึงสีเหลือง มีสูตรเคมีคือ  $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$  และน้ำหนักโมเลกุล คือ 677.19 Irinotecan hydrochloride trihydrate ละลายในน้ำและตัวทำละลายอินทรีย์ได้เล็กน้อย

ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้นอยู่ในลักษณะสารละลายที่เป็นน้ำปราศจากเชื้อ ใส สีเหลืองอ่อน มีค่า pH 3.5 ซึ่งต้องนำไปเจือจางด้วยสารละลายกลูโคสสำหรับฉีดความเข้มข้น 5% หรือสารละลายโซเดียมคลอไรด์สำหรับฉีด ความเข้มข้น 0.9% ก่อนให้ยาทางหลอดเลือดดำ สารละลายสำหรับฉีด 2 มิลลิลิตรและ 5 มิลลิลิตรประกอบด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate 40 มิลลิกรัมและ 100 มิลลิกรัม ตามลำดับ สารประกอบอื่น ๆ นอกเหนือไปจาก irinotecan hydrochloride trihydrate คือ sorbitol และ กรดแลกติก (lactic acid) Sodium hydroxide และกรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) ใช้สำหรับปรับค่า pH

## เภสัชวิทยา

Irinotecan hydrochloride trihydrate เป็นอนุพันธ์ของแคมป์โตธิซิน (camptothecin) โดย camptothecins จะทำปฏิกิริยาเฉพาะกับเอนไซม์ topoisomerase I ซึ่งจะช่วยปล่อย torsional strain ในดีเอ็นเอโดยทำให้ดีเอ็นเอสายเดี่ยว (single-strand) ขาดโดยสามารถกลับสู่สภาพปกติได้ Irinotecan hydrochloride trihydrate และเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของสารนี้ ซึ่งก็คือ SN-38 จับกับ topoisomerase I - DNA complex และป้องกันการเชื่อมต่อซ้ำของดีเอ็นเอสายเดี่ยวเหล่านี้ การวิจัยในปัจจุบันบ่งชี้ว่า ความเป็นพิษต่อเซลล์ของ irinotecan hydrochloride trihydrate นั้นเป็นผลมาจากความเสียหายของดีเอ็นเอสายคู่ (double-strand DNA) ที่เกิดขึ้นในระหว่างการสังเคราะห์ดีเอ็นเอเมื่อเอนไซม์ในกระบวนการจำลองดีเอ็นเอทำปฏิกิริยากับ ternary complex ซึ่งถูกสร้างขึ้นโดย topoisomerase I ดีเอ็นเอ และ irinotecan hydrochloride trihydrate หรือ SN-38 เซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมไม่สามารถซ่อมแซมการขาดของดีเอ็นเอสายคู่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

Irinotecan hydrochloride trihydrate ทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้นที่ละลายน้ำได้ของเมตาบอไลต์ที่ชอบไขมัน (lipophilic metabolite) นั่นคือ SN-38 ซึ่งมีฤทธิ์ประมาณ 1,000 เท่าเมื่อเทียบกับ irinotecan hydrochloride trihydrate ในการเป็นตัวยับยั้งของ topoisomerase I ที่ทำให้บริสุทธิ์ซึ่งได้มาจากเซลล์เนื้อเยื่อจากมนุษย์และสัตว์ฟันแทะที่นำมาเพาะเลี้ยง อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบถึงผลที่แน่ชัดของ SN-38 ที่มีต่อฤทธิ์ของ irinotecan hydrochloride trihydrate ทั้ง irinotecan hydrochloride trihydrate และ SN-38 พบอยู่ในรูปของแล็กโตนที่มีฤทธิ์ (active lactone) และในรูปของไฮดรอกซีที่เป็นประจุลบของกรดไฮดรอกซีที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive hydroxy acid anion) ค่า pH ที่เป็นกรดส่งเสริมให้เกิดการสร้างแล็กโตน ในขณะที่ค่า pH ที่เป็นด่างส่งเสริมให้เกิดการสร้างไฮดรอกซีที่เป็นประจุลบของ hydroxy acid มากกว่า

การให้ irinotecan hydrochloride trihydrate ได้แสดงให้เห็นผลในฤทธิ์ต่อต้านเนื้องอกในหนูถีบจักรที่ได้รับ การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อที่มีเซลล์มะเร็งซึ่งมีต้นกำเนิดมาจากสัตว์ฟันแทะและเนื้อเยื่อที่มีเซลล์มะเร็งจากมนุษย์ ซึ่งมีลักษณะทางพยาธิวิทยาหลากหลายประเภท

Irinotecan hydrochloride trihydrate เป็นตัวยับยั้งแบบไม่แข่งขัน (non-competitive inhibitor) ของ acetylcholinesterase และ cholinergic syndrome มีความเกี่ยวข้องกับการให้ยาดังกล่าว (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์)

### เภสัชจลนศาสตร์

หลังจากให้ irinotecan hydrochloride trihydrate โดยหยดทางหลอดเลือดดำในคนที่เป็นมะเร็งชนิดต่าง ๆ พบว่าความเข้มข้นของ irinotecan hydrochloride trihydrate ในพลาสมาลดลงแบบ multi-exponential โดยมีค่าเฉลี่ยครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 6 ถึง 12 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยครึ่งชีวิตของการกำจัดเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ SN-38 อยู่ที่ประมาณ 10 ถึง 20 ชั่วโมง ในการศึกษาโดยให้ยา irinotecan hydrochloride trihydrate ที่ขนาดยา 100-750 มิลลิกรัม/ตารางเมตร เป็นเวลา 30 นาทีโดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาในพลาสมา คือ  $14.2 \pm 7.7$  ชั่วโมงสำหรับ irinotecan hydrochloride trihydrate และ  $13.8 \pm 1.4$  ชั่วโมงสำหรับ SN-38

จากการให้ยาที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำ คือ 50 ถึง 350 มิลลิกรัม/ตารางเมตร พบว่าค่า AUC ของ irinotecan hydrochloride trihydrate เพิ่มขึ้นเป็นเส้นตรงตามขนาดยา ค่า AUC ของ SN-38 เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนน้อยกว่าขนาดยาที่เพิ่มขึ้น โดยทั่วไปแล้วพบความเข้มข้นสูงสุดของเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ SN-38 ภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากการหยดยา irinotecan hydrochloride trihydrate เข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 90 นาที

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับ irinotecan hydrochloride trihydrate และ SN-38 หลังจากให้หยดยา irinotecan hydrochloride trihydrate เข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 90 นาทีที่ระดับขนาดยา 125 และ 340 มิลลิกรัม/ตารางเมตรที่พบในการศึกษาทางคลินิกสองการศึกษาในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกชนิดแข็งนั้นได้สรุปไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 – สรุปพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เฉลี่ย ( $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของ irinotecan hydrochloride trihydrate และ SN-38 ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกชนิดแข็ง

ขนาดยา (mg/m <sup>2</sup> )	Irinotecan hydrochloride trihydrate					SN-38		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	V <sub>area</sub> (L/m <sup>2</sup> )	CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
125 (n=64)	1,660 $\pm$ 797	10,200 $\pm$ 3,270	5.8 <sup>a</sup> $\pm$ 0.7	110 $\pm$ 48.5	13.3 $\pm$ 6.01	26.3 $\pm$ 11.9	229 $\pm$ 108	10.4 <sup>a</sup> $\pm$ 3.1

340 (n=6)	3,392 ± 874	20,604 ±6,027	11.7 <sup>b</sup> ± 1.0	234 ± 69.6	13.9 ± 4.00	56.0 ± 28.2	474 ± 245	21.0 <sup>b</sup> ± 4.3
--------------	----------------	------------------	----------------------------	---------------	----------------	----------------	--------------	----------------------------

C<sub>max</sub>: ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา

AUC<sub>0-24</sub>: พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นในพลาสมา-เวลาจากเวลาที่ 0 ถึง 24 ชั่วโมงหลังจากสิ้นสุดการให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 90 นาที

t<sub>1/2</sub>: ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา

V<sub>area</sub>: ปริมาตรของการกระจายของระยะการกำจัดยา

CL: ค่าการกำจัดยารวมทั้งร่างกาย

<sup>a</sup> ตัวอย่างพลาสมาที่เก็บรวบรวมเป็นเวลา 24 ชั่วโมงหลังจากสิ้นสุดการให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 90 นาที

<sup>b</sup> ตัวอย่างพลาสมาที่เก็บรวบรวมเป็นเวลา 48 ชั่วโมงหลังจากสิ้นสุดการให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 90 นาที

เนื่องจากระยะเวลาการเก็บตัวอย่างยาวนานกว่า ค่าเหล่านี้จะให้ผลที่สะท้อนถึงค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาของ irinotecan hydrochloride trihydrate และ SN-38 ได้แม่นยำกว่า

การศึกษา*in vitro* แสดงให้เห็นถึงการจับตัวกับโปรตีนในพลาสมาในระดับปานกลาง (การจับตัวกับโปรตีนที่ร้อยละ 30 ถึงร้อยละ 68) ส่วน SN-38 จับตัวกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ในระดับสูง (การจับตัวกับโปรตีนที่ประมาณร้อยละ 95) โดยส่วนมาก irinotecan hydrochloride trihydrate และ SN-38 จับตัวกับอัลบูมิน (albumin)

### เมตาบอลิซึม

ยังไม่มีการศึกษาที่มีรายละเอียดครบถ้วนเกี่ยวกับการกระจายยาที่สมบูรณ์ของ irinotecan hydrochloride trihydrate ในมนุษย์ Irinotecan hydrochloride trihydrate ได้รับการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิกอย่างแพร่หลายโดยระบบเอนไซม์หลายระบบ รวมไปถึง esterases เพื่อสร้างเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ SN-38 และ uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) mediating glucuronidation ของ SN-38 เพื่อสร้างเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ SN-38 glucuronide (SN-38G) กระบวนการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิกของ irinotecan hydrochloride trihydrate เกิดขึ้นในตับเป็นหลัก นอกจากนี้ irinotecan ยังสามารถผ่านกระบวนการ CYP3A4-mediated oxidative metabolism ไปเป็นผลิตภัณฑ์ออกซิเดชันที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้หลายชนิด หนึ่งในนั้นสามารถถูกไฮโดรไลซ์โดย carboxylesterase เพื่อปลดปล่อย SN-38 Irinotecan ถูกออกซิไดซ์โดย cytochrome P450 isozyme 3A4 (CYP3A4) เพื่อให้เกิดเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์เมื่อเทียบกับเมตาบอไลต์อื่น ๆ สองชนิด นั่นคือ APC (7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-l-piperidino]-carbonyloxycamptothecin) และเมตาบอไลต์รอง ซึ่งคือ NPC (7-

**ethyl-10-(4-amino-1-piperidino)carbonyloxycamptothecin****การกำจัดยา**

ยังไม่มีการศึกษาที่มีรายละเอียดครบถ้วนเกี่ยวกับการกระจายยา irinotecan hydrochloride trihydrate ในมนุษย์ จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลายชนิดนั้นพบว่าการกำจัด irinotecan hydrochloride trihydrate ทางปัสสาวะอยู่ที่ร้อยละ 11 ถึงร้อยละ 20 ของขนาดยาที่ให้ ค่าการกำจัด SN-38 อยู่ที่น้อยกว่าร้อยละ 1 และค่าการกำจัด SN-38 glucuronide อยู่ที่ร้อยละ 3 การกำจัดสะสมของ irinotecan hydrochloride trihydrate และเมตาบอไลต์ของ irinotecan hydrochloride trihydrate (SN-38 และ SN-38 glucuronide) ทางปัสสาวะและทางท่อน้ำดี ในช่วง 48 ชั่วโมงหลังจากที่ให้ยา irinotecan hydrochloride trihydrate ในผู้ป่วยสองรายอยู่ในช่วงระหว่างประมาณร้อยละ 25 (100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ถึงร้อยละ 50 (300 มิลลิกรัม/ตารางเมตร)

**เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ**

**ผู้สูงอายุ (มากกว่า 65 ปี):** ในการศึกษาที่มีการให้ยา irinotecan hydrochloride trihydrate ทุกสัปดาห์ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาของ irinotecan hydrochloride trihydrate คือ 6.0 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปี หรือมากกว่า และ 5.5 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี ค่า dose-normalised  $AUC_{0-24}$  สำหรับ SN-38 ในผู้ป่วยที่มีอายุอย่างน้อยที่สุด 65 ปีสูงกว่าค่า dose-normalised  $AUC_{0-24}$  ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี คิดเป็นร้อยละ 11 ไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์เกี่ยวกับการใช้แผนการให้ยาที่กำหนดให้มีการให้ยาหนึ่งครั้ง ทุกสามสัปดาห์ในผู้ป่วยสูงอายุ แนะนำให้ให้ยาในขนาดยาเริ่มต้นที่ต่ำกว่าในผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป โดยพิจารณาตามความเป็นพิษทางคลินิกที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยในสูตรการรักษาที่ใช้ขนาดยานี้ (ดูหัวข้อ **ขนาดยา และวิธีการใช้ยา**)

**ตับบกพร่อง:** ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการเกี่ยวกับผลของภาวะตับบกพร่องรุนแรงที่มีต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan hydrochloride trihydrate และเมตาบอไลต์ของ irinotecan hydrochloride trihydrate ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย และทราบว่าการแพร่กระจายไปที่ตับ (ผู้ป่วยส่วนใหญ่) ค่าของพื้นที่ใต้กราฟของ irinotecan hydrochloride trihydrate และ SN-38 ค่อนข้างสูงกว่าค่าของพื้นที่ใต้กราฟของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังตับ (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง**)

การกำจัดยา irinotecan hydrochloride trihydrate ลดลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องในขณะที่การสัมผัสเชิงสัมพัทธ์กับเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ SN-38 นั้นมีค่าสูงขึ้น ขนาดของผลเหล่านี้มีสัดส่วนตามความรุนแรงของภาวะตับบกพร่อง ซึ่งวัดได้จากการเพิ่มสูงขึ้นของค่าบิลิรูบินรวมในซีรัมและความเข้มข้น

## ของ transaminase ในซีรัม (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

**ไตบกพร่อง:** ยังไม่มีการประเมินผลของภาวะไตบกพร่องที่มีต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan hydrochloride trihydrate

**เภสัชจลนศาสตร์ในการรักษาที่มีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน:** ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 ที่เกี่ยวข้องกับ การใช้ irinotecan hydrochloride trihydrate ฟลูออโรราซิล (fluorouracil) และลิวโคโอริน (leucovorin [LV]) ในผู้ป่วย 26 รายที่มีเนื้องอกชนิดแข็งนั้น ไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงการกระจายยา irinotecan hydrochloride trihydrate อย่างชัดเจนเมื่อมีการใช้ยาาร่วมกัน อย่างไรก็ตาม ค่า  $C_{max}$  และค่า  $AUC_{0-24}$  ของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์นั้นลดลง (ร้อยละ 14 และร้อยละ 8 ตามลำดับ) เมื่อให้ irinotecan hydrochloride trihydrate แล้วตามด้วย fluorouracil และ LV เมื่อเทียบกับการให้ irinotecan hydrochloride trihydrate เพียงขนาดเดียว ยังไม่มีการดำเนินการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาในร่างกายหรือนอกร่างกาย อย่างเป็นทางการเพื่อประเมินผลของ irinotecan hydrochloride trihydrate ที่มีต่อการกระจาย fluorouracil และ LV

## การศึกษาทางคลินิก

ในการศึกษาทางคลินิก ได้มีการศึกษาการให้ irinotecan hydrochloride trihydrate ร่วมกับ fluorouracil และ LV เพื่อใช้เป็นยาอันดับแรกในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายและใช้เป็นยาเดี่ยวหลังจากที่การรักษาครั้งแรกล้มเหลว มีการศึกษาแผนการให้ยาที่ให้ยาทุกสัปดาห์และให้ยาหนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์ โดยใช้ irinotecan hydrochloride trihydrate เป็นยาในการรักษาเพียงขนาดเดียว มีการศึกษาแผนการให้ยาที่ให้ยาทุกสัปดาห์และให้ยาหนึ่งครั้งทุก 2 สัปดาห์ โดยใช้ irinotecan hydrochloride trihydrate เป็นยาในการรักษา ร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ ยังไม่มีการดำเนินการศึกษาผู้ป่วยที่มีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันขององค์การอนามัยโลก (WHO performance status) อยู่ในระดับ 3 หรือ 4 ในการศึกษาทางคลินิก (ดูตารางที่ 2)

ตารางที่ 2: ระดับคะแนนความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันขององค์การอนามัยโลก

ระดับคะแนนของ WHO	ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน
0	กระฉับกระเฉงเต็มที่ สามารถทำกิจกรรมทั้งหมดที่ทำก่อนเกิดโรคได้โดยไม่มีข้อจำกัด
1	ทำกิจกรรมทางกายที่ต้องใช้กำลังมากได้อย่างจำกัด แต่สามารถเดินได้และสามารถทำงานเบา ๆ หรืองานที่มีลักษณะไม่ต้องเคลื่อนไหวได้

ระดับคะแนน ของ WHO	ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน
2	สามารถเดินได้และช่วยเหลือตนเองได้ แต่ไม่สามารถทำงานใด ๆ ได้ ลุกเดินไปมาได้มากกว่าร้อยละ 50 ของช่วงเวลาที่ตื่น
3	สามารถช่วยเหลือตนเองได้อย่างจำกัดเท่านั้น ต้องนอนที่เตียงหรือนั่งบนเก้าอี้มากกว่าร้อยละ 50 ของช่วงเวลาที่ตื่น
4	ทุพพลภาพอย่างสมบูรณ์ ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้เลย ต้องนอนที่เตียงหรือนั่งบนเก้าอี้ตลอดเวลา

