

安能得® 微脂體注射劑

5 毫克 / 毫升

警語：嚴重的嗜中性白血球減少症與嚴重腹瀉

曾有0.8%接受ONIVYDE的患者出現致命的嗜中性白血球減少合併敗血症。曾有3%接受ONIVYDE併用5-fluorouracil和leucovorin的患者出現嚴重或危及生命的嗜中性白血球減少合併發燒或敗血症，且曾有20%出現嚴重或危及生命的嗜中性白血球減少症。絕對嗜中性白血球計數低於1,500/mm³或有嗜中性白血球減少合併發燒時，則應暫緩使用ONIVYDE。治療期間定期監測血球計數(請參閱用法用量(2.2)和警語與注意事項(5.1))。曾有13%接受ONIVYDE併用5-fluorouracil和leucovorin的患者出現嚴重腹瀉。請勿給予腸道阻塞的患者ONIVYDE。腹瀉嚴重度為第2-4級時，則暫緩使用ONIVYDE。對於任何嚴重程度的延遲性腹瀉給予loperamide治療。若沒有使用禁忌，可注射atropine治療任何嚴重程度的早期腹瀉(請參閱用法用量(2.2)和警語與注意事項(5.2))。

1. 適應症

ONIVYDE® (irinotecan微脂體注射劑)適用於轉移性胰腺癌，合併5-fluorouracil和leucovorin治療曾接受過gemcitabine的患者。

使用限制：單獨使用ONIVYDE並不適用於轉移性胰腺癌的治療(請參閱臨床試驗(14))。

2. 用法用量

2.1 重要使用資訊

請勿以ONIVYDE取代其他含有irinotecan HCl的藥物。

2.2 建議劑量

請先注射ONIVYDE，再注射leucovorin和5-fluorouracil(請參閱臨床試驗(14))。

- ONIVYDE的建議劑量為70 mg/m² (以irinotecan free base計算)靜脈輸注90分鐘，每2週注射一次。
- 在轉移性胰腺癌的臨床試驗中，ONIVYDE輸注完成後，接續leucovorin 400 mg/m²靜脈輸注30分鐘，隨後為5-fluorouracil 2,400 mg/m²靜脈輸注46小時。每2週給藥一次。
- 已知為UGT1A1*28對偶基因同型合子的患者，ONIVYDE的建議起始劑量為50 mg/m² (以irinotecan free base計算)，靜脈輸注90分鐘。若能夠耐受，則於後續週期可將ONIVYDE的劑量調高到70 mg/m² (以irinotecan free base計算)。
- ONIVYDE對於血清膽紅素超出正常值上限的患者並沒有建議劑量(請參閱不良反應(6.1)和臨床試驗(14))。
- ONIVYDE於重度腎功能不全(ClCr<30 mL/min)及洗腎患者的資料不足。因此，不建議使用於重度腎功能不全及洗腎患者。

前置藥物

於輸注ONIVYDE前30分鐘注射一劑皮質類固醇和一劑止吐劑。

2.3 不良反應的劑量調整方式

表1：ONIVYDE的劑量調整建議(以irinotecan free base計算)

毒性 NCI CTCAE v4.0 [†]	發生次數	針對接受70 mg/m ² 的患者 調整ONIVYDE	UGT1A1*28同型合子、 先前未提高劑量至 70 mg/m ² 的患者	
第3或第4級 不良反應		暫緩使用ONIVYDE。		
		以loperamide治療任何嚴重程度的延遲性腹瀉。靜脈注射或皮下注射0.25至1 mg的atropine (除非臨床上禁止使用)治療任何嚴重程度的早期腹瀉。		
		一旦緩解至≤第1級，依以下劑量重新使用ONIVYDE：		
		第一次	50 mg/m ²	43 mg/m ²
		第二次	43 mg/m ²	35 mg/m ²
		第三次	停用ONIVYDE	停用ONIVYDE
間質性肺病	第一次	停用ONIVYDE	停用ONIVYDE	
全身性過敏反應	第一次	停用ONIVYDE	停用ONIVYDE	

[†] 美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準4.0版

關於5-fluorouracil (5-FU)或leucovorin (LV)的建議劑量調整方式，請參考該產品完整的處方資訊；亦請參閱臨床試驗說明(14)。

2.4 藥品製備與授予

ONIVYDE是一種細胞毒類藥品。請遵循相關的特殊處理與棄置程序。¹

製備

- 從藥瓶中抽出已算好體積的ONIVYDE。以500 mL 5%葡萄糖注射液或0.9%氯化鈉注射液稀釋ONIVYDE，並以輕輕翻轉的方式混合稀釋溶液。
- 稀釋後的溶液應避光。
- 製備後之稀釋溶液可於室溫下儲存4小時內使用，或在冷藏狀態下[2°C至8°C (36°F至46°F)]儲存24小時內使用。注射前讓稀釋溶液恢復到室溫後使用。
- 請勿冷凍。
- 授予
- 靜脈輸注稀釋溶液90分鐘。請勿使用管線過濾器。未使用完的溶液應丟棄。

