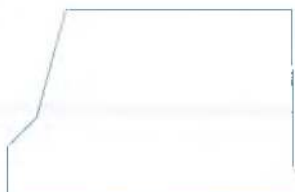
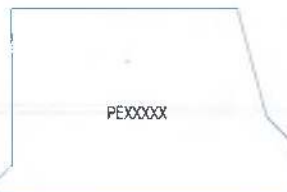


13/07

B81

13/07/98



glenmark
Rx Prescription medicine

Irihope
Irinotecan hydrochloride injection

40 mg/2 ml
20 mg/ml

SOLUTION FOR INJECTION for intravenous use only
Single use only

Content: 1 vial

Quali-quantitative composition
Each ml contains
Irinotecan hydrochloride trihydrate USP20.0 mg
Excipientsq.s.

Rx Thuốc bán theo đơn (IRIHOPE 40mg/2ml)
Dạng bào chế: Dung dịch tiêm. Dùng pha dung dịch truyền tĩnh mạch.
Thành phần: Mỗi ml chứa Irinotecan hydrochlorid trihydrat USP 20 mg.
SDK: VN-
Quy cách: Hộp 1 lọ 2ml.
Bảo quản: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng. Không để đông lạnh.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.
Số lô SX, NSX, HD xem "Batch", "Mfg.", "Exp. Date" trên bao bì.
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Sản xuất bởi: GLENMARK GENERICS S.A., Calle 9 N° 593 (B1629MAX) Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires, Ac-hen-ti-na.
DNNK:

glenmark
Rx Prescription medicine

Irihope
Irinotecan hydrochloride injection

40 mg/2 ml
20 mg/ml

SOLUTION FOR INJECTION for intravenous use only
Single use only

Content: 1 vial

Dosage: as recommended by the physician.
Posology: read accompanying package insert for detailed instructions for use and precautions.
Store below 30°C. Protect from light.
Do not freeze.
Caution - Cytotoxic Agent.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
This medicine must be used under medical prescription and supervision, and it must not be repeated without a new prescription.
Manufactured by: Glenmark Generics S.A. Calle 9 N° 593 (B1629MAX) Parque Industrial Pilar Provincia de Buenos Aires, Argentina
Manufactured for: Glenmark Pharmaceuticals Ltd. B/2, Mahalaxmi Chambers 22, Bhulabhai Deval Road Mumbai - 400020 India

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 19/ 9 / 2012

Batch:
Mfg.:
Exp. date:

varnish free area for codification

bar code area



SAME SIZE ARTWORK
LABEL SIZE: 55 mm x 22 mm

Rx Prescription medicine
Irihope
Irinotecan hydrochloride
injection **40 mg/2 ml**
20 mg/ml

glenmark
SOLUTION FOR INJECTION
for intravenous use only

Quali-quantitative composition: Each ml contains:
Irinotecan hydrochloride trihydrate USP 20.0 mg
Excipients q.s.
Store below 30°C. Protect from light.
Do not freeze.
Manufactured by: **Glenmark Generics S.A.**
Calle N° 593 (B1629MAX)
Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Manufactured for: **Glenmark Pharmaceuticals Ltd.**
B/2, Mahalaxmi Chambers 22, Bhulabhai Desai Road
Mumbai – 400026, India.

PEXXXXX


Reserva de barniz

Batch: _____
Exp. date: _____

bar code area



200% ENLARGED ARTWORK
LABEL SIZE: 55 mm x 22 mm

Rx Prescription medicine
Irihope
Irinotecan hydrochloride
injection **40 mg/2 ml**
20 mg/ml

glenmark
SOLUTION FOR INJECTION
for intravenous use only

Quali-quantitative composition: Each ml contains:
Irinotecan hydrochloride trihydrate USP 20.0 mg
Excipients q.s.
Store below 30°C. Protect from light.
Do not freeze.
Manufactured by: **Glenmark Generics S.A.**
Calle N° 593 (B1629MAX)
Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Manufactured for: **Glenmark Pharmaceuticals Ltd.**
B/2, Mahalaxmi Chambers 22, Bhulabhai Desai Road
Mumbai – 400026, India.

PEXXXXX

Reserva de barniz

Batch: _____
Exp. date: _____

bar code area



Rx Thuốc bán theo đơn

IRIHOPE

Irinotecan hydrochlorid trihydrat

Tất cả các thuốc có chứa irinotecan dưới dạng hoạt chất có khả năng gây ra những tác động đề cập dưới đây. Irinotecan chỉ nên được sử dụng bởi bác sĩ chuyên khoa ung bướu.

THÀNH PHẦN

Mỗi ml chứa

Irinotecan hydrochlorid trihydrat USP 20,0 mg

Tá dược: Sorbitol, Natri hydroxid, Hydrochloric acid, Lactic acid, Nước pha tiêm.

DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch tiêm. Dung pha dung dịch truyền tĩnh mạch.

MÔ TẢ

Thuốc tiêm **Irihope** chứa irinotecan hydrochlorid trihydrat là một tác nhân chống ung thư thuộc nhóm ức chế topoisomerase I. Irinotecan hydrochlorid là dẫn xuất bán tổng hợp của camptothecin, chiết xuất alkaloid từ thực vật như *Camptotheca acuminata* hoặc được tổng hợp hóa học.

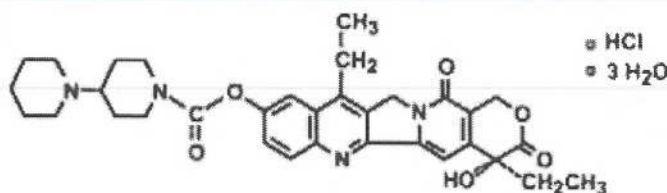
Tên hóa học

(S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo1*H*-pyrano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl-[1,4'bipiperidin]-1'-carboxylat, monohydrochlorid, trihydrat.

Công thức thực nghiệm của irinotecan là $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ và trọng lượng phân tử là 679,19. Hoạt chất này ít hòa tan trong nước và dung môi hữu cơ. Công thức cấu tạo như sau:

Công thức cấu tạo

Irinotecan hydrochlorid có công thức hóa học như sau:



Irinotecan Hydrochloride

Nhóm dược điều trị: Chất ức chế topoisomerase I kìm hãm tế bào

Mã ATC: L01XX19

ĐƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Cơ chế tác dụng

Irinotecan là một dẫn xuất của camptothecin. Camptothecin tương tác đặc hiệu với enzym topoisomerase I, tháo xoắn chuỗi ADN bằng cách bẻ gãy chuỗi đơn có thể hồi phục. Irinotecan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là SN-38 liên kết với phức hợp topoisomerase I-ADN và ngăn chặn sự kết tụ các mảnh vỡ của chuỗi đơn. Nghiên cứu hiện nay cho thấy khả năng gây độc tế bào của irinotecan là do phá hủy chuỗi kép ADN được sinh ra trong quá trình tổng hợp ADN khi enzym sao chép tương tác với tam phức gồm topoisomerase I, ADN, và irinotecan hoặc SN-38. Tế bào động vật có vú không có khả năng hàn gắn hiệu quả các mảnh vỡ của chuỗi kép này.

Được lực học

Irinotecan hoạt động như một tiền chất tan trong nước của chất chuyển hóa thân dầu SN-38. SN-38 hình thành từ irinotecan do sự bẻ gãy liên kết carbamat giữa nửa camptothecin và chuỗi bên dipiperidino dưới tác dụng của men carboxylesterase. Khả năng gây ức chế topoisomerase I tinh chế từ dòng tế bào khối u ở người hoặc động vật gặm nhấm của SN-38 cao hơn khoảng 1000 lần so với irinotecan. Thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro* cho thấy hiệu lực của SN-38 so với irinotecan dao động từ 2 đến 2000 lần. Tuy nhiên, diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) của SN-38 là 2% đến 8% so với irinotecan và 95% SN-38 gắn kết với protein huyết tương so với xấp xỉ 50% irinotecan gắn kết với protein huyết tương. Vai trò chính xác của SN-38 trong hoạt động của irinotecan hiện vẫn không rõ. Cả irinotecan và SN-38 đều tồn tại ở dạng lacton có hoạt tính và dạng anion axit hydroxy không hoạt tính. Trạng thái cân bằng giữa hai dạng phụ thuộc vào pH, khi môi trường pH axit hình thành dạng lacton, trong khi môi trường pH kiềm hình thành dạng anion axit hydroxy.

Dùng irinotecan có tác dụng kháng khối u ở chuột gặm nhấm mắc bệnh ung thư và tế bào ung thư ngoại lai của nhiều loại mô khác nhau ở người.

Được động học ở người

Hấp thu:

Sau khi truyền tĩnh mạch irinotecan ở người, nồng độ trong huyết tương của irinotecan giảm mạnh theo hàm mũ, với thời gian bán thải cuối trung bình khoảng từ 6 đến 12 giờ. Thời gian bán thải cuối trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38 là khoảng 10 đến 20 giờ. Thời gian bán thải của các dạng lacton (có hoạt tính) của irinotecan và SN-38 tương tự thời gian bán thải của tổng irinotecan và SN-38 do dạng lacton và axit hydroxy ở trạng thái cân bằng.

Trong phạm vi liều lượng khuyến cáo từ 50 đến 350 mg/m², AUC của irinotecan tăng tuyến tính với liều; AUC của SN-38 tăng tỉ lệ thấp hơn liều tương ứng. Nồng độ tối đa của chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38 thường được thấy trong vòng 1 giờ sau khi kết thúc 90 phút truyền irinotecan. Các thông số được động học cho irinotecan và SN-38 sau khi truyền irinotecan 90 phút ở mức liều 125 và 340 mg/m² được xác định trong hai nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân có khối u rắn được tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 1: Tóm tắt thông số dược động học trung bình (\pm Độ lệch chuẩn) của Irinotecan và SN-38 ở bệnh nhân có khối u rắn

Liều (mg/m ²)	Irinotecan					SN-38		
	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·giờ/mL)	t _{1/2} (giờ)	Vz (L/m ²)	CL (L/giờ/m ²)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·giờ/mL)	t _{1/2} (giờ)
125 (N=64)	1660 ± 797	10200 ± 3270	5,8 ^a ± 0,7	110 ± 48,5	13,3 ± 6,01	26,3 ± 11,9	229 ± 108	10,4 ^a ± 3,1
340 (N=6)	3392 ± 874	20604 ± 6027	11,7 ^b ± 1,0	234 ± 69,6	13,9 ± 4,0	56,0 ± 28,2	474 ± 245	21,0 ^b ± 4,3

C_{max} - Nồng độ tối đa trong huyết tương

AUC₀₋₂₄ - Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian từ thời điểm 0 đến 24 giờ sau khi kết thúc 90 phút truyền

t_{1/2} - Thời gian bán thải cuối

Vz - Thể tích phân bố của giai đoạn thải trừ cuối

CL - Tổng thanh thải toàn thân

^aMẫu huyết tương lấy trong vòng 24 giờ sau khi kết thúc 90 phút truyền

^bMẫu huyết tương lấy trong vòng 48 giờ sau khi kết thúc 90 phút truyền. Do thời gian lấy mẫu lâu hơn, những giá trị này phản ánh chính xác hơn về thời gian bán thải của irinotecan và SN-38.