### การรักษาโดยใช้ยาหลายชนิดร่วมกันเป็นการรักษาอันดับแรกสำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม เปิดฉลาก มีกลุ่มควบคุมที่มีการดำเนินการในหลายประเทศระยะที่ 3 สองการศึกษาสนับสนุนการใช้ irinotecan hydrochloride trihydrate เป็นการรักษาอันดับแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือมะเร็งไส้ตรงระยะแพร่กระจาย สูตรของการให้ยาของการศึกษาเหล่านี้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: สูตรการให้ยาของการศึกษาที่ประเมินการรักษาอันดับแรกของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

กลุ่ม	ยา	สูตรการให้ยาของการศึกษาที่ 1	สูตรการให้ยาของการศึกษาที่ 2
A	Irinotecan HCl	ให้ irinotecan HCl 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตรโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 90 นาที การรักษาตามสูตรนี้ให้ยาหนึ่งครั้งทุกสัปดาห์เป็นเวลาสี่สัปดาห์ โดยให้ยาซ้ำอีกครั้งในวันที่ 43 ของการรักษา	ไม่ปรากฏ
B1	Irinotecan HCl LV fluorouracil	ให้ irinotecan HCl 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 90 นาที แล้วตามด้วย LV 20 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทันที โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว และจากนั้นตามด้วย	ให้ irinotecan HCl 80 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 90 นาที และให้ LV 500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลาสองชั่วโมง แล้วตามด้วย fluorouracil 2300 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทันทีโดยการหยดเข้า

กลุ่ม	ยา	สูตรการให้ยาของการศึกษาที่ 1	สูตรการให้ยาของการศึกษาที่ 2
		fluorouracil 500 มิลลิกรัม/ตารางเมตรโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว การรักษาตามสูตรนี้ให้ยาหนึ่งครั้ง ทุกสัปดาห์เป็นเวลาสี่สัปดาห์ โดยให้ ยาซ้ำอีกครั้งในวันที่ 43 ของการ รักษา (สูตร Saltz) <sup>a</sup>	หลอดเลือดดำ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง การรักษาตามสูตรนี้ให้ยาหนึ่งครั้งทุกสัปดาห์ เป็นเวลาหกสัปดาห์ โดยให้ยาซ้ำอีกครั้งใน วันที่ 50 ของการรักษา (สูตร AIO) <sup>a</sup>
B2	Irinotecan HCl LV fluorouracil	ไม่ปรากฏ	ให้ irinotecan HCl 180 มิลลิกรัม/ตาราง เมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็น เวลา 90 นาทีในวันที่ 1 และอีกหนึ่งชั่วโมง หลังจากนั้นให้ LV 200 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลาสอง ชั่วโมงแล้วตามด้วย fluorouracil 400 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทันที โดยการฉีดเข้า หลอดเลือดดำครั้งเดียว และตามด้วย fluorouracil 600 มิลลิกรัม/ตารางเมตรโดย การหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 22 ชั่วโมงในวันที่ 1 และ 2 ของการรักษา การรักษาตามสูตรนี้ให้ยาหนึ่งครั้งทุกสอง สัปดาห์ (สูตร de Gramont) <sup>a</sup>
C1	LV fluorouracil	ให้ LV 20 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้ง เดียว แล้วตามด้วย fluorouracil 425 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทันที โดยการ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว การรักษาตามสูตรนี้ให้ยาเป็นเวลา 5 วันติดกัน โดยให้ยาซ้ำอีกครั้งใน วันที่ 29 ของการรักษา (สูตร Mayo Clinic) <sup>a</sup>	ให้ LV 500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการ หยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลาสองชั่วโมง แล้วตามด้วย fluorouracil 2600 มิลลิกรัม/ ตารางเมตรทันที โดยการหยดเข้าหลอด เลือดดำ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง การรักษาตามสูตรนี้ให้ยาหนึ่งครั้งทุกสัปดาห์ เป็นเวลาหกสัปดาห์ โดยให้ยาซ้ำอีกครั้งใน วันที่ 50 ของการรักษา (สูตร AIO) <sup>a</sup>
C2	LV fluorouracil	ไม่ปรากฏ	ให้ LV 200 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการ หยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลาสองชั่วโมง



กลุ่ม	ยา	สูตรการให้ยาของการศึกษาที่ 1	สูตรการให้ยาของการศึกษาที่ 2
			แล้วตามด้วย fluorouracil 400 มิลลิกรัม/ ตารางเมตรทันที โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด ดำครั้งเดียว และ fluorouracil 600 มิลลิกรัม/ ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 22 ชั่วโมงในวันที่ 1 และ 2 ของ การรักษา การรักษาตามสูตรนี้ให้ยาทุกสองสัปดาห์ (สูตร de Gramont) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> จากสูตรการให้ยาของ Saltz, Mayo Clinic, de Gramont และ Association of Medical Oncology of the German Cancer Society (AIO)

ในการศึกษาทั้งสองโครงการ มีการให้ยาร่วมกัน เช่น ยาแก้อาเจียน atropine และ loperamide แก่ผู้ป่วย เพื่อป้องกัน และ/หรือเพื่อรับมือกับอาการที่เกิดจากการรักษา ในการศึกษาที่ 2 หากยังคงมีอาการท้องเสีย ที่เกิดขึ้นช้าเป็นเวลานานกว่า 24 ชั่วโมงแม้ว่าจะได้รับ loperamide จะมีการให้ยา fluoroquinolone ที่เป็น ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันเป็นเวลา 7 วัน การรักษาด้วย fluoroquinolone ชนิดรับประทานเริ่มให้ในผู้ป่วยที่ ท้องเสียต่อเนื่องนานกว่า 24 ชั่วโมงแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับ loperamide แล้วหรือหากผู้ป่วยเริ่มมีไข้ร่วมกับ ท้องเสีย นอกจากนี้ ยังให้การรักษาด้วย fluoroquinolone ชนิดรับประทานในผู้ป่วยที่มีค่าเม็ดเลือดขาวนิว โทรฟิลสมบูรณ์ (absolute neutrophil count [ANC]) น้อยกว่า  $0.5 \times 10^9$ /ลิตร แม้ว่าจะไม่มีไข้หรือท้องเสีย ร่วมด้วยก็ตาม ผู้ป่วยยังได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำหากผู้ป่วยมีอาการท้องเสียหรือ มีไข้ต่อเนื่อง หรือหากพบว่าผู้ป่วยเกิดลำไส้อุดตัน (ileus)

ในการศึกษาทั้งสองโครงการ การรักษาโดยใช้ irinotecan hydrochloride trihydrate/fluorouracil/LV ร่วมกันส่งผลให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นของอัตราการตอบสนองทั้งหมดของเนื้องอก ระยะเวลาการลุกลามของ เนื้องอก (time to tumour progression [TTP]) และการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ fluorouracil/LV เพียงอย่างเดียว มีการสังเกตพบอัตราการรอดชีวิตที่แตกต่างกันเหล่านี้ แม้ว่าจะมีการให้ ยาที่เป็นทางเลือกอันดับสองหลังจากสิ้นสุดการรักษาก็ตาม ซึ่งรวมไปถึงสูตรการรักษาที่มีการให้ irinotecan ร่วมอยู่ด้วยในผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม ลักษณะของผู้ป่วย และผลทางประสิทธิผลหลักได้แสดงไว้ ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4: การรักษาที่ใช้ยาหลายชนิดร่วมกันโดยใช้เป็นการรักษาอันดับแรกของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ ตตรงระยะแพร่กระจาย: ผลการศึกษา



ที่ได้รับการยืนยัน <sup>b</sup> (%) [95% CI]	[33-46]	[16-27]	[13-24]	[28-42]	[16-29]
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการการลุกลามของเนื้องอก (เดือน) [95% CI]	7.0 [5.4-8.0]	4.3 [3.7-4.6]	4.2 [3.9-5.0]	6.7 [5.7-8.0]	4.4 [3.2-5.5]
ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต (เดือน) [95% CI]	14.8 [12.3-17.1]	12.6 [11.1-14.6]	12.0 [11.3-13.5]	17.4 [15.2-20.2]	14.1 [12.6-17.4]

<sup>a</sup> โปรดดู ตารางที่ 2

<sup>b</sup> ได้รับการยืนยันมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ถึง 6 สัปดาห์หลังจากที่พบหลักฐานการตอบสนองทั้งหมดในครั้งแรก

มีการสังเกตพบการพัฒนาในทางที่ดีขึ้นเมื่อทำการตรวจสอบอัตราการตอบสนองและระยะเวลาการลุกลามของเนื้องอกทั่วทั้งกลุ่มย่อยทางประชากรศาสตร์และกลุ่มย่อยที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคทั้งหมด (จากที่ได้จำแนกตามอายุ เพศ เชื้อชาติ ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน ขอบเขตของความเกี่ยวข้องของอวัยวะกับมะเร็ง เวลาจากการวินิจฉัยมะเร็ง (time from diagnosis of cancer) การรักษาเสริมที่ได้รับมาก่อน และความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการที่ค่าตั้งต้น) กับการรักษาที่ใช้สูตรยาที่มี irinotecan hydrochloride trihydrate ร่วมกับยาหลายชนิดเมื่อเทียบกับการรักษาที่ใช้ fluorouracil/LV

ในทั้งสองการศึกษานี้มีการใช้แบบสอบถามของ European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) ในขณะที่ไม่มีหลักฐานทางสถิติที่บ่งชี้ว่ามีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญระหว่างการรักษาที่ใช้ irinotecan hydrochloride trihydrate/fluorouracil/LV ร่วมกันและการรักษาที่ใช้ fluorouracil/LV เพียงอย่างเดียวทางด้านคุณภาพชีวิต (quality of life [QOL]) ที่ดีขึ้น แต่หลักฐานเชิงพรรณนาก็ได้บ่งชี้ถึงแนวโน้มทั่วไปที่สนับสนุนถึงการมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นหรือการมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลงน้อยกว่าเดิมในผู้ที่ได้รับการรักษาในสูตรการรักษาที่ใช้ irinotecan hydrochloride trihydrate ร่วมกับยาอื่น

**การรักษาโดยใช้ยาเดี่ยวในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายกลับมาเป็นซ้ำหรือทรุดลงหลังจากที่ได้รับการรักษาในสูตรที่ใช้ยา fluorouracil: ตารางการให้ยาทุกสัปดาห์**

ในการศึกษาแบบเปิดฉลากที่มีหลายศูนย์ระยะที่ 2 ทั้งสามการศึกษาที่ใช้การให้ยาตามรอบการรักษาซ้ำหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ โดยให้ irinotecan hydrochloride trihydrate ติดต่อกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วตามด้วยระยะเวลาพักยาสองสัปดาห์นั้นได้มีการดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 304 รายในสหรัฐอเมริกา การศึกษาเหล่านี้ได้รับการออกแบบมาเพื่อประเมินอัตราการตอบสนองของเนื้องอกและความเป็นพิษจากการให้ irinotecan hydrochloride trihydrate ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่กลับมาเป็นซ้ำหรือทรุดลงหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่ใช้สูตรการรักษาที่มี fluorouracil มาก่อน ขนาดยาเริ่มต้นของ irinotecan hydrochloride trihydrate ในการศึกษาเหล่านี้ คือ 100, 125 หรือ

150 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยพบว่าผู้ป่วยทนต่อขนาดยา 150 มิลลิกรัม/ตารางเมตรได้ต่ำ เนื่องจาก การเกิดท้องเสียและมีไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4 ที่เกิดซ้ำในอัตราสูงอย่างไม่ สามารถยอมรับได้ ผลของการศึกษาได้แสดงไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5: การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ที่มีตารางการให้ยาสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง

	การศึกษา			
	A	B	C <sup>a</sup>	C <sup>a</sup>
จำนวนผู้ป่วย	48	90	64	102
ขนาดยา (มิลลิกรัม/ตารางเมตร/สัปดาห์ x 4)	125 <sup>b</sup>	125	125	100
การรักษาด้วย fluorouracil ที่ได้รับมาก่อน (%)				
สำหรับโรคระยะแพร่กระจาย	81.3	65.5	73.4	67.7
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนหลังการ รักษาเสริม	14.6	6.7	26.6	27.5
มากกว่า 6 เดือนหลังการรักษาเสริม	2.1	15.6	0.0	2.0
ไม่ทราบการจำแนกประเภท	2.1	12.2	0.0	2.9
ระยะเวลาการรักษา (ค่ามัธยฐาน, เดือน)	5.4	3.5	3.9	3.3
ค่ามัธยฐานของความรุนแรงของขนาดยา สัมพัทธ์ (%) <sup>c</sup>	74	67	73	81
อัตราการตอบสนองทั้งหมด (%) <sup>d</sup> [95% CI]	20.8 [9.3 - 32.3]	13.3 [6.3 - 20.4]	14.1 [5.5 - 22.6]	8.8 [3.3 -14.3]
เวลาที่ใช้ในการตอบสนอง (ค่ามัธยฐาน, เดือน)	2.6	1.5	2.8	2.8
ระยะเวลาการตอบสนอง (ค่ามัธยฐาน, เดือน)	6.4	5.9	5.6	6.4
การรอดชีวิต (ค่ามัธยฐาน, เดือน)	10.4	8.1	10.7	9.3

<sup>a</sup> ขนาดยาเริ่มต้นในการศึกษา C คือ 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร แต่ถูกลดลงไปเป็น 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร เพราะ พิจารณาว่าความเป็นพิษที่ขนาดยาเริ่มต้นสูงกว่าความเป็นพิษที่พบในการศึกษาที่ผ่าน ๆ มา ผลการศึกษาถูกนำมา วิเคราะห์แยกออกไปในขนาดยาเริ่มต้นทั้งสองดังกล่าว

<sup>b</sup> ผู้ป่วยทุกรายได้รับขนาดยาเริ่มต้นที่ 150 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 22.2) ตอบสนองต่อ irinotecan hydrochloride trihydrate

<sup>c</sup> ความรุนแรงของขนาดยาสัมพัทธ์สำหรับ irinotecan hydrochloride trihydrate นั้นพิจารณาตามความรุนแรงของขนาดยา

ที่ได้วางแผนไว้โดยมีขนาดยาอยู่ที่ 100, 83.3 และ 66.7 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/สัปดาห์ ซึ่งสอดคล้องกับขนาดยาเริ่มต้นที่ 150, 125 และ 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ตามลำดับ

<sup>d</sup> มีการตอบสนองสมบูรณ์ 2 รายและการตอบสนองบางส่วน 38 ราย

จากผู้ป่วย 304 รายที่ได้รับการรักษาในการศึกษาระยะที่ 2 อัตราการตอบสนองต่อ irinotecan hydrochloride trihydrate มีความคล้ายคลึงกันในเพศชายและเพศหญิง ตลอดจนในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 65 ปี นอกจากนี้ อัตราการตอบสนองยังใกล้เคียงกันในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือมะเร็งไส้ตรง และในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปยังบริเวณหนึ่งและหลายบริเวณ อัตราการตอบสนอง คือ ร้อยละ 18.5 ในผู้ป่วยที่มีคะแนนความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันขององค์กรอนามัยโลกเป็น 0 และร้อยละ 8.2 ในผู้ป่วยที่มีคะแนนความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน 1 หรือ 2

อัตราการตอบสนองต่อ irinotecan hydrochloride trihydrate ไม่ได้รับผลกระทบไม่ว่าผู้ป่วยได้มีการตอบสนองต่อการรักษาโรคระยะแพร่กระจายในสูตรที่ใช้ยา fluorouracil ที่ได้รับมาก่อนหรือไม่ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีที่เชิงกรานมาก่อนก็ตอบสนองต่อ irinotecan hydrochloride trihydrate ด้วยเช่นกันที่ อัตราการตอบสนองเดียวกันโดยประมาณเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับการฉายรังสีมาก่อน

โดยรวมแล้ว ได้มีการบันทึกโรคคงที่ในผู้ป่วย 148 ราย (ร้อยละ 48.7) จากผู้ป่วย 304 รายในประชากร intent to treat และในผู้ป่วย 145 ราย (ร้อยละ 55.6) จากผู้ป่วย 261 รายในประชากรที่สามารถประเมินผล ได้จริงทั่วทั้งการศึกษาที่สำคัญต่าง ๆ ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดยาเริ่มต้นที่ 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (ร้อยละ 53.4; 103/193) มีโรคคงที่ในระหว่างการรักษาในอัตราที่ค่อนข้างสูงกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดยาเริ่มต้นที่ 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (ร้อยละ 39.2; 40/102) ซึ่ง สอดคล้องกับข้อมูลผลการศึกษาในการศึกษา C

### ตารางการให้ยาหนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์

ในการศึกษาแบบสุ่มที่มีหลายศูนย์ระยะที่ 3 สองโครงการนั้นได้มีการดำเนินการศึกษาโดยใช้สูตรการรักษา ที่ให้ยาทุกสามสัปดาห์ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย ซึ่งกลับมาเป็นโรคร้ำหรือโรคทรุดลงหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วย fluorouracil (n = 535) ในการศึกษาที่หนึ่งนั้นได้ทำการ เปรียบเทียบการให้ irinotecan hydrochloride trihydrate ที่เป็นยาอันดับที่สองกับการดูแลแบบ ประคับประคองที่ดีที่สุด และในการศึกษาที่สองได้ทำการเปรียบเทียบกับการรักษาที่มีสูตรที่ใช้ fluorouracil โดยการหยดเข้าหลอดเลือด จุดยุติหลักของทั้งสองการศึกษาคือการรอดชีวิต นอกจากนี้ยังได้ทำการ ประเมินพารามิเตอร์ของผลทางคลินิกและคุณภาพชีวิต ขนาดยาเริ่มต้นคือ 350 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 90 นาทีไปจนถึงขนาดยารวมสูงสุดที่ 700 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มี