3. 劑型與劑量

注射劑：43 mg/10 mL irinotecan free base的單一劑量藥瓶，為白色至淡黃色、不透明的非均質微脂體。

4. 禁忌

對於ONIVYDE或irinotecan HCl曾發生嚴重過敏反應的患者禁止使用ONIVYDE。禁止ONIVYDE與聖約翰草(St. John's Wort)併用。

5. 警語與注意事項

5.1 嚴重的嗜中性白血球減少症

ONIVYDE可能會造成嚴重或危及生命的嗜中性白血球減少症和致命的嗜中性白血球減少合併敗血症。在試驗1中，接受ONIVYDE的患者發生致命性嗜中性白血球減少合併敗血症的發生率是0.8%，在ONIVYDE搭配5-fluorouracil/leucovorin (ONIVYDE/5-FU/LV)組的117名患者中有1人發生，在接受ONIVYDE作為單一藥物治療的147名患者中有1人發生。20%接受ONIVYDE/5-FU/LV的患者曾出現嚴重或危及生命的嗜中性白血球減少症，而接受5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV)的患者曾出現嚴重或危及生命的嗜中性白血球減少症則為2%。3%接受ONIVYDE/5-FU/LV的患者曾出現第3或第4級嗜中性白血球減少合併發燒/嗜中性白血球減少合併敗血症，而接受5-FU/LV的患者則未出現第3或第4級嗜中性白血球減少合併發燒/嗜中性白血球減少合併敗血症。

在接受ONIVYDE/5-FU/LV的患者當中，亞洲患者的第3或第4級嗜中性白血球減少症發生率[33人中有18人(55%)]高於白人患者[73人中有13人(18%)]。亞洲患者有6%通報發生嗜中性白血球減少合併發燒/嗜中性白血球減少合併敗血症，白人患者則為1% [請參閱臨床藥理學(12.3)]。

在每個治療週期的第1和第8天監測全血球計數，若有臨床需要時得增加頻率。絕對嗜中性白血球計數(ANC)低於1,500/mm³或有嗜中性白血球減少合併發燒時，應暫緩使用ONIVYDE。當ANC恢復至1,500/mm³以上時回復使用ONIVYDE。針對第3-4級嗜中性白血球減少症或嗜中性白血球減少合併發燒緩解後，後續的治療週期應降低ONIVYDE的劑量(請參閱用法用量(2.2))。

5.2 嚴重腹瀉

ONIVYDE可能導致嚴重或危及生命的腹瀉。腸道阻塞的患者請勿注射ONIVYDE。嚴重或危及生命的腹瀉有兩種模式：延遲性腹瀉(治療後超過24小時發作)和早期腹瀉(治療後24小時內發作，有時會出現膽鹼性反應的其他症狀) [請參閱膽鹼性反應(6.1)]。同一位患者可能早期和延遲性腹瀉都會發生。在試驗1中，接受ONIVYDE/5-FU/LV的患者有13%出現第3或第4級腹瀉，相較於接受5-FU/LV患者發生率為4%。接受ONIVYDE/5-FU/LV的患者有9%出現第3或第4級延遲性腹瀉，相較於接受5-FU/LV患者發生率為4%。有3%接受ONIVYDE/5-FU/LV的遲性腹瀉，相較於接受5-FU/LV患者發生率為4%。有3%接受ONIVYDE/5-FU/LV的遲性腹瀉，有26%的患者接受atropine治療早期腹瀉。若出現第2-4級腹瀉，需暫緩使用ONIVYDE。以loperamide治療任何嚴重程度的延遲性腹瀉。靜脈注射或皮下注射0.25至1 mg的atropine (除非臨床上禁止使用)治療任何嚴重程度的早期腹瀉。腹瀉緩解至第1級之後，可以恢復使用較低劑量的ONIVYDE [請參閱用法用量(2.2)]。

5.3 間質性肺病

Irinotecan HCl可能會導致嚴重與致命的間質性肺病(ILD)。若患者出現新的或惡化的呼吸困難、咳嗽、發燒，應暫緩使用ONIVYDE，等候診斷性評估。若患者確診為ILD，則應停用ONIVYDE。

5.4 嚴重過敏反應

Irinotecan HCl可能會導致嚴重過敏反應，包括全身性過敏反應。發生嚴重過敏反應的患者，應永久停用ONIVYDE。

5.5 胚胎-胎兒毒性

根據irinotecan HCl的動物試驗數據和ONIVYDE的作用機制，懷孕婦女使用ONIVYDE可能會導致胎兒傷害。當懷孕大鼠和兔子在器官形成過程接受irinotecan HCl治療後(其irinotecan暴露量低於70 mg/m² ONIVYDE達到的人體暴露量)，可觀察到胚胎毒性和致畸胎性。應將胎兒的潛在風險告知懷孕婦女。應告知具有生育能力的女性，在ONIVYDE治療期間和最後一劑後一個月內採用有效的避孕措施(請參閱特殊族群使用(8.1、8.3)、臨床藥理學(12.1))。