Phân bố:

Irinotecan liên kết vừa phải với protein huyết tương (từ 30% đến 68%). SN-38 gắn kết mạnh với protein huyết tương người (khoảng 95%). Protein huyết tương mà irinotecan và SN-38 gắn kết chủ yếu là albumin.

Chuyển hóa:

Con đường chuyển hóa của irinotecan thành chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38 được xúc tác bởi enzym carboxylesterase và chủ yếu xảy ra ở gan. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy irinotecan, SN-38 và một chất chuyển hóa khác là axit cacboxylic aminopentan (APC) không ức chế isozym cytochrom P450. SN-38 sau đó được liên hợp chủ yếu bởi enzym UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) tạo thành chất chuyển hóa glucuronid. Hoạt tính của UGT1A1 giảm ở những cá thể có kiểu gen đa hình dẫn đến giảm hoạt tính enzym như UGT1A1*28 đa hình. Khoảng 10% dân số Bắc Mỹ là đồng hợp tử với alen UGT1A1*28 (còn được gọi là kiểu gen UGT1A1 7/7). Trong một nghiên cứu tiền cứu, trong đó irinotecan được dùng đơn trị liệu (liều 350 mg/m²) theo một lịch trình ba tuần một lần, bệnh nhân có kiểu gen UGT1A1 7/7 phơi nhiễm với SN-38 cao hơn so với bệnh nhân có alen UGT1A1 hoang dã (kiểu gen UGT1A1 6/6). SN-38 glucuronid có hoạt tính bằng 1/50 đến 1/100 so với SN-38 trong các thử nghiệm độc tế bào sử dụng hai dòng tế bào *in vitro*.

Thải trừ:

Thải trừ irinotecan chưa được nghiên cứu đầy đủ ở người. Sự thải trừ qua nước tiểu của irinotecan là 11% đến 20%; SN-38 là <1%; và SN-38 glucuronid là 3%. Sự tích lũy tại mật và sự bài tiết qua nước tiểu của irinotecan và các chất chuyển hóa của nó (SN-38 và SN-38 glucuronid) trong khoảng thời gian 48 giờ sau khi tiêm truyền irinotecan ở hai bệnh nhân dao động từ khoảng 25% (100 mg/m²) đến 50% (300 mg/m²).

Ảnh hưởng của độ tuổi:

Không khuyến cáo thay đổi liều khởi đầu đối với bệnh nhân cao tuổi dùng liệu trình irinotecan hàng tuần.

Ảnh hưởng của giới tính:

Dược động học của irinotecan dường như không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

Ảnh hưởng của chủng tộc :

Ảnh hưởng của chủng tộc đến dược động học của irinotecan chưa được đánh giá.

Ảnh hưởng của Suy gan:

Độ thanh thải của irinotecan bị giảm ở bệnh nhân suy gan trong khi phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38 tăng so với ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Mức độ ảnh hưởng tỷ lệ thuận với mức độ suy gan được đo bằng sự tăng tổng nồng độ bilirubin và transaminase. Tuy nhiên, khả năng dung nạp của irinotecan ở bệnh nhân có rối loạn chức năng gan (bilirubin lớn hơn 2 mg/dl) chưa được đánh giá đầy đủ, và hiện vẫn chưa có khuyến cáo về liều cho những bệnh nhân này.

Ảnh hưởng của Suy thận:

Sự ảnh hưởng của suy thận trên dược động học của irinotecan chưa được đánh giá. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân suy chức năng thận. Không khuyến cáo dùng Irinotecan cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG

Irihope được chỉ định như một thành phần của điều trị bước một kết hợp với 5-fluorouracil (5-FU) và leucovorin (LV) cho bệnh nhân ung thư đại tràng hoặc trực tràng di căn.

Irihope được chỉ định cho bệnh nhân ung thư đại tràng hay trực tràng di căn tái phát hoặc tiến triển sau khi điều trị fluorouracil ban đầu.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Ung thư đại trực tràng phác đồ kết hợp 1 và 2

Truyền tĩnh mạch irinotecan 90 phút rồi sau đó dùng LV và 5-FU. Các phác đồ khuyến cáo hiện tại được thể hiện trong Bảng 2.

Xem xét giảm liều khởi đầu 1 mức liều irinotecan cho các bệnh nhân có bất kì tình trạng sau: xạ trị vùng chậu/bụng, thể trạng mức 2, hoặc nồng độ bilirubin tăng. Không khuyến cáo dùng thuốc cho bệnh nhân với bilirubin >2 mg/dL vì hiện vẫn thiếu thông tin để khuyến cáo liều cho những bệnh nhân này.

Bảng 2: Phác đồ kết hợp nhiều thuốc và khuyến cáo chỉnh liều^a

Phác đồ 1 Chu kỳ 6 tuần với tiêm bolus 5- FU/LV (chu kỳ tiếp theo bắt đầu	Irinotecan LV 5-FU	125 mg/m ² truyền tĩnh mạch trong 90 phút, ngày 1,8,15,22		
		20 mg/m ² tiêm bolus tĩnh mạch, ngày 1,8,15,22		
		500 mg/m ² tiêm bolus tĩnh mạch, ngày 1,8,15,22		
Liều khởi đầu và mức điều chỉnh liều (mg/m²)				
		Liều khởi đầu	Mức liều -1	Mức liều -2

vào ngày 43)	Irinotecan	125	100	75
	LV	20	20	20
	5-FU	500	400	300
Phác đồ 2 Chu kỳ 6 tuần với tiêm truyền 5-FU/LV (chu kỳ tiếp theo bắt đầu vào ngày 43)	Irinotecan	180 mg/m ² truyền tĩnh mạch trong 90 phút, ngày 1,15,29		
	LV	200 mg/m ² truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, ngày 1,2,15,16,29,30		
	5-FU bolus	400 mg/m ² tiêm bolus tĩnh mạch, ngày 1,2,15,16,29,30		
	5-FU truyền ^b	600 mg/m ² truyền tĩnh mạch trong 22 giờ, ngày 1,2,15,16,29,30		
		Liều khởi đầu và mức điều chỉnh liều (mg/m²)		
		Liều khởi đầu	Mức liều -1	Mức liều -2
	Irinotecan	180	150	120
	LV	200	200	200
	5-FU bolus	400	320	240
	5-FU truyền ^b	600	480	360

^aGiảm liều sau Mức liều -2 khoảng ≈ 20% có thể được khuyến cáo cho các bệnh nhân vẫn bị độc tính. Nếu không phát triển độc tính không thể dung nạp thì có thể tiếp tục các chu kỳ bổ sung vô thời hạn chừng nào bệnh nhân vẫn đạt được hiệu quả lâm sàng khi dùng thuốc.

^bTruyền sau tiêm bolus

Không khuyến cáo dùng thuốc cho bệnh nhân có bilirubin >2 mg/dL vì không có đủ thông tin để khuyến cáo liều dùng cho những bệnh nhân này.

Điều chỉnh liều

Căn cứ vào mức liều khuyến cáo được mô tả trong Bảng 2, phác đồ kết hợp của irinotecan và chính liều, các liều tiếp theo phải được điều chỉnh như đề xuất trong Bảng 3, Điều chỉnh liều khuyến cáo cho phác đồ kết hợp. Tất cả các thay đổi liều dùng nên được dựa trên độc tính xấu nhất trước đó.

Bảng 3: Điều chỉnh liều khuyến cáo cho Irinotecan/5-Fluorouracil (5 FU)/Leucovorin (LV) trong liệu trình kết hợp

Bệnh nhân nên có chức năng ruột trở lại như trước khi điều trị mà không dùng thuốc chống tiêu chảy trong ít nhất 24 giờ trước khi dùng đợt hóa trị tiếp theo. Không nên bắt đầu chu kỳ điều trị mới cho đến khi số lượng bạch cầu hạt đã hồi phục $\geq 1500/\text{mm}^3$ và số lượng tiểu cầu đã hồi phục $\geq 100.000/\text{mm}^3$, và tiêu chảy liên quan đến điều trị đã khỏi hẳn. Nên hoãn điều trị 1 đến 2 tuần để phục hồi từ độc tính do điều trị thuốc. Nếu bệnh nhân chưa hồi phục sau 2 tuần, cần xem xét ngừng điều trị.		
Mức độ độc tính NCI CTC^a (Giá trị)	Trong chu kỳ điều trị	Khi bắt đầu chu kỳ điều trị tiếp theo^b
Không có độc tính	Duy trì mức liều	Duy trì mức liều
Giảm bạch cầu trung tính	Duy trì mức liều	Duy trì mức liều
1 (1500 đến 1999/ mm^3)	↓ 1 mức liều	Duy trì mức liều
2 (1000 đến 1499/ mm^3)	Bỏ qua liều cho đến khi hồi phục đến \leq cấp độ 2, sau đó ↓ 1 mức liều	↓ 1 mức liều
3 (500 đến 999/ mm^3)	Bỏ qua liều cho đến khi hồi phục đến \leq cấp độ 2, sau đó ↓ 1 mức liều	↓ 2 mức liều
4 (<500/ mm^3)	Bỏ qua liều cho đến khi hồi phục đến \leq cấp độ 2, sau đó ↓ 2 mức liều	↓ 2 mức liều
Sốt giảm bạch cầu trung tính	Bỏ qua liều cho đến khi hồi phục, sau đó ↓ 2 mức liều	
Các độc tính huyết học khác	Điều chỉnh liều đối với giảm bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu trong một chu kỳ điều trị và vào lúc bắt đầu các chu kỳ điều trị tiếp theo cũng dựa trên các tiêu chuẩn độc tính NCI và cũng giống như đề nghị cho giảm bạch cầu trung tính ở trên.	
Tiêu chảy		
1 (2-3 lần đi ngoài/ngày >	Tri hoãn liều cho đến khi phục hồi như ban	Duy trì mức liều