อายุ 70 ปีหรือสูงกว่าและสำหรับผู้ป่วยที่มีคะแนนความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันขององค์การอนามัยโลกเป็น 2 ขนาดยาเริ่มต้นถูกลดลงไปเป็น 300 มิลลิกรัม/ตารางเมตร นอกจากนี้ยังมีการให้ยาแก้อาเจียน atropine และ loperamide แก่ผู้ป่วยเป็นการดูแลแบบประคับประคองและผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียที่เกิดขึ้นซ้ำ ซึ่งมีอาการต่อเนื่องนานกว่า 24 ชั่วโมง แม้ว่าจะได้รับ loperamide มาก่อนแล้วก็ตามได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ fluoroquinolone ต่อเนื่องเป็นเวลา 7 วัน

พบว่าการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate ได้แสดงให้เห็นถึงความได้เปรียบของการรอดชีวิตที่มีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการดูแลแบบประคับประคองที่ดีที่สุดหรือการรักษาด้วยสูตรที่ใช้ fluorouracil โดยการหยดยาทางหลอดเลือด เมื่อได้ทำการปรับข้อมูลสำหรับคุณสมบัติของผู้ป่วยที่ค่าตั้งต้น (ตัวอย่างเช่น ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน) การรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate ยังคงยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการรอดชีวิตของผู้ป่วยในประชากรในกลุ่มควบคุม ( $p = 0.001$  สำหรับการศึกษาก่อนที่ 1 และ  $p = 0.017$  สำหรับการศึกษาก่อนที่ 2) ผลทางคลินิกในการศึกษาก่อนที่ 1 จากการวัดการรอดชีวิตโดยไม่มีการเจ็บปวดและการรอดชีวิตโดยที่น้ำหนักไม่ลดนั้นยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองที่ดีที่สุด ( $p, 0.01$  และ  $p, 0.05$  ตามลำดับ) ผลการศึกษาได้แสดงไว้ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6: การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่มีตารางการให้ยาหนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์

	การศึกษาก่อนที่ 1		การศึกษาก่อนที่ 2	
	Irinotecan hydrochloride trihydrate	การดูแลแบบประคับประคองที่ดีที่สุด	Irinotecan hydrochloride trihydrate	fluorouracil <sup>a</sup>
จำนวนผู้ป่วย	189	90	127	129
การรักษาด้วย fluorouracil ที่ได้รับมาก่อน (%)				
สำหรับโรคระยะแพร่กระจาย	70	63	58	68
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3/6 เดือนหลังการรักษาเสริม <sup>b</sup>	27	36	38	23
มากกว่า 3/6 เดือนหลังการรักษาเสริม <sup>b</sup>	3	0	5	9
ระยะเวลาของการรักษา (ค่าเฉลี่ย, เดือน)	4.6	--	4.4	3.7
[95% CI]	[4.2 – 5.0]		[3.8 – 5.0]	[3.3 – 4.1]

	การศึกษาที่ 1		การศึกษาที่ 2	
	Irinotecan hydrochloride trihydrate	การดูแลแบบประคับประคองที่ดีที่สุด	Irinotecan hydrochloride trihydrate	fluorouracil <sup>a</sup>
ค่ามัธยฐานของความรุนแรงของขนาดยาสัมพัทธ์ (%) <sup>c</sup>	94	--	95	81-99
การรอดชีวิต (ค่ามัธยฐาน, เดือน) [95% CI]	9.2 [8.4 – 10.7]	6.5 [5.0 – 7.6]	10.8 [9.5 – 12.8]	8.5 [7.7 – 10.5]
การรอดชีวิตเป็นเวลา 1 ปี (%) [95% CI]	36.2 [29.3 – 43.1]	13.8 [6.7 – 20.9]	44.8 [36.2 – 53.4]	32.4 [24.3 – 40.5]
ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression-free survival) (ค่ามัธยฐาน, เดือน) [95% CI]	--	--	4.2 [3.8 – 4.8]	2.9 [2.6 – 3.7]
การรอดชีวิตโดยไม่มีอาการของโรค (symptom-free survival) (ค่ามัธยฐาน, เดือน) [95% CI]	5.9 [3.8 - 7.6]	4.1 [2.2 - 6.9]	8.1 [6.1 - 10.7]	7.0 [4.4 - 8.7]
การรอดชีวิตโดยไม่มีอาการเจ็บปวด (ค่ามัธยฐาน, เดือน) [95% CI]	6.9 [5.8 – 8.4]	2.0 [1.8 – 5.1]	10.3 [7.8 - **]	8.5 [6.2 – 10.2]
ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันไม่ลดลง (%) [95% CI]	5.7 [4.3 – 6.6]	3.3 [1.9 – 3.7]	6.4 [5.2 – 7.6]	5.1 [4.2 – 6.2]
ระยะเวลาจนถึงน้ำหนักลดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 (ค่ามัธยฐาน, เดือน) [95% CI]	6.4 [5.5 – 7.6]	4.2 [3.4 – 5.1]	8.9 [6.7 – 12.3]	7.4 [4.7 – 11.6]

<sup>a</sup> ได้มีการใช้สูตรการรักษาที่มีการใช้ fluorouracil สูตรใดสูตรหนึ่งดังต่อไปนี้:

- (i) Leucovorin 200 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยให้ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วตามด้วย fluorouracil 400 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำหมดในครั้งเดียว แล้วตามด้วย fluorouracil 600 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง เป็นเวลา 22 ชั่วโมงในวันที่ 1 และวันที่ 2 ทุก 2 สัปดาห์
- (ii) Fluorouracil 250-300 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน จนกระทั่งเกิดความเป็นพิษ

	การศึกษาที่ 1		การศึกษาที่ 2	
	Irinotecan hydrochloride trihydrate	การดูแลแบบประคับประคองที่ดีที่สุด	Irinotecan hydrochloride trihydrate	fluorouracil <sup>a</sup>

(iii) Fluorouracil 2.6-3 กรัม/ตารางเมตร/วัน โดยให้ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ โดยให้ร่วมกับหรือไม่ให้ร่วมกับ leucovorin 20-500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน โดยให้ทางหลอดเลือดดำ ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ โดยมีช่วงพักยา 2 สัปดาห์ระหว่างรอบการรักษา

<sup>b</sup> การศึกษาที่ 1 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน; การศึกษาที่ 2 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน

<sup>c</sup> ความรุนแรงของขนาดยาสัมพัทธ์สำหรับ irinotecan hydrochloride trihydrate พิจารณาจากความรุนแรงของขนาดยาที่ได้วางแผนไว้ คือ 116.7 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/สัปดาห์ ความรุนแรงของขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับ fluorouracil ในการศึกษาที่ 2 มีความแตกต่างกันโดยขึ้นอยู่กับประเภทของสูตรการรักษา

\*\* ไม่สามารถประมาณการได้เนื่องจากตัวอย่างมีจำนวนน้อย

ในการศึกษาระยะที่ 3 สองโครงการ ได้มีการประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบสอบถาม QLQ-C30 ของ European Organisation on Research and Treatment of Cancer (EORTC) ในการศึกษาที่ 1 คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวมสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองที่ดีที่สุด ( $p=0.0013$ ) ในการศึกษาที่ 2 คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวมมีความใกล้เคียงกันในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate หรือผู้ป่วยที่ได้รับ fluorouracil โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดดำ

### การศึกษาอื่น ๆ

การศึกษาแบบเปิดฉลากที่ไม่มีกลุ่มควบคุมระยะที่ 2 ช่วงท้ายโดยผู้วิจัยชาวญี่ปุ่นได้ดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิด non-small cell ที่ลงทะเบียนเข้าร่วมเป็นจำนวนทั้งหมด 153 ราย ในการศึกษา นี้ ได้เกิดโรคปอดอักเสบขึ้นในผู้ป่วยร้อยละ 6.2 (9/146) ผู้ป่วยรายหนึ่งเสียชีวิตจากโรคปอดอักเสบของเนื้อปอด (interstitial pneumonitis) ผู้ป่วยได้รับยา irinotecan hydrochloride trihydrate ที่ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง ได้มีการปรับขนาดยาตามความเป็นพิษ และระยะเวลาการรักษาดำเนินไปจนกระทั่งมีการลุกลามของโรคหรือเกิดความเป็นพิษในระดับที่ไม่สามารถยอมรับได้ (โดยผู้ป่วยแต่ละรายได้รับยาอย่างน้อยที่สุดสามขนาดยา)

### ข้อบ่งใช้



ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันมีข้อบ่งใช้เป็นหนึ่งในองค์ประกอบหนึ่งของการรักษาอันดับแรก (first-line therapy) สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงระยะแพร่กระจาย นอกจากนี้ ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันยังมีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงระยะแพร่กระจายซึ่งกลับเป็นซ้ำหรือเป็นลุกลามหลังจากรักษาเริ่มแรก

## ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันในผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อยาหรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของยา ยังไม่มีการสังเกตพบ antigenicity ของยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันในการศึกษาทางคลินิก แต่ antigenicity ของ irinotecan hydrochloride trihydrate เกิดขึ้นในการทดสอบการแพ้แบบ passive cutaneous anaphylaxis ในหนูตะเภา (guinea pigs) และกระต่าย และในการทดสอบสำหรับการแพ้แบบ active systemic anaphylaxis ในหนูตะเภา ในการทดสอบเหล่านี้ สัตว์ทั้งสองชนิดได้ผลิตแอนติบอดีต่อ irinotecan hydrochloride trihydrate และเกิดการเสียชีวิตในหนูตะเภาบางส่วนที่มีความไวต่อ irinotecan hydrochloride trihydrate

ห้ามใช้ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันในสตรีที่มีความประสงค์จะตั้งครรภ์ (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง ฤทธิ์ก่อมะเร็งและฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ และผลต่อระบบสืบพันธุ์)

ห้ามใช้ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันในสตรีตั้งครรภ์หรือสตรีระหว่างให้นมบุตร (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์ และ การใช้ยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร)

## ข้อควรระวัง

การให้ยา ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันควรให้ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์ในการใช้ยาเคมีบำบัดเท่านั้น การจัดการภาวะแทรกซ้อนที่เหมาะสมสามารถทำได้เมื่อมีเครื่องมือและอุปกรณ์ในการวินิจฉัยและการรักษาพร้อมเท่านั้น

แพทย์จะสั่งยา irinotecan ในกรณีต่อไปนี้เท่านั้นหลังจากที่ได้พิจารณาระหว่างประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับและความเสี่ยงที่เป็นไปได้ว่าจะเกิดขึ้นจากการรักษา:

- ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีคะแนนความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก = 2
- ในกรณีที่พิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยจะไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำเกี่ยวกับการจัดการเหตุการณ์ไม่พึง

ประสพซึ่งพบได้น้อย (จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาแก้ท้องเสียทันทีและเป็นระยะเวลานานโดยให้ร่วมกับสารน้ำปริมาณสูง ณ ช่วงที่เริ่มเกิดท้องเสียที่เกิดขึ้นซ้ำ) แนะนำให้ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ในโรงพยาบาลอย่างเคร่งครัด

การร่วจากหลอดเลือด ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้นให้โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ จึงควรระมัดระวังเพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดการร่วจากหลอดเลือด และควรเฝ้าระวังอาการแสดงของการอักเสบบริเวณที่หยดยาเข้าหลอดเลือด ถ้าเกิดการร่วจากหลอดเลือด แนะนำให้ล้างบริเวณนั้นด้วยน้ำกลั่นและประคบด้วยน้ำแข็ง

สูตรการรักษาของ *Mayo Clinic* ไม่ควรใช้ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้นร่วมกับสูตรการรักษาของ "Mayo Clinic" ที่ให้ยา fluorouracil/LV (การให้ยาเป็นเวลา 4-5 วันติดต่อกัน ทุก 4 สัปดาห์ โปรโตคอลตารางที่ 3) เนื่องจากมีการรายงานพบความเป็นพิษเพิ่มขึ้น รวมไปถึง การเสียชีวิตเนื่องจากพิษ ยกเว้นในการศึกษาทางคลินิกที่ได้รับการออกแบบมาเป็นอย่างดี ควรใช้ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้นตามที่ได้นแนะนำไว้ใน ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ผลต่อการกวมคุ้มกัน/ความไวต่อการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น: การให้วัคซีนเชื้อเป็นหรือวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live-attenuated vaccine) ในผู้ป่วยที่ถูกกวมคุ้มกันโดยยาเคมีบำบัด รวมไปถึง irinotecan อาจส่งผลให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรงหรือการติดเชื้อที่มีอันตรายถึงชีวิต ควรหลีกเลี่ยงการให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan สามารถให้วัคซีนเชื้อตายหรือวัคซีนที่ไม่มีฤทธิ์แก่ผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม การตอบสนองต่อวัคซีนดังกล่าวอาจลดลง

หัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate พบรายงานการเกิดเหตุการณ์ลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด (thromboembolic events) รวมไปถึง อาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอ การเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดง (arterial thrombosis) สมองตายเหตุขาดเลือด (cerebral infarct) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident) หลอดเลือดดำส่วนลึกอักเสบมีลิ่มเลือด (deep thrombophlebitis) ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ขา (embolus lower extremity) หัวใจหยุดเต้นกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (myocardial infarct) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischaemia) ความผิดปกติในหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disorder) ลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolus) การเสียชีวิตกะทันหัน หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด (thrombophlebitis) ลิ่มเลือดอุดตัน และความผิดปกติในหลอดเลือดน้อยมาก ยังไม่มีการระบุถึงสาเหตุจำเพาะของการเกิดเหตุการณ์เหล่านี้

**ท้องเสียและการจัดการอาการท้องเสีย**

Irinotecan hydrochloride trihydrate สามารถทำให้เกิดท้องเสียทั้งที่เกิดขึ้นช่วงแรกและเกิดขึ้นช่วงหลัง ซึ่งดูเหมือนว่าถูกควบคุมด้วยกลไกที่แตกต่างกันอาการท้องเสียทั้งสองรูปแบบอาจมีความรุนแรง

ท้องเสียที่เกิดขึ้นช่วงแรก (เกิดขึ้นในระหว่างหรือหลังจากการหยุด irinotecan hydrochloride trihydrate เข้าหลอดเลือดดำเพียงไม่นาน) มีลักษณะเป็น cholinergic ซึ่งมักเกิดขึ้นชั่วคราวและไม่บ่อยนักที่จะเกิดอาการรุนแรง ท้องเสียที่เกิดขึ้นช่วงแรกมักเกิดร่วมกับอาการของเยื่อจมูกอักเสบ (rhinitis) หลังน้ำลายเพิ่มขึ้น รูม่านตาหด (miosis) การหลั่งน้ำตา (lacrimation) ภาวะหลังเหงื่อมาก (diaphoresis) หน้าแดง หัวใจเต้นช้าผิดปกติ และ intestinal hyperperistalsis ซึ่งสามารถเป็นสาเหตุให้เกิดตะคริวที่ท้องได้ ควรพิจารณาให้ยา atropine ที่ขนาดยา 0.25 ถึง 1 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำหรือทางใต้ผิวหนัง (เว้นเสียแต่ว่าจะมีข้อห้ามใช้ทางคลินิก) ในผู้ป่วยที่ประสบกับอาการทาง cholinergic ที่เกิดขึ้นในระหว่างหรือหลังจากการหยุด irinotecan hydrochloride trihydrate เข้าหลอดเลือดดำเพียงไม่นาน ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดเนื่องจากมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการท้องเสียที่เกิดขึ้นในช่วงแรกซึ่งพบในประชากรกลุ่มนี้

ท้องเสียที่เกิดขึ้นช่วงหลัง (โดยทั่วไปมักเกิดขึ้นหลังจากที่ให้ irinotecan hydrochloride trihydrate ไปแล้ว นานกว่า 24 ชั่วโมง) สามารถเกิดขึ้นเป็นระยะเวลานานขึ้น อาจนำไปสู่การขาดน้ำ อิเล็กโทรไลต์ไม่สมดุล หรือการติดเชื้อ และสามารถมีอันตรายต่อชีวิต ท้องเสียที่เกิดขึ้นช่วงหลังควรได้รับการรักษาทันทีด้วย loperamide ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้เตรียม loperamide ไว้พร้อม และเริ่มการรักษาเมื่อพบว่าอุจจาระไม่เกาะตัวกันตามปกติหรือมีอุจจาระเหลวในครั้งแรก หรือการเกิดขึ้นครั้งแรกของการขับถ่ายอุจจาระที่บ่อยกว่าปกติจากที่ผู้ป่วยคาดไว้ สูตรการรักษาที่มีการให้ loperamide สูตรหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ในการศึกษาทางคลินิกประกอบไปด้วยยา 4 มิลลิกรัมเมื่อเริ่มมีท้องเสียที่เกิดขึ้นช่วงหลังครั้งแรก และจากนั้นให้ยา 2 มิลลิกรัมทุก 2 ชั่วโมงจนกว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการท้องเสียเป็นเวลาอย่างน้อยที่สุด 12 ชั่วโมง ในระหว่างช่วงกลางคืน ผู้ป่วยสามารถรับยา loperamide ขนาด 4 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง ไม่แนะนำให้ใช้ loperamide ที่ขนาดยาเหล่านี้เป็นเวลานานกว่า 48 ชั่วโมงติดต่อกัน เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดลำไส้อืดแบบ paralytic หรือน้อยกว่า 12 ชั่วโมง ไม่แนะนำให้ใช้ loperamide เพื่อป้องกันล่วงหน้า

ควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีท้องเสียและต้องให้สารน้ำและอิเล็กโทรไลต์ทดแทนหากพบว่าผู้ป่วยขาดน้ำ และผู้ป่วยควรได้รับยาปฏิชีวนะหากผู้ป่วยมีภาวะลำไส้อืด มีไข้ หรือภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำรุนแรง หลังจากที่ได้รับการรักษาครั้งแรก ควรพักการรักษาด้วยเคมีบำบัดครั้งถัดไปจนกว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการท้องเสีย (การทำงานของระบบขับถ่ายอุจจาระกลับสู่สภาวะเช่นเดียวกับก่อนที่รับการรักษา) เป็นเวลาอย่างน้อยที่สุด 24 ชั่วโมงโดยไม่จำเป็นต้องรับยาแก้ท้องเสีย หากพบว่าเกิดอาการท้องเสียระดับ 2, 3 หรือ 4 ตามเกณฑ์ NCI ควรลดขนาดยา irinotecan hydrochloride trihydrate ของการรักษาครั้งต่อ ๆ ไป

## ลงในรอบการรักษาปัจจุบัน (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

นอกจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแล้ว ยังแนะนำให้ผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อรักษาอาการท้องเสียในกรณีต่าง ๆ ดังต่อไปนี้: ท้องเสียร่วมกับมีไข้ ท้องเสียรุนแรง (จำเป็นต้องให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ) ผู้ป่วยที่มีการอาเจียนร่วมกับท้องเสียที่เกิดขึ้นในช่วงหลัง (นั่นคือ เกิดขึ้นซ้ำ) และมีอาการท้องเสียเกิดขึ้นต่อเนื่องนานกว่า 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ loperamide ที่ขนาดยาสูง และในกรณีที่พิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยจะไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำเกี่ยวกับการจัดการเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ซึ่งพบได้น้อยมาก (จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาแก้ท้องเสียทันทีและเป็นระยะเวลานานโดยให้ร่วมกับสารน้ำปริมาณสูง ณ ช่วงที่เริ่มเกิดท้องเสียที่เกิดขึ้นซ้ำ)

## โลหิตวิทยา

โดยทั่วไป irinotecan มักก่อให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และโลหิตจางภาวะใด ๆ เหล่านี้อาจรุนแรง และดังนั้นจึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขกระดูกล้มเหลวรุนแรง (โปรดดูอาการไม่พึงประสงค์, โลหิตวิทยา) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติร้ายแรงนั้นพบไม่บ่อย

*ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ:* มีรายงานพบการเสียชีวิตเนื่องมาจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อหลังจากที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate อาการแทรกซ้อนจากภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำควรได้รับการจัดการทันทีด้วยยาปฏิชีวนะ ควรงดการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate ชั่วคราวหากผู้ป่วยมีไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ หรือหากจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลสมบูรณ์ลดลงต่ำกว่า  $1.5 \times 10^9$ /ลิตร ไม่ควรเริ่มการรักษารอบใหม่จนกว่าจำนวนแกรนูโลไซต์ได้กลับมาสู่ระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ  $1.5 \times 10^9$ /ลิตร หลังจากผู้ป่วยหายเป็นปกติแล้ว ควรลดขนาดยา irinotecan hydrochloride trihydrate ลงในรอบการรักษาต่อ ๆ ไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระดับของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่สังเกตพบ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) ไม่จำเป็นต้องให้ยา colony-stimulating factor (CSF) เป็นประจำ แต่แพทย์อาจพิจารณาให้ใช้ CSF ในเฉพาะผู้ป่วยบางรายที่พบปัญหาที่เกี่ยวข้องกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

*ลำไส้ใหญ่อักเสบ/ลำไส้อักเสบ:* มีรายงานว่าพบผู้ป่วยเกิดภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบ ในบางกรณี พบว่าเกิดลำไส้ใหญ่อักเสบที่มีอาการแทรกซ้อนจากการเกิดแผลเปื่อย เลือดออก ลำไส้อักเสบ และการติดเชื้อ นอกจากนี้ยังพบรายงานการเกิดลำไส้อักเสบโดยไม่มีลำไส้อักเสบเกิดขึ้นมาก่อน ผู้ป่วยที่เกิดลำไส้อักเสบควรได้รับยาปฏิชีวนะในทันที

**โรคกลุ่มอาการลำไส้อักเสบเรื้อรัง (chronic inflammatory bowel disease) และ/หรือลำไส้อุดตัน:**

ผู้ป่วยจะต้องไม่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate จนกว่าภาวะลำไส้อุดตันจะหาย เป็นปกติ

**ผู้ป่วยที่มีกิจกรรม UGT1A1 ลดลง:** Uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) ซึ่งเป็นตัวกลางในการจับตัวของเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ SN-38 (ดูหัวข้อ **เภสัชจลนศาสตร์, เมตาบอลิซึม**) ถูกเข้ารหัสโดยยีน UGT1A1 ยีนนี้มี polymorphism สูง ซึ่งส่งผลให้มีความสามารถทางเมตาบอลิซึมที่ต่างกันในแต่ละบุคคล ยีน UGT1A1 ประเภทหนึ่งนั้นประกอบด้วย polymorphism ในบริเวณ promoter ที่เรียกว่า UGT1A1\*28 variant allele ยีนประเภทนี้และความพร่องแต่กำเนิดอื่น ๆ ในยีน UGT1A1 expression (เช่น Crigler-Najjar syndrome และ Gilbert's syndrome) มีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ของเอนไซม์ที่ลดลงและการรับสัมผัส SN-38 ที่ร่างกายที่เพิ่มขึ้น พบความเข้มข้นของ SN-38 ในพลาสมาที่สูงขึ้นในผู้ที่มีอัลลีลของ UGT1A1\*28 แบบ homozygous (เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า UGT1A1 7/7 genotype) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอัลลีลในลักษณะ wild-type หนึ่งหรือสองอัลลีล

Polymorphism ของยีน UGT1A1 เฉพาะอีกหนึ่งชนิด (ซึ่งลดการออกฤทธิ์ของเอนไซม์นี้) คือ การกลายพันธุ์ missense mutation ซึ่งเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า UGT1A1\*6 variant

ผู้ป่วยที่มี UGT1A1\*28 หรือ UGT1A1\*6 variants (โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากเป็น homozygous) มีความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เช่น ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำและท้องเสีย ควรพิจารณาลดขนาดยาเริ่มต้นของ irinotecan สำหรับผู้ป่วยที่มียีนแบบ homozygous นอกจากนี้ ควรเฝ้าติดตามอาการของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำและท้องเสียในผู้ป่วยที่มียีน \*28 และ \*6 แบบ homozygous และแบบ heterozygous อย่างใกล้ชิด

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการลดขนาดยาเริ่มต้นที่ระบุไว้ชัดเจนในประชากรผู้ป่วยกลุ่มนี้ และการปรับขนาดยาใด ๆ ในครั้งต่อ ๆ ไปนั้นควรพิจารณาจากการทนต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย

เพื่อให้สามารถระบุได้ว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำและท้องเสีย การตรวจวิเคราะห์ความผิดปกติทางพันธุกรรมของ UGT1A1 อาจมีประโยชน์ โดยเฉพาะการตรวจวิเคราะห์ความผิดปกติทางพันธุกรรมของ UGT1A1\*28 อาจมีประโยชน์ในชนผิวขาว แอฟริกัน และละติน UGT1A1\*6 ในชนชาวเอเชียตะวันออก และ UGT1A1\*28 ร่วมกับ \*6 ในชาวจีนและญี่ปุ่นเนื่องจาก variants เหล่านี้มีความชุกมากกว่าในกลุ่มประชากรเหล่านี้

## ใช้ยาด้วยความระมัดระวังในสถานการณ์ต่อไปนี้

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเป็นพิเศษ: แพทย์ควรเพิ่มความระมัดระวังเป็นพิเศษในการเฝ้าระวังผลของ irinotecan hydrochloride trihydrate ในผู้ป่วยที่มีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันต่ำ ในผู้ป่วยสูงอายุ และในผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีที่กระดูกเชิงกราน/ช่องท้องมาก่อน (โปรดดู **อาการไม่พึงประสงค์**) ผู้ป่วยที่มีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันต่ำมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ irinotecan ในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate/fluorouracil/LV หรือ fluorouracil/LV ในการทดลองทางคลินิกที่เปรียบเทียบการใช้ยาเหล่านี้พบว่า การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล การมีไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ การเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด (thromboembolism) การหยุดยาในรอบแรกของการรักษา และการเสียชีวิตในช่วงแรกมีอัตราที่สูงกว่าในผู้ป่วยที่มีคะแนนความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันที่กำลังเริ่มต้นอยู่ที่ 2 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีคะแนนความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันที่กำลังเริ่มต้นอยู่ที่ 0 หรือ 1 ผู้ป่วยที่มีคะแนนความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันที่กำลังเริ่มต้นอยู่ที่ 3 หรือ 4 ไม่ควรได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate

การทำงานของไตบกพร่อง ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (โปรดดู **เภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ**) ดังนั้นจึงควรใช้ความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ไม่แนะนำให้ใช้ irinotecan ในผู้ป่วยที่ต้องล้างไต

**รังสีบำบัด** ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีที่บริเวณช่องท้อง/เชิงกรานมาก่อนมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะเกิดการกดไขกระดูกอย่างรุนแรงได้หลังจากที่ได้รับยา irinotecan hydrochloride trihydrate ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอเกี่ยวกับการให้ยา irinotecan hydrochloride trihydrate ร่วมกับการฉายรังสี จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน

การทำงานของตับบกพร่อง ในผู้ป่วยที่มีภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง (hyperbilirubineamia) การกำจัด irinotecan ลดลง และดังนั้นความเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษต่อระบบเลือดจึงสูงขึ้น (โปรดดู **เภสัชวิทยา , เภสัชจลนศาสตร์, เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ**)

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ irinotecan hydrochloride trihydrate ในผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของบิลิรูบินในซีรัมมากกว่า 3.0 เท่าของ ขีดจำกัดบนของค่าปกติของสถาบัน (institutional upper limit of normal [IULN]) ที่ให้เป็นยาเดี่ยวในตารางการรักษาที่ให้ยาหนึ่งครั้งทุกสามสัปดาห์ ในการศึกษาทางคลินิกที่มีตารางการรักษาที่ให้ยาเดี่ยวหนึ่งครั้งทุกสัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับของบิลิรูบินในซีรัมที่กำลังเริ่มต้นรวมสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย (17-34 มิลลิโมล/ลิตร) มีโอกาสเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 หรือ 4 ในรอบแรกของการรักษาสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับบิลิรูบินต่ำ

กว่า 17 มิลลิโมล/ลิตร (ร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 18;  $p < 0.001$ ) (โปรดดู เกสซ์วิทยา, เกสซ์ จลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ และ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) ผู้ป่วยที่มีการทำปฏิกิริยา glucuronidation ของบิลิรูบินไม่เพียงพอ เช่น ผู้ป่วยที่มี Gilbert's syndrome อาจมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการกดไขกระดูกเมื่อได้รับการรักษาด้วยยา irinotecan hydrochloride trihydrate

ผลทาง cholinergic Irinotecan hydrochloride trihydrate มีฤทธิ์ cholinergic และควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีโรคหอบหืด หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด และในผู้ป่วยที่มีระบบลำไส้หรือทางเดินปัสสาวะอุดตัน

ทางเดินหายใจ โรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบ (interstitial pulmonary disease) ที่แสดงอาการเป็น pulmonary infiltrates นั้นพบไม่บ่อยในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan โรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบสามารถมีอันตรายถึงชีวิต ปัจจัยความเสี่ยงที่เป็นไปได้ว่าจะเกี่ยวเนื่องกับการเกิดโรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบ คือ โรคปอดที่เกิดอยู่ก่อนแล้ว การใช้ยาที่เป็นพิษต่อปอด การรักษาด้วยการฉายรังสี และยาในกลุ่ม colony stimulating factors ควรเฝ้าระวังอาการทางระบบทางเดินหายใจอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงก่อนและระหว่างการรักษาด้วย irinotecan

### ก่อนการให้ยา

การตรวจติดตาม แนะนำให้ทำการตรวจติดตามจำนวนเม็ดเลือดขาวรวมทั้งการแยกชนิด ฮีโมโกลบิน และเกล็ดเลือดอย่างระมัดระวังก่อนให้ irinotecan hydrochloride trihydrate แต่ละครั้ง ควรตรวจติดตามการทำงานของตับก่อนที่จะเริ่มการรักษา และควรตรวจเป็นประจำทุกเดือนหรือตามที่ได้บ่งชี้ไว้ทางคลินิก

คลื่นไส้และอาเจียน Irinotecan hydrochloride trihydrate มีฤทธิ์ที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน จึงแนะนำให้ผู้ป่วยควรได้รับยาแก้อาเจียนก่อนให้ยา ในการศึกษาทางคลินิกที่มีตารางการให้ยาทุกสัปดาห์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ dexamethasone 10 มิลลิกรัมร่วมกับยาแก้อาเจียนชนิดอื่น เช่น 5-HT<sub>3</sub> blocker (เช่น ondansetron หรือ granisetron) ควรให้ยาแก้อาเจียนในวันที่ได้รับการรักษา โดยเริ่มให้ยาอย่างน้อยที่สุด 30 นาทีก่อนให้ยาฉีดดีบีแอล อีริโนทีแคนเข้มข้น แพทย์ยังควรพิจารณาถึงการจัดให้มีสูตรการรักษาที่ใช้ยาแก้อาเจียน (เช่น prochlorperazine) สำหรับการให้ยาครั้งต่อไปตามความจำเป็น ผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนร่วมกับท้องเสียที่เกิดขึ้นช่วงหลัง (เช่น ที่เกิดขึ้นซ้ำ) ควรพักรักษาตัวในโรงพยาบาล เพื่อรับการรักษาอย่างรวดเร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

คำแนะนำแก่ผู้ป่วย ผู้ป่วยต้องได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับความเป็นพิษที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการใช้ยา irinotecan hydrochloride trihydrate โดยเฉพาะอาการแทรกซ้อนทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้

อาเจียน ปวดเกร็งในช่องท้อง ท้องเสีย และการติดเชื้อ ผู้ป่วยแต่ละรายควรได้รับการแนะนำให้เตรียม loperamide ไว้ให้พร้อม เพื่อเริ่มใช้ในการรักษาอาการท้องเสียที่เกิดขึ้นซ้ำ (โดยทั่วไปแล้วมักเกิดขึ้นหลังจากการให้ irinotecan hydrochloride trihydrate ผ่านไปแล้วเกินกว่า 24 ชั่วโมง) เมื่อพบว่าอุจจาระไม่เกาะตัวกันตามปกติหรือมีอุจจาระเหลวในครั้งแรก หรือการเกิดขึ้นครั้งแรกของการขับถ่ายอุจจาระที่บ่อยกว่าปกติจากที่ผู้ป่วยคาดไว้ (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง, ท้องเสียและการบริหารจัดการอาการท้องเสีย)

ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้ปรึกษาแพทย์ผู้ทำการรักษากรณีเกิดอาการดังต่อไปนี้หลังจากได้รับ ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้น: ท้องเสียเป็นครั้งแรก ไม่สามารถควบคุมอาการท้องเสียได้ใน 24 ชั่วโมง อาเจียน มีไข้หรือพบหลักฐานของการติดเชื้อ อาการขาดน้ำ เช่น เป็นลม หน้ามืดหรือมีเหงื่อ อุจจาระมีเลือดหรือเป็นสีดำ ไม่สามารถดื่มน้ำได้เนื่องจากคลื่นไส้หรืออาเจียน ผู้ป่วยยังควรได้รับคำเตือนถึงความเป็นไปได้ที่จะเกิดอาการผบวม ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาระบาย (ดูหัวข้อ อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ) และผู้ป่วยควรติดต่อแพทย์เพื่อขอคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาระบายใด ๆ

## อื่น ๆ

เนื่องจากผลิตภัณฑ์นี้มีส่วนประกอบของ sorbitol จึงไม่เหมาะสมสำหรับการใช้ในผู้ที่มีภาวะไม่ทนต่อฟรุกโตสทางพันธุกรรม (hereditary fructose intolerance)

## การก่อกัมและอาการกลายพันธุ์ และระบบสืบพันธุ์บกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลในการก่อกัมในระยะยาวของ irinotecan hydrochloride trihydrate แต่อย่างไรก็ตาม ได้มีการทดลองฉีด irinotecan hydrochloride trihydrate ทางหลอดเลือดดำในขนาดยา 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในหนูขาว สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 13 สัปดาห์ (ค่า AUC สูงกว่า AUC ของคนไข้ที่ได้รับขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตรประมาณ 1.3 เท่า) จากนั้นจึงทำการพัก 91 สัปดาห์ ในภาวะนี้ จะพบแนวโน้มในการเกิด combined uterine horn endometrial stromal polyps และ endometrial stromal sarcomas อย่างมีนัยสำคัญโดยมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับขนาดยาที่ใช้

Irinotecan hydrochloride trihydrate มีฤทธิ์ clastogenic ทั้งในการทดลองนอกร่างกาย (ทดลองในเซลล์รังไข่ของหนู Chinese hamster) และการทดลองในร่างกาย (การทดสอบไมโครนิวเคลียส (micronucleus test) ในหนูถีบจักร) ทั้ง irinotecan hydrochloride trihydrate และ SN-38 ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในการทดสอบ Ames assay นอกในร่างกาย

เมื่อทำการฉีด irinotecan hydrochloride trihydrate เข้าทางหลอดเลือดดำในขนาดยาสูงถึง 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในหนูขาว ไม่พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญต่อระบบสืบพันธุ์และความสามารถใน