6. 不良反應

已分別於仿單的其他章節中討論下列藥物不良反應的相關細節：

- 嚴重的嗜中性白血球減少症(請參閱警語與注意事項(5.1)和粗框警語)
- 嚴重腹瀉(請參閱警語與注意事項(5.2)和粗框警語)
- 間質性肺病(請參閱警語與注意事項(5.3))
- 嚴重過敏反應(請參閱警語與注意事項(5.4))

6.1 臨床試驗使用經驗

由於臨床試驗是在不同條件下進行，因此在臨床試驗中觀察到ONIVYDE的不良反應發生率，仍無法直接與其他藥物在臨床試驗中的不良反應發生率相比較，也可能

ONIVYDE®

(irinotecan liposome injection) 5 mg / mL

衛部藥輸字第 026655 號

無法反映在臨床實務中所觀察到的發生率。

以下安全性資料取自試驗1 (一項國際、隨機分配、活性對照、開放性試驗)中曾接受過gemcitabine療法的轉移性胰腺癌患者，只要接受了以下試驗計劃書療法的任何一部分皆包含在內。試驗計劃書療法包括ONIVYDE 70 mg/m²加上leucovorin 400 mg/m²與5-fluorouracil 2,400 mg/m² 46小時輸注，每2週一次(ONIVYDE/5-FU/LV；N=117)；ONIVYDE 100 mg/m²每3週一次(N=147)；或給予leucovorin 200 mg/m²與5-fluorouracil 2,000 mg/m² 24小時輸注，每週一次，共4週，隨後停藥2週(5-FU/LV；N=134) [請參閱臨床試驗(14)]。進入試驗的受試者血清膽紅素介於機構正常值範圍內、白蛋白≥3 g/dL，且Karnofsky行為能力狀態分數(KPS)≥70。暴露期中位數為ONIVYDE/5-FU/LV組9週、ONIVYDE單一藥物治療組9週、5-FU/LV組6週。ONIVYDE最常見的不良反應(≥20%)為腹瀉、疲倦/無力、嘔吐、噁心、食慾降低、口腔炎與發燒。最常見的重度實驗室檢驗異常(第3或第4級≥10%)為淋巴球減少症與嗜中性白血球減少症。ONIVYDE最常見的嚴重不良反應(≥2%)為腹瀉、嘔吐、嗜中性白血球減少合併發燒或嗜中性白血球減少合併敗血症、噁心、發燒、敗血症、脫水、敗血性休克、肺炎、急性腎衰竭與血小板減少症。接受ONIVYDE/5-FU/LV的患者有11%因不良反應永久停用ONIVYDE；造成停用ONIVYDE的最常見不良反應為腹瀉、嘔吐與敗血症。接受ONIVYDE/5-FU/LV的患者有33%因不良反應而降低ONIVYDE劑量；需要降低劑量的最常見不良反應為嗜中性白血球減少症、腹瀉、噁心與貧血。接受ONIVYDE/5-FU/LV的患者有62%因不良反應而暫緩或延後接受ONIVYDE；需要中斷或延後給藥的最常見不良反應為嗜中性白血球減少症、腹瀉、疲倦、嘔吐與血小板減少症。表2提供試驗1中接受ONIVYDE/5-FU/LV患者發生率高於接受5-FU/LV患者(第1-4級差異≥5%，第3-4級差異≥2%)的不良反應頻率與嚴重程度。

表2：ONIVYDE/5-FU/LV組發生率較高的不良反應(第1-4級差異≥5%，第3與4級差異≥2%)

不良反應	ONIVYDE/5-FU/LV N=117		5-FU/LV N=134	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
胃腸異常				
腹瀉	59	13	26	4
早期腹瀉 [†]	30	3	15	0
延遲性腹瀉 [‡]	43	9	17	4
嘔吐	52	11	26	3
噁心	51	8	34	4
口腔炎 [§]	32	4	12	1
感染與寄生蟲感染	38	17	15	10
敗血症	4	3	2	1
嗜中性白血球減少合併發燒/ 嗜中性白血球減少合併敗血症 [◆]	3	3	1	0
胃腸發炎	3	3	0	0
靜脈導管相關感染	3	3	0	0
全身性異常與投藥部位狀況				
疲倦/無力	56	21	43	10
發燒	23	2	11	1
代謝與營養異常				
食慾降低	44	4	32	2
體重減輕	17	2	7	0
脫水	8	4	7	2
皮膚與皮下組織異常				
掉髮	14	1	5	0

[†] 美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準4.0版

[‡] 早期腹瀉：發生於給予ONIVYDE後24小時內。

[§] 延遲性腹瀉：發生於給予ONIVYDE後> 1天。

[◆] 包括：口腔炎、口腔口炎、口腔潰瘍、黏膜發炎。

[◆] 包括：發熱性嗜中性白血球減少症。

膽鹼性反應：ONIVYDE可能會造成膽鹼性反應的增強，表徵為鼻炎、唾液分泌增加、潮紅、心悸徐緩、瞳孔縮小、流淚、盜汗與腸道過度蠕動伴隨腹部痙攣與早期腹瀉。在試驗1中，接受ONIVYDE治療的患者有12名(4.5%)發生除早期腹瀉外的第1或第2級膽鹼性反應症狀。這12名患者中，有6名接受atropine，而這6名患者中，有1名因非腹瀉的膽鹼性反應症狀而接受atropine。

