



เอกสารกำกับยา

แคมป์โต™ CAMPTO™

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

แคมป์โต™ (Campto™)

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสําคัญ

ตัวยาสําคัญ: irinotecan hydrochloride (ไอริโนทีแคน ไฮโดรคลอไรด์)

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

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

สารละลายปราศจากเชื้อ สีเหลืองอ่อน ต้องใช้สารน้ำทำละลายเพื่อให้เจือจางสำหรับการหยด
เข้าหลอดเลือดดำ

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

irinotecan มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเดี่ยวหรือใช้รักษาร่วมกับยาอื่นในผู้ป่วยที่เป็น:

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

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

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

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

Irinotecan มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเดี่ยวในผู้ป่วยเนื้องอกสมองชนิดเกลียเซลล์ (glioma)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

irinotecan ทุกขนาดควรให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในระยะเวลา 30 ถึง 90 นาที

วิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยว

มีการศึกษาอย่างครอบคลุมเกี่ยวกับวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยวสำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย วิธีการบริหารยาเช่นนี้อาจใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดอื่นๆ ตามข้อบ่งใช้ (ดูหัวข้อ 4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา)

ขนาดเริ่มต้น

วิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์

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

วิธีการบริหารยาแบบให้หนึ่งครั้งทุก 2 สัปดาห์

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

วิธีการบริหารยาแบบให้หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์

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

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำโดยทั่วไปเป็นดังนี้

**ตารางที่ 1 ขนาดเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
วิธีการบริหารยาแบบให้ทุกสัปดาห์และเป็นการรักษาเดี่ยว**

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

**ตารางที่ 2 ขนาดเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
วิธีการบริหารยาแบบให้หนึ่งครั้งทุก 3 สัปดาห์และเป็นการรักษาเดี่ยว**

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

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

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

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

วิธีการบริหารยาในการรักษาพร้อมกับยาอื่น

ขนาดเริ่มต้น

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

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

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

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

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

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ irinotecan 180 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรในระยะเวลาการหยดยานานเกิน 90 นาที 5-FU แบบฉีด bolus 400 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร 5-FU แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ

600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ leucovorin 200 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร

ตารางการบริหารยา irinotecan เมื่อให้ร่วมกับยาอื่น

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

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

การใช้ irinotecan ร่วมกับ cisplatin

มีการศึกษาการใช้ irinotecan ร่วมกับ cisplatin ในมะเร็งปอดชนิด non-small cell และ small cell

มะเร็งปากมดลูก มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งหลอดอาหาร วิธีการบริหารยาแบบนี้อาจใช้ใน มะเร็งซึ่งมีข้อบ่งชี้ชนิดอื่นๆ ยกเว้นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (ดูหัวข้อ 4.1 ข้อบ่งชี้ในการ รักษา)

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

การใช้ irinotecan ร่วมกับ cetuximab

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

การใช้ irinotecan ร่วมกับ bevacizumab

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

การใช้ irinotecan ร่วมกับ capecitabine

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

ระยะเวลาของการรักษา

สำหรับวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยวและในการรักษาร่วมกับยาอื่น การรักษาด้วย irinotecan อาจจำเป็นต้องการเพิ่มรอบวงจรการรักษาอย่างต่อเนื่องโดยไม่มีกำหนดหยุดในผู้ป่วยที่เนื้องอกมี การตอบสนองต่อการรักษา หรือในผู้ป่วยที่มะเร็งมีขนาดคงที่ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระวังและ

ติดตามความเป็นพิษอย่างใกล้ชิด และควรหยุดการรักษาถ้าเกิดความเป็นพิษที่ไม่สามารถทนได้ ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการปรับขนาดยาและการรักษาแบบประคับประคองตามปกติ

ข้อแนะนำในการปรับขนาดยา

การปรับขนาดยาที่แนะนำในระหว่างรอบวงจรของการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของแต่ละรอบวงจรการรักษาถัดมา สำหรับวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยว อธิบายไว้ในตารางที่ 3 คำแนะนำการปรับขนาดยาได้มาจากการคำนึงถึงความเป็นพิษที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา irinotecan สำหรับการปรับขนาดยาที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาถัดไป ขนาดของ irinotecan ควรลดลงเมื่อเทียบกับขนาดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาก่อนหน้านี้

การปรับขนาดยาที่แนะนำในระหว่างรอบวงจรของการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของแต่ละรอบวงจรการรักษาถัดมาสำหรับการรักษาด้วย irinotecan, 5-FU และ leucovorin อธิบายไว้ในตารางที่ 4

การปรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับการรักษาด้วย irinotecan และ cisplatin สำหรับจุดเริ่มต้นของแต่ละรอบวงจรการรักษา อธิบายไว้ในตารางที่ 5 และการปรับขนาดยาที่แนะนำในระหว่างรอบวงจรของการรักษาอธิบายไว้ในตารางที่ 6

คำแนะนำสำหรับการปรับขนาดยาของ cetuximab เมื่อใช้ร่วมกับ irinotecan ต้องใช้ตามข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ cetuximab

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

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

การปรับขนาดยาทั้งหมดควรยึดตามความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่เกิดขึ้นก่อนหน้า ไม่ควรเริ่มรอบวงจรการรักษาใหม่จนกว่าความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า การรักษาอาจเลื่อนออกไป 1 ถึง 2 สัปดาห์เพื่อให้ฟื้นตัวจากความเป็นพิษที่สัมพันธ์กับการรักษา ถ้าผู้ป่วยมีอาการไม่ดีขึ้น ควรพิจารณาหยุดการให้ยา irinotecan