trước điều trị ^c) 2 (4-6 lần đi ngoài/ngày > trước điều trị) 3 (7-9 lần đi ngoài/ngày > trước điều trị) 4 (≥ 10 lần đi ngoài/ngày > trước điều trị)	đầu, sau đó dùng cùng liều như trước Bỏ qua liều cho đến khi phục hồi như ban đầu, sau đó ↓ 1 mức liều Bỏ qua liều cho đến khi phục hồi như ban đầu, sau đó ↓ 1 mức liều Bỏ qua liều cho đến khi phục hồi như ban đầu, sau đó ↓ 2 liều	Duy trì mức liều ↓ 1 mức liều ↓ 2 mức liều
Các độc tính khác không phải huyết học^d		
1	Duy trì mức liều	Duy trì mức liều
2	Bỏ qua liều cho đến khi phục hồi đến \leq cấp độ 1, sau đó ↓ 1 mức liều	Duy trì mức liều
3	Bỏ qua liều cho đến khi phục hồi đến \leq cấp độ 2, sau đó ↓ 1 mức liều	↓ 1 mức liều
4	Bỏ qua liều cho đến khi phục hồi đến \leq cấp độ 2, sau đó ↓ 2 mức liều	↓ 2 mức liều
	<i>Đối với viêm niêm mạc/viêm miệng chỉ giảm liều 5-FU, không giảm liều irinotecan</i>	<i>Đối với viêm niêm mạc/viêm miệng chỉ giảm liều 5-FU, không giảm liều irinotecan</i>

^aTiêu chí độc tính chung của Viện Ung thư Quốc gia (phiên bản 1.0)

^b So với liều khởi đầu được sử dụng trong chu kỳ trước

^c Trước điều trị

^d Không bao gồm rụng tóc, chán ăn, suy nhược

Đơn trị Đại trực tràng Phác đồ 1 và 2

Dùng irinotecan dưới dạng truyền tĩnh mạch trong 90 phút. Các phác đồ được khuyến cáo hiện nay được thể hiện trong Bảng 4.

Có thể xem xét giảm liều khởi đầu 1 mức liều irinotecan cho các bệnh nhân với bất kỳ tình trạng sau: xạ trị vùng bụng/chậu trước, thể trạng mức độ 2, hoặc nồng độ bilirubin tăng. Không khuyến cáo dùng thuốc cho bệnh nhân với bilirubin >2 mg/dL do thiếu thông tin để khuyến cáo liều dùng ở những bệnh nhân này.

Bảng 4: Phác đồ đơn trị liệu của Irinotecan và điều chỉnh liều

Phác đồ 1 (hàng tuần)^a	125 mg/m ² truyền tĩnh mạch trong 90 phút, ngày 1,8,15,22 sau đó nghỉ 2 tuần		
	Liều khởi đầu và Mức liều điều chỉnh^c (mg/m²)		
	Liều khởi đầu	Mức liều-1	Mức liều-2
	125	100	75
Phác đồ 2 (mỗi 3 tuần)^b	350 mg/m ² truyền tĩnh mạch trong 90 phút, một lần mỗi 3 tuần ^c		
	Liều khởi đầu và Mức liều điều chỉnh^c (mg/m²)		
	Liều khởi đầu	Mức liều -1	Mức liều -2
	350	300	250

^aCác liều tiếp theo có thể được điều chỉnh cao đến mức 150 mg/m² hoặc thấp đến mức 50 mg/m² theo mức giảm 25 đến 50 mg/m² tùy thuộc vào khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

^bCác liều tiếp theo có thể được điều chỉnh thấp đến mức 200 mg/m² theo mức giảm 50 mg/m² tùy thuộc vào khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

^cNếu không phát triển độc tính không thể dung nạp thì có thể tiếp tục các chu kỳ bổ sung vô thời hạn chừng nào bệnh nhân vẫn đạt được hiệu quả lâm sàng khi dùng thuốc.

Điều chỉnh liều

Căn cứ vào mức liều khuyến cáo được mô tả trong Bảng 4, phác đồ đơn trị liệu của irinotecan và điều chỉnh liều, các liều tiếp theo phải được điều chỉnh như đề xuất trong Bảng 5, Khuyến cáo điều chỉnh liều cho lịch trình đơn trị liệu. Tất cả các thay đổi liều dùng nên dựa trên độc tính xấu nhất trước đó.

Bảng 5: Khuyến cáo điều chỉnh liều cho Lịch trình đơn trị liệu^a

Không nên bắt đầu chu kỳ điều trị mới cho đến khi số lượng bạch cầu hạt đã hồi phục $\geq 1500/mm^3$ và số lượng tiểu cầu đã hồi phục $\geq 100.000/mm^3$, và tiêu chảy liên quan đến điều trị đã khởi hoàn toàn. Điều trị nên được trì hoãn 1 đến 2 tuần để phục hồi từ độc tính liên quan đến điều trị. Nếu bệnh nhân chưa hồi phục sau khi trì hoãn 2 tuần, cần xem xét ngừng irinotecan.				
Cấp NCI độc tính xấu nhất	Trong suốt chu kỳ điều trị		Lúc bắt đầu chu kỳ điều trị tiếp theo (sau khi hồi phục đầy đủ), so với liều khởi đầu trong chu kỳ điều trị trước đó ^a	
	Hàng tuần		Hàng tuần	Một lần mỗi 3 tuần
Không có độc tính	Duy trì mức liều		$\uparrow 25\text{ mg/m}^2$ lên tới liều tối đa 150 mg/m^2	Duy trì mức liều
Giảm bạch cầu trung tính 1 (1500 đến $1999/mm^3$) 2 (1000 đến $1499/mm^3$) 3 (500 đến $999/mm^3$) 4 ($<500/mm^3$)	Duy trì mức liều $\downarrow 25\text{ mg/m}^2$ Bỏ qua liều cho đến khi hồi phục đến \leq cấp độ 2, sau đó $\downarrow 25\text{ mg/m}^2$ Bỏ qua liều cho đến khi hồi phục đến \leq cấp độ 2, sau đó $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$		Duy trì mức liều Duy trì mức liều $\downarrow 25\text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$	Duy trì mức liều Duy trì mức liều $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$
Sốt giảm bạch cầu trung tính	Bỏ qua liều cho đến khi hồi phục, sau đó $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$ khi đã hồi phục		$\downarrow 50\text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50\text{ mg/m}^2$
Các độc tính huyết học khác	Điều chỉnh liều đối với giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu trong chu kỳ điều trị và vào lúc bắt đầu chu kỳ điều trị tiếp theo cũng được dựa trên các tiêu chí độc tính NCI và cũng giống như đề nghị cho giảm bạch cầu trung tính ở trên.			
Tiêu chảy 1 (2-3 lần đi ngoài/ngày > trước điều trị) 2 (4-6 lần đi ngoài/ngày > trước điều trị) 3 (7-9 lần đi ngoài/ngày > trước điều trị) 4 (≥ 10 lần đi ngoài/ngày > trước điều trị)	Duy trì mức liều $\downarrow 25\text{ mg/m}^2$ Bỏ qua liều cho đến khi hồi phục đến \leq cấp độ 2, sau đó $\downarrow 25\text{ mg/m}^2$ Bỏ qua liều cho đến khi hồi phục đến \leq cấp độ 2 sau đó $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$		Duy trì mức liều Duy trì mức liều $\downarrow 25\text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$	Duy trì mức liều Duy trì mức liều $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$
Các độc tính khác không phải huyết học 1 2 3 4	Duy trì mức liều $\downarrow 25\text{ mg/m}^2$ Bỏ qua liều cho đến khi hồi phục đến \leq cấp độ 2, sau đó $\downarrow 25\text{ mg/m}^2$ Bỏ qua liều cho đến khi hồi phục đến \leq cấp độ 2, sau đó $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$		Duy trì mức liều $\downarrow 25\text{ mg/m}^2$ $\downarrow 25\text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$	Duy trì mức liều $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50\text{ mg/m}^2$

^aTất cả thay đổi liều dùng nên được dựa trên độc tính xấu nhất trước đó

^bTiêu chí độc tính chung của Viện Ung thư Quốc gia (phiên bản 1.0)

^c Trước điều trị

^d Không bao gồm rụng tóc, chán ăn, suy nhược

Liều dùng ở bệnh nhân có hoạt tính UGT1A1 giảm

Khi dùng kết hợp với các thuốc khác, hoặc dưới dạng đơn trị liệu, nên xem xét giảm liều khởi đầu của irinotecan ít nhất một bậc cho các bệnh nhân được biết là đồng hợp tử với alen UGT1A1*28. Tuy nhiên, việc giảm liều chính xác ở các bệnh nhân này là không rõ, và việc điều chỉnh liều sau đó nên được xem xét dựa trên sự dung nạp của từng bệnh nhân với điều trị.

Thuốc dùng trước (premedication)

Khuyến cáo bệnh nhân dùng thuốc chống nôn trước. Trong các nghiên cứu lâm sàng của lịch trình liều hàng tuần, đa số bệnh nhân dùng 10 mg dexamethason kết hợp với một loại chất chống nôn khác, như chất chẹn 5-HT₃ (ví dụ, ondansetron hoặc granisetron). Nên dùng thuốc chống nôn vào ngày điều trị, bắt đầu ít nhất 30 phút trước khi dùng irinotecan. Bác sĩ cũng nên xem xét cung cấp cho bệnh nhân phác đồ chống nôn (ví dụ, prochlorperazin) để sử dụng sau này khi cần thiết. Nên dùng phác đồ chống nôn tương tự với irinotecan trong liệu pháp phối hợp.

Dùng atropin dự phòng hoặc điều trị cần được xem xét ở những bệnh nhân có các triệu chứng cholinergic.

Pha dung dịch truyền

Kiểm tra lọ thuốc về tiêu phân và sự biến màu và kiểm tra lại khi thuốc được rút từ lọ vào bơm tiêm.

Thuốc tiêm Irinotecan 20 mg/mL chỉ dùng 1 lần và phần không dùng cần được loại bỏ.

Trước khi truyền phải pha loãng thuốc tiêm Irinotecan. Irinotecan nên được pha loãng trong Dextrose tiêm 5% (ưa dùng) hoặc Natri clorid tiêm 0,9%, đến nồng độ cuối cùng khoảng 0,12 mg/mL đến 2,8 mg/mL. Không được thêm các thuốc khác vào dung dịch truyền.