輸注反應：接受ONIVYDE或ONIVYDE/5-FU/LV的患者有3%通報在接受ONIVYDE注射當日發生包括皮疹、蕁麻疹、眼眶周圍水腫或搔癢的輸注反應。

下表彙整ONIVYDE/5-FU/LV組發生率高於5-FU/LV組(差異≥5%)的實驗室檢驗異常。

表3：ONIVYDE/5-FU/LV組發生率較高(差異≥5%)的實驗室檢驗異常^{**}

實驗室檢驗異常	ONIVYDE/5-FU/LV N=117		5-FU/LV N=134	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
血液學				
貧血	97	6	86	5
淋巴球減少症	81	27	75	17
嗜中性白血球減少症	52	20	6	2
血小板減少症	41	2	33	0
肝臟				
丙胺轉胺酶(ALT)增加	51	6	37	1
低白蛋白血症	43	2	30	0
代謝				
低血鎂	35	0	21	0
低血鉀	32	2	19	2
低血鈣	32	1	20	0
低血磷	29	4	18	1
低血鈉	27	5	12	3
腎臟				
肌酸酐增加	18	0	13	0

^{*} 美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準4.0版，顯示最嚴重等級。

^{**} 百分比是依據具有基期資料且有至少一項基期後測量資料的患者人數。

7. 藥物交互作用

7.1 CYP3A4強效誘導劑

非微脂體劑型irinotecan (即未包覆的irinotecan HCl) 併用CYP3A4酵素誘導型抗癲癇藥物phenytoin與CYP3A4強效誘導劑時，成人與兒童患者對於irinotecan及其活性代謝物SN-38的暴露量會顯著降低。本品禁止與聖約翰草(St. John's Wort)併用。在可能的情况下，應避免併用CYP3A4強效誘導劑(例如：rifampin、phenytoin、carbamazepine、rifabutin、rifapentine、phenobarbital)。開始ONIVYDE治療前至少2週，應替換為非酵素誘導型藥物治療 [請參閱臨床藥理學(12.3)]。

7.2 CYP3A4或UGT1A1強效抑制劑

非微脂體劑型irinotecan (即未包覆的irinotecan HCl) 併用CYP3A4與UGT1A1抑制劑 ketoconazole時，患者會增加irinotecan及其活性代謝物SN-38的暴露量。ONIVYDE與其他CYP3A4抑制劑(例如：clarithromycin、indinavir、itraconazole、lopinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telaprevir、voriconazole)或UGT1A1抑制劑(例如：atazanavir、gemfibrozil、indinavir、regorafenib等)併用，可能增加irinotecan及SN-38的全身暴露量。在可能的情况下，應避免併用CYP3A4或UGT1A1強效抑制劑。開始ONIVYDE治療前至少1週，應停止使用CYP3A4強效抑制劑(請參閱臨床藥理學(12.3))。

8. 特殊族群使用

8.1 懷孕




風險摘要

根據irinotecan HCl的動物試驗數據和ONIVYDE的作用機制，懷孕婦女使用ONIVYDE可能會導致胎兒傷害(請參閱臨床藥理學(12.1))。目前並無關於懷孕女性的資料。當懷孕大鼠和兔子在胚胎的器官形成階段接受irinotecan HCl治療後(其劑量造成的irinotecan暴露量低於70 mg/m² ONIVYDE達到的人體暴露量)，可觀察到胚胎毒性和致畸胎性(請參閱資料)。應將胎兒的潛在風險告知懷孕婦女。在美國一般族群中，臨床上懷孕發生重大先天缺陷與流產的估計背景風險分別為2-4%與15-20%。

資料

動物資料

未以irinotecan微脂體進行生殖與胚胎發育作用的動物試驗評估；然而，曾使用irinotecan HCl進行試驗。Irinotecan在靜脈輸注後會通過大鼠胎盤。大鼠與兔子於胚胎的器官形成階段靜脈輸注6 mg/kg/day的irinotecan會增加著床後流產與減少活胎數量。在其他的大鼠試驗中，6 mg/kg/day劑量的irinotecan暴露量約相當於患者接受ONIVYDE 70 mg/m²劑量時irinotecan曲線下面積(AUC)暴露量的0.002倍。大鼠接受超過1.2 mg/kg/day的irinotecan HCl時會引起結構異常與生長遲緩(約相當於ONIVYDE/5-FU/LV之AUC臨床暴露量的0.0002倍)。致畸作用包括多種外觀、內臟與骨骼異常。懷孕大鼠在器官形成階段至斷奶期間接受劑量6 mg/kg/day的irinotecan HCl會造成後代學習能力降低與雌鼠體重減輕。

This Artwork is property of : PharmaEngine	
Type: Circular	Front Color
Product name: 安能得5mg/mL	
Item code: PI01-1v04	Back Color
Pharma code:	
Size: 200x420 m/m	
Date(mm/dd/yy): 04/08/20 14:50	
 Long Yih Printing Company TEL : (02) 77091988 0935874015	WARNING: Proof color may not reflect true Pantone color. Artworks may not be altered.