ตารางที่ 3 การปรับขนาดยาที่แนะนำสำหรับวิธีการบริหารยาแบบเดี่ยว^a

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

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

	ระดับ 2 หรือต่ำกว่า		
ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 4 และมีไข้มืดตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตรเมื่อความเป็นพิษหายไป	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ความเป็นพิษต่อระบบเลือดอื่นๆ	การปรับขนาดยาสำหรับ leukopenia, thrombocytopenia และภาวะโลหิตจางระหว่างรอบวงจรการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาถัดมาขึ้นกับเกณฑ์วินิจฉัยความเป็นพิษของสถาบันมะเร็งแห่งชาติแห่งสหรัฐอเมริกาด้วย และเหมือนกับที่แนะนำสำหรับภาวะนิวโทรฟิลต่ำข้างบน		
ท้องเสีย ระดับ 1 (ถ่ายเหลว 2-3 ครั้งต่อวัน มากกว่า ก่อนการรักษา ^c)	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 2 (ถ่ายเหลว 4-6 ครั้งต่อวัน มากกว่า ก่อนการรักษา)	ลดขนาดยา 25 มิลลิกรัม/ตารางเมตร	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 3 (ถ่ายเหลว 7-9 ครั้งต่อวัน มากกว่า ก่อนการรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดขนาดยา 25 มิลลิกรัม/ตารางเมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยา 25 มิลลิกรัม/ตารางเมตร	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ระดับ 4 (ถ่ายเหลวตั้งแต่ 10 ครั้งต่อวันขึ้นไป มากกว่าก่อนการรักษา ^c)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือดอื่นๆ ^d			
ระดับ 1	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 2	ลดขนาดยา 25 มิลลิกรัม/	ลดขนาดยา 25 มิลลิกรัม/	ลดขนาดยา 50

	ตารางเมตร	ตารางเมตร	มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ระดับ 3	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดขนาดยา 25 มิลลิกรัม/ตารางเมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยา 25 มิลลิกรัม/ตารางเมตร	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร
ระดับ 4	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตรเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^a การปรับขนาดยาทั้งหมดควรยึดตามความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

^b เกณฑ์ความเป็นพิษซึ่งพบบ่อยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^c ก่อนการรักษา (pre-treatment)

^d ยกเว้น ผมร่วงมาก เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย

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

การทำงานของระบบกระเพาะอาหารและลำไส้ของผู้ป่วยควรกลับสู่สภาวะปกติก่อนการรักษาโดยไม่ต้องใช้ยาแก้ท้องเสียใดๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนการให้เคมีบำบัดครั้งต่อไป ไม่ควรเริ่มรอบวงจรการรักษาใหม่จนกว่าจำนวน granulocyte กลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 1500/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และจำนวนเกล็ดเลือดกลับมาเป็นมากกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และอาการท้องเสียที่เกิดจากการรักษาหายเป็นปกติดีแล้ว ควรเลื่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดออกไป 1 ถึง 2 สัปดาห์เพื่อให้ฟื้นตัวจากความเป็นพิษต่างๆที่สัมพันธ์กับการรักษา ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการไม่ดีขึ้นหลังจากเลื่อนการรักษาออกไป 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาหยุดการให้ยา irinotecan

ความเป็นพิษตามเกณฑ์ NCI ^b (ค่า)	ระหว่างรอบวงจรการรักษา	ที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาถัดมา
ไม่เกิดพิษ	คงระดับยาเดิม	คงระดับยาเดิม
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำระดับ 1 (1500 ถึง 1999/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	คงระดับยาเดิม ^c	คงระดับยาเดิม ^c
ระดับ 2 (1000 ถึง 1499/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	ลดระดับยา 1 ชั้น ^d	คงระดับยาเดิม

ระดับ 3 (500 ถึง 999/ลูกบาศก์ มิลลิเมตร)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยาลง 1 ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า	ลดระดับยาลง 1 ชั้น ^d
ระดับ 4 (น้อยกว่า 500/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยาลง 2 ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือต่ำกว่า ^d	ลดระดับยาลง 2 ชั้น
ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (ภาวะนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4 และมีใช้ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยาลง 2 ชั้นเมื่อความเป็นพิษหายไป	ลดระดับยาลง 2 ชั้น
ความเป็นพิษต่อระบบเลือด อื่นๆ	การปรับขนาดยาสำหรับ leukopenia หรือ thrombocytopenia ระหว่างรอบวงจรการรักษาและที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาถัดมา ยึดตามเกณฑ์ความเป็นพิษของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ด้วย และเหมือนกับที่แนะนำสำหรับภาวะนิวโทรฟิลต่ำข้างบน	
ท้องเสีย ระดับ 1 (ถ่ายเหลว 2-3 ครั้งต่อวัน มากกว่าก่อนการรักษา ^e)	เลื่อนการให้ยาจนกระทั่งหายเป็นปกติ เท่ากับตอนเริ่มต้น จากนั้นให้ยาในขนาดเดิม	คงระดับยาเดิม
ระดับ 2 (ถ่ายเหลว 4-6 ครั้งต่อวัน มากกว่าก่อนการรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยาลง 1 ชั้นเมื่อหายเป็นปกติเท่ากับตอนเริ่มต้น	คงระดับยาเดิม
ระดับ 3 (ถ่ายเหลว 7-9 ครั้งต่อวัน มากกว่าก่อนการรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยาลง 1 ชั้นเมื่อหายเป็นปกติเท่ากับตอนเริ่มต้น	ลดระดับยาลง 1 ชั้น
ระดับ 4 (ถ่ายเหลวตั้งแต่ 10 ครั้งต่อวัน ขึ้นไป มากกว่า ก่อนการรักษา)	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยาลง 2 ชั้นเมื่อหายเป็นปกติเท่ากับตอนเริ่มต้น	ลดระดับยาลง 2 ชั้น
ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ระบบเลือด อื่นๆ ^f	คงระดับยาเดิม	
ระดับ 1		
ระดับ 2	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยาลง 1 ชั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 1 หรือต่ำกว่า	คงระดับยาเดิม

ระดับ 3	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยาลง 1 ขั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือ ต่ำกว่า	ลดระดับยาลง 1 ขั้น
ระดับ 4	งดการให้ยา หลังจากนั้นให้ลดระดับยาลง 2 ขั้นเมื่อความเป็นพิษลดลงเป็นระดับ 2 หรือ ต่ำกว่า สำหรับเยื่อぶอกเสบ/ปากอักเสบ ให้ลด เฉพาะ 5-FU ส่วน irinotecan ไม่ต้องลด ^g	ลดระดับยาลง 2 ขั้น สำหรับเยื่อぶอกเสบ/ปาก อักเสบ ให้ลดเฉพาะ 5-FU ส่วน irinotecan ไม่ต้องลด ^g