การสืบพันธุ์ทั่วไปแต่อย่างใด พบอาการผื่นของอวัยวะเพศชายหลังจากมีการให้ irinotecan hydrochloride trihydrate ทุกวัน เป็นจำนวนหลายครั้งทั้งในสัตว์จำพวกฟันแทะที่ขนาดยา 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (AUC โดยประมาณเท่ากับค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุกสัปดาห์) และในสุนัขที่ขนาดยา 0.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ค่า AUC ประมาณ 1 ใน 15 ของค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุกสัปดาห์)

### การใช้ยาในสตรีมีครรภ์ (Category D<sup>1</sup>)

ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา irinotecan ที่เพียงพอและมีการควบคุมเป็นอย่างดีในสตรีมีครรภ์ Irinotecan hydrochloride trihydrate อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อให้ในสตรีมีครรภ์ เมื่อให้ยา irinotecan hydrochloride trihydrate ในขนาด 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ทางหลอดเลือดดำแก่หนูขาว (ค่า AUC ประมาณ 0.2 เท่าเมื่อเทียบกับค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) และกระต่าย (ประมาณครึ่งหนึ่งของขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำต่อสัปดาห์ในมนุษย์ในหน่วย มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ในระหว่างช่วงที่มีการสร้างอวัยวะจะเป็นพิษต่อตัวอ่อน ซึ่งอธิบายได้โดยการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ post-implantation loss และการลดลงของจำนวนทารกในครรภ์ที่รอดชีวิต Irinotecan hydrochloride trihydrate มีฤทธิ์ก่อภาวะวิรูปของตัวอ่อนในหนูขาวเมื่อใช้ในขนาดยาสูงกว่า 1.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ค่า AUC ประมาณ 1 ใน 40 เมื่อเทียบกับค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) และในกระต่ายเมื่อใช้ที่ขนาดยา 6.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ผลทางการก่อภาวะวิรูปของตัวอ่อนนั้นรวมถึง ความผิดปกติต่าง ๆ ของอวัยวะภายนอก อวัยวะภายใน และโครงกระดูก

สตรีที่มีโอกาสจะตั้งครรภ์ไม่ควรเริ่มใช้ยา irinotecan จนกว่าจะตัดความเป็นไปได้ของการตั้งครรภ์ออกไป ควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในกรณีที่คู่ครองคนใดคนหนึ่งกำลังรับยา irinotecan

เนื่องจากความเป็นไปได้ที่จะเกิดพิษทางพันธุกรรม โปรดแนะนำให้ผู้ป่วยหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพสูงในระหว่างการรักษา และเป็นระยะเวลา 6 เดือนหลังจากที่ได้รับยา irinotecan ครั้งสุดท้าย

เนื่องจากความเป็นไปได้ที่จะเกิดพิษทางพันธุกรรม โปรดแนะนำให้ผู้ป่วยชายซึ่งมีคู่ครองเป็นหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพสูงในระหว่างการรักษา และเป็นระยะเวลา 3 เดือน

---

<sup>1</sup> Category D: ยาที่เป็นเหตุ สงสัยว่าเป็นเหตุ หรืออาจสงสัยว่าเป็นเหตุในอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของความผิดปกติทางโครงสร้างของทารกในครรภ์มนุษย์หรือความเสียหายที่ไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้ ยาเหล่านี้ยังอาจมีผลที่ไม่พึงประสงค์ทางเภสัชวิทยาด้วยเช่นกัน

หลังจากที่ได้รับยา irinotecan ครึ่งสุดท้าย

### การใช้ยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ข้อมูลที่มีอยู่นั้นจำกัดอยู่ที่ผู้ป่วยเพียงรายเดียวเท่านั้น ได้ทำการวัดระดับ irinotecan และ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ของ irinotecan ในน้ำนมของผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างให้นมบุตรหนึ่งราย ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงผลที่มีต่อทารกแรกเกิด/ทารก เนื่องจากความเป็นไปได้ของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ร้ายแรงในทารกที่ได้รับนมมารดา จึงแนะนำให้มารดาหยุดให้นมบุตรในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan

หลังจากให้ irinotecan hydrochloride trihydrate ที่ติดฉลากครึ่งสีทางหลอดเลือดดำแก่หนูขาว ปรากฏว่าได้ตรวจพบกัมมันตภาพรังสีในน้ำนมหลังจากให้ยาภายใน 5 นาที และมีความเข้มข้นสูงถึง 65 เท่าใน 4 ชั่วโมงหลังการให้ยาเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาในพลาสมา Irinotecan hydrochloride trihydrate ได้แสดงให้เห็นว่ามีผลทำให้ความสามารถในการเรียนรู้ลดลง และก่อให้เกิดการชะลอของพัฒนาการหลังคลอดในหนูขาว

### การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ irinotecan hydrochloride trihydrate ในเด็ก

### การใช้ยาในผู้สูงอายุ

แพทย์ควรเพิ่มความระมัดระวังเป็นพิเศษในการเฝ้าระวังผลของ irinotecan hydrochloride trihydrate ในผู้ป่วยสูงอายุ อาจต้องพิจารณาลดขนาดยาเริ่มต้นของยาชนิดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้นลงในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

### อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ/หรือ UGT1A1 Irinotecan และเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ irinotecan นั่นคือ SN-38 ถูกเมตาบอไลซ์ผ่าน cytochrome P450 3A4 isoenzyme (CYP3A4) และ uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) ในร่างกายมนุษย์ (ดูหัวข้อ เกสัชวิทยา, เกสัชจลนศาสตร์) การให้ยา irinotecan ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ/หรือ UGT1A1 อาจส่งผลให้ irinotecan และเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ irinotecan นั่นคือ SN-38 แพร่กระจายไปทั่วร่างกายได้สูงขึ้น แพทย์ควรคำนึงถึงเรื่องนี้เมื่อให้ยา irinotecan ร่วมกับยาในกลุ่มนี้

ยาในกลุ่ม *neuromuscular blocking agents* อันตรกิริยาระหว่าง irinotecan และยาในกลุ่ม *neuromuscular blocking agents* ไม่สามารถตัดออกไปจากการพิจารณาได้ เนื่องจาก irinotecan มีฤทธิ์

anticholinesterase ดังนั้น ยาที่มีฤทธิ์ anticholinesterase อาจทำให้เสริมฤทธิ์ของยา suxamethonium ที่ออกฤทธิ์สกัดกั้นประสาทกล้ามเนื้อทำให้ยามีฤทธิ์ยาวนานขึ้น และอาจต่อต้านฤทธิ์ในการสกัดกั้นประสาทกล้ามเนื้อของยาในกลุ่ม non-depolarizing drugs ได้

ยาต้านมะเร็ง อาการไม่พึงประสงค์ของ irinotecan hydrochloride trihydrate เช่น การกดการทำงานของไขกระดูกและท้องเสียคาดได้ว่าจะเกิดรุนแรงมากขึ้นได้เมื่อให้ร่วมกับยาต้านมะเร็งตัวอื่นที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่คล้ายคลึงกัน

ยากันชัก (anticonvulsants) การให้ยาร่วมกับยากันชักที่กระตุ้น CYP3A (CYP3A-inducing anticonvulsant drugs) (ตัวอย่างเช่น carbamazepine, phenobarbital หรือ phenytoin) ทำให้เกิดการรับสัมผัสกับ SN-38 ในปริมาณที่ลดลง ควรพิจารณาเริ่มใช้ยากันชักที่ไม่กระตุ้นเอนไซม์ (non-enzyme – inducing anticonvulsants) หรือใช้ยากันชักที่ไม่กระตุ้นเอนไซม์เป็นยาทดแทน โดยให้ยาอย่างน้อยที่สุดหนึ่งสัปดาห์ก่อนที่จะให้เริ่มการรักษาด้วย irinotecan ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยากันชัก

คีโตโคนาโซล (ketoconazole) การกำจัด irinotecan ลดลงอย่างมากในผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกับ ketoconazole ซึ่งนำไปสู่การรับสัมผัสเมตาบอลิต์ที่ออกฤทธิ์ SN-38 ที่เพิ่มขึ้น ควรหยุดยา ketoconazole อย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยา irinotecan และไม่ควรให้ยานี้ในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) การรับสัมผัสเมตาบอลิต์ที่มีฤทธิ์ SN-38 ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกับ St. John's Wort ควรหยุด St. John's Wort อย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนที่จะให้ irinotecan ในการรักษาครั้งแรก และไม่ควรให้ยานี้ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan

อะทาซานาเวียร์ ซัลเฟต (atazanavir sulfate) การให้ยาร่วมกับ atazanavir sulfate ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ UGT1A1 สามารถเพิ่มการรับสัมผัส SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอลิต์ที่มีฤทธิ์ของ irinotecan ที่ว่างกาย แพทย์ควรคำนึงถึงข้อนี้เมื่อจะให้ยา irinotecan ร่วมกันกับยานี้

เดกซาเมทาโซน (dexamethasone) มีรายงานพบภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำ (lymphocytopenia) ในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate และมีความเป็นไปได้ว่าการให้ dexamethasone เป็นยาป้องกันอาการอาเจียนอาจจะเสริมความเป็นไปได้ของการเกิดอาการนี้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานว่าพบการติดเชื้อฉวยโอกาสที่ร้ายแรง และไม่มีอาการแทรกซ้อนโดยเฉพาะที่เกิดมาจากภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำ

มีรายงานพบระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycaemia) ในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate โดยทั่วไป มักพบภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน หรือมีหลักฐานว่าการดื้อต่อกลูโคส (glucose intolerance) ก่อนการให้ยา irinotecan hydrochloride trihydrate มีความเป็นไปได้สูงว่าการให้ dexamethasone มีส่วนทำให้เกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยบางราย

โปรคลอเพอราซีน (prochlorperazine) อุบัติการณ์ของอาการนั่งไม่ติดที่ (akathisia) ในการศึกษาทางคลินิกของตารางการให้ยาที่เป็นยาเดี่ยวทุกสัปดาห์เกิดขึ้นในจำนวนที่สูงกว่า (ร้อยละ 8.5, ผู้ป่วย 4 ราย จาก 47 ราย) เมื่อให้ยา prochlorperazine ในวันเดียวกันกับการให้ยา irinotecan hydrochloride trihydrate เมื่อเทียบกับการให้ยาเหล่านี้คนละวันกัน (ร้อยละ 1.3, ผู้ป่วย 1 ราย จาก 80 ราย) อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์ของการเกิดอาการนั่งไม่ติดที่ร้อยละ 8.5 อยู่ภายในช่วงที่ได้รับรายงานสำหรับการใช้ prochlorperazine ที่ให้เป็นยาป้องกันล่วงหน้าสำหรับเคมีบำบัดอื่น ๆ

ยาระบาย คาดว่าการใช้ยาระบายในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate จะทำให้อุบัติการณ์หรือความรุนแรงของท้องเสียลดลง แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับประเด็นนี้

ยาขับปัสสาวะ เมื่อพิจารณาถึงความเสี่ยงที่เป็นไปได้ต่อการสูญเสียน้ำจากการอาเจียน และ/หรือท้องเสียที่เกิดขึ้นจาก irinotecan hydrochloride trihydrate แพทย์อาจต้องการชะลอการให้ยาขับปัสสาวะไว้ก่อนขณะที่มีการให้ irinotecan hydrochloride trihydrate และในระหว่างช่วงที่เกิดอาการอาเจียนหรือท้องเสียอย่างแน่นอน

เบวาซิซูแมบ (Bevacizumab) ผลการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาที่ศึกษาเป็นการเฉพาะแสดงให้เห็นว่ายา bevacizumab ไม่มีผลที่มีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ออกฤทธิ์ของ irinotecan

### ผลต่อผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

ยังไม่มีรายงานถึงอันตรกิริยาระหว่าง irinotecan hydrochloride trihydrate และผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

### ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีผลการประเมินผลของ irinotecan ที่มีต่อความสามารถในการขับขี้หรือทำงานกับเครื่องจักร อย่างไรก็ตาม

ตาม ผู้ป่วยควรได้รับคำเตือนเกี่ยวกับความเป็นไปได้ในการเกิดอาการวิงเวียนศีรษะหรือความผิดปกติในการมองเห็น (visual disturbances) ซึ่งอาจเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงหลังการให้ยา irinotecan และควรได้รับคำแนะนำไม่ให้ขับชี่ยานพาหนะหรือทำงานกับเครื่องจักรหากเกิดอาการเหล่านี้ขึ้น

## อาการไม่พึงประสงค์

การรักษาที่ใช้ยาร่วมกันหลายชนิดในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายโดยใช้อันดับแรก

ในการศึกษาระยะที่ 3 สองการศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 955 รายที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate ร่วมกับ fluorouracil/LV, fluorouracil/LV อย่างเดียว หรือ irinotecan hydrochloride trihydrate เพียงอย่างเดียว (ดู ตารางที่ 3, การศึกษาทางคลินิก) ในการศึกษาเหล่านี้ ผู้ป่วย 370 รายได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate ร่วมกับ fluorouracil/LV ผู้ป่วย 362 รายได้รับ fluorouracil/LV เพียงอย่างเดียว และผู้ป่วย 223 รายได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate เพียงอย่างเดียว

ผู้ป่วย 59 ราย (ร้อยละ 6.1) เสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากที่ได้รับการรักษาที่ศึกษาครั้งสุดท้าย: ผู้ป่วย 27 ราย (ร้อยละ 7.3) ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate ร่วมกับ fluorouracil/LV ผู้ป่วย 19 ราย (ร้อยละ 5.3) ได้รับ fluorouracil/LV เพียงอย่างเดียว และผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 5.8) ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate เพียงอย่างเดียว การเสียชีวิตที่มีความเป็นไปได้ว่าอาจเกี่ยวข้องกับการรักษาเกิดขึ้นในผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 0.7) ซึ่งได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate ร่วมกับ fluorouracil/LV (มีใช้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ/ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ 2 ราย ความเป็นพิษจากการรักษา 1 ราย) ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 0.7) ที่ได้รับ fluorouracil/LV เพียงอย่างเดียว (มีใช้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ/ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ 1 ราย เลือดออกใน CNS ในระหว่างที่เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ 1 ราย ไม่ทราบสาเหตุ 1 ราย) และผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 0.9) ที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate เพียงอย่างเดียว (มีใช้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ 2 ราย) มีรายงานพบการเสียชีวิตภายใน 60 วันของการรักษาที่ศึกษาในผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 4.9) ที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate ร่วมกับ fluorouracil/LV ผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 5.0) ที่ได้รับ fluorouracil/LV เพียงอย่างเดียว และผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 6.7) ที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate เพียงอย่างเดียว มีรายงานพบการหยุดยาเนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์ ในผู้ป่วย 26 ราย (ร้อยละ 7.0) ที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate ร่วมกับ fluorouracil/LV ผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 4.1) ที่ได้รับ fluorouracil/LV เพียงอย่างเดียว และผู้ป่วย 26 ราย (ร้อยละ 11.7) ที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate เพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 7 แสดงรายการอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องทางคลินิกในระดับ 3 และ 4 ที่ได้รับรายงานในกลุ่มการรักษาที่เข้ามาร่วมกันหลายชนิดของการศึกษาระยะที่ 3 สองการศึกษา

ตารางที่ 7: ร้อยละ (%) ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องทางคลินิกในระดับ 3 และ 4 ใน การศึกษาระยะที่ 3 ที่ศึกษาเกี่ยวกับการรักษาที่ใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน<sup>a</sup>

อาการไม่พึงประสงค์			การศึกษาที่ 1			การศึกษาที่ 2	
			Irinotecan HCl fluorouracil /LV N=225 <sup>b</sup>	fluorouracil /LV N=219 <sup>b</sup>	Irinotecan HCl N=223 <sup>b</sup>	Irinotecan HCl fluorouracil/ LV N=145 <sup>c</sup>	fluorouracil/LV N=143 <sup>c</sup>
อาการไม่พึงประสงค์รวมทั้งระดับ 3/4			53.3	45.7	45.7	72.4	39.2
<b>ระบบทางเดินอาหาร</b>							
ท้องเสีย	ช่วงหลังระดับ 3	ช่วง	22.7	13.2	31.0	14.4	6.3
		หลัง	15.1	5.9	18.4	10.3	4.2
	ช่วงแรก ระดับ 4	ระดับ 3	7.6	7.3	12.6	4.1	2.1
		ระดับ 4	4.9	1.4	6.7	--	--
คลื่นไส้		15.6	8.2	16.1	2.1	3.5	
ปวดท้อง		14.6	11.5	13.0	2.1	0.7	
อาเจียน		9.7	4.1	12.1	3.5	2.8	
เบื่ออาหาร		5.8	3.7	7.2	2.1	0.7	
ท้องผูก		3.1	1.8	0.4	0.7	1.4	
เยื่อเมือกอักเสบ		2.2	16.9	2.2	4.1	2.8	
<b>โลหิตวิทยา</b>							
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ	ระดับ 3		53.8	66.7	31.0	46.2	13.4
		ระดับ	29.8	23.7	19.3	36.4	12.7
		ระดับ	24.0	42.5	12.1	9.8	0.7