8.2 哺乳

風險摘要

目前並無關於irinotecan微脂體、irinotecan或SN-38 (irinotecan的活性代謝物)是否出現於人體乳汁或是其對於哺乳嬰兒或乳汁生成作用的資訊。Irinotecan會出現於大鼠乳汁中[請參閱資料]。由於哺乳嬰兒可能因ONIVYDE引起嚴重不良反應，建議授乳女性在接受ONIVYDE治療期間與最後一劑後一個月內不要授乳。

資料

對大鼠靜脈注射放射線標定的irinotecan HCl之後，5分鐘內可於乳汁中偵測到放射線，且在投予後4小時達到最大濃度，乳汁內的最大濃度為血漿濃度的65倍。

8.3 具生育能力的女性與男性

避孕

女性

懷孕女性若使用ONIVYDE，可能對胎兒造成傷害[請參閱特殊族群使用(8.1)]。應告知具有生育能力的女性在接受ONIVYDE治療期間與最後一劑後一個月內採用有效的避孕措施。

男性

由於可能引起基因毒性，應告知具有生育能力女性伴侶的男性在接受ONIVYDE治療期間與最後一劑後四個月內使用保險套[請參閱非臨床毒理學(13.1)]。

8.4 兒童使用

目前尚未建立ONIVYDE使用於兒童患者的安全性與有效性。

8.5 老年人使用

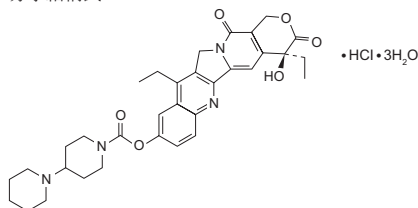
在試驗1中，以單一藥物或合併5-FU與leucovorin接受ONIVYDE的264名患者有49%≥65歲，13%≥75歲。在這些患者與較年輕患者之間，並未觀察到安全性與有效性的整體差異。

10. 用藥過量

目前並無有效處置ONIVYDE用藥過量的介入性治療。

11. 說明

ONIVYDE含irinotecan hydrochloride trihydrate，是一種拓撲異構酶抑制劑，為非均質微脂體懸浮液供靜脈注射用。Irinotecan hydrochloride trihydrate化學名稱為(S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo1H-pyranol[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate, monohydrochloride, trihydrate。實驗式為C₃₃H₄₈N₆O₆·HCl·3H₂O，分子量為677.19 g/mole。分子結構式：



ONIVYDE是無菌、白色至淡黃色、不透明、等張壓的非均質微脂體懸浮液。每瓶10 mL的單一劑量藥瓶內含43 mg irinotecan free base (相當於50 mg irinotecan hydrochloride trihydrate)，每瓶濃度為4.3 mg/mL(相當於5 mg/mL irinotecan hydrochloride trihydrate)。微脂體是由一脂質雙層膜構成的小型囊泡，直徑約110 nm，包覆於囊泡內的水性空間含有凝膠狀或沉澱狀態的irinotecan，即為蔗糖八硫酸酯鹽。微脂體的組成為6.81 mg/mL 1, 2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)；2.22 mg/mL cholesterol及0.12 mg/mL methoxy-terminated polyethylene glycol (MW 2000)-distearoylphosphatidyl ethanolamine (MPEG-2000-DSPPE)。每mL含4.05 mg 2-[4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-yl] ethanesulfonic acid (HEPES)作為緩衝液與8.42 mg sodium chloride作為等張劑。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Irinotecan微脂體注射劑是一種拓撲異構酶I抑制劑，包覆於脂質雙層膜構成的小型囊泡或微脂體。拓撲異構酶I可使DNA單股斷裂，以釋放DNA內的扭力。Irinotecan及其活性代謝物SN-38會與拓撲異構酶I-DNA複合物形成可逆性結合，防止單股斷裂處再度連結，可引起與暴露時間長短有關的DNA雙股破壞與細胞死亡。在異種移植人類腫瘤的小鼠中，給予相當於irinotecan HCl低5倍劑量的irinotecan微脂體可達到相似的腫瘤內SN-38暴露量。

12.3 藥物動力學

針對353名癌症患者使用ONIVYDE單一藥物或合併化學治療藥物，使用劑量介於50與155 mg/m²之間進行族群藥學分析，以評估接受ONIVYDE癌症患者的總irinotecan與總SN-38血漿藥學。

表4為以ONIVYDE 70 mg/m²作為單一藥物或合併化學治療藥物時的總irinotecan與總SN-38藥學參數。

表4：總irinotecan與總SN-38的平均值(±標準差)

劑量 (mg/m ²)	總Irinotecan					總SN-38		
	C _{max} [μg/mL] (n=25)	AUC _{0-∞} [h·μg/mL] (n=23)	t _{1/2} [h] (n=23)	CL [L/h] (n=23)	V _d [L] (n=23)	C _{max} [ng/mL] (n=25)	AUC _{0-∞} [h·ng/mL] (n=13)	t _{1/2} [h] (n=13)
70	37.2 (8.8)	1,364 (1,048)	25.8 (15.7)	0.20 (0.17)	4.1 (1.5)	5.4 (3.4)	620 (329)	67.8 (44.5)