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

^b เกณฑ์ความเป็นพิษที่พบบ่อยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^c อ้างถึงขนาดเริ่มต้นที่ใช้ในรอบวงจรการรักษาก่อนหน้านี้

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

^e ก่อนการรักษา (pre-treatment)

^f ยกเว้น ผมร่วงมาก เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย

^g สำหรับเยื่อぶอกเสบ/ปากอักเสบ ให้ลดเฉพาะ 5-FU ส่วน irinotecan ไม่ต้องลด

ตารางที่ 5 การปรับขนาดยาที่จุดเริ่มต้นของรอบวงจรการรักษาใหม่สำหรับวิธีการบริหาร ยาร่วมกันของ CISPLATIN และ IRINOTECAN (มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ขึ้นกับความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่พบในรอบวงจรการรักษาก่อนหน้านี้

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

ความเป็นพิษ ตามเกณฑ์ NCI ^a	Cisplatin ^b	Irinotecan ^c
ความเป็นพิษต่อระบบเลือด		

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

^a เกณฑ์ความเป็นพิษทั่วไปของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^b Cisplatin: การลดระดับยา = ลดลงครั้งละ 7.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^c Irinotecan: การลดระดับยา = ลดลงครั้งละ 10 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^d ใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำถูกกำหนดใน CTC ฉบับที่ 2: อุณหภูมิมากกว่าหรือเท่ากับ 38.5 องศาเซลเซียส

ร่วมกับมี ANC น้อยกว่า 1.0×10^9 /ลิตร

**ตารางที่ 6 การปรับขนาดยาระหว่างรอบวงจรการรักษาสำหรับวิธีการบริหารยาร่วมกัน
ของ**

CISPLATIN และ IRINOTECAN (มิลลิกรัม/ตารางเมตร)

ขึ้นกับความเป็นพิษที่เลวร้ายที่สุดที่พบตั้งแต่เริ่มรอบวงจรการรักษา

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

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

^a เกณฑ์ความเป็นพิษทั่วไปของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)

^b Cisplatin: การลดระดับยา = ลดลงครั้งละ 7.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

^c Irinotecan: การลดระดับยา = ลดลงครั้งละ 10 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

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

4.3 ข้อห้ามใช้

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

4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

การบริหารยา

การบริหารยา irinotecan ควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งเท่านั้น การให้การดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนอย่างเหมาะสมจะสามารถกระทำได้เมื่อมีอุปกรณ์ในการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมอย่างพร้อมเพรียง

จะให้ irinotecan ในกรณีดังต่อไปนี้เท่านั้น หลังจากพิจารณาแล้วว่าผลประโยชน์ที่จะได้รับมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา

- ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง โดยเฉพาะผู้ที่มีสมรรถนะการทำกิจกรรมตามนิยามขององค์การอนามัยโลก (WHO Performance Status) เท่ากับ 2
- ในบางสถานการณ์ที่พบไม่บ่อยนัก ที่ผู้ป่วยไม่ทำตามคำแนะนำในการจัดการเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (จำเป็นต้องได้รับยารักษาอาการท้องเสียอย่างทันที่และนานเพียงพอ

ร่วมกับการให้สารน้ำทดแทนเป็นปริมาณสูง เมื่อเริ่มเกิดอาการท้องเสียซึ่งเกิดขึ้นซ้ำ) แนะนำให้ผู้ป่วยเหล่านี้เข้ารับการดูแลในโรงพยาบาลอย่างใกล้ชิด

อาการทาง Cholinergic

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

การรื้อออกนอกหลอดเลือด

ถึงแม้ irinotecan ไม่ใช่สารที่ทำให้ระคายเคืองที่ทราบกันทั่วไป ควรมีการระมัดระวังเพื่อหลีกเลี่ยงการรื้อออกนอกหลอดเลือด และควรตรวจระวังและติดตามการอักเสบของบริเวณที่หยุดยา หากมีการรื้อออกนอกหลอดเลือด แนะนำให้ flushing บริเวณที่ให้ยาและใช้น้ำแข็งประคบ

ตับ

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

โลหิตวิทยา

irinotecan ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ เม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำ และภาวะโลหิตจางได้บ่อย ซึ่งอาการเหล่านี้อาจรุนแรง ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขกระดูกล้มเหลวอย่างรุนแรง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติชนิดร้ายแรงพบได้ไม่บ่อยนัก ในการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณช่องท้องและอุ้งเชิงกรานมาก่อนมีความถี่ของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ ในระดับความรุนแรงขั้น 3 และ 4 ตามเกณฑ์ NCI สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานของระดับ serum total bilirubin ไม่ต่ำกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีความเป็นไปได้สูงอย่างมีนัยสำคัญว่าจะเกิด

ภาวะนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรงขั้น 3 และ 4 ในรอบวงจรแรกของการรักษา มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ serum bilirubin น้อยกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของปัจจัยด้านอายุและเพศต่อเรื่องความถี่ของการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรงขั้น 3 และ 4 (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – วิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยว และวิธีการบริหารยาในการรักษาร่วมกับยาอื่น)

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

ผู้ป่วยที่ฤทธิ์ของเอ็นไซม์ UGT1A1 ลดลง

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

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

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

ยังไม่มีคำแนะนำในการปรับลดจำนวนของขนาดยาเริ่มต้นที่แน่นอนในประชากรผู้ป่วยนี้ และการปรับขนาดยาในครั้งต่อๆ ไปควรขึ้นกับความทนต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย

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

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

มีรายงานปฏิกิริยาภูมิไวเกิน รวมทั้งการแพ้แบบ anaphylactic ชนิดรุนแรง/การแพ้แบบ anaphylactoid

ผลของการกดภูมิคุ้มกัน/ความไวต่อการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น