อาการไม่พึงประสงค์	การศึกษาที่ 1			การศึกษาที่ 2	
	Irinotecan HCl fluorouracil /LV N=225 <sup>b</sup>	fluorouracil /LV N=219 <sup>b</sup>	Irinotecan HCl N=223 <sup>b</sup>	Irinotecan HCl fluorouracil/ LV N=145 <sup>c</sup>	fluorouracil/LV N=143 <sup>c</sup>
	4				
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	37.8	23.3	21.5	17.4	3.5
โลหิตจาง	8.4	5.5	4.5	2.1	2.1
มีไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำ	7.1	14.6	5.8	3.4	0.7
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ	2.6	2.7	1.7	0	0
การติดเชื้อร่วมกับภาวะเม็ด เลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ	1.8	0	2.2	2.1	0
<b>ร่างกายโดยรวม</b>					
อาการอ่อนเพลีย (asthenia)	19.5	11.9	13.9	9.0	4.2
ปวด	3.1	3.6	2.2	9.7	8.4
มีไข้	1.7	3.6	0.4	0.7	0.7
การติดเชื้อ	0	1.4	0.4	7.6	3.5
<b>เมตาบอลิกและโภชนาการ</b>					
บิลิรูบินสูงขึ้น	7.1	8.2	7.2	3.5	10.6
<b>ผิวหนัง</b>					
ผิวหนังอักเสบชนิด exfoliative	0	0.5	0	--	--
ผื่น	0	0.9	0.4	--	--
Hand & foot syndrome	--	--	--	0.7	0.7
อาการแสดงทางผิวหนัง	--	--	--	0.7	0
<b>ทางเดินหายใจ</b>					
หายใจลำบาก	6.3	0.5	2.2	1.4	0
ไอ	1.3	0	0.4	--	--
ปอดบวม	2.7	1.0	1.3	--	--
<b>ประสาทวิทยา</b>					
เวียนศีรษะ	1.3	0	1.8	--	--

อาการไม่พึงประสงค์	การศึกษาที่ 1			การศึกษาที่ 2	
	Irinotecan HCl fluorouracil /LV N=225 <sup>b</sup>	fluorouracil /LV N=219 <sup>b</sup>	Irinotecan HCl N=223 <sup>b</sup>	Irinotecan HCl fluorouracil/ LV N=145 <sup>c</sup>	fluorouracil/LV N=143 <sup>c</sup>
ง่วงซึม (somnolence)	1.8	1.8	1.3	--	--
สับสน	1.8	0	0	--	--
<b>หัวใจและหลอดเลือด</b>					
การขยายหลอดเลือด (vasodilation)	0.9	0	0	--	--
ความดันโลหิตต่ำ	1.3	0.5	1.7	1.4	0
หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด (thrombophlebitis)	2.7	3.2	1.8	--	--
ลิ่มเลือดอุดตันในปอด	2.7	1.4	0.4	--	--
กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด	1.3	0	0.4	--	--

<sup>a</sup> ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ได้รับการพิจารณาตามเกณฑ์การประเมินความเป็นพิษทั่วไปของ National Cancer Institute (NCI CTC) (เวอร์ชัน 1.0)

<sup>b</sup> จำนวนของผู้ป่วยในประชากรที่ได้รับการรักษาจริงในแต่ละกลุ่ม

<sup>c</sup> จำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในสูตรการรักษาของ de Gramont (กลุ่มการรักษา B2/C2 ของตารางที่ 3)

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกมากที่สุดในการศึกษาที่ 1 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรที่ให้ยา irinotecan hydrochloride trihydrate คือ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และศีรษะล้าน (ผมร่วงสมบูรณ์ = ระดับ 2) อาการไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกมากที่สุดในการศึกษาที่ 2 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรที่ให้ยา fluorouracil/LV คือ ท้องเสีย ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ มีไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และเยื่อเมือกอักเสบ ในการศึกษาที่ 1 พบว่าเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 4 มีไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (ตามคำจำกัดความคือ มีไข้ที่ระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 2 และภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 4) และเยื่อเมือกอักเสบบ่อยน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate/fluorouracil/ LV เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ fluorouracil/LV

ไม่พบหลักฐานว่าข้อมูลความปลอดภัยของ irinotecan นั้นได้รับผลกระทบจาก cetuximab หรือในทาง



กลับกัน ในการให้ยาพร้อมกับ cetuximab อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานเพิ่มเติมคือ อาการที่คาดการณ์ไว้ว่าจะเกิดในการรักษาด้วย cetuximab (เช่น ผื่น acneform)

**การรักษาที่ใช้ยาเดี่ยวในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่กลับมาเป็นซ้ำหรือมีอาการทรุดลง**

ข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์สำหรับการใช้ irinotecan hydrochloride trihydrate เป็นการรักษาที่ใช้ยาเดี่ยวนั้นได้รับมาจากผู้ป่วย 304 รายที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือมะเร็งไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาในการศึกษาครั้งที่ 2 โดยมีตารางการให้ยาสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง ผู้ป่วย 316 รายที่ได้รับการรักษาโดยมีตารางการให้ยาหนึ่งครั้ง ทุกสามสัปดาห์ และผู้ป่วยมากกว่า 1,100 รายที่มีเนื้องอกหลายประเภทที่ได้รับการรักษาในญี่ปุ่น โดยทั่วไป ประเภทของความเป็นพิษที่สังเกตพบนั้นมีความคล้ายคลึงกัน ผู้ป่วยร้อยละ 4.3 ที่ได้รับการรักษาโดยมีตารางการให้ยาสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง และผู้ป่วยร้อยละ 8 ที่ได้รับการรักษาโดยมีตารางการให้ยาหนึ่งครั้ง ทุกสามสัปดาห์ยุติการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate เนื่องจากเหตุการณ์ทางการแพทย์ ผู้ป่วย 17 รายจาก 304 รายที่ได้รับการรักษาด้วยตารางการให้ยาสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง เสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate และในรายงานผู้ป่วยห้าราย (ร้อยละ 1.6) นั้น การเสียชีวิตอาจเป็นไปได้ว่าเกี่ยวข้องกับยา ผู้ป่วย 11 รายที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate ในตารางการให้ยาหนึ่งครั้ง ทุกสามสัปดาห์เสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากที่ได้รับการรักษา และในรายงานผู้ป่วยสามราย (ร้อยละ 1) นั้น การเสียชีวิตอาจเป็นไปได้ว่าเกี่ยวข้องกับการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate สาเหตุหลักของการเสียชีวิตที่อาจเป็นไปได้ว่าเกี่ยวข้องกับการรักษาคือ การติดเชื้อร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ท้องเสียระดับ 4 และอาการอ่อนเพลีย

ความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดที่ได้รับรายงานจากการศึกษาอันดับที่สองที่ใช้เป็นยาเดี่ยวได้แสดงไว้ในตารางที่ 8 ด้านล่าง ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นแสดงไว้ท้ายตาราง ซึ่งได้จำแนกตามหมวดหมู่ภาวะของร่างกาย

ตารางที่ 8: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานจากการรักษาด้วยยาอันดับที่สองที่ใช้เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วย 304 ราย<sup>a</sup>

เหตุการณ์	ตารางการให้ยาสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง		ตารางการให้ยาหนึ่งครั้ง ทุกสามสัปดาห์ (ระดับ 3 และ 4 ตามเกณฑ์ NCI เท่านั้น)	
	% ของผู้ป่วย	% ของ NCI	การศึกษาที่ 1	การศึกษาที่ 2

		ระดับ 3 และ 4	(%)	(%)
<b>ระบบทางเดินอาหาร</b>				
ท้องเสีย (ช่วงหลัง)	87.8	30.6	21.7	22.0
คลื่นไส้	86.2	16.8	13.8	11.0
อาเจียน	66.8	12.5	13.8	14.2
อาการตะคริวที่ท้อง/ ปวดท้อง	56.9	16.4	13.8	8.7
เบื่ออาหาร	54.9	5.9	5.3	5.5
ท้องเสีย (ช่วงแรก)	50.7	7.9	12.2	1.6
ท้องผูก	29.9	2.0	9.5	7.9
ท้องอืด	12.2	--	--	--
ปากอักเสบ (stomatitis)	11.8	0.7	--	--
อาหารไม่ย่อย	10.5	--	--	--
<b>โลหิตวิทยา</b>				
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ <sup>b</sup>	63.2	28.0	22.2	14.2
โลหิตจาง	60.5	6.9	7.4	6.3
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ <sup>b</sup>	53.9	26.3	22.2	14.2
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ	--	--	1.1	3.9
<b>ร่างกายโดยรวม</b>				
อาการอ่อนเพลีย	75.7	12.2	14.8	13.4
มีไข้	45.4	0.7	--	--
ปวด	23.7	2.3	18.5 <sup>c</sup>	16.5 <sup>d</sup>
ปวดศีรษะ	16.8	0.7	--	--
ปวดหลัง	14.5	1.6	--	--
หนาวสั่น	13.8	0.3	--	--
การติดเชื้อมาตรฐาน	14.5	0	--	--
บวมหน้า	10.2	1.3	--	--
ท้องโต (abdominal enlargement)	10.2	0.3	--	--
<b>เมตาบอลิกและโภชนาการ</b>				
น้ำหนักลด	30.3	0.7		
ขาดน้ำ	14.8	4.3		

alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น	13.2	3.9		
ค่า SGOT เพิ่มขึ้น	10.5	1.3		
<b>ผิวหนัง</b>				
คีระล้าน	60.5	ไม่ปรากฏ <sup>๑</sup>	ไม่ปรากฏ <sup>๑</sup>	ไม่ปรากฏ <sup>๑</sup>
เหงื่อออก	16.4	0	--	--
ผื่น	12.8	0.7	1.6	0.8
<b>ทางเดินหายใจ</b>				
หายใจลำบาก	22.0	3.6		
ไอมากขึ้น	17.4	0.3		
เยื่อจมูกอักเสบ	15.5	0		

<sup>๑</sup> ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้รับการพิจารณาตามเกณฑ์การประเมินของ NCI CTC (เวอร์ชัน 1.0)

<sup>๒</sup> ผลที่นำมารวมกันสำหรับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ/ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำได้แสดงไว้ในตารางการให้ยาหนึ่งครั้งทุกสามสัปดาห์

<sup>๓</sup> ในการศึกษา<sup>๑</sup> ผู้ป่วยร้อยละ 22.2 ที่ได้รับการรักษาด้วยการดูแลแบบประคับประคองที่ดีที่สุดนั้นมีอาการปวดระดับ 3/4 ตามเกณฑ์การประเมินของ NCI

<sup>๔</sup> ในการศึกษา<sup>๑</sup> ผู้ป่วยร้อยละ 13.2 ที่ได้รับการรักษาด้วย fluorouracil โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำมีอาการปวดระดับ 3/4 ตามเกณฑ์การประเมินของ NCI

<sup>๕</sup> ผม่วรงสมบูรณ์ = ระดับ 2 ตามเกณฑ์ NCI

### ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยหลังจากได้รับการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate คือ คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย และสามารถเกิดอย่างรุนแรงได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเดี่ยวขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร สัปดาห์ละหนึ่งครั้งพบว่า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการเกิดท้องเสียที่เกิดซ้ำที่ระดับใด ๆ คือ 3 วัน สำหรับอาการท้องเสียที่เกิดซ้ำระดับ 3 หรือ 4 คือ 7 วัน ความถี่ของการเกิดท้องเสียที่เกิดซ้ำระดับ 3 หรือ 4 เกิดมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 39.8 เทียบกับ ร้อยละ 23.4,  $p = 0.0025$ )

อาการปวดท้องและช่องท้องเกร็งเกิดร่วมกับอาการท้องเสียที่เกิดในระยะเริ่มแรกของการได้รับยา (ท้องเสียที่เกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากให้ยา) จากการศึกษาพบว่า atropine มีประโยชน์ในการรักษาอาการเหล่านี้ นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดแผลในลำไส้ใหญ่ บางครั้งพบเลือดออกในทางเดินอาหาร ลำไส้อุดตัน และการติดเชื้อหลังจากได้รับยา irinotecan hydrochloride trihydrate

## ผลต่อระบบเลือด

Irinotecan hydrochloride trihydrate มักก่อให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (รวมทั้ง ภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำ และโลหิตจางบ่อยครั้ง ส่วนภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติขั้นรุนแรง พบไม่บ่อย ในการศึกษาทางคลินิกของการให้ยาเดี่ยว โดยมีตารางการให้ยาสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง พบว่าการเสียชีวิตเนื่องมาจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำนั้นได้รับการตัดสินว่ามีความเป็นไปได้ว่าเกิดจากยา (ร้อยละ 0.3, 1/304) มีการถ่ายเลือดในผู้ป่วยร้อยละ 9.9 เมื่อดำเนินการประเมินข้อมูลในการศึกษาที่มีการให้ยาเดี่ยว สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง พบความถี่ของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณเชิงกราน/ช่องท้องสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการฉายรังสีเช่นนั้นมาก่อน (ร้อยละ 48.1 เทียบกับร้อยละ 24.1,  $p=0.0356$ ) ในการศึกษาเดียวกันนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับบิลิรูบินรวมในซีรัมที่ค่าตั้งต้นอยู่ที่ 17 มิลลิโมล/ลิตรหรือมากกว่ายังมีโอกาสเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 3 หรือ 4 จากการรักษารอบแรกสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับบิลิรูบินน้อยกว่า 17 มิลลิโมล/ลิตร (ร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 17.7,  $p < 0.001$ )

## อาการ cholinergic

ผู้ป่วยอาจจะมีอาการทาง cholinergic ได้แก่ เยื่อจมูกอักเสบ น้ำลายมากขึ้น รูม่านตาหด น้ำตาไหล ภาวะหลังเหงื่อมาก หน้าแดง และการบีบตัวของลำไส้มากขึ้น ซึ่งสามารถเป็นสาเหตุของการปวดเกร็งในช่องท้องและท้องเสียที่เกิดขึ้นในช่วงแรก ถ้าเกิดอาการเหล่านี้ขึ้น อาการจะปรากฏให้เห็นอย่างเด่นชัดในระหว่างหรือหลังจากให้ยาโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำไปไม่นาน โดยเชื่อว่ามี ความเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ของ anticholinesterase จากสารประกอบตั้งต้นของ irinotecan และมีโอกาสเกิดมากขึ้นในขนาดยาสูงกว่าเวลาที่เกิดอาการตรงกับเวลาที่ระดับยา irinotecan hydrochloride trihydrate ในซีรัมสูงสุดในช่วงการให้ยาโดยไม่ผ่านทางเดินอาหารมากที่สุด

## เมตาบอลิกและโภชนาการ

ดื่บ สำหรับตารางการให้ยาหนึ่งครั้งทุกสามสัปดาห์ พบว่าเกิดเหตุการณ์ทางดื่บ เช่น ท้องมาน (ascites) และดีซ่านที่มีระดับความรุนแรง 3/4 ตามเกณฑ์ของ NCI ในผู้ป่วยร้อยละ 8.5 ในการศึกษาหนึ่ง และในผู้ป่วยร้อยละ 8.7 ในอีกการศึกษาหนึ่ง ในการศึกษาทางคลินิกที่ประเมินตารางการให้ยาเดี่ยวสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง พบความผิดปกติของเอนไซม์ในดื่บ ระดับ 3 หรือ 4 ตามเกณฑ์ของ NCI ในผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 10 เหตุการณ์เหล่านี้มักพบในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของมะเร็งไปที่ดื่บ พบผู้ป่วยร้อยละ 14.8 ในการศึกษาเหล่านี้มีการขาดน้ำซึ่งเป็นผลจากการท้องเสีย คลื่นไส้ และอาเจียน พบค่า creatinine ในซีรัมหรือยูเรียไนโตรเจนในเลือดที่เพิ่มขึ้น ซึ่งมักเกิดจากอาการแทรกซ้อนจากการติดเชื้อหรือการขาดน้ำที่สัมพันธ์กับอาการคลื่นไส้ อาเจียนหรือท้องเสีย

ไต มีบางรายที่พบภาวะไตล้มเหลวเฉียบพลัน นอกจากนี้ ยังมีรายงานพบไตทำงานผิดปกติเนื่องจาก tumour lysis syndrome ซึ่งพบได้น้อย

### ผลต่อผิวหนัง

มีรายงานการเกิดคีระสีในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan hydrochloride trihydrate นอกจากนี้ยังมี รายงานพบการเกิดผื่น แต่ไม่ส่งผลให้ต้องหยุดการรักษา

### ผลต่อระบบหายใจ

อาการเกี่ยวกับปอดที่รุนแรงพบไม่บ่อย ในการศึกษาทางคลินิกที่ประเมินตารางการให้ยาเดี่ยวสัปดาห์ละ ครั้งหนึ่ง พบว่ามากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีอาการหายใจลำบากเป็นผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่มีการ แพร่กระจายไปยังปอด ทั้งนี้ ยังไม่ทราบว่าการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่ปอดหรือโรคปอดอื่น ๆ ที่เป็นมาก่อนมีส่วนทำให้เกิดอาการหายใจลำบากมากน้อยเพียงใดในผู้ป่วยเหล่านี้ ในการศึกษาที่มีตารางการให้ยา ครั้งหนึ่งทุก 3 สัปดาห์ พบอาการทางระบบหายใจ เช่น หายใจลำบากและไอที่มีความรุนแรงระดับ 3/4 ตามเกณฑ์ NCI เกิดขึ้นในผู้ป่วยร้อยละ 10.1 ในหนึ่งการศึกษาและในผู้ป่วยร้อยละ 4.7 ในอีกหนึ่ง การศึกษา

พบว่าเกิดอาการรุนแรงเกี่ยวกับปอดที่มีความเป็นไปได้ว่าจะเป็นอันตรายต่อชีวิตประกอบด้วย หายใจลำบาก มีไข้ และเกิด reticulonodular pattern บนฟิล์มเอกซเรย์หน้าอกในผู้ป่วยในอัตราร้อยละที่น้อยกว่า การศึกษาของญี่ปุ่นในช่วงแรก การที่จะประเมินว่าอาการเบื้องต้นเหล่านี้เกิดจาก irinotecan hydrochloride trihydrate นั้นทำได้ยากเนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีเนื้องอกที่ปอดด้วย และผู้ป่วยบางรายเป็น โรคปอดชนิดไม่ร้าย (non-malignant pulmonary disease) อยู่ก่อนแล้ว อย่างไรก็ตาม จากผลของการ สังเกตเหล่านี้ การศึกษาทางคลินิกในสหรัฐอเมริกาจึงได้ลงทะเบียนผู้ป่วยที่มีการทำงานของปอดผิดปกติ เป็นท้องถิ่นรุนแรงหรือน้ำซึมซ่านในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) ไม่ก็รายเข้าร่วมในการศึกษา