C_{max}：最大血漿濃度

AUC_{0-∞}：外推至時間無限長的血漿濃度曲線下面積

CL：廓清率

t_{1/2}：終端排除半衰期

V_d：分佈體積

在劑量範圍50至155 mg/m²間，總irinotecan的C_{max}與AUC隨著劑量而增加。此外，總SN-38的C_{max}也隨著劑量呈現比例性的增加；然而，總SN-38的AUC隨劑量增加的程度低於比例。

分佈

直接測量irinotecan微脂體顯示95%的irinotecan維持在微脂體內，總體irinotecan與微脂體形式的irinotecan比例在給藥後0至169.5小時之間並未隨著時間變化。分佈體積的平均值彙整於表4。

ONIVYDE的總irinotecan血漿蛋白質結合率< 0.44%。

排除

代謝

目前尚未評估irinotecan微脂體的代謝情況。未包覆的irinotecan會由多種酵素系統進行廣泛的代謝轉化，包括由酯酶(Esterase)作用形成活性代謝物SN-38，而後由UGT1A1調節的葡萄糖醛酸反應(glucuronidation)形成非活性葡萄糖醛酸代謝物SN-38G。Irinotecan也可進行由CYP3A4調節的氧化代謝作用形成多種非活性氧化產物，其中一種可由羧酸酯酶(carboxylesterase)水解而產生SN-38。在以UGT1A1*28基因型檢測(此項分析已針對具有UGT1A1*28對偶基因同型合子患者所接受的較低劑量進行調整)子集結果所進行的族群藥學分析中，具有此對偶基因同型合子(N=14)與不具有此對偶基因同型合子(N=244)患者的總SN-38平均穩定狀態濃度分別為1.06與0.95 ng/mL。

排泄

目前尚未釐清ONIVYDE在人體內的藥物動向。投予未包覆的irinotecan HCl後，irinotecan的尿液排除為11-20%；SN-38 < 1%；SN-38葡萄糖醛酸甘3%。兩位患者在投予irinotecan HCl之後的48小時期間，膽汁和尿液累積的irinotecan及其代謝物(SN-38和SN-38葡萄糖醛酸甘)排除量約為25% (100 mg/m²)至50% (300 mg/m²)。

特殊族群使用

年齡、性別與腎功能不全：

依據族群藥學分析，年齡(28至87歲)對於irinotecan與SN-38的暴露量並無臨床上有意義的影響。

依據族群藥學分析，在針對身體表面積(BSA)調整後，性別(196名男性與157名女性)對於irinotecan與SN-38的暴露量並無臨床上有意義的影響。在一項族群藥學分析中，針對體表面積(BSA)進行調整後，輕度至中度腎功能不全對於總SN-38的暴露量並無明顯影響。此項分析納入68名中度(CLcr 30-59 mL/min)腎功能不全患者、147名輕度(CLcr 60-89 mL/min)腎功能不全患者與135名腎功能正常(CLcr > 90 mL/min)患者。重度腎功能不全(CLcr < 30 mL/min)及洗腎患者的資料不足以評估其對於藥學的影響。因此，ONIVYDE不建議使用於重度腎功能不全及洗腎患者。

種族：依據族群藥學分析，亞洲人(東亞人種，N=150)的總irinotecan平均穩定狀態濃度低於白人(N=182) 56%，而總SN-38平均穩定狀態濃度則高出8%。

肝功能不全：目前尚未研究肝功能不全患者的irinotecan微脂體藥學。在一項族群藥學分析中，基期膽紅素濃度為1-2 mg/dL (N=19)的患者其總SN-38平均穩定狀態濃度較基期膽紅素濃度< 1 mg/dL (N=329)的患者高出37%；然而，ALT/AST濃度升高對於總SN-38濃度並無影響。目前沒有膽紅素濃度 > 2 mg/dL患者使用ONIVYDE的相關研究。

藥物交互作用

在一項族群藥學分析中，總irinotecan與總SN-38的藥學未因合併給予5-fluorouracil/leucovorin而改變。

針對未包覆的irinotecan HCl，併用dexamethasone此種CYP3A4中效誘導劑並未改變irinotecan的藥學。體外研究指出irinotecan、SN-38和另一項代謝物aminopentane carboxylic acid (APC)不會抑制細胞色素P-450同功酶。

12.5 藥物基因體學

具有UGT1A1*28對偶基因同型合子或UGT1A1活性降低的患者有較高風險會因irinotecan HCl引起嗜中性白血球減少症。在試驗1中，具有UGT1A1*28對偶基因同型合子的患者(N=7)以較低劑量的ONIVYDE 50 mg/m²併用5-FU/LV開始治療。這些患者的第3或第4級嗜中性白血球減少症頻率[7名中有2名(28.6%)]和起始劑量為ONIVYDE 70 mg/m²的不具UGT1A1*28對偶基因同型合子患者[110名中有30名(27.3%)]相似。

13 非臨床毒理學

13.1 致癩性、致突變性與生殖傷害

目前尚未有任何試驗評估irinotecan微脂體可能的致癩性、遺傳毒性與生殖力損害。在大鼠每週靜脈注射一次irinotecan hydrochloride共13週加上91週復原期後，可發現irinotecan HCl劑量與子宮宮內膜基質息肉及內膜基質肉瘤兩者的合併發生率之具

