

安能得®微脂體注射劑
5 毫克/毫升

ONIVYDE® (irinotecan liposome
injection) 5 mg/mL

衛部藥輸字第 026655 號

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 $1,500/\text{mm}^3$ 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 $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 靜脈輸注 30 分鐘，隨後為 5-fluorouracil $2400\text{mg}/\text{m}^2$ 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 60 mg/m²，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 80 mg/m²。
- 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(CL_{cr}<30mL/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

毒性 NCI CTCAE v4.0 [†]	發生次數	針對接受 80 mg/m ² 的患者 調整 ONIVYDE	UGT1A1*28 同型合子、 先前未提高劑量 至 80 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	60 mg/m ²	50 mg/m ²
	第二次	50 mg/m ²	40 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 藥品製備與投予

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。

投予

- 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：50 mg/10 mL irinotecan hydrochloride trihydrate 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 $1,500/\text{mm}^3$ 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 $1,500/\text{mm}^3$ 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 可能導致嚴重和危及生命的腹瀉。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(化療後超過 24 小時發作)和早期腹瀉(化療後 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 的患者出現第 3 或第 4 級早期腹瀉，而接受 5-FU/LV 的患者則未出現第 3 或第 4 級早期腹瀉。試驗 1 中接受 ONIVYDE/5-FU/LV 的患者，有 34%的患者接受 loperamide 治療延遲性腹瀉，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 $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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)中曾接受過含 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 80 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 120 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 $\geq 5\%$ ，第 3 - 4 級差異 $\geq 2\%$)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				
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、口瘡口炎、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、心搏徐緩、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				
丙胺酸轉胺酶(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。在可能的情況下，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)併用，可能增加 irinotecan 及 SN-38 的全身暴露量。在可能的情況下，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 80 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以靜脈輸注 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 80 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 中 irinotecan 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。

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，應告知有具生育能力女性伴侶的男性在 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

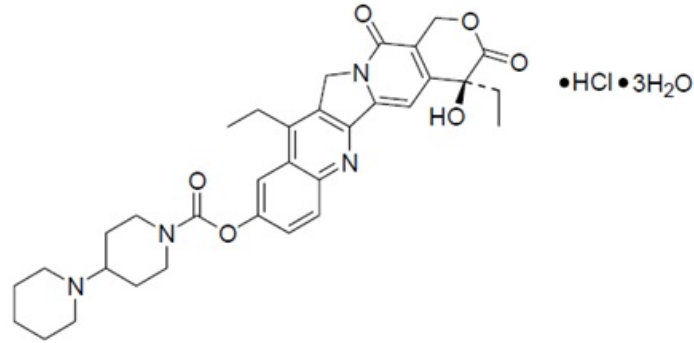
在試驗 1 中，以單一藥物或合併 5-FU 與 leucovorin 接受 ONIVYDE 的 264 名患者有 49% ≥ 65 歲，13% ≥ 75 歲。在這些患者與較年輕患者之間，並未觀察到安全性與有效性的整體差異。

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-pyrano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl-[1,4'bipiperidine]-1'-carboxylate, monohydrochloride, trihydrate。實驗式為 $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ ，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 50 mg irinotecan hydrochloride trihydrate，每瓶濃度為 5 mg/mL。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；以及 0.12 mg/mL methoxy-terminated polyethylene glycol (MW 2000)-distearoylphosphatidyl ethanolamine (MPEG-2000-DSPE)。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樸異構酶 I 抑制劑，包覆於脂質雙層膜構成的小型囊泡或微脂體。拓樸異構酶 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 會與拓樸異構酶 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 60 與 180 mg/m² 之間進行族群藥動學分析，以評估接受 ONIVYDE 癌症患者的總 irinotecan 與總 SN-38 血漿藥動學。

表 4 為以 ONIVYDE 80 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 藥動學參數。

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)
80	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 60 至 180 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 維持包覆在微脂體內，總體 irinotecan 與包覆形式的 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動學分析中，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 葡萄糖醛酸苷 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 葡萄糖醛酸苷)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：