การให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นหรือชนิดที่ทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ลงในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง เนื่องจากการใช้เคมีบำบัด รวมทั้ง irinotecan อาจทำให้เกิดการติดเชื้อที่ร้ายแรงหรือตายได้ ควรหลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนชนิดเชื้อเป็นในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan อาจให้วัคซีนชนิดเชื้อตายหรือชนิดที่ไม่มีฤทธิ์ อย่างไรก็ตามการตอบสนองต่อวัคซีนดังกล่าวอาจน้อยลง

ท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง (Late Diarrhea)

อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง (โดยทั่วไปเกิดขึ้นหลังจากให้ irinotecan นานกว่า 8 ชั่วโมง)

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

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

- ท้องเสียร่วมกับมีไข้
- ท้องเสียอย่างรุนแรง (ต้องให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ)
- ผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนร่วมกับมีอาการท้องเสียเกิดขึ้นภายหลัง

- ท้องเสียนานกว่า 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มต้นการรักษาด้วย loperamide ในขนาดสูง

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

โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง และ/หรือ ลำไส้อุดตัน

จะต้องไม่ทำการรักษาด้วย irinotecan จนกว่าจะแก้ปัญหาลำไส้อุดตันได้

คลื่นไส้และอาเจียน

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

ระบบประสาท

พบอาการเวียนศีรษะและบางครั้งมีอาการแสดงของภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ ในผู้ป่วยที่มีการขาดน้ำ

ไต

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

ระบบการหายใจ

พบอาการหายใจลำบากในระดับความรุนแรงชั้น 3 หรือ 4 ตามเกณฑ์ NCI สาเหตุของอาการ หายใจลำบากยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่ามีส่วนมาจากมะเร็งซึ่งลุกลามไปที่ปอดหรือโรคปอดอื่น ๆ ที่

เป็นอยู่เดิมเล็กน้อยเพียงใด ในการศึกษาของญี่ปุ่นในระยะเริ่มแรก พบกลุ่มอาการทางปอดที่อาจคุกคามต่อชีวิตเป็นเปอร์เซ็นต์น้อยในผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วยอาการหายใจลำบาก ไข้ และลักษณะภาพรังสีปอดแบบ reticulonodular เป็นการยากที่จะประเมินความเกี่ยวข้องของ irinotecan กับเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นเหล่านี้เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีมะเร็งที่ปอดร่วมด้วย และบางรายมีโรคปอดซึ่งไม่ใช่มะเร็งที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว

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

อื่นๆ

เนื่องจากผลิตภัณฑ์มี sorbitol เป็นส่วนประกอบ จึงไม่เหมาะกับผู้ที่ เป็น fructose intolerance จากพันธุกรรม

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

เด็ก

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

ในการศึกษา phase 2 อีกหนึ่งการศึกษา มีผู้ป่วยเด็กจำนวน 21 รายซึ่งเป็น rhabdomyosarcoma ที่ยังไม่ได้รับการรักษามาก่อน ได้รับยา irinotecan ในขนาด 20 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการหยอดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 5 วันติดต่อกัน ในสัปดาห์ที่ 0, 1, 3, และ 4 มีการให้การรักษาแบบ multimodal ตามหลังการรักษาด้วยยาเตียวนี การคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษาระยะนี้ได้

irinotecan แบบเดี่ยวได้ยุติลงเนื่องจากมีอัตราการลุกลามของโรคลุกลาม (28.6%) และเสียชีวิตตั้งแต่เริ่มแรก (14%) รูปแบบการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ในการศึกษานี้แตกต่างจากที่พบในผู้ใหญ่ เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ในระดับความรุนแรง 3 หรือ 4 ที่พบอย่างมีนัยสำคัญคือ ภาวะขาดน้ำ ซึ่งพบในผู้ป่วยจำนวน 6 ราย (28.6%) ซึ่งสัมพันธ์กับระดับโปรตีนในเลือดต่ำชนิดรุนแรงในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (23.8%) และระดับโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (14.3%) นอกจากนี้ มีรายงานการติดเชื้อในระดับความรุนแรง 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (23.8%) (รวมทุกรูปแบบของการรักษาและไม่ขึ้นกับว่ามีความสัมพันธ์ในเชิงที่เป็นเหตุเป็นผลต่อกันหรือไม่)

ผู้สูงอายุ

ขนาดยาแนะนำที่เป็นขนาดจำเพาะอาจนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ขึ้นกับสูตรการให้ยาที่ใช้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

การทำงานของตับบกพร่อง

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

รังสีรักษา

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

สมรรถนะการทำกิจกรรม (Performance Status)

ผู้ป่วยที่มีสมรรถนะการทำกิจกรรมไม่ดีมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ irinotecan ขนาดยาแนะนำที่เป็นขนาดจำเพาะอาจนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยที่มี performance status ชั้น 2 ตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ขึ้นกับสูตรการให้ยาที่ใช้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) ผู้ป่วยที่มี performance status ชั้น 3 หรือ

4 ไม่ควรได้รับ irinotecan ในผู้ป่วยที่ได้รับ irinotecan/5-FU/LV หรือ 5-FU/LV อย่างใดอย่างหนึ่งในการศึกษาทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบกับสูตรยาเหล่านี้ พบอัตราที่สูงขึ้นของการเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล ใช้ในภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน การหยุดการรักษาในวงจรแรกของการรักษา และการเสียชีวิตในระยะแรกๆ ในผู้ป่วยที่มี performance status ก่อนรักษาชั้น 2 มากกว่าในผู้ป่วยที่มี performance status ก่อนรักษาชั้น 0 หรือ 1

มะเร็งกระเพาะอาหาร

เมื่อให้ irinotecan ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารปรากฏว่าเกิดการกดไขกระดูกและความเป็นพิษอื่นๆ มากกว่า ควรพิจารณาขนาดการใช้เริ่มต้นที่ต่ำลงในผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

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

สารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ/หรือ UGT1A1

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

Ketoconazole

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

Atazanavir sulfate

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

สารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4

ยากันชัก

การให้ยา irinotecan ร่วมกับยาด้านการชักที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A (เช่น

carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) ทำให้ระดับของ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ลดลง ควรพิจารณาให้ยาต้านการชักที่ไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ตั้งแต่ต้นหรือเปลี่ยนเป็นยาที่ไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์อย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วย irinotecan ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรักษาด้วยยากันชัก