有顯著的線性趨勢關係。Irinotecan HCl在體外(中國倉鼠卵巢細胞染色體異常測試)與體內(小鼠微核測試)均會導致染色體斷裂。於體外Ames測試中，irinotecan或其活性代謝物SN-38均無致突變性。

尚未針對irinotecan微脂體注射劑進行生殖力試驗。在犬隻每3週注射一次劑量15 mg/kg以上的irinotecan微脂體(約3倍於給予ONIVYDE 70 mg/m²後的irinotecan人體臨床暴露量)共6個劑量後，可觀察到雄性與雌性生殖器官發生萎縮。在大鼠靜脈注射最高劑量6 mg/kg/day的irinotecan HCl之後，並未觀察到對於生殖力與整體生殖表現的顯著不良作用；然而，在多次每日給予齧齒類20 mg/kg的irinotecan HCl (約0.007倍於給予ONIVYDE 70 mg/m²後的irinotecan人體臨床暴露量)及給予犬隻0.4 mg/kg (0.0007倍於給予ONIVYDE後的irinotecan人體臨床暴露量)後，可觀察到雌性生殖器官發生萎縮。

14 臨床試驗

已於三組、隨機分配、開放性試驗的試驗1中，針對接受gemcitabine或含gemcitabine療法後證實疾病惡化的轉移性胰腺癌患者評估ONIVYDE的療效。重要納入條件包括Karnofsky行為能力狀態分數(KPS) ≥ 70，血清膽紅素在機構正常值上限內，以及白蛋白 ≥ 3.0 g/dL。將患者隨機分配至接受ONIVYDE加上5-fluorouracil/leucovorin (ONIVYDE/5-FU/LV)、ONIVYDE單一藥物療法、或5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV)。隨機分配的分層因子為種族(白人相較於東亞人相較於其他)、KPS (70-80相較於90-100)以及基期白蛋白濃度(≥ 4 g/dL相較於3.0-3.9 g/dL)。隨機分配至ONIVYDE/5-FU/LV組的患者，接受ONIVYDE 70 mg/m²靜脈輸注90分鐘，接著leucovorin 400 mg/m²靜脈輸注30分鐘，隨後為5-FU 2,400 mg/m²靜脈輸注46小時，每2週給藥一次。ONIVYDE的劑量70 mg/m²是依據irinotecan free base計算(相當於80 mg/m² irinotecan hydrochloride trihydrate)隨機分配至ONIVYDE單一藥物療法的患者，每3週一次接受100 mg/m²靜脈輸注90分鐘。隨機分配至5-FU/LV組的患者，接受leucovorin 200 mg/m²靜脈輸注30分鐘，接著5-fluorouracil 2,000 mg/m²靜脈輸注24小時，於每週期(1週期為6週)第1、8、15以及22天給藥。具有UGT1A1*28對偶基因同型合子的患者以較低劑量開始ONIVYDE治療(併用5-FU/LV時ONIVYDE 50 mg/m²，ONIVYDE單一藥物治療時ONIVYDE 70 mg/m²)。因不良反應中斷或停止ONIVYDE時，也中斷或停用5-FU。因不良反應而降低ONIVYDE劑量時，將5-FU劑量降低25%。持續治療，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。主要療效結果評估方式為整體存活期(OS)，包含兩組比較：ONIVYDE相較於5-FU/LV與ONIVYDE/5-FU/LV相較於5-FU/LV。其他療效結果評估方式為無惡化存活期(PFS)與客觀反應率(ORR)。進行腫瘤狀態評估的時間點為基期以及接下來每6週一次。本試驗開始時為二組試驗設計，之後修改增加第三組(ONIVYDE/5-FU/LV)。僅以試驗計劃書修訂後納入5-FU/LV組的患者來比較ONIVYDE/5-FU/LV組與5-FU/LV組。417名患者隨機分配至ONIVYDE/5-FU/LV (N=117)、ONIVYDE (N=151)或5-FU/LV (N=149)。於試驗加入第三組後，236名隨機分配至ONIVYDE/5-FU/LV或5-FU/LV (N=119)患者的基期人口統計學與腫瘤特性為年齡中位數(63歲(範圍34-81歲))且41% ≥ 65歲；58%為男性；63%為白人、30%為亞洲人、3%為黑人或非裔美國人、5%為其他。基期白蛋白濃度的平均值為3.97 g/dL，基期KPS為90-100的患者佔53%。疾病特性包括肝轉移(67%)與肺轉移(31%)。僅在新輔助/輔助治療中接受過gemcitabine治療的患者佔13%，曾因轉移疾病接受過一線治療的患者佔55%，曾因轉移疾病接受過二線以上治療的患者佔33%。所有患者均曾接受gemcitabine (單獨使用或併用另一種藥物)，54%曾接受gemcitabine合併另一種藥物，13%曾接受gemcitabine合併nab-paclitaxel。