Dung dịch ổn định về vật lý và hóa học trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ phòng và dưới ánh sáng huỳnh quang. Dung dịch pha loãng trong Dextrose tiêm 5% và bảo quản trong tủ lạnh (nhiệt độ khoảng 2°C đến 8°C) và tránh ánh sáng ổn định về vật lý và hóa học trong 48 giờ. Không khuyến cáo bảo quản lạnh hỗn hợp pha với Natri clorid tiêm 0,9% vì có thấy lác đác và ít tiêu phân nhìn thấy được. Làm đông lạnh thuốc tiêm Irinotecan và hỗn hợp thuốc tiêm Irinotecan có thể gây kết tủa thuốc và nên tránh.

Nên sử dụng dung dịch tiêm Irinotecan ngay sau khi pha vì thuốc không chứa chất kháng khuẩn. Do có khả năng nhiễm khuẩn khi pha loãng, nên dùng hỗn hợp đã pha với Dextrose tiêm 5% trong vòng 24 giờ nếu để trong tủ lạnh (nhiệt độ 2°C đến 8°C). Trong trường hợp hỗn hợp pha với Dextrose tiêm 5% hoặc Natri clorid tiêm, nên sử dụng dung dịch trong vòng 4 giờ nếu để ở nhiệt độ phòng. Nếu pha và pha loãng được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn nghiêm ngặt (ví dụ, dưới LAF), nên sử dụng dung dịch tiêm Irinotecan (kết thúc truyền) trong vòng 12 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C).

Xử lý an toàn

Cần cẩn trọng trong việc xử lý và pha các dung dịch truyền từ thuốc tiêm Irinotecan. Khuyến cáo nên dùng găng tay. Nếu dung dịch Irinotecan tiếp xúc với da, rửa da ngay lập tức và kỹ bằng xà phòng và nước. Nếu Irinotecan tiếp xúc với niêm mạc, rửa kỹ bằng nước. Đã có sẵn một vài hướng dẫn được xuất bản để xử lý và loại bỏ các chất chống ung thư.

Thoát mạch

Cần thận trọng để tránh thoát mạch, và nên theo dõi dấu hiệu viêm tại vị trí truyền. Nếu thoát mạch xảy ra, khuyến cáo dội sạch chỗ truyền bằng nước vô khuẩn và chườm đá.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Thuốc tiêm Irinotecan chống chỉ định ở các bệnh nhân sau:

- Đã biết quá mẫn với thuốc hoặc các tá dược của thuốc

- Bệnh viêm ruột mạn tính và/hoặc tắc ruột
- Cho con bú
- Bilirubin > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường
- Suy tủy xương nặng
- Phân tình trạng sức khỏe trên độ 2 theo WHO*
- Sử dụng đồng thời với cô St. John

*Chú thích: Phân loại thể trạng theo WHO:

Mức độ	Tình trạng hoạt động
0	Hoạt động bình thường (như trước khi mắc bệnh), không hạn chế
1	Hạn chế trong các hoạt động thể lực cần gắng sức, nhưng đi lại được và có thể làm được việc nhẹ hoặc ít vận động, ví dụ như, việc nhà nhẹ nhàng, công việc văn phòng.
2	Đi lại được và có thể tự chăm sóc bản thân hoàn toàn, nhưng không thể làm việc được. Có thể đứng lên >50% thời gian thức tỉnh.
3	Chỉ có thể tự chăm sóc bản thân một phần, phải nằm hoặc ngồi nghỉ tại giường/ghế >50% thời gian thức tỉnh.
4	Hạn chế hoàn toàn. Không thể tự chăm sóc bản thân. Phải nằm hoặc ngồi nghỉ tại giường hoặc ghế trong toàn bộ thời gian thức.
5	Tử vong

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Việc sử dụng IRINOTECAN nên được giới hạn cho các đơn vị chuyên ngành trong việc sử dụng hóa trị gây độc tế bào và chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên môn về hóa trị chống ung thư.

Tiêu chảy và phản ứng cholinergic

Tiêu chảy sớm (xảy ra trong hoặc ngay sau khi truyền irinotecan) thường là thoáng qua và hiếm khi nghiêm trọng. Nó có thể đi kèm với các triệu chứng cholinergic của viêm mũi, tăng tiết nước bọt, co đồng tử, chảy nước mắt, toát mồ hôi, đỏ bừng và tăng nhu động ruột có thể gây đau quặn bụng. Nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra. Có thể phòng ngừa hoặc điều trị tiêu chảy sớm và các triệu chứng cholinergic khác. Xem xét dự phòng hoặc điều trị với 0,25mg đến 1mg atropin tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da (trừ khi có chống chỉ định lâm sàng). Những triệu chứng này có thể xảy ra thường xuyên hơn với liều irinotecan cao hơn.

Tiêu chảy muộn (thường xảy ra hơn 24 giờ sau khi dùng irinotecan) có thể đe dọa tính mạng vì nó có thể kéo dài và có thể dẫn đến mất nước, mất cân bằng điện giải, hoặc nhiễm trùng huyết. Tiêu chảy muộn cấp độ 3-4 xảy ra ở 23-31% bệnh nhân dùng liều hàng tuần. Trong các nghiên cứu lâm sàng, trung vị thời gian đến khi khởi phát tiêu chảy muộn là 5 ngày với liều mỗi 3 tuần và 11 ngày với liều hàng tuần. Tiêu chảy muộn có thể có biến chứng viêm đại tràng, loét, xuất huyết, tắc ruột, tắc nghẽn, và nhiễm trùng. Đã có báo cáo về các trường hợp phình đại tràng và thủng ruột. Bệnh nhân nên có sẵn loperamid để bắt đầu điều trị tiêu chảy muộn. Bắt đầu loperamid ở kì đầu tiên phân không thành khuôn hoặc lỏng hoặc khởi

phát sớm nhất của tăng nhu động ruột. Chế độ liều cho loperamid là 4mg khi khởi phát lần đầu của tiêu chảy muộn và sau đó 2 mg mỗi 2 giờ cho đến khi bệnh nhân hết tiêu chảy trong ít nhất 12 giờ. Không khuyến cáo sử dụng loperamid trong hơn 48 giờ liên tục ở các liều này do nguy cơ liệt ruột. Trong đêm, bệnh nhân có thể uống 4mg loperamid mỗi 4 giờ. Theo dõi và bù dịch và chất điện giải. Sử dụng kháng sinh hỗ trợ trong trường hợp tắc ruột, sốt, hoặc giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng. Nên trì hoãn điều trị hóa trị hàng tuần tiếp theo ở bệnh nhân cho đến khi chức năng ruột trở về như trước khi điều trị trong ít nhất 24 giờ mà không cần dùng thuốc chống tiêu chảy. Bệnh nhân không được điều trị với irinotecan cho đến khi giải quyết được tắc ruột. Nếu tiêu chảy muộn cấp độ 2, 3, hoặc 4 tái phát, nên giảm các liều tiếp theo của irinotecan. Tránh thuốc lợi tiểu hoặc thuốc nhuận tràng ở những bệnh nhân bị tiêu chảy. Bệnh nhân cần được cảnh báo về khả năng choáng váng hoặc rối loạn thị giác có thể xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi dùng irinotecan.

Suy tủy

Tử vong do nhiễm trùng huyết sau giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với irinotecan. Trong các nghiên cứu lâm sàng đánh giá lịch trình liều hàng tuần, sốt giảm bạch cầu trung tính (giảm bạch cầu trung tính NCI cấp độ 4 và sốt cấp độ 2 hoặc hơn xảy ra đồng thời) xảy ra ở 3% bệnh nhân; 6% bệnh nhân dùng G-CSF để điều trị giảm bạch cầu trung tính. Sử dụng kháng sinh hỗ trợ để kịp thời kiểm soát giảm bạch cầu trung tính có sốt. Tạm dừng irinotecan nếu sốt giảm bạch cầu trung tính xảy ra hoặc nếu số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối giảm $<1000/\text{mm}^3$. Sau khi số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối phục hồi đến mức $\geq 1000/\text{mm}^3$, nên giảm liều tiếp theo của irinotecan.

Khi đánh giá trong các thử nghiệm dùng liều hàng tuần, tần suất giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3 và 4 cao hơn ở những bệnh nhân được chiếu xạ vùng chậu/bụng trước đó so với những bệnh nhân không được chiếu xạ (48% [13/27] so với 24% [67/277]; $p = 0,04$). Bệnh nhân được chiếu xạ vùng chậu/bụng trước đó có nguy cơ gia tăng suy tủy nghiêm trọng sau khi dùng irinotecan. Dựa trên dữ liệu thừa thốt sẵn có, không khuyến cáo dùng đồng thời irinotecan với chiếu xạ.

Bệnh nhân có tổng nồng độ bilirubin ban đầu trong huyết thanh $\geq 1,0$ mg/dL cũng có khả năng bị giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4 lớn hơn so với những người có nồng độ bilirubin dưới 1,0 mg/dL (50% [19/38] so với 18% [47/266]; $p < 0,001$). Bệnh nhân thiếu hụt glucuronid hóa bilirubin, chẳng hạn như những người có hội chứng Gilbert, có thể có nguy cơ suy tủy lớn hơn khi được điều trị với irinotecan.

Bệnh nhân giảm hoạt tính UGT1A1

Các cá thể đồng hợp tử với alen UGT1A1*28 (kiểu gen UGT1A1 7/7) tăng nguy cơ bị giảm bạch cầu trung tính sau khi bắt đầu điều trị bằng irinotecan.

Trong một nghiên cứu trên 66 bệnh nhân dùng irinotecan đơn trị liệu ($350 \text{ mg}/\text{m}^2$ một lần mỗi 3 tuần), tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 ở những bệnh nhân đồng hợp tử với alen UGT1A1*28 là 50%, và ở những bệnh nhân dị hợp tử với alen này (kiểu gen UGT1A1 6/7) là 12,5%. Không quan sát thấy giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 ở những bệnh nhân đồng hợp tử với alen thể hoang dại (kiểu gen UGT1A1 6/6).

Trong một nghiên cứu tiền cứu ($n = 250$) để điều tra vai trò của UGT1A1*28 đa hình trong sự phát triển độc tính ở những bệnh nhân được điều trị với irinotecan ($180 \text{ mg}/\text{m}^2$) kết hợp với truyền 5-FU/LV, tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 ở những bệnh nhân đồng hợp tử với alen UGT1A1*28 là 4,5%, và ở những bệnh nhân dị hợp tử với alen này là 5,3%. Đã quan sát thấy giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 ở 1,8% bệnh nhân đồng hợp tử với alen thể hoang dại.