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

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

อันตรกิริยาอื่น ๆ

สารปิดกั้นระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (Neuromuscular Blocking Agents)

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

ยาด้านมะเร็งอื่นๆ

ผลอันไม่พึงประสงค์ของ irinotecan เช่นการกดไขกระดูก และท้องเสีย คาดการณ์ว่ามีความรุนแรงมากขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาด้านมะเร็งตัวอื่นๆ ที่มีอาการไม่พึงประสงค์คล้ายกัน

Dexamethasone

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

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

ยาระบาย

คาดว่ายาละลายที่ใช้ในระหว่างการรักษาร่วมกับ irinotecan ทำให้อุบัติการณ์ (incidence) ของท้องเสียมากขึ้นหรือความรุนแรงของอาการท้องเสียเพิ่มขึ้น

ยาขับปัสสาวะ

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

Bevacizumab

ผลจากการวิจัยที่ทำเพื่อการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาแสดงให้เห็นว่า bevacizumab ไม่มีผลที่มีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ SN-38

4.6 การใช้ในวัยเจริญพันธุ์ สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร สตรีมีครรภ์

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

สตรีที่มีโอกาสจะตั้งครรภ์ไม่ควรเริ่มใช้ยา irinotecan จนกว่าจะตัดความเป็นไปได้ของการตั้งครรภ์ออกไป ควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในกรณีที่คู่ครองคนใดคนหนึ่งกำลังรับยา irinotecan

เนื่องจากความเป็นไปได้ที่จะเกิดพิษทางพันธุกรรม โปรดให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพสูงในระหว่างการรักษา และเป็นระยะเวลา 6 เดือนหลังจากที่ได้รับยา irinotecan ครั้งสุดท้าย

เนื่องจากความเป็นไปได้ที่จะเกิดพิษทางพันธุกรรม โปรดแนะนำให้ผู้ป่วยชายซึ่งมีคู่ครองเป็นหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างการรักษา และเป็นระยะเวลา 3 เดือนหลังจากที่ได้รับยา irinotecan ครั้งสุดท้าย

สตรีระหว่างให้นมบุตร

ข้อมูลที่มีอยู่นั้นจำกัดอยู่ที่ผู้ป่วยเพียงรายเดียวเท่านั้น ได้ทำการวัดระดับ irinotecan และ SN-38 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ ของ irinotecan ในน้ำนมของผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างให้นมบุตรหนึ่งราย

ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงผลที่มีต่อทารกแรกเกิด/ทารก เนื่องจากความเป็นไปได้ของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ร้ายแรงในทารกที่ได้รับนมมารดา จึงแนะนำให้มารดาหยุดให้นมบุตรในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan

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

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขีเยานพาหะและการใช้เครื่องจักรกล

ยังไม่มีการประเมินผลของ irinotecan ต่อความสามารถในการขับขีเยานพาหะและการใช้เครื่องจักรกล อย่างไรก็ตาม ควรเตือนผู้ป่วยถึงโอกาสเกิดอาการมึนงงหรือมองเห็นภาพผิดปกติซึ่งอาจเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา irinotecan และแนะนำให้ขับรถหรือควบคุมเครื่องจักรกลถ้าเกิดอาการเหล่านี้ขึ้น (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์

การศึกษาทางคลินิก

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

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

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

ของการใช้ร่วมกับ bevacizumab ให้อ่านจากข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ bevacizumab

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาที่พบในผู้ป่วยที่รักษาด้วย irinotecan ร่วมกับ capecitabine ที่เพิ่มเติมจากการรักษาด้วย capecitabine เดี่ยวๆ หรือที่พบว่ามีค่าในการเกิดขึ้นสูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาพร้อมกันเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา capecitabine เดี่ยว มีดังนี้

พบบ่อยมาก, ทุกระดับความรุนแรง: การเกิดลิ้มเลือด/เส้นโลหิตอุดตัน

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

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

สำหรับข้อมูลปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่สมบูรณ์ของการใช้ capecitabine ให้อ่านจากข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ระดับความรุนแรงขั้น 3 และ 4 ที่พบในผู้ป่วยที่รักษาด้วย irinotecan ร่วมกับ capecitabine และ bevacizumab ที่เพิ่มเติมจากการรักษาด้วย capecitabine เดี่ยวๆ หรือที่พบว่ามีค่าในการเกิดขึ้นสูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาพร้อมกันเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยา capecitabine เดี่ยว มีดังนี้

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

สำหรับข้อมูลปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่สมบูรณ์ของการใช้ยา capecitabine และ bevacizumab ให้อ่านจากข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ capecitabine และ bevacizumab

การศึกษาทางคลินิกของวิธีการบริหารยาในการรักษาเดี่ยวในขนาด 100-125 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทุกสัปดาห์

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

นิวโทรฟิลต่ำซึ่งตามนิยามว่ามีระดับความรุนแรง NCI ชั้น 4 และภาวะไขมีระดับความรุนแรง NCI ชั้น 2 หรือมากกว่า ผู้ป่วยเหล่านี้พื้นตัวเมื่อได้รับการรักษาแบบประคับประคอง

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

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

การศึกษาทางคลินิกของวิธีการบริหารยาแบบให้ครั้งเดียวในขนาด 300-350 มิลลิกรัม/ตารางเมตรทุก 3 สัปดาห์

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

รายการเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์

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

ตารางที่ 7 เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI

ในระดับความรุนแรงขั้น 1 ถึง 4 ที่พบใหม่มากกว่า 10% ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก

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

* รวมทั้งอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอ ภาวะหลอดเลือดแดงมีลิ่มเลือด เนื้อสมองตายจากขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง หลอดเลือดดำลึกอักเสบบมีลิ่มเลือด ลิ่มเลือดอุดตันขา หัวใจหยุดเต้น กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความผิดปกติของหลอดเลือดส่วนปลาย การมีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอด ตายแบบปัจจุบันทันด่วน หลอดเลือดดำอักเสบบมีลิ่มเลือด ภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด ความผิดปกติของหลอดเลือด