試驗1顯示ONIVYDE/5-FU/LV組整體存活在統計上顯著優於5-FU/LV組，彙整資料請參閱表5與圖1。

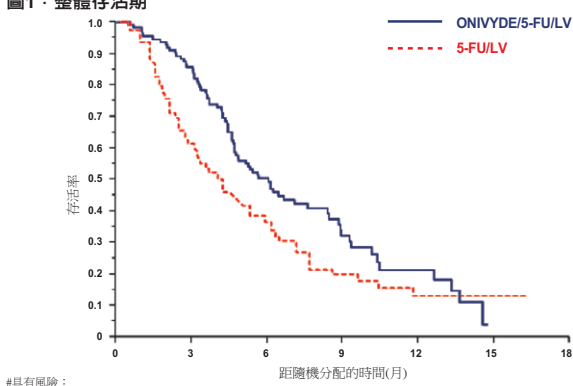
ONIVYDE單一藥物治療組整體存活並未表現優於5-FU/LV組(風險比=1.00，p值=0.97(雙尾對數等級檢定))。

表5：試驗1的療效結果

	ONIVYDE/5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
整體存活期		
死亡人數，n (%)	77 (66)	86 (72)
整體存活期中位數(月)	6.1	4.2
(95% CI)	(4.8, 8.5)	(3.3, 5.3)
風險比(95% CI)	0.68 (0.50, 0.93)	
p值(對數等級檢定)	0.014	
無惡化存活期		
死亡或惡化的人數，n (%)	83 (71)	94 (79)
無惡化存活期中位數(月)	3.1	1.5
(95% CI)	(2.7, 4.2)	(1.4, 1.8)
風險比(95% CI)	0.55 (0.41, 0.75)	
客觀反應率		
確認完全或部分反應 n (%)	9 (7.7%)	1 (0.8%)

† 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin；CI=信賴區間

圖1：整體存活期



15 參考文獻

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 包裝/儲存與處理方式

包裝

ONIVYDE為單一劑量藥瓶，內含43 mg irinotecan free base，每瓶濃度為4.3 mg/mL (相當於5 mg/mL irinotecan hydrochloride trihydrate)。

儲存與處理方式

請將ONIVYDE儲存於2°C至8°C (36°F至46°F)。請勿冷凍。請避光。

ONIVYDE是一種細胞毒類藥品。請遵循相關的特殊處理與棄置程序。†

17 患者諮詢資訊

應告知患者下列資料：

嚴重的嗜中性白血球減少症

應告知患者嗜中性白血球減少症引起嚴重且危及生命感染的風險，以及監測血球計數的需求。指示患者若發生感染徵象，例如發燒、寒顫、頭暈或呼吸短促，應立即聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1)]。

嚴重腹瀉

應告知患者有發生嚴重腹瀉的風險。告知患者在發生持續嘔吐或腹瀉、黑便或血便、或頭昏眼花、頭暈或昏倒等脫水症狀時，聯絡醫療照護人員[請參閱警語與注意事項(5.2)]。

間質性肺病

應告知患者有發生間質性肺病的潛在風險。告知患者在新發生咳嗽或呼吸困難時儘速聯絡醫療照護人員[請參閱間質性肺病(5.3)]。

對於irinotecan HCl或ONIVYDE過敏

應告知患者有發生嚴重過敏的潛在風險，及ONIVYDE不得使用於曾對irinotecan HCl或ONIVYDE發生嚴重過敏反應的患者。指示患者在出現嚴重過敏反應徵象(例如：胸悶；呼吸短促；喘鳴；頭暈或昏倒；或臉部、眼瞼或唇部腫脹)時立即尋求醫療協助[請參閱禁忌(4)與警語與注意事項(5.4)]。

具生育能力的女性與男性

胚胎-胎兒毒性：應告知具有生育能力女性對於胎兒的潛在風險，在治療期間與最後一劑後一個月內採用有效避孕措施，並在已知或疑似懷孕時通知醫療人員[請參閱警語與注意事項(5.5)、特殊族群使用(8.1、8.3)]。

避孕：應告知具有生育能力女性伴侶的男性患者，在接受ONIVYDE治療期間與最後一劑後四個月內使用保險套[請參閱具生育能力的女性與男性(8.3)]。

哺乳

應告知女性在接受ONIVYDE治療期間與最後一劑後一個月內不要授乳[請參閱特殊族群使用(8.2)]。

懷孕

應告知女性在接受ONIVYDE治療期間與最後一劑後一個月內不要授乳[請參閱特殊族群使用(8.2)]。

駕駛

應告知患者在接受ONIVYDE治療期間與最後一劑後一個月內不要駕駛或操作機械[請參閱警語與注意事項(5.6)]。

依據版本：201706 US PI及衛授食字第1081404976B號函

製造廠：

Ipsen Bioscience, Inc.

One Kendall Square, Suite B7401, Cambridge, MA 02139-1670, U.S.A

充填廠：

Ajinomoto Althea, Inc.

11040 Roselle Street, San Diego, CA 92121, U.S.A.

貼標廠：

Sharp Corporation

7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106, U.S.A.

包裝廠：

裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商：

智生技製藥股份有限公司

台北市民生東路3段10號11樓