Trong một nghiên cứu khác, trong đó 109 bệnh nhân được điều trị với irinotecan ($100\text{-}125 \text{ mg}/\text{m}^2$) kết hợp với tiêm bolus 5-FU/LV, tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 ở những bệnh nhân đồng hợp tử với alen UGT1A1*28 là 18,2%, và ở những bệnh nhân dị hợp tử với alen này là 11,1%. Đã quan sát thấy giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 ở 6,8% bệnh nhân đồng hợp tử với alen thể hoang dại.

Khi dùng kết hợp với các tác nhân khác hoặc dùng đơn độc, cần xem xét giảm liều khởi đầu irinotecan ít nhất một bậc cho các bệnh nhân được biết là đồng hợp tử với alen UGT1A1*28. Tuy nhiên, chưa biết việc giảm liều chính xác trong nhóm bệnh nhân này và nên xem xét điều chỉnh liều tiếp theo dựa trên khả năng dung nạp của từng bệnh nhân đối với điều trị.

Xét nghiệm UGT1A1

Đã có xét nghiệm trong phòng thí nghiệm để xác định tình trạng UGT1A1 của bệnh nhân. Xét nghiệm có thể phát hiện các kiểu gen UGT1A1 6/6, 6/7 và 7/7.

Quá mẫn

Đã quan sát thấy phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng quá mẫn nặng hay phản ứng phản vệ. Ngừng irinotecan nếu xảy ra phản ứng phản vệ.

Suy thận

Suy thận và suy thận cấp đã được xác định, thường là ở những bệnh nhân giảm thể tích máu do nôn và/hoặc tiêu chảy nặng.

Độc tính ở phổi

Các biến cố giống bệnh phổi kẽ (IPD), bao gồm cả trường hợp tử vong, đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng irinotecan (kết hợp và đơn trị liệu). Yếu tố nguy cơ bao gồm bệnh phổi từ trước, sử dụng thuốc gây độc phổi, xạ trị, và yếu tố kích thích dòng. Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cần được theo dõi chặt chẽ các triệu chứng hô hấp trước và trong khi điều trị irinotecan. Trong các nghiên cứu của Nhật Bản, đã quan sát thấy u nhô dạng lưới trên X-quang ngực ở tỷ lệ nhỏ bệnh nhân. Khó thở, ho và sốt dù mới hay đang tiến triển cũng đều gợi ý cần tạm dừng hóa trị, trong khi chờ đánh giá chẩn đoán. Nếu chẩn đoán bệnh phổi kẽ, nên ngừng dùng irinotecan và hóa trị khác, và thay thế điều trị thích hợp nếu cần.

Độc tính của Phác đồ 5 ngày

Ngoài một nghiên cứu lâm sàng được thiết kế tốt, không nên sử dụng thuốc tiêm irinotecan kết hợp với phác đồ 5-FU/LV dùng trong 4-5 ngày liên tiếp mỗi 4 tuần do có các báo cáo về tăng độc tính, bao gồm cả trường hợp tử vong do nhiễm độc.

Tăng độc tính ở bệnh nhân Thể trạng mức độ 2

Ở những bệnh nhân dùng irinotecan/5-FU/LV hoặc 5-FU/LV trong các thử nghiệm lâm sàng, đã quan sát thấy tỷ lệ nhập viện, sốt giảm bạch cầu trung tính, huyết khối, ngừng điều trị chu kỳ đầu tiên và tử vong sớm ở những bệnh nhân có thể trạng ban đầu mức độ 2 cao hơn so với ở những bệnh nhân có thể trạng ban đầu mức độ 0 hoặc 1.

Mang thai

Irinotecan gây hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai. Irinotecan gây độc phổi ở chuột cống và thỏ ở liều thấp hơn đáng kể so với liều dùng cho người tính theo mg/m^2 . Ở chuột cống, tại mức phơi nhiễm khoảng 0,2 lần mức phơi nhiễm đạt được ở người với liều $125 \text{ mg}/\text{m}^2$, irinotecan gây độc phổi và dẫn tới giảm khả năng học tập và trọng lượng thai chuột cái ở các con còn sống sót; thuốc gây quái thai ở mức phơi nhiễm thấp hơn (khoảng 0,025 lần AUC ở người với liều $125 \text{ mg}/\text{m}^2$). Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt của irinotecan ở phụ nữ mang thai. Nếu thuốc này được sử dụng trong khi mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc này, nên thông báo cho bệnh nhân về những nguy hiểm tiềm tàng cho thai nhi. Phụ nữ có tiềm năng mang thai phải được khuyến nên tránh có thai trong khi đang được điều trị với irinotecan.

Bệnh nhân Suy gan

Việc sử dụng irinotecan ở những bệnh nhân suy gan đáng kể chưa được thiết lập. Trong các thử nghiệm lâm sàng của cả hai lịch trình liều, irinotecan không được dùng cho bệnh nhân có bilirubin huyết thanh

>2,0 mg/dL, hoặc transaminase > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường nếu không có di căn gan, hoặc transaminase > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường với di căn gan. Trong các thử nghiệm lâm sàng với lịch trình liều hàng tuần, bệnh nhân với tổng mức bilirubin huyết thanh hơi cao lúc ban đầu (1,0-2,0 mg/dL) có khả năng cao hơn đáng kể bị giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3 hoặc 4 trong chu kỳ đầu tiên so với bệnh nhân có mức bilirubin dưới 1,0 mg/dL (50% [19/38] so với 18% [47/226]; p <0,001).

Buồn nôn và nôn:

Khuyến cáo điều trị dự phòng bằng thuốc chống nôn trước mỗi lần điều trị với irinotecan. Buồn nôn và nôn đã được báo cáo thường xuyên. Bệnh nhân bị nôn kèm tiêu chảy muộn cần được nhập viện càng sớm càng tốt để điều trị.

Thoát mạch:

Trong khi irinotecan không phải là chất được biết gây giộp da, cần cẩn thận để tránh thoát mạch và theo dõi dấu hiệu viêm ở vị trí truyền. Nếu thoát mạch xảy ra, phải rửa sạch chỗ truyền và chườm đá.

Người cao tuổi:

Do tần suất giảm chức năng sinh học ở bệnh nhân cao tuổi lớn hơn, đặc biệt là chức năng gan, nên thận trọng khi lựa chọn liều irinotecan trong nhóm dân số này.

Rối loạn tim mạch:

Thiếu máu cục bộ cơ tim đã được quan sát sau khi điều trị irinotecan chủ yếu ở những bệnh nhân bị bệnh tim cơ bản, có các yếu tố nguy cơ đã biết khác của bệnh tim, hoặc hóa trị liệu độc tế bào trước đó. Do đó, những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đã biết cần được theo dõi chặt chẽ, và cần hành động để cố gắng giảm thiểu tất cả các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được (ví dụ như hút thuốc lá, tăng huyết áp, và tăng lipid máu).

Tác dụng ức chế miễn dịch/ tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng:

Sử dụng vắc-xin sống hay vắc-xin sống giảm độc lực ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch do các tác nhân hóa trị bao gồm irinotecan, có thể dẫn đến nhiễm trùng nặng hoặc tử vong. Nên tránh tiêm chủng với vắc-xin sống ở bệnh nhân dùng irinotecan. Có thể dùng vắc-xin chết hay bất hoạt; tuy nhiên, đáp ứng với các vắc-xin này có thể bị giảm.

Các đối tượng khác:

Do thuốc có chứa sorbitol, thuốc không thích hợp ở bệnh nhân không dung nạp fructose di truyền. Đã quan sát thấy nhưng không thường xuyên các ca suy thận, hạ huyết áp hay suy tuần hoàn ở những bệnh nhân bị mất nước liên quan đến tiêu chảy và/hoặc nôn, hoặc nhiễm trùng huyết.

Biện pháp tránh thai phải được thực hiện trong và ít nhất ba tháng sau khi ngừng điều trị.

Dùng đồng thời irinotecan với một chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ như ketoconazol) hoặc chất cảm ứng CYP3A4 (ví dụ rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, cỏ St. John) có thể làm thay đổi chuyển hóa của irinotecan và nên tránh.

KHẢ NĂNG GÂY UNG THƯ, ĐỘT BIẾN VÀ SUY GIẢM KHẢ NĂNG SINH SẢN

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư dài hạn với irinotecan đã không được tiến hành. Tuy nhiên, chuột cống đã được dùng liều tĩnh mạch 2 mg/kg hoặc 25 mg/kg irinotecan một lần mỗi tuần trong 13 tuần (trong các nghiên cứu riêng biệt, liều 25 mg/kg tạo ra C_{max} và AUC của irinotecan khoảng 7,0 lần và 1,3 lần các giá trị tương ứng ở những bệnh nhân dùng 125 mg/m² mỗi tuần) và sau đó để phục hồi trong 91 tuần. Dưới những điều kiện này, tỷ lệ kết hợp polyp mô đệm nội mạc tử cung và sacôm mô đệm nội mạc tử cung có xu hướng tuyến tính với liều. Irinotecan gây đứt gãy nhiễm sắc thể cả *in vitro* (lạc nhiễm sắc thể ở tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc) và *in vivo* (thử nghiệm vi nhân ở chuột nhắt). Cả irinotecan và chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38 đều gây đột biến trong thử nghiệm Amcs trên *in vitro*.

Không có tác dụng phụ đáng kể đối với khả năng sinh sản và khả năng sinh sản nói chung đã được quan sát thấy sau khi dùng irinotecan đường tĩnh mạch với liều lên đến 6 mg/kg/ngày cho chuột cống và thỏ; tuy nhiên, đã quan sát thấy teo cơ quan sinh sản đực sau nhiều liều irinotecan hàng ngày ở cả loài gặm nhấm với liều 20 mg/kg và ở chó với liều 0,4 mg/kg. Trong các nghiên cứu riêng biệt ở loài gặm nhấm, liều này đã tạo ra C_{max} và AUC irinotecan tương ứng khoảng 5 và 1 lần các giá trị tương ứng ở những bệnh nhân dùng 125 mg/m² hàng tuần. Ở chó, liều này tạo ra C_{max} và AUC irinotecan tương ứng khoảng 1/2 và 1/15 các giá trị tương ứng ở những bệnh nhân dùng 125 mg/m² hàng tuần.