ตารางที่ 8 ตารางที่ 9 และตารางที่ 10 แสดงรายการเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ตามเกณฑ์ NCI ในระดับความรุนแรงขั้น 3 หรือ 4 ที่มีรายงานในการศึกษาทางคลินิกของวิธีการบริหารยาแบบให้ ทุกสัปดาห์ และวิธีการบริหารยาแบบให้ครั้งเดียวทุก 3 สัปดาห์ (N=620)

ตารางที่ 8 เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาตามเกณฑ์ NCI ในระดับความรุนแรงขั้น 3 หรือ 4 ที่พบใหม่มากกว่า 10% ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	อาการท้องเสียที่เกิดขึ้นภายหลัง คลื่นไส้ ปวดท้องบิดเกร็ง/ปวดท้อง
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	เม็ดเลือดขาว leukocyte ต่ำ เม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อได้ ผิวน้ำ	ผมร่วนมาก

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

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

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

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต	ภาวะพิษติดเชื้อ
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	ความผิดปกติของไส้ตรง เชื้อราในระบบ ทางเดินอาหาร (GI monilia)
ความผิดปกติทั่วไป และบริเวณตำแหน่งที่ ให้ยา	หนาวสั่น รู้สึกไม่สบายกาย
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและ โภชนาการ	น้ำหนักลด โปแตสเซียมในเลือดต่ำ แมกนีเซียมในเลือดต่ำ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ ผิวหนัง	ผื่น อาการแสดงทางผิวหนัง
ความผิดปกติของระบบประสาท	ทำเดินผิดปกติ สับสน ปวดศีรษะ
ความผิดปกติของหัวใจ	ความดันโลหิตต่ำ เป็นลม หน้ามืด ความ ผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ	การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ
ความผิดปกติของเต้านมและระบบสืบพันธุ์	เจ็บเต้านม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น ระดับ GGTP เพิ่มขึ้น
--------------------------	--

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

รายงานการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาหลังยารวงานจำหน่ายสู่ท้องตลาด

ความผิดปกติของหัวใจ

พบเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหลังจากรักษาด้วย irinotecan ซึ่งส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจมาก่อนแล้ว มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ทราบโดยทั่วไปสำหรับโรคหัวใจ หรือเคยได้รับเคมีบำบัดที่เป็นพิษต่อเซลล์มาก่อน (ดูตารางที่ 7 ภาวะลิ้มเลือดหลุดหลุดหลุด)

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

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

พบน้อยมากของตับอ่อนอักเสบที่แสดงอาการ หรือเอนไซม์ของตับอ่อนเพิ่มขึ้นแบบไม่แสดงอาการ

ปริมาตรของเหลวในกระแสดโลหิตต่ำ

พบภาวะไตทำงานบกพร่องหรือไตล้มเหลวเฉียบพลันน้อยรายมาก โดยทั่วไปพบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ และ/หรือมีปริมาตรเลือดลดลงจากความเป็นพิษรุนแรงในกระเพาะอาหารและลำไส้

ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ความดันโลหิตต่ำ ระบบหมุนเวียนโลหิตล้มเหลวพบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำที่สัมพันธ์กับอาการท้องเสีย และ/หรืออาเจียน หรือภาวะพิษติดเชื้อ

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต

มีรายงานการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และไวรัส

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

มีรายงานปฏิกิริยาภูมิไวเกินรวมทั้งปฏิกิริยาการแพ้ anaphylactic ชนิดรุนแรงหรือปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactoid (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ความผิดปกติของกระดูกกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

มีรายงานถึงผลกระทบเบื้องต้นเช่น กล้ามเนื้อหดหรือเกร็ง และความรู้สึกผิดปกติ

ความผิดปกติของระบบประสาท

มีรายงานการพูดผิดปกติซึ่งโดยทั่วไปเกิดขึ้นเพียงชั่วคราวในผู้ป่วยที่ได้รับยา irinotecan ในบางรายผลอันไม่พึงประสงค์นี้เกิดจาก cholinergic syndrome ซึ่งสังเกตได้ในช่วงหรือหลังจากหยุดยา irinotecan เข้าหลอดเลือดดำไม่นาน

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และอวัยวะระหว่างปอด

interstitial pulmonary disease ซึ่งมีลักษณะเหมือน pulmonary infiltration พบได้ไม่บ่อยในระหว่างการรักษาด้วย irinotecan มีรายงานถึงผลกระทบเบื้องต้นเช่น หายใจลำบาก (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา) มีรายงานอาการสะอึกด้วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

มีรายงานน้อยรายของระดับโซเดียมในเลือดต่ำที่ส่วนใหญ่สัมพันธ์กับอาการท้องเสียและอาเจียน มีรายงานน้อยมากของการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ transaminases ในซีรัม (ได้แก่ AST และ ALT) ในระยะที่ไม่มีการลุกลามแพร่กระจายโรคไปยังตับ

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

มีการให้ irinotecan ในการใช้ครั้งเดียวด้วยขนาดยาที่สูงถึงขนาด 750 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่างๆ เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยเหล่านี้คล้ายกับที่รายงานในขนาดและวิธีการใช้ที่แนะนำ มีรายงานการให้ยาเกินขนาดจนถึงขนาดประมาณ 2 เท่าของขนาดการรักษาที่แนะนำซึ่งอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญมากที่สุดที่มีรายงานคือภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำอย่างรุนแรง และท้องเสียอย่างรุนแรง ควรจัดให้มีการรักษาประคับประคองสูงสุดเพื่อป้องกันภาวะขาดน้ำเนื่องจากท้องเสียและเพื่อรักษาการติดเชื้อแทรกซ้อน

อื่น ๆ ยังไม่มียาต้านพิษที่เป็นที่รู้จักสำหรับการได้รับ irinotecan เกินขนาด

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Therapeutic Class

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

กลไกการออกฤทธิ์

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

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

การศึกษาทางคลินิก

การรักษาโดยใช้ยาร่วมกันสำหรับการรักษาขั้นแรกของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