### ผลต่อระบบประสาท

พบอาการนอนไม่หลับและเวียนศีรษะในผู้ป่วยร้อยละ 19.4 และร้อยละ 14.8 ตามลำดับที่ศึกษาในการศึกษาทางคลินิกที่มีตารางการให้ยาเดี่ยวแก่ผู้ป่วยสัปดาห์ละครั้งหนึ่ง แต่ไม่ได้รับการพิจารณาว่า เกี่ยวข้องโดยตรงกับการให้ยา irinotecan hydrochloride trihydrate บางครั้งอาการเวียนศีรษะอาจจะแสดง ถึงการเกิดความดันโลหิตตกเมื่อยืนขึ้น (orthostatic hypotension) ในผู้ป่วยที่ขาดน้ำ

### ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

อาจพบหลอดเลือดขยายตัว (หน้าแดง) ระหว่างการให้ยา irinotecan hydrochloride trihydrate ซึ่งมีฤทธิ์ anti-cholinesterase จึงมีโอกาที่จะเกิดผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งรวมถึงการเสียชีวิตกะทันหัน อาการหน้ามืด และหัวใจเต้นช้าผิดปกติ ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าระวังทาง cholinergic ในระหว่างการได้รับยา irinotecan hydrochloride trihydrate และควรเตรียม atropine ไว้ให้พร้อมสำหรับรักษาอาการเหล่านี้ ไม่พบรายงานการเสียชีวิตกะทันหันในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ที่ศึกษาตารางการให้ยาเดี่ยวสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง ซึ่งดำเนินการศึกษาในผู้ป่วย 304 ราย ในการศึกษาเหล่านี้ พบผู้ป่วยสองราย (ร้อยละ 0.7) เป็นลม ผู้ป่วยหนึ่งราย (ร้อยละ 0.3) มีภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ

เหตุการณ์ลิ่มเลือดหลุดอุดตันหลอดเลือด รวมไปถึง อาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอ การเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดง สมองตายเหตุขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง หลอดเลือดดำส่วนลึกอักเสบมีลิ่มเลือด สิ่งหลุดอุดตันหลอดเลือดที่ขา หัวใจหยุดเต้น กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความผิดปกติในหลอดเลือดส่วนปลาย ลิ่มเลือดอุดตันในปอด การเสียชีวิตกะทันหัน หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด (thrombophlebitis) ลิ่มเลือดอุดตัน และความผิดปกติในหลอดเลือดพบได้น้อยในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan hydrochloride trihydrate ยังไม่มีการระบุสาเหตุที่เฉพาะเจาะจงของการเกิดเหตุการณ์เหล่านี้

### ผลต่อระบบอื่น ๆ

พบอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับยาในระดับ 3 หรือ 4 ตามเกณฑ์ NCI ในผู้ป่วยร้อยละ 1-10 ในการศึกษาทางคลินิก รวมไปถึง เยื่อเมือกอักเสบ มีบิลิรูบินในเลือด (bilirubinaemia) และปริมาตรเลือดน้อย (hypovolaemia) นอกจากนี้ยังพบอาการทางไส้ตรง เกิดเชื้อราประเภท candida ในกระเพาะอาหารและลำไส้ (gastrointestinal monilia) ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ GGTP เพิ่มขึ้น รู้สึกไม่สบายกาย (malaise) ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ปวดต่อนม และท่าทางเดินผิดปกติ (abnormal gait) ในผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 1

### การเฝ้าระวังหลังวางจำหน่าย

ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร มีรายงานการเกิดการอุดตันลำไส้ ลำไส้อุดตัน ภาวะลำไส้ใหญ่พอง (megacolon) หรือเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal hemorrhagic) ซึ่งพบไม่บ่อย และมีรายงานพบลำไส้ใหญ่อักเสบ (colitis) รวมไปถึง typhilitis (ileocecal syndrome) ลำไส้ใหญ่อักเสบจากการขาดเลือด (ischaemic colitis) และลำไส้ใหญ่อักเสบเป็นแผล (ulcerative colitis) ซึ่งพบได้น้อย ในบางรายพบว่าลำไส้ใหญ่อักเสบมีอาการแทรกซ้อนจากการเกิดแผล เลือดออก ลำไส้อุดตัน หรือการติดเชื้อ นอกจากนี้ยังมีรายงานพบลำไส้อุดตันโดยไม่มีอาการลำไส้ใหญ่อักเสบมาก่อน มีรายงานการเกิดทางเดินอาหารทะลุ (intestinal perforation) ซึ่งพบได้น้อย และมีการสังเกตพบตับอ่อนอักเสบที่แสดงอาการหรือ

## การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับอ่อนที่ไร้อาการที่พบได้น้อย

*ปริมาตรเลือดน้อย (hypovolaemia)* มีรายงานพบภาวะไตทำงานบกพร่องและไตล้มเหลวเฉียบพลันในผู้ป่วยน้อยราย ซึ่งโดยทั่วไปพบในผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อ และ/หรือปริมาตรเลือดลดลงเนื่องจากความเป็นพิษต่อกระเพาะอาหารและลำไส้ที่รุนแรง พบรายงานของการทำงานของไตบกพร่อง ความดันโลหิตต่ำหรือระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว (circulatory failure) ไม่บ่อยในผู้ป่วยที่มีอาการขาดน้ำร่วมกับท้องเสียและ/หรืออาเจียน หรือ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่เกิดขึ้นหลายครั้ง

*การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต* มีรายงานการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และไวรัส

*ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน* พบรายงานการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน รวมทั้งปฏิกิริยา anaphylactic หรือ anaphylactoid อย่างรุนแรง

*การตรวจทางห้องปฏิบัติการ* มีรายงานภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatraemia) ในผู้ป่วย ซึ่งส่วนใหญ่แล้วมักเกี่ยวข้องกับท้องเสียและอาเจียน และพบได้น้อย มีรายงานการเพิ่มสูงขึ้นของระดับ transaminases ในซีรัมชั่วคราวและในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (เช่น AST และ ALT) โดยที่ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ตับ การเพิ่มสูงขึ้นของ amylase ชั่วคราว และการเพิ่มสูงขึ้นของ lipase ชั่วคราวเป็นครั้งคราวที่พบได้น้อยมากในผู้ป่วย

*ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน* มีรายงานพบผลต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในช่วงแรก เช่น การหดตัวของกล้ามเนื้อ (muscular contraction) หรือตะคริว และความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paresthesia)

*ความผิดปกติในระบบประสาท* มีรายงานพบความผิดปกติทางการพูด ซึ่งโดยทั่วไปแล้วมักเกิดในลักษณะชั่วคราว ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan ในบางราย พิจารณาว่าเหตุการณ์นี้เกิดขึ้นเนื่องจาก cholinergic syndrome ที่พบในระหว่างหรือเพียงไม่นานหลังจากให้ยา irinotecan โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดดำ

*ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ* โรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบที่แสดงอาการเป็น pulmonary infiltrates พบไม่บ่อยในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan มีรายงานพบผลจากการรักษาในช่วงแรก เช่น หายใจลำบาก (โปรดดู ข้อควรระวัง)

ความผิดปกติของหัวใจ มีการสังเกตพบเหตุการณ์กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemic events) หลังจากที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan ซึ่งมักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจอยู่ก่อนแล้ว มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ สำหรับโรคหัวใจที่ทราบ หรือได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่เป็นพิษต่อเซลล์มาก่อน

ความผิดปกติของไตและหัวใจและหลอดเลือด: มีการสังเกตพบการทำงานของไตบกพร่อง รวมไปถึง ไตล้มเหลวเฉียบพลัน ความดันโลหิตต่ำ หรือระบบหมุนเวียนโลหิตล้มเหลว ซึ่งพบไม่บ่อยในผู้ป่วยที่เกิดภาวะขาดน้ำร่วมกับท้องเสีย และ/หรืออาเจียน หรือภาวะพิษเหตุติดเชื้อหลายครั้ง (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง)

อื่น ๆ: มีรายงานพบการสะอึก

### ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

มีการแนะนำว่าผู้ป่วยควรได้รับยาแก้อาเจียนเพื่อป้องกันล่วงหน้าก่อนได้รับยา และควรพิจารณาให้ atropine เพื่อป้องกันหรือรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการ cholinergic (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง)

### การรักษาที่มีการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ใช้ยาอันดับแรก

ควรให้ยาฉีดดีปีแอส อิริโนทีแคนเข้มข้นโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) เป็นเวลา 90 นาที (ดูหัวข้อ การเตรียมสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ) สำหรับสูตรการรักษาทั้งหมด ควรให้ยา LV ตามขนาดยาที่ระบุไว้ทันทีหลังจากที่ให้ยาฉีดดีปีแอส อิริโนทีแคนเข้มข้น และตามด้วยการให้ยา fluorouracil ทันทีหลังจากการให้ยา LV สูตรการรักษาที่แนะนำได้แสดงไว้ในตารางที่ 9

ตารางที่ 9: สูตรการให้ยาที่ใช้ยาหลายชนิดร่วมกันและการปรับขนาดยา

สูตรการรักษา ที่ 1	Irinotecan hydrochloride trihydrate	125 มก./ม. <sup>2</sup> โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 90 นาที ในวันที่ 1, 8, 15, 22 จากนั้นให้พักยา 2 สัปดาห์
รอบการรักษา 6 สัปดาห์ เริ่ม ให้ยาซ้ำในวันที่	LV	20 มก./ม. <sup>2</sup> โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำหมดในครั้งเดียวในวันที่ 1, 8, 15, 22 จากนั้นให้พักยา 2 สัปดาห์
43 ของการ รักษา	Fluorouracil	500 มก./ม. <sup>2</sup> โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำหมดในครั้งเดียวในวันที่ 1, 8, 15, 22 จากนั้นให้พักยา 2 สัปดาห์
ระดับของขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาที่ปรับแล้ว <sup>b</sup>		



		ขนาดยาเริ่มต้น (มก./ม. <sup>2</sup> )	ขนาดยาระดับที่ 1 (มก./ม. <sup>2</sup> )	ขนาดยาระดับที่ 2 (มก./ม. <sup>2</sup> )	
	Irinotecan hydrochloride trihydrate	125	100	75	
	LV	20	20	20	
	Fluorouracil	500	400	300	
<b>สูตรการรักษาที่ 2</b> รอบการรักษา 6 สัปดาห์ เริ่มให้ยาซ้ำในวันที่ 43 ของการรักษา	Irinotecan hydrochloride trihydrate	180 มก./ม. <sup>2</sup> โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 90 นาทีในวันที่ 1, 15, 29 จากนั้นให้พักยา 1 สัปดาห์			
	LV	200 มก./ม. <sup>2</sup> โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 2 ชั่วโมงในวันที่ 1, 2, 15, 16, 29, 30 จากนั้นให้พักยา 1 สัปดาห์			
	Fluorouracil โดยการฉีดหมดในครั้งเดียว	400 มก./ม. <sup>2</sup> โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในวันที่ 1, 2, 15, 16, 29, 30 จากนั้นให้พักยา 1 สัปดาห์			
	Fluorouracil โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ <sup>c</sup>	600 มก./ม. <sup>2</sup> โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 22 ชั่วโมงในวันที่ 1, 2, 15, 16, 29, 30 จากนั้นให้พักยา 1 สัปดาห์			
		<b>ระดับของขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาที่ปรับแล้ว<sup>b</sup></b>			
		ขนาดยาเริ่มต้น (มก./ม. <sup>2</sup> )	ขนาดยาระดับที่ 1 (มก./ม. <sup>2</sup> )	ขนาดยาระดับที่ 2 (มก./ม. <sup>2</sup> )	
	Irinotecan hydrochloride trihydrate	180	150	120	
	LV	200	200	200	
	Fluorouracil โดยการฉีดหมดในครั้งเดียว	400	320	240	
	Fluorouracil โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ <sup>c</sup>	600	480	360	

<sup>a</sup> การลดขนาดยาที่เกินกว่าขนาดยาระดับที่ 2 โดยลดลงประมาณร้อยละ 20 ในผู้ป่วยที่ยังคงเกิดความเป็นพิษอย่างต่อเนื่องอาจสามารถทำได้ หากไม่มีการเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถทนได้ อาจสามารถให้มีการเพิ่มรอบการรักษาได้อย่างไม่มีกำหนดราบใดที่ผู้ป่วยยังคงได้รับประโยชน์ทางคลินิกอย่างต่อเนื่อง

<sup>b</sup> โปรดดู ตารางที่ 10

<sup>c</sup> การให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำหลังการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำหมดในครั้งเดียว

ไม่สามารถแนะนำขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีบิลิรูบินมากกว่า 34 มิลลิโมล/ลิตรได้เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยที่มีภาวะเช่นนั้นเข้าร่วมในการศึกษาทางคลินิก

### **การให้ยา irinotecan ร่วมกับ cetuximab**

สำหรับขนาดยาและการให้ยา cetuximab ที่ให้ร่วมกับ irinotecan โปรดดูเอกสารกำกับยาฉบับสมบูรณ์ของ cetuximab โดยปกติแล้ว มีการใช้ขนาดยา irinotecan เดียวกันกับที่ใช้ในรอบการรักษาสุดท้ายของสูตรการรักษาที่มีการให้ยา irinotecan สูตรก่อน หลังจากให้ยา cetuximab โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ สิ้นสุดลงจะต้องรออย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนการให้ยา irinotecan

### **การปรับขนาดยา**

ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าระวังความเป็นพิษอย่างระมัดระวังและประเมินอาการก่อนการรักษาแต่ละครั้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระหว่างรอบการรักษาแรก ควรมีการปรับขนาดยาของยาฉีดดีปีแอล อิริโนทีแคน เข็มชั้น และ fluorouracil ตามความจำเป็นเพื่อให้เหมาะสมกับความทนต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย จากระดับขนาดยาที่แนะนำในตารางที่ 9 ควรมีการปรับขนาดยาครั้งต่อ ๆ ไปตามที่ได้ระบุไว้ในตารางที่ 10 ซึ่งแสดงถึงการปรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับตารางการให้ยาที่มีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน การปรับขนาดยาทั้งหมดควรพิจารณาตามความเป็นพิษที่ย่ำแย่ที่สุดที่เกิดขึ้นมาก่อน ผู้ป่วยควรมีอาการท้องเสีย (การทำงานของลำไส้กลับสู่สภาวะเดิมก่อนที่จะได้รับการรักษา) โดยไม่จำเป็นต้องใช้ยาแก้ท้องเสียเป็นเวลาอย่างน้อยที่สุด 24 ชั่วโมงก่อนที่จะได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดครั้งต่อไป

ไม่ควรเริ่มการรักษารอบใหม่จนกว่าความเป็นพิษได้กลับมาอยู่ที่ระดับที่ 1 หรือต่ำกว่าตามเกณฑ์ NCI จำนวนแกรนูโลไซต์ได้กลับมาสู่ระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ  $1.5 \times 10^9$ /ลิตร จำนวนเกล็ดเลือดได้กลับมาสู่ระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ  $100 \times 10^9$ /ลิตร และอาการท้องเสียที่เกี่ยวข้องกับการรักษาได้หายเป็นปกติอย่างสมบูรณ์ ควรเลื่อนเวลาการรักษาออกไปเป็นเวลา 1 ถึง 2 สัปดาห์เพื่อให้สามารถหายเป็นปกติจากความเป็นพิษที่เกี่ยวข้องกับการรักษา หากผู้ป่วยยังไม่หายเป็นปกติหลังจากการเลื่อนเวลาออกไปเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ควรพิจารณายุติการรักษา หากไม่เกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถทนได้ อาจสามารถเพิ่มรอบการรักษาด้วยยาฉีดดีปีแอล อิริโนทีแคน เข็มชั้น/fluorouracil/LV ได้โดยไม่มีการกำหนดตราบดที่ผู้ป่วยยังคงได้รับประโยชน์ทางคลินิกอย่างต่อเนื่อง

ตารางที่ 10: การปรับขนาดยาที่แนะนำในระหว่างรอบการรักษาที่ใช้ยาฉีดดีปีแอล อิริโนทีแคน เข็มชั้น/fluorouracil/LV ร่วมกันและ ณ จุดเริ่มต้นของรอบการรักษาครั้งต่อ ๆ ไปแต่ละรอบ:

ระดับของความเป็นพิษในระหว่างรอบการรักษา	ณ จุดเริ่มต้นของการ
---	---------------------

	พิษตามเกณฑ์ NCI CTC <sup>a</sup>		รักษารอบต่อ ๆ ไป <sup>b</sup>
	ไม่มีความเป็นพิษ	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา
<b>ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ</b>			
	1	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา
	2	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	รักษาระดับขนาดยา
	3	งดการให้ยาจนกว่าจะกลับสู่ระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ
	4	งดการให้ยาจนกว่าจะกลับสู่ระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ
	<b>มีใช้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ</b>	งดการให้ยาจนกว่าจะหายเป็นปกติ จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	
	<b>ความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาอื่น ๆ</b>	การปรับขนาดยาสำหรับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติในระหว่างรอบการรักษา และ ณ จุดเริ่มต้นของการให้ยาในการรักษารอบต่อ ๆ ไป ต้องพิจารณาตามเกณฑ์ความเป็นพิษของ NCI เช่นกัน และเหมือนกับการปรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่ได้รับไว้ด้านบน	
<b>ท้องเสีย</b>			
	1	เลื่อนระยะเวลาการให้ยาออกไปจนกว่าจะหายเป็นปกติตามค่าตั้งต้น จากนั้นให้ยาในขนาดยาเดิม	รักษาระดับขนาดยา
	2	งดการให้ยาจนกว่าจะหายเป็นปกติตามค่าตั้งต้น จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	รักษาระดับยา
	3	งดการให้ยาจนกว่าจะหายเป็นปกติตามค่าตั้งต้น จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ
	4	งดการให้ยาจนกว่าจะหายเป็นปกติตามค่าตั้งต้น จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ
<b>ความเป็นพิษอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา<sup>c</sup></b>			
	1	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา
	2	งดการให้ยาจนกว่าจะกลับมาสู่ระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 1 จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	รักษาระดับขนาดยา
	3	งดการให้ยาจนกว่าจะกลับมาสู่ระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ
	4	งดการให้ยาจนกว่าจะกลับมาสู่ระดับที่น้อยกว่าหรือ	ลดระดับขนาดยาลง 2