依據族群藥動學分析，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。

依據族群藥動學分析，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。

在一項族群藥動學分析中，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(C_{Cr} 30 - 59 mL/min)腎功能不全患者、147 名輕度(C_{Cr} 60 - 89 mL/min)腎功能不全患者與 135 名腎功能正常(C_{Cr} > 90 mL/min)患者。重度腎功能不全(C_{Cr} < 30 mL/min)及洗腎患者的資料不足以評估其對於藥動學的影響。因此，ONIVYDE 不建議使用於重度腎功能不全及洗腎患者。

種族：依據族群藥動學分析，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 微脂體藥動學。在一項族群藥動學分析中，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

在一項族群藥動學分析中，總 irinotecan 與總 SN-38 的藥動學未因合併給予 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 的藥動學。

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 60 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 80 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 致癌性、致突變性與生殖傷害

目前尚未有任何試驗評估 irinotecan 微脂體可能的致癌性、遺傳毒性或生殖力損害。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 劑量與子宮角內膜基質息肉及內膜基質肉瘤兩者的合併發生率之間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 80 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 80 mg/m² 後的 irinotecan 臨床暴露量)及給予犬隻 0.4 mg/kg (0.0007 倍於給予 ONIVYDE 後的 irinotecan 臨床暴露量)後，可觀察到雄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 80 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。隨機分配至 ONIVYDE 單一藥物療法的患者，每 3 週一次接受 120 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 60 mg/m²，ONIVYDE 單一藥物治療時 ONIVYDE 80 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。

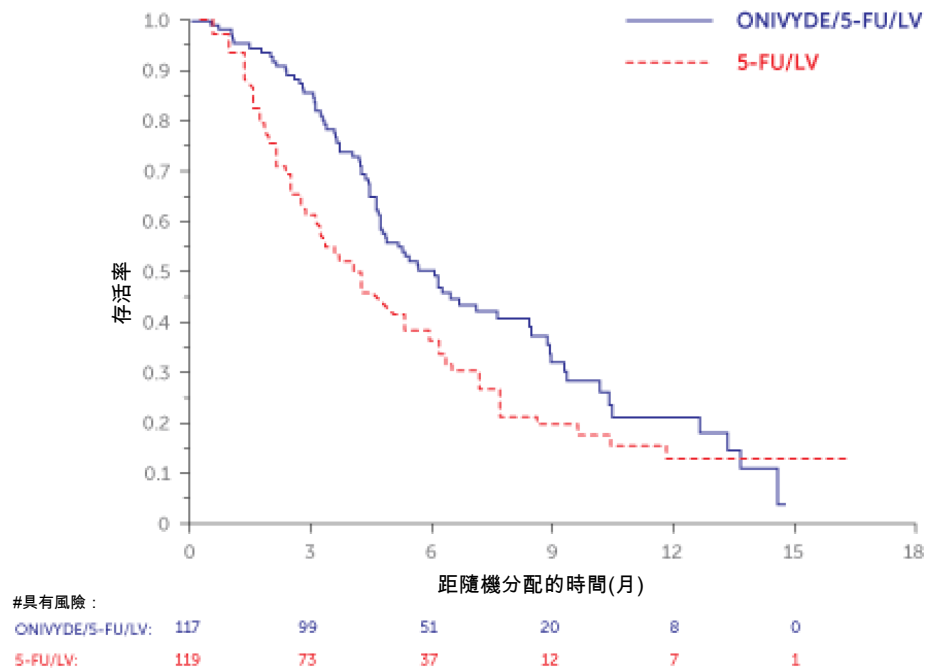
ONIVYDE 單一藥物治療組整體存活並未表現優於 5-FU/LV 組(風險比 = 1.00，p 值 = 0.97(雙尾對數等級檢定))。

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 50 mg irinotecan hydrochloride trihydrate，每瓶濃度為 5 mg/mL。

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。¹

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：應告知有具生育能力女性伴侶的男性患者，在 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 ONIVYDE 治療期間與最後一劑後一個月內不要哺乳[請參閱特殊族群使用(8.2)]。

依據版本：NDA 207793 Approval_PI_Signed

製造廠：

Merrimack Pharmaceuticals, Inc.
One Kendall Square, Suite B7201, Cambridge, MA 02139, 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
桃園市大園區和平村 1 鄰舊厝子 1-2 號

藥商：

智擎生技製藥股份有限公司
台北市民生東路 3 段 10 號 11 樓