TÁC DỤNG PHỤ

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong điều kiện rất khác nhau, tỷ lệ phản ứng bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc có thể không so sánh trực tiếp được với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát thấy trong thực hành lâm sàng.

Các phản ứng phụ phổ biến (> 30%) quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng với liệu pháp kết hợp là: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, chán ăn, viêm niêm mạc, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu (bao gồm cả giảm lympho bào), thiếu máu, giảm tiểu cầu, suy nhược, đau, sốt, nhiễm trùng, bilirubin bất thường, và rụng tóc.

Các phản ứng phụ phổ biến (> 30%) quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng với liệu pháp đơn trị là: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, chán ăn, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu (bao gồm cả giảm lympho bào), thiếu máu, suy nhược, sốt, giảm trọng lượng cơ thể, và rụng tóc. Không quan sát thấy nhiễm trùng cơ hội nặng, và không có biến chứng được cho là do giảm lympho bào.

Liều pháp kết hợp bước một

Tổng cộng có 955 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn đã dùng phác đồ khuyến cáo irinotecan kết hợp với 5-FU/LV, 5-FU/LV đơn trị liệu, hoặc irinotecan đơn trị liệu. Trong hai nghiên cứu pha 3, 370 bệnh nhân dùng irinotecan kết hợp với 5-FU/LV, 362 bệnh nhân dùng 5-FU/LV đơn trị liệu, và 223 bệnh nhân dùng irinotecan đơn trị liệu.

Trong Nghiên cứu 1, 49 (7,3%) bệnh nhân tử vong trong vòng 30 ngày điều trị cuối: 21 (9,3%) dùng irinotecan kết hợp với 5-FU/LV, 15 (6,8%) dùng 5-FU/LV đơn trị liệu, và 13 (5,8%) dùng irinotecan đơn trị liệu. Tử vong liên quan đến điều trị xảy ra ở 2 (0,9%) bệnh nhân dùng irinotecan kết hợp với 5-FU/LV (2 sốt giảm bạch cầu trung tính/ nhiễm trùng huyết), 3 (1,4%) bệnh nhân dùng 5-FU/LV đơn trị liệu (1 sốt giảm bạch cầu trung tính/ nhiễm trùng huyết, 1 xuất huyết thần kinh trung ương trong khi giảm tiểu cầu, 1 không rõ) và 2 (0,9%) bệnh nhân dùng irinotecan đơn trị liệu (2 sốt giảm bạch cầu trung tính). Tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào trong vòng 60 ngày điều trị đầu tiên đã được báo cáo ở 15 (6,7%) bệnh nhân dùng irinotecan kết hợp với 5-FU/LV, 16 (7,3%) bệnh nhân dùng 5-FU/LV đơn trị liệu, và 15 (6,7%) bệnh nhân dùng irinotecan đơn trị liệu. Ngưng thuốc do tác dụng phụ đã được báo cáo ở 17 (7,6%) bệnh nhân dùng irinotecan kết hợp với 5FU/LV, 14 (6,4%) bệnh nhân dùng 5FU/LV đơn trị liệu, và 26 (11,7%) bệnh nhân dùng irinotecan đơn trị liệu.

Trong Nghiên cứu 2, 10 (3,5%) bệnh nhân tử vong trong vòng 30 ngày điều trị cuối: 6 (4,1%) dùng irinotecan kết hợp với 5-FU/LV và 4 (2,8%) dùng 5-FU/LV đơn trị liệu. Có một ca tử vong có khả năng liên quan đến điều trị, xảy ra ở một bệnh nhân dùng irinotecan kết hợp với 5-FU/LV (0,7%, nhiễm trùng huyết do giảm bạch cầu trung tính). Tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào trong vòng 60 ngày điều trị đầu tiên đã được báo cáo ở 3 (2,1%) bệnh nhân dùng irinotecan kết hợp với 5-FU/LV và 2 (1,4%) bệnh nhân dùng 5-FU/LV đơn trị liệu. Ngưng thuốc do tác dụng phụ đã được báo cáo ở 9 (6,2%) bệnh nhân dùng irinotecan kết hợp với 5FU/LV và 1 (0,7%) bệnh nhân dùng 5-FU/LV đơn trị liệu.

Các tác dụng phụ đáng kể nhất trên lâm sàng với bệnh nhân điều trị bằng irinotecan là tiêu chảy, buồn

nôn, nôn, giảm bạch cầu trung tính, và rụng tóc. Các tác dụng phụ đáng kể nhất trên lâm sàng với bệnh nhân dùng 5-FU/LV là tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính, sốt giảm bạch cầu trung tính, và viêm niêm mạc. Trong Nghiên cứu 1, giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4, sốt giảm bạch cầu trung tính (được định nghĩa là sốt cấp độ 2 và giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4), và viêm niêm mạc đã được quan sát thấy ít thường xuyên hơn khi dùng irinotecan/5-FU/LV hàng tuần so với dùng 5-FU/LV hàng tháng.

Bảng 6 và 7 liệt kê các tác dụng phụ có liên quan trên lâm sàng được báo cáo trong Nghiên cứu 1 và 2, tương ứng.

Bảng 6: Nghiên cứu 1: Phần trăm (%) bệnh nhân gặp tác dụng phụ có liên quan trên lâm sàng khi dùng liệu pháp kết hợp^a.

Tác dụng phụ	Nghiên cứu 1					
	Irinotecan + Bolus 5-FU/LV hàng tuần x 4 N=225		Bolus 5-FU/LV hàng ngày x 5 mỗi 6 tuần N=219		Irinotecan hàng tuần x 4 mỗi 4 tuần N=223	
	Cấp độ 1-4	Cấp độ 3&4	Cấp độ 1-4	Cấp độ 3&4	Cấp độ 1-4	Cấp độ 3&4
TỔNG các tác dụng phụ	100	53,3	100	45,7	99,6	45,7
TIÊU HÓA						
Tiêu chảy	84,9	22,7	69,4	13,2	83,0	31,0
Muộn	--	15,1	--	5,9	--	18,4
Cấp độ 3	--	7,6	--	7,3	--	12,6
Cấp độ 4	45,8	4,9	31,5	1,4	43,0	6,7
Sốt						
Buồn nôn	79,1	15,6	67,6	8,2	81,6	16,1
Đau bụng	63,1	14,6	50,2	11,5	67,7	13,0
Nôn	60,4	9,7	46,1	4,1	62,8	12,1
Chán ăn	34,2	5,8	42,0	3,7	43,9	7,2
Táo bón	41,3	3,1	31,5	1,8	32,3	0,4
Viêm niêm mạc	32,4	2,2	76,3	16,9	29,6	2,2
HUYẾT HỌC						
Giảm bạch cầu trung tính	96,9	53,8	98,6	66,7	96,4	31,4
Cấp độ 3	--	29,8	--	23,7	--	19,3
Cấp độ 4	--	24,0	--	42,5	--	12,1
Giảm bạch cầu	96,9	37,8	98,6	23,3	96,4	21,5
Thiếu máu	96,9	8,4	98,6	5,5	96,9	4,5
Sốt giảm bạch cầu trung tính	--	7,1	--	14,6	--	5,8
Giảm tiểu cầu	96,0	2,6	98,6	2,7	96,0	1,7
Nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính	--	1,8	--	0	--	2,2
TOÀN CƠ THỂ						
Suy nhược	70,2	19,5	64,4	11,9	69,1	13,9
Đau	30,7	3,1	26,9	3,6	22,9	2,2
Sốt	42,2	1,7	32,4	3,6	43,5	0,4
Nhiễm trùng	22,2	0	16,0	1,4	13,9	0,4
CHUYỂN HÓA VÀ DINH DƯỠNG						
Bilirubin	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2
DA						
Viêm da tróc da	0,9	0	3,2	0,5	0	0,4
Phát ban	19,1	0	26,5	0,9	14,3	0,4

Rụng tóc ^b	43,1	--	26,5	--	46,1	--
HỒ HẤP						
Khó thở	27,6	6,3	16,0	0,5	22,0	2,2
Ho	26,7	1,3	18,3	0	20,2	0,4
Viêm phổi	6,2	2,7	1,4	1,0	3,6	1,3
THÂN KINH						
Choáng váng	23,1	1,3	16,4	0	21,1	1,8
Buồn ngủ	12,4	1,8	4,6	1,8	9,4	1,3
Lú lẫn	7,1	1,8	4,1	0	2,7	0
TIM MẠCH						
Giãn mạch	9,3	0,9	5,0	0	9,0	0
Hạ huyết áp	5,8	1,3	2,3	0,5	5,8	1,7
Biến cố huyết khối tắc mạch ^c	9,3	--	11,4	--	5,4	--

^aMức độ nặng của các tác dụng phụ dựa trên NCI CTC (phiên bản 1.0)

^bRụng tóc hoàn toàn = Cấp độ 2

^cBao gồm đau thắt ngực, huyết khối động mạch, nhồi máu não, tai biến mạch máu não, viêm tắc tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch chi dưới, ngừng tim, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, rối loạn mạch ngoại biên, thuyên tắc phổi, đột tử, viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối, rối loạn mạch máu.