	เท่ากับระดับ 2 จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ระดับ
--	--	-------

<sup>a</sup> ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้รับการพิจารณาตามเกณฑ์ NCI CTC (เวอร์ชัน 2.0)

<sup>b</sup> สัมพันธ์กับขนาดยาเริ่มต้นที่ใช้ในรอบการรักษาที่ผ่านมา

<sup>c</sup> สำหรับเยื่อเมือกอักเสบ/ปากอักเสบ ให้ลดการใช้ fluorouracil ลงเท่านั้น แต่ไม่ใช่ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซัน

## การรักษาโดยใช้ยาเดี่ยวในมะเร็งลำไส้และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่กลับมาเป็นซ้ำหรือมีอาการทรุดลง

ควรให้ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ (ดูหัวข้อ การเตรียมสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ) เป็นเวลา 90 นาที ตามตารางการให้ยาที่ให้สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง หรือหนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์ที่ได้แนะนำ ซึ่งได้แสดงไว้ด้านล่างในตารางที่ 11

ตารางที่ 11: สูตรการให้ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซัน เป็นยาเดี่ยวและการปรับขนาดยา

สูตรการให้ยาสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง <sup>a</sup> รอบการรักษา 6 สัปดาห์ โดยให้ยาใหม่ในวันที่ 43	125 มก./ม. <sup>2</sup> โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90 นาที วันที่ 1, 8, 15, 22 จากนั้นให้พักยา 2 สัปดาห์		
	ระดับของขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาที่ปรับแล้ว <sup>c</sup>		
	ขนาดยาเริ่มต้น (มก./ม. <sup>2</sup> )	ขนาดยาระดับ 1 (มก./ม. <sup>2</sup> )	ขนาดยาระดับ 2 (มก./ม. <sup>2</sup> )
	125	100	75
สูตรการให้ยาทุก 3 สัปดาห์ <sup>b</sup>	ให้ขนาด 350 มก./ม. <sup>2</sup> โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90 นาที หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์		
	ระดับของขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาที่ปรับแล้ว <sup>c</sup>		
	ขนาดยาเริ่มต้น (มก./ม. <sup>2</sup> )	ขนาดยาระดับ 1 (มก./ม. <sup>2</sup> )	ขนาดยาระดับ 2 (มก./ม. <sup>2</sup> )
	350	300	250

<sup>a</sup> ขนาดยาครั้งต่อไปอาจปรับเพิ่มขึ้นเป็น 150 มิลลิกรัม/ตารางเมตรหรือลดลงเป็น 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตรโดยปรับลดครั้งละ 25 ถึง 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทั้งนี้ขึ้นกับความทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละคน

<sup>b</sup> ขนาดยาครั้งต่อไปอาจปรับให้ลดลงเป็น 200 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยปรับลดครั้งละ 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทั้งนี้ขึ้นกับความทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละคน

<sup>c</sup> โปรดดู ตารางที่ 13

อาจมีการพิจารณาลดขนาดยาเริ่มต้นของยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันลงหนึ่งระดับในผู้ป่วยที่มีภาวะใด ๆ ดังต่อไปนี้: ผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณเชิงกราน/ช่องท้องมาก่อน ผู้ที่มี

ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันอยู่ในระดับที่ 2 หรือผู้ที่มีระดับบิลิรูบินเพิ่มขึ้นในระดับปานกลาง (17 - 34 มิลลิโมล/ลิตร) ไม่สามารถแนะนำการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีระดับบิลิรูบินมากกว่า 34 มิลลิโมล/ลิตร เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยกลุ่มนี้

### ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (การรักษาเป็นยาเดี่ยว)

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง แนะนำให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นดังต่อไปนี้:

#### ตารางที่ 12: ขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง – สูตรการรักษาที่ใช้ยาเดี่ยว

สูตรการรักษา	ความเข้มข้นของบิลิรูบินรวมในซีรัม	ความเข้มข้นของ ALT/AST ในซีรัม	ขนาดยาเริ่มต้น มก./ม. <sup>2</sup>
ยาเดี่ยว สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง	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
ยาเดี่ยว หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์	1.5–3.0 x IULN	-	200
	>3.0 x IULN	-	ไม่แนะนำให้ใช้ยา <sup>a</sup>

<sup>a</sup> ยังไม่มีการระบุถึงความปลอดภัยและเภสัชจลนศาสตร์ของ IRINOTECAN ที่ให้หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่มีค่าบิลิรูบินมากกว่า 3.0 x IULN และไม่สามารถแนะนำการให้ยาตามตารางการให้ยานี้ในผู้ป่วยในกลุ่มนี้

### การปรับขนาดยา

ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าระวังความเป็นพิษเนื่องจากยาอย่างใกล้ชิดและควรปรับขนาดยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้นให้เหมาะสมกับความทนต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย จากระดับของขนาดยาที่แนะนำตามที่ได้อธิบายไว้ในตารางที่ 11 และ 12 นั้น ควรปรับขนาดยาที่จะให้ครั้งต่อไปของยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้นตามที่ได้ระบุไว้ในตารางที่ 13 การปรับขนาดยาทุกครั้งควรพิจารณาตามความเป็นพิษที่รุนแรงที่สุดที่เกิดขึ้นก่อน

ผู้ป่วยไม่ควรได้รับยาในรอบใหม่จนกว่าระดับความเป็นพิษลดลงสู่ระดับ 1 หรือต่ำกว่าตามเกณฑ์ NCI จำนวนแกรนูโลไซต์กลับสู่ระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ  $1.5 \times 10^9$ /ลิตร จำนวนเกล็ดเลือดกลับสู่ระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ  $100 \times 10^9$ /ลิตร และอาการท้องเสียจากการได้รับยาได้หายเป็นปกติ การได้รับยาครั้งต่อไปสามารถเลื่อนออกไป 1 ถึง 2 สัปดาห์เพื่อให้ความเป็นพิษหายเป็นปกติ ถ้าอาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น

ควรพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซัน หากไม่มีการเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถทนได้ อาจสามารถให้มีการเพิ่มรอบการรักษาด้วยยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันได้อย่างไม่มีกำหนดตราบใดที่ผู้ป่วยยังคงได้รับประโยชน์ทางคลินิกอย่างต่อเนื่อง

ตารางที่ 13: การปรับขนาดยาที่แนะนำในระหว่างรอบการรักษาด้วยตารางการรักษาที่ให้ยาสัปดาห์ละหนึ่งครั้งและ ณ จุดเริ่มต้นของการรักษาครั้งต่อ ๆ ไปแต่ละรอบด้วยตารางการให้ยาทั้งสองประเภท

ระดับความเป็นพิษตามเกณฑ์ NCI <sup>a</sup>	ในระหว่างรอบการรักษา		ณ จุดเริ่มต้นของการรักษาต่อ ๆ ไป	
	สัปดาห์ละครั้ง	สัปดาห์ละครั้ง	สัปดาห์ละครั้ง	หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์
ไม่มีความเป็นพิษ	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา	เพิ่มระดับขนาดยาขึ้นอีก 1 ระดับไปเป็นขนาดยาสูงสุด 150 มก./ม. <sup>2</sup>	รักษาระดับขนาดยา
<b>ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ</b>				
1	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา
2	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา
3	งดการให้ยาจนกว่าจะกลับสู่ระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ
4	งดการให้ยาจนกว่าจะกลับสู่ระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ
มีใช้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ	งดการให้ยาจนกว่าจะหายเป็นปกติ จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ
ความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาอื่น ๆ	การปรับขนาดยาสำหรับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ และโลหิตจางในระหว่างรอบการรักษา และ ณ จุดเริ่มต้นการให้ยาในการรักษาต่อ ๆ ไปต้องพิจารณาตามเกณฑ์ความเป็นพิษของ NCI เช่นกัน และเหมือนกับการปรับขนาดยาสำหรับภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่ได้ระบุไว้ด้านบน			

ระดับความเป็นพิษตามเกณฑ์ NCI <sup>a</sup>	ในระหว่างรอบการรักษา		ณ จุดเริ่มต้นของการรักษารอบต่อ ๆ ไป	
	สัปดาห์ละครั้ง		สัปดาห์ละครั้ง	หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์
<b>ท้องเสีย</b>				
1	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา
2	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา
3	งดการให้ยาจนกว่าจะกลับสู่ระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ
4	งดการให้ยาจนกว่าจะกลับสู่ระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ
<b>ความเป็นพิษอื่นที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา</b>				
1	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา	รักษาระดับขนาดยา
2	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ
3	งดการให้ยาจนกว่าจะกลับสู่ระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ
4	งดการให้ยาจนกว่าจะกลับสู่ระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 จากนั้นให้ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 2 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ	ลดระดับขนาดยาลง 1 ระดับ

<sup>a</sup> ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ได้รับการพิจารณาตามเกณฑ์ NCI CTC (เวอร์ชัน 2.0)

### ข้อควรระวังในการเตรียมและการให้ยา

เช่นเดียวกับยาต้านมะเร็งที่มีความเป็นไปได้ว่าจะเป็นพิษชนิดอื่น ๆ ควรใช้ความระมัดระวังเมื่อสัมผัสและเตรียมสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำที่เตรียมจากยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซัน แนะนำให้ใช้ถุงมือ หากสารละลายยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันสัมผัสผิวหนัง ให้ล้างผิวหนังบริเวณนั้นด้วยน้ำและสบู่ทันทีให้หมดจด หากยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันสัมผัสเนื้อเยื่อเมือก ให้ล้างออกให้หมดจดโดยให้น้ำไหลผ่านบริเวณที่สัมผัสยา

ยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันไม่มีส่วนประกอบของสารต้านจุลชีพ ยานี้สำหรับใช้ครั้งเดียวในผู้ป่วยรายเดียวเท่านั้น ทิ้งยาส่วนที่เหลือทิ้ง

### การเตรียมสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ควรตรวจสอบว่ามีความเสียหายหรือร่องรอยการรั่วไหลของยาที่สามารถมองเห็นได้หรือไม่ หากพบว่ามีร่องรอยชำรุดเสียหาย ให้เผาทำลายบรรจุภัณฑ์ที่ยังไม่ได้เปิดใช้

ควรตรวจสอบว่ามีอนุภาคปนเปื้อนอยู่ในส่วนประกอบของภาชนะบรรจุยาหรือไม่ และทำการตรวจสอบซ้ำเมื่อตุบยาออกจากขวดเข้าไปในหลอดเลือดดำ ถ้าพบอนุภาคปนเปื้อน ห้ามใช้ยานั้น

ต้องเจือจางยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันก่อนการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ควรเจือจางยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนแซมซันด้วย 5% Glucose Injection (แนะนำให้ใช้) หรือ 0.9% Sodium Chloride Injection เพื่อให้ได้ความเข้มข้นสุดท้ายที่อยู่ในช่วง 0.12 ถึง 2.8 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ไม่ควรผสมยาชนิดอื่นลงไป สารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ ควรตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ผ่านทางเดินอาหารด้วยสายตาว่า มีอนุภาคปนเปื้อนและการเปลี่ยนสีหรือไม่ก่อนที่จะให้ยาเมื่อไรก็ตามที่สามารถทำได้

สารละลายที่เจือจางใน 0.9% Sodium Chloride Injection ในถุงสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำมีความคงตัวทางเคมีและทางกายภาพนานถึง 24 ชั่วโมงที่ 25 องศาเซลเซียสเมื่อโดนแสงและมีความคงตัวนานถึง 7 วันเมื่อเก็บในตู้เย็น (2 ถึง 8 องศาเซลเซียส) โดยป้องกันไม่ให้โดนแสง ไม่แนะนำให้เก็บยาหลังผสมกับ 0.9% Sodium Chloride Injection ไว้ในตู้เย็นเนื่องจากพบว่าเกิดอนุภาคที่มองเห็นได้เป็นครั้งคราวที่มีความถี่ในการเกิดอุบัติเหตุต่ำ สารละลายที่เจือจางใน 5% Glucose Injection ในถุงสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำมีความคงตัวทางเคมีและทางกายภาพเป็นเวลา 48 ชั่วโมงที่ 25 องศาเซลเซียสเมื่อโดนแสง และมีความคงตัว 7 วันเมื่อเก็บในตู้เย็น (2 ถึง 8 องศาเซลเซียส) โดยป้องกันไม่ให้โดนแสง เพื่อลดอันตรายจากการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ ให้ใช้ยาที่เตรียมไว้ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะสามารถทำได้หลังจากเตรียมเสร็จ แต่ถ้ามีความจำเป็น ให้เก็บที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส ไม่เกิน 24 ชั่วโมง



ห้ามเก็บยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้นที่ผสมแล้วในตู้แช่แข็งเนื่องจากอาจทำให้ยาเกิดการตกตะกอนได้

## ข้อควรระวังทางเภสัชกรรม

คำแนะนำเชิงป้องกันดังต่อไปนี้ได้ระบุไว้เนื่องจากลักษณะที่เป็นพิษของสารนี้:

- บุคลากรควรได้รับการอบรมด้านเทคนิคการปฏิบัติงานที่ดีในการจัดการยา
- พนักงานที่มีครรภ์ไม่ควรปฏิบัติงานกับยานี้
- บุคลากรที่จัดการยาฉีดดีบีแอล อิริโนทีแคนเข้มข้นควรสวมชุดป้องกัน อันได้แก่ แว่นตากันสารเคมี เสื้อคลุม ถุงมือ และหน้ากากปิดปากและจมูกชนิดใช้แล้วทิ้ง
- ควรมีการจำกัดพื้นที่ในการเตรียมยา (หากเตรียมยาภายใต้ระบบ laminar flow containment ได้จะเป็นการดียิ่ง) ควรป้องกันพื้นผิวในการเตรียมด้วยการปูกระดาษชำระรองที่มีแผ่นพลาสติกด้านหลังชนิดใช้แล้วทิ้ง
- สิ่งของทุกชนิดที่ใช้ในการทำสะอาด รวมทั้งถุงมือ ควรนำไปใส่ในถุงขยะสำหรับของเสียที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อนำไปเผาที่อุณหภูมิสูง
- หากยาเกิดการหกหรือรั่วซึมให้ใช้สารละลายโซเดียม ไฮโปคลอไรท์เจือจาง (มีคลอรีน 1%) ราดทับแล้วล้างออกด้วยน้ำสะอาด
- วัสดุที่ใช้ทำความสะอาดทั้งหมดควรกำจัดทิ้งตามที่ได้ระบุไว้ก่อนหน้านี
- หากยาสัมผัสผิวหนังหรือผิวหนังโดยบังเอิญ ให้ล้างออกในทันที การล้างด้วยน้ำปริมาณมากหลาย ๆ ครั้ง เป็นการรักษาที่เหมาะสมในกรณีที่เข้าตา ในขณะที่การล้างด้วยน้ำหรือสบู่กับน้ำ หรือสารละลายโซเดียม ไฮโปคลอไรท์สามารถนำไปใช้ในกรณีที่ยาโดนผิวหนัง ควรพบแพทย์เพื่อรับการรักษา

## การได้รับยาเกินขนาด

### อาการ

ในการให้ยาครั้งเดียวที่ขนาดยาสูงถึง 750 มิลลิกรัม/ตารางเมตรในคน พบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่คล้ายคลึงกับที่เกิดจากสูตรการให้ยาที่แนะนำ มีรายงานการได้รับยาเกินขนาดที่ขนาดยาสูงถึงประมาณสองเท่าของขนาดยาแนะนำในการรักษา ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต อาการไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญมากที่สุดที่ได้รับรายงานคือ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำรุนแรงและท้องเสียรุนแรง

### การรักษา

ไม่มียาแก้พิษสำหรับ irinotecan hydrochloride trihydrate ให้ปรับระดับประคองการทำงานของระบบการหายใจ และระบบหัวใจและหลอดเลือด ควรให้การดูแลแบบประคับประคองระดับสูงสุดเพื่อป้องกันอาการขาดน้ำอันเนื่องมาจากอาการท้องเสียและเพื่อรักษาอาการแทรกซ้อนจากการติดเชื้อใด ๆ

LPD Title: Irinotecan hydrochloride trihydrate

LPD rev no. 4.0

LPD Date: November 28, 2022

Country: Thailand

Reference Australia Label ver: pfpirini10922; date: September 27, 2022

## ขนาดบรรจุ

ยานี้คือดีบีแอล อิริโนทีแคนที่แคบเข้มข้นบรรจุในขวดแก้วสีชา ซึ่งมี irinotecan hydrochloride trihydrate 20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร สำหรับใช้ครั้งเดียว

ผลิตภัณฑ์	ขนาดบรรจุ
40 มิลลิกรัม/2 มิลลิลิตร	1 ขวด
100 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร	1 ขวด
500 มิลลิกรัม/25 มิลลิลิตร	1 ขวด

## การเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส เก็บให้พ้นแสง

ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร  
บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

## คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

LPD Revision: 4.0

LPD Date: November 28, 2022

Country: Thailand