การให้ *irinotecan* ร่วมกับ *cetuximab* ในผู้ป่วยที่ไม่เคยรับการรักษามาก่อน

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

ข้อมูลประสิทธิภาพจากการศึกษานี้สรุปดังตารางที่ 11 ข้างล่าง

ตารางที่ 11 ประสิทธิภาพจากการศึกษา EMR 62 202-013				
Variable/statistic	ประชากรโดยรวม		ประชากร KRAS wild-type	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR % (95% CI)	46.9 (42.9, 51.0)	38.7 (34.8, 42.8)	59.3 (51.6, 66.7)	43.2 (35.8, 50.9)
p-value	0.0038		0.0025	
PFS				
HR (95% CI)	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
p-value	0.0479		0.0167	
CI=confidence interval; FOLFIRI= ให้ <i>irinotecan</i> พร้อมกับ 5-FU/FA โดยหยดเข้าหลอดเลือด; ORR=objective response rate - อัตราการตอบสนองต่อยาอย่างเป็นรูปธรรม (ผู้ป่วยมีการตอบสนองครบถ้วนหรือตอบสนองบางส่วน); PFS=progression-free survival time - ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรค				

การให้ *Irinotecan* ร่วมกับ *Bevacizumab*

การศึกษาทางคลินิกใน phase III แบบสุ่มปิดฉากทั้งสองด้านควบคุมด้วยสารที่มีฤทธิ์ ประเมินผล การให้ยา *bevacizumab* ร่วมกับ *irinotecan*/5-FU/FA ในการรักษาขั้นแรก (first line) ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon) หรือไส้ตรง (rectum) ระยะแพร่กระจาย (การศึกษา AVF2107g) การเพิ่ม *bevacizumab* เข้าไปในการให้ยารักษาพร้อมกันของ *irinotecan*/5-FU/FA มีผลเพิ่มการรอดชีวิตของผู้ป่วยโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบผลดีในทางคลินิกซึ่งประเมินโดยระยะเวลาการรอด

ชีวิตโดยรวม (OS) ของผู้ป่วยในผู้ป่วยกลุ่มย่อยทุกกลุ่มซึ่งกำหนดหลักเกณฑ์ไว้ตั้งแต่ก่อนเริ่มวิจัย รวมทั้งกลุ่มที่กำหนดอายุ เพศ สมรรถภาพการทำกิจกรรม ตำแหน่งของเนื้องอกปฐมภูมิ จำนวนอวัยวะที่มะเร็งแพร่กระจาย และช่วงเวลาของโรคที่มีการแพร่กระจาย ดูข้อมูลผลิตภัณฑ์ฉบับเต็มของ bevacizumab ร่วมด้วย

ข้อมูลประสิทธิภาพจากการศึกษา AVF2107g สรุปดังตารางที่ 12 ข้างล่าง

ตารางที่ 12 ประสิทธิภาพจากการศึกษา AVF2107g

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

^a 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมทุก 2 สัปดาห์

^b เทียบกับกลุ่มควบคุม (control arm)

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

การให้ Irinotecan ร่วมกับ Capecitabine

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

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

ผู้ป่วยทั้งหมด 118 รายได้รับการสุ่มที่จะได้รับการรักษาด้วย capecitabine ร่วมกับ oxaliplatin และ bevacizumab: capecitabine (1000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ตามด้วยหยุดยา 7 วัน) oxaliplatin (130 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร โดยการหยดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ในวันแรก ให้ซ้ำทุกๆ 3 สัปดาห์) และ bevacizumab (7.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยการหยดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 30-90 นาที ในวันแรก ให้ซ้ำทุกๆ 3 สัปดาห์) การรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรค (progression-free survival) ที่ 6 เดือนหลังการรักษาใน ประชากรที่ได้รับการรักษา (intent-to-treat population) คือ 80% (XELIRI ร่วมกับ bevacizumab) กับ 74% (XELOX ร่วมกับ bevacizumab) อัตราการตอบสนองต่อยาโดยรวม (มีการตอบสนอง ครบถ้วนรวมทั้งตอบสนองบางส่วน) คือ 45% (XELOX ร่วมกับ bevacizumab) กับ 47% (XELIRI ร่วมกับ bevacizumab)

ในการรักษาแบบร่วมกันสำหรับการรักษาในขั้นที่ 2 ของมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรงระยะ แพร่กระจาย

การให้ irinotecan ร่วมกับ cetuximab หลังจากที่มีผลจากการรักษายาเคมีบำบัดที่มี irinotecan ร่วมด้วย

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

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

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

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพจากการศึกษาเหล่านี้ สรุปดังตารางที่ 13 ข้างล่าง

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

การศึกษา	N	ORR		DCR		PFS (เดือน)		OS (เดือน)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI
Cetuximab + irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50 (22.9)	17.5, 29.1	121 (55.5)	48.6, 62.2	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6
IMCL CP02-9923	138	21 (15.2)	9.7, 22.3	84 (60.9)	52.2, 69.1	2.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10.8)	5.7, 18.1	36 (32.4)	23.9, 42.0	1.5	1.4, 2.0	6.9	5.6, 9.1

CI = confidence interval

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

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

OS = overall survival time – เวลาการรอดชีวิตโดยรวม

PFS = progression-free survival – ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรค

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

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมและการกระจายตัว

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

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

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

เมตาบอลิซึมและการกำจัดยา

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

เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้สูงอายุ

มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan ที่ให้แบบรายสัปดาห์ ในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 183 รายซึ่งเป็น prospectively designed เพื่อศึกษาผลของอายุต่อความเป็นพิษของ irinotecan ผลจากการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างในเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan SN-38 และ SN-38 glucuronide ระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี กับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65

ปี ในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 162 รายซึ่งไม่เป็น prospectively designed เพื่อศึกษาผลของอายุ พบความแตกต่างน้อย (น้อยกว่า 18%) แต่มีนัยสำคัญทางสถิติของค่าตัวแปร (parameter) ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan ในขนาดการใช้ปกติระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี กับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี แม้ว่า AUC_{0-24} ของขนาดการใช้ปกติสำหรับ SN-38 ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี เป็น 11% สูงกว่าในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เด็ก