Bảng 7: Nghiên cứu 2: Phần trăm (%) bệnh nhân gặp các tác dụng phụ có liên quan trên lâm sàng khi dùng liệu pháp kết hợp^a

Tác dụng phụ	Nghiên cứu 2			
	Irinotecan + 5-FU/LV truyền ngày 1&2 mỗi 2 tuần N = 145		5-FU/LV Truyền ngày 1&2 mỗi 2 tuần N = 143	
	Cấp độ 1-4	Cấp độ 3&4	Cấp độ 1-4	Cấp độ 3&4
TỔNG các tác dụng phụ	100	72,4	100	39,2
TIÊU HÓA				
Tiêu chảy	72,4	14,4	44,8	6,3
Muộn	--	10,3	--	4,2
Cấp độ 3	--	4,1	--	2,1
Cấp độ 4	28,3	1,4	0,7	0
Hội chứng Cholinergic ^b				
Buồn nôn	66,9	2,1	55,2	3,5
Đau bụng	17,2	2,1	16,8	0,7
Nôn	44,8	3,5	32,2	2,8
Chán ăn	35,2	2,1	18,9	0,7
Táo bón	30,3	0,7	25,2	1,4
Viêm niêm mạc	40,0	4,1	28,7	2,8
HUYẾT HỌC				
Giảm bạch cầu trung tính	82,5	46,2	47,9	13,4
Cấp độ 3	--	36,4	--	12,7
Cấp độ 4	--	9,8	--	0,7
Giảm bạch cầu	81,3	17,4	42,0	3,5
Thiếu máu	97,2	2,1	90,9	2,1
Sốt giảm bạch cầu trung tính	--	3,4	--	0,7
Giảm tiểu cầu	32,6	0	32,2	0
Nhiễm trùng do giảm bạch cầu trung tính	--	2,1	--	0
TOÀN CƠ THỂ				
Suy nhược	57,9	9,0	48,3	4,2
Đau	64,1	9,7	61,5	8,4
Sốt	22,1	0,7	25,9	0,7

Tác dụng phụ	Nghiên cứu 2			
	Irinotecan + 5-FU/LV truyền ngày 1&2 mỗi 2 tuần N = 145		5-FU/LV Truyền ngày 1&2 mỗi 2 tuần N = 143	
	Cấp độ 1-4	Cấp độ 3&4	Cấp độ 1-4	Cấp độ 3&4
Nhiễm trùng	35,9	7,6	33,6	3,5
CHUYỂN HÓA VÀ DINH DƯỠNG				
Bilirubin	19,1	3,5	35,9	10,6
DA	10,3	0,7	12,6	0,7
Hội chứng tay và chân	17,2	0,7	20,3	0
Các dấu hiệu da: Rụng tóc ^c	56,6	--	16,8	--
HỒ HẤP				
Khó thở	9,7	1,4	4,9	0
TIM MẠCH				
Hạ huyết áp	3,4	1,4	0,7	0
Biến cố huyết khối tắc mạch ^d	11,7	--	5,6	--

^aMức độ nặng của các tác dụng phụ dựa trên NCI CTC (phiên bản 1.0)

^bBao gồm viêm mũi, tăng tiết nước bọt, co đồng tử, chảy nước mắt, toát mồ hôi, đỏ bừng mặt, đau quặn bụng hoặc tiêu chảy (xảy ra trong hoặc ngay sau khi truyền irinotecan)

^cRụng tóc hoàn toàn = Cấp độ 2

^dBao gồm đau thắt ngực, huyết khối động mạch, nhồi máu não, tai biến mạch máu não, viêm tắc tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch chi dưới, ngừng tim, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, rối loạn mạch ngoại biên, thuyên tắc phổi, đột tử, viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối, rối loạn mạch máu.

Liều pháp đơn trị liệu bước 2

Lịch trình liều hàng tuần

Trong ba nghiên cứu lâm sàng đánh giá lịch trình liều hàng tuần, 304 bệnh nhân ung thư di căn đại tràng hoặc trực tràng đã tái phát hoặc tiến triển sau liệu pháp 5-FU đã được điều trị với irinotecan. 17 bệnh nhân tử vong trong vòng 30 ngày dùng irinotecan; trong 5 trường hợp (1,6%, 5/304), tử vong là có khả năng liên quan đến thuốc. 1 bệnh nhân tử vong vì nhiễm trùng huyết do giảm bạch cầu trung tính mà không sốt. Sốt giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở 9 (3,0%) bệnh nhân khác; những bệnh nhân này phục hồi với chăm sóc hỗ trợ.

119/304 (39,1%) bệnh nhân nhập viện do các tác dụng phụ; 81 (26,6%) bệnh nhân nhập viện do các biến cố được đánh giá có liên quan đến việc dùng irinotecan. Những lý do chính cho việc nhập viện liên quan đến thuốc là tiêu chảy, có hoặc không có buồn nôn và/hoặc nôn (18,4%); giảm bạch cầu trung tính/giảm bạch cầu, có hoặc không có tiêu chảy và/hoặc sốt (8,2%); và buồn nôn và/hoặc nôn (4,9%).

Liều đầu tiên của ít nhất một chu kỳ irinotecan đã được giảm cho 67% số bệnh nhân bắt đầu nghiên cứu ở liều khởi đầu 125 mg/m². Giảm liều trong chu kỳ đã được yêu cầu cho 32% chu kỳ bắt đầu ở mức liều 125 mg/m². Những lý do phổ biến nhất cho giảm liều là tiêu chảy muộn, giảm bạch cầu trung tính, và giảm bạch cầu. 13 (4,3%) bệnh nhân ngừng điều trị với irinotecan vì các tác dụng phụ. Các tác dụng phụ trong Bảng 8 dựa trên kinh nghiệm của 304 bệnh nhân tham gia trong ba nghiên cứu được mô tả trong các nghiên cứu lâm sàng.

Bảng 8: Các tác dụng phụ xảy ra ở >10% trong số 304 bệnh nhân ung thư biểu mô đại tràng hoặc trực tràng di căn đã được điều trị trước đó

Hệ thống cơ thể & Các biến cố	% bệnh nhân báo cáo	
	NCI Cấp độ 1-4	NCI Cấp độ 3 & 4
TIÊU HÓA		

Hệ thống cơ thể & Các biến cố	% bệnh nhân báo cáo	
	NCI Cấp độ 1-4	NCI Cấp độ 3 & 4
Tiêu chảy (muộn) ^a	88	31
7-9 lần đi ngoài/ngày (cấp độ 3)	-	(16)
≥10 lần đi ngoài/ngày (cấp độ 4)	-	(14)
Buồn nôn	86	17
Nôn	67	12
Chán ăn	55	6
Tiêu chảy (sớm) ^c	51	8
Táo bón	30	2
Đầy hơi	12	0
Viêm miệng	12	1
Khó tiêu	10	0
HUYẾT HỌC		
Giảm bạch cầu	63	28
Thiếu máu	60	7
Giảm bạch cầu trung tính	54	26
500 đến <1000/mm ³ (cấp độ 3)	-	(15)
<500/mm ³ (cấp độ 4)	-	(12)
TOÀN CƠ THỂ		
Suy nhược	76	12
Đau bụng/đau quặn bụng	57	16
Sốt	45	1
Dau	24	2
Đau đầu	17	1
Đau lưng	14	2
Ôn lạnh	14	0
Nhiễm trùng nhẹ ^d	14	0
Phù	10	1
Chướng bụng	10	0
CHUYỂN HÓA VÀ DINH DƯỠNG		
↓ Trọng lượng cơ thể	30	1
Mất nước	15	4
↑ Phosphatase kiềm	13	4
↑ SGOT	10	1
DA		
Rụng tóc	60	Không áp dụng ^e
Độ mô hôi	16	0
Phát ban	13	1
HÔ HẤP		
Khó thở	22	4
↑ Ho	17	0
Viêm mũi	16	0
THẦN KINH		
Mất ngủ	19	0
Choáng váng	15	0
TIM MẠCH		
Giãn mạch (đỏ bừng mặt)	11	0

^a Mức độ nặng của tác dụng phụ dựa trên NCI CTC (phiên bản 1.0)

^b Xây ra > 24 giờ sau khi dùng irinotecan

^c Xây ra ≤ 24 giờ sau khi dùng irinotecan

- ^d Chủ yếu nhiễm trùng đường hô hấp trên
^e Không áp dụng; rụng tóc hoàn toàn = NCI cấp độ 2

Lịch trình liều 1 lần mỗi 3 tuần

Tổng cộng có 535 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn mà bệnh đã tái phát hoặc tiến triển sau khi dùng liệu pháp 5-FU trước đó đã tham gia vào 2 nghiên cứu pha 3: 316 dùng irinotecan, 129 dùng 5-FU, và 90 được chăm sóc hỗ trợ tốt nhất. 11 (3,5%) bệnh nhân được điều trị bằng irinotecan từ vong trong vòng 30 ngày điều trị. Trong ba trường hợp (1%, 3/316), từ vong có khả năng liên quan đến điều trị irinotecan và được cho là do nhiễm trùng giảm bạch cầu trung tính, tiêu chảy cấp độ 4, và suy nhược, tương ứng. 1 (0,8%, 1/129) bệnh nhân được điều trị với 5-FU từ vong trong vòng 30 ngày điều trị; cái chết này là do tiêu chảy cấp độ 4.

Nhập viện do tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra ít nhất một lần ở 60% (188/316) bệnh nhân dùng irinotecan, 63% (57/90) được chăm sóc hỗ trợ tốt nhất, và 39% (50/129) dùng liệu pháp 5-FU. 8% bệnh nhân điều trị với irinotecan và 7% điều trị bằng liệu pháp 5-FU đã ngừng điều trị do tác dụng phụ.

Trong số 316 bệnh nhân được điều trị với irinotecan, các tác dụng phụ quan trọng nhất trên lâm sàng (cả 4 cấp độ, 1-4) là tiêu chảy (84%), rụng tóc (72%), buồn nôn (70%), nôn (62%), các triệu chứng cholinergic (47%), và giảm bạch cầu trung tính (30%). Bảng 9 liệt kê các tác dụng phụ cấp độ 3 và 4 được báo cáo ở các bệnh nhân tham gia vào tất cả các nhánh điều trị của 2 nghiên cứu đã được mô tả.

Bảng 9: % bệnh nhân gặp tác dụng phụ cấp độ 3 & 4 trong các nghiên cứu so sánh liệu pháp irinotecan 1 lần mỗi 3 tuần^a

Tác dụng phụ	Nghiên cứu 1		Nghiên cứu 2	
	Irinotecan N=189	BSC ^b N=90	Irinotecan N=127	5-FU N=129
TỔNG tác dụng phụ cấp độ 3/4	79	67	69	54
TIÊU HÓA				
Tiêu chảy	22	6	22	11
Nôn	14	8	14	5
Buồn nôn	14	3	11	4
Đau bụng	14	16	9	8
Táo bón	10	8	8	6
Chán ăn	5	7	6	4
Viêm niêm mạc	2	1	2	5
HUYẾT HỌC				
Giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính	22	0	14	2
Thiếu máu	7	6	6	3
Xuất huyết	5	3	1	3
Giảm tiểu cầu	1	0	4	2
Nhiễm trùng				
Không giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3/4	8	3	1	4
Có giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3/4	1	0	2	0
Sốt	2	1	2	0
Không giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3/4	2	0	4	2
Có giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3/4				
TOÀN CƠ THỂ				

Tác dụng phụ	Nghiên cứu 1		Nghiên cứu 2	
	Irinotecan N=189	BSC ^b N=90	Irinotecan N=127	5-FU N=129
Đau	19	22	17	13
Suy nhược	15	19	13	12
CHUYỂN HÓA VÀ DINH DƯỠNG				
Gan ^c	9	7	9	6
HUYẾT HỌC				
Hội chứng tay và chân	0	0	0	5
Các dấu hiệu da ^d	2	0	1	3
HÔ HẤP^e	10	8	5	7
THẦN KINH^f	12	13	9	4
TIM MẠCH^g	9	3	4	2
KHÁC^h	32	28	12	14

^aMức độ nặng của tác dụng phụ dựa trên NCI CTC (phiên bản 1.0)

^bBSC = chăm sóc hỗ trợ tốt nhất

^cGan bao gồm các biến cố như tràn dịch màng bụng và vàng da

^dDấu hiệu ở da bao gồm các biến cố như phát ban

^eHô hấp bao gồm các biến cố như khó thở và ho

^fThần kinh bao gồm các biến cố như buồn ngủ

^gTim mạch bao gồm các biến cố như rối loạn nhịp, thiếu máu cục bộ, rối loạn chức năng cơ học của tim

^hKhác bao gồm các biến cố như chấn thương do tai nạn, gan to, ngất, chóng mặt, và giảm cân

Tỷ lệ mắc chứng nằm ngòì không yên (akathisia) trong các thử nghiệm lâm sàng của lịch trình liều hàng tuần khi prochlorperazin được dùng cùng ngày với irinotecan cao hơn (8,5%, 4/47 bệnh nhân) so với khi dùng các thuốc này vào những ngày riêng biệt (1,3%, 1/80 bệnh nhân). Tuy nhiên, tỷ lệ 8,5% chứng nằm ngòì không yên vẫn nằm trong phạm vi báo cáo với việc sử dụng prochlorperazin như là một thuốc dùng trước (premedication) cho các hóa trị khác.

Kinh nghiệm sau khi lưu hành

Các phản ứng phụ sau đây đã được ghi nhận trong quá trình sử dụng irinotecan sau khi thuốc được phê duyệt. Do các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ nhóm dân số với cỡ mẫu không chắc chắn nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính được tần suất một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập được một mối quan hệ nhân quả với việc phơi nhiễm thuốc.

Đã quan sát thấy thiếu máu cục bộ cơ tim sau khi điều trị bằng irinotecan. Biến cố huyết khối tắc mạch đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng irinotecan.

Viêm tụy có triệu chứng, tăng men tụy không triệu chứng đã được báo cáo. Đã quan sát thấy tăng nồng độ transaminase (tức là, AST và ALT) trong huyết thanh trong trường hợp không có di căn gan tiến triển.

Hạ natri máu, chủ yếu cùng với tiêu chảy và nôn, đã được báo cáo.

Rối loạn vận ngôn thoáng qua đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với irinotecan; trong một số trường hợp, biến cố này được cho là do hội chứng cholinergic quan sát thấy trong hoặc ngay sau khi truyền irinotecan.

Không thể loại trừ sự tương tác giữa irinotecan và các thuốc chẹn thần kinh cơ. Irinotecan có hoạt tính kháng cholinesterase mà có thể kéo dài tác dụng chẹn thần kinh cơ của suxamethonium và có thể đối kháng sự phong tỏa thần kinh cơ của thuốc không khử cực.

TƯƠNG TÁC THUỐC

5-Fluorouracil (5-FU) và Leucovorin (LV)

Trong một nghiên cứu lâm sàng pha 1 liên quan đến irinotecan, 5-fluorouracil (5-FU) và leucovorin (LV) ở 26 bệnh nhân có khối u rắn, irinotecan không bị thay đổi đáng kể khi các thuốc được dùng phối hợp. Mặc dù C_{max} và AUC_{0-24} của SN-38, chất chuyển hóa có hoạt tính, giảm xuống (14% và 8%, tương ứng) khi dùng irinotecan rồi sau đó dùng 5-FU và LV so với khi dùng irinotecan đơn độc, trình tự sử dụng này được dùng trong các thử nghiệm kết hợp và được khuyến cáo. Các nghiên cứu tương tác thuốc chính thức trên *in vivo* và *in vitro* để đánh giá ảnh hưởng của irinotecan đối với 5-FU và LV chưa được tiến hành.

Các chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh

Thuốc chống co giật và các thuốc gây cảm ứng mạnh khác: Phối nhiễm với irinotecan và chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38 bị giảm đáng kể ở người lớn và bệnh nhi dùng đồng thời thuốc chống co giật gây cảm ứng CYP3A4 như phenytoin, phenobarbital hay carbamazepin. Liều khởi đầu thích hợp cho bệnh nhân dùng các thuốc chống co giật này hoặc các thuốc gây cảm ứng mạnh khác như rifampin và rifabutin chưa được xác định. Cần xem xét để thay thế phương pháp điều trị không gây cảm ứng enzym ít nhất 2 tuần trước khi bắt đầu điều trị irinotecan.

Cò St. John: Phối nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38 bị giảm ở bệnh nhân dùng cò St. John đồng thời. Nên ngừng cò St. John ít nhất 2 tuần trước chu kỳ đầu tiên của irinotecan, và chống chỉ định dùng cò St. John trong khi điều trị bằng irinotecan.

Dexamethasone, một chất cảm ứng vừa phải CYP3A4, dường như không làm thay đổi dược động học của irinotecan.

Các chất ức chế mạnh CYP 3A4

Ketoconazol là một chất ức chế mạnh enzym CYP3A4. Bệnh nhân dùng ketoconazol đồng thời đã tăng phơi nhiễm với irinotecan và chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38. Bệnh nhân nên ngừng ketoconazol ít nhất 1 tuần trước khi bắt đầu điều trị irinotecan và chống chỉ định dùng ketoconazol trong khi điều trị bằng irinotecan.

Atazanavir Sulfat

Dùng đồng thời atazanavir sulfat, một chất ức chế CYP3A4 và UGT1A1 có tiềm năng tăng phơi nhiễm toàn thân với SN-38, chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan. Các bác sĩ nên cân nhắc điều này khi dùng đồng thời các thuốc này.

Tương tác thuốc với xét nghiệm

Không có tương tác được biết đến giữa irinotecan và các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm.

Tương tác giữa irinotecan và các chất chẹn thần kinh cơ không thể được loại trừ. Do irinotecan có hoạt tính kháng cholinesterase, các thuốc kháng cholinesterase có thể kéo dài tác dụng chẹn thần kinh cơ của suxamethonium và có thể đối kháng sự phong tỏa thần kinh cơ của các thuốc không khử cực.

Tương tác chung cho tất cả các chất gây độc tế bào:

Việc sử dụng các thuốc chống đông máu là phổ biến do tăng nguy cơ biến cố huyết khối trong các bệnh khối u. Nếu thuốc chống đông máu đối kháng vitamin K được chỉ định, cần phải tăng tần suất theo dõi INR (hệ số bình thường hóa quốc tế) do chỉ số điều trị hẹp của các thuốc này, biến thiên cao giữa các cá thể về khả năng thúc đẩy hình thành cục máu đông trong máu và khả năng tương tác giữa các thuốc chống đông đường uống và hóa trị chống ung thư.

Sử dụng đồng thời bị chống chỉ định

- Vắc-xin sốt vàng: nguy cơ phản ứng toàn thân với vắc-xin gây tử vong

Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo

- Vắc-xin sống giảm độc lực (trừ bệnh sốt vàng): nguy cơ bệnh toàn thân, có thể gây tử vong (ví dụ như nhiễm khuẩn). Nguy cơ này tăng lên ở những đối tượng vốn đã bị suy giảm miễn dịch do bệnh cơ bản của họ.

Sử dụng một loại vắc-xin bất hoạt khi có nguy cơ này (bại liệt)

- Phenytoin: Nguy cơ đột co giật do giảm hấp thu phenytoin qua đường tiêu hóa gây ra bởi thuốc gây độc tế bào hoặc nguy cơ tăng độc tính do tăng chuyển hóa ở gan bởi phenytoin.

Sử dụng đồng thời cần cân nhắc

- Ciclosporin, Tacrolimus: ức chế miễn dịch quá mức với nguy cơ tăng nhanh lympho bào. Không có bằng chứng cho thấy độ an toàn của irinotecan bị ảnh hưởng bởi Cetuximab hoặc ngược lại.

Kết quả từ một thử nghiệm tương tác thuốc-thuốc chuyển biệt cho thấy bevacizumab không có ảnh hưởng đáng kể trên được động học của irinotecan và chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38. Tuy nhiên, điều này không ngăn được bất kỳ sự tăng độc tính do đặc tính dược lý của chúng.

SỬ DỤNG Ở CÁC NHÓM ĐỐI TƯỢNG CỤ THỂ

Mang thai

Phân loại thai kỳ D

Irinotecan có thể gây hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai. Phóng xạ liên quan đến ¹⁴C-irinotecan đi qua được nhau thai của chuột sau khi dùng 10mg/kg theo đường tĩnh mạch (mà trong các nghiên cứu riêng biệt tạo ra C_{max} và AUC irinotecan lần lượt khoảng 3 và 0,5 lần các giá trị tương ứng ở những bệnh nhân dùng 125 mg/m²). Tiêm tĩnh mạch irinotecan 6 mg/kg/ngày cho chuột cống và thỏ trong thời kỳ hình thành cơ quan dẫn đến tăng tổn thất sau cấy và giảm số lượng bào thai sống. Trong các nghiên cứu riêng biệt ở chuột cống, liều này tạo ra C_{max} và AUC irinotecan lần lượt khoảng 2 và 0,2 lần các giá trị tương ứng ở những bệnh nhân dùng 125 mg/m². Ở thỏ, liều gây độc phôi là khoảng một nửa liều khởi đầu khuyến cáo hàng tuần trên người tính theo mg/m². Irinotecan gây quái thai ở chuột cống với liều lớn hơn 1,2 mg/kg/ngày và ở thỏ với liều 6,0 mg/kg/ngày. Trong các nghiên cứu riêng biệt ở chuột cống, liều này tạo ra C_{max} và AUC irinotecan lần lượt khoảng 2/3 và 1/40 các giá trị tương ứng ở những bệnh nhân dùng 125 mg/m². Ở thỏ, liều gây quái thai là khoảng một nửa liều khởi đầu khuyến cáo hàng tuần ở người tính theo mg/m². Tác dụng gây quái thai bao gồm một loạt các bất thường bên ngoài, nội tạng và xương. Irinotecan dùng ở chuột cống mẹ trong giai đoạn sau hình thành cơ quan đến qua cai sữa ở liều 