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

การศึกษาในสหรัฐอเมริกา

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

การศึกษาในยุโรป

มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และเมตาบอไลต์หลักของมันในผู้ป่วยเด็กซึ่งเป็นมะเร็งชนิดก้อนทึบ ในการศึกษา phase I ที่ขนาดการรักษา 200 ถึง 720 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (หยุดเข้าหลอดเลือดดำ 2 ชั่วโมง n=77) systemic exposure ของ irinotecan SN-38, APC และ NPC เป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ใช้ พบว่าค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan และเมตาบอไลต์ของมันมีความผันแปรอย่างมากระหว่างผู้ป่วย คือค่าการกำจัด irinotecan จากพลาสมา (ค่าเฉลี่ย \pm S.D.) เท่ากับ 18 ± 8 ลิตร/ชั่วโมง/ตารางเมตร และปริมาตรของการกระจายที่สภาวะคงที่ (steady state) เท่ากับ 104 ± 84 ลิตร/ตารางเมตร ค่าการกำจัด irinotecan ในวัยรุ่นต่ำกว่าในเด็ก 26% และค่า exposure ของ SN-38 และ SN-38G ในขนาดยาปกติในวัยรุ่นสูงกว่าในเด็ก 52% และ 105% ตามลำดับ ค่าการกำจัด irinotecan สูงขึ้นและค่า exposure ของ SN-38, SN-38G และ APC ในขนาดยาปกติในประชากรเด็กต่ำกว่าในประชากรผู้ใหญ่

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

เพศ

เพศไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan

เชื้อชาติ

ไม่มีการประเมินผลของเชื้อชาติต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan

การทำงานของตับบกพร่อง

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

การทำงานของไตบกพร่อง

ไม่มีการประเมินผลของภาวะการทำงานของไตบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ irinotecan (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา – ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการวิจัยทางคลินิก

พิษวิทยา

ความเป็นพิษแบบเฉียบพลันของ irinotecan ที่ให้ทางหลอดเลือดดำในสัตว์แสดงดังตารางที่ 14 ข้างล่าง พบความเป็นพิษถึงตายหลังจากให้ irinotecan ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวในขนาดประมาณ 111 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในหนู mice และ 73 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในหนู rat (ประมาณ 2.6 และ 3.4 เท่าของขนาดที่แนะนำในมนุษย์ในขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ตามลำดับ) ก่อนการตายจะมีอาการตัวเขียวคล้ำ (cyanosis) สัน หายใจลำบาก และชัก การศึกษา subacute toxicity พบว่า irinotecan มีผลต่อเนื้อเยื่อที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว (ไขกระดูก เซล epithelium ในลำไส้ thymus ม้าม ต่อมน้ำเหลือง และลูกอัณฑะ)

ตารางที่ 14 ความเป็นพิษเฉียบพลันของ irinotecan (IV) ในสัตว์

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

การก่อกะเร็ง / การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์

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

ถึงแม้ว่าทั้ง irinotecan และ SN-38 ไม่เป็นสารที่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ใน Ames assay ในหลอดทดลอง อย่างไรก็ตามในการศึกษาในหลอดทดลองโดยทำให้โครโมโซมเซลล์หนู chinese hamster เกิดความผิดปกติ irinotecan ทำให้อุบัติการณ์ของความผิดปกติของโครโมโซมเพิ่มขึ้น

อย่างมีนัยสำคัญในลักษณะที่ขึ้นกับความเข้มข้น นอกจากนี้ในการศึกษาในสิ่งมีชีวิตใน micronucleus ของหนู mouse การฉีด irinotecan ครั้งเดียวเข้าไปในเยื่อช่องท้องหนูในขนาดการใช้ระหว่าง 2.5 ถึง 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้ micronucleated polychromatic erythrocytes เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและสัมพันธ์กับขนาดยา และทำให้อัตราส่วนของ reticulocyte/erythrocyte ในเซลล์ไขกระดูกลดลง

การสืบพันธุ์

ไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญต่อการเจริญพันธุ์และสมรรถนะของการสืบพันธุ์ โดยทั่วไปหลังจากให้ irinotecan แก่หนู (rats) ทางหลอดเลือดดำในขนาดถึง 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน อย่างไรก็ตามพบการฝ่อของอวัยวะสืบพันธุ์ตัวผู้หลังจากให้ irinotecan วันละหลายครั้งทั้งในสัตว์กักตุน (rodent) ที่ขนาด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ซึ่งในการศึกษาอื่นหลายการศึกษา ให้ค่า C_{max} and AUC ของ irinotecan ประมาณ 5 และ 1 เท่าตามลำดับของค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) และสุนัขที่ขนาด 0.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ซึ่งในการศึกษาอื่นหลายการศึกษา ให้ค่า C_{max} and AUC ของ irinotecan ประมาณครึ่งหนึ่งและ 1/15 ตามลำดับของค่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 125 มิลลิกรัม/ตารางเมตร)

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

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการส่วนประกอบอื่นๆ

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

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่ควรใส่ยาอื่นๆ ผสมในน้ำยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือด

6.3 อายุยาของยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส และเก็บให้พ้นแสง

สารละลายยาที่เจือจางแล้ว

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

6.5 คำแนะนำในการกำจัดและการจับต้องยาอื่น ๆ

การเตรียมยา

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

การจับต้องยา

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

เมื่อใดก็ตามที่สามารถมองเห็นสารละลายยาในภาชนะที่บรรจุ ควรตรวจสอบว่ามีอนุภาคปนเปื้อน

และการเปลี่ยนสีในผลิตภัณฑ์ยาสำหรับฉีดเข้าเส้นด้วยตาเปล่า ตรวจสอบอนุภาคปนเปื้อนในยาที่บรรจุอยู่ในขวด และตรวจสอบซ้ำ (repeat) เมื่อผลิตภัณฑ์ยาถูกดูดจากขวดไปยังเข็มฉีดยา

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา
CAMPTO™ (Concentrate for Infusion) เลขทะเบียนที่ 1C 61/52 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาเป็นครั้งแรก
8 ธันวาคม 2547

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร
2 ตุลาคม 2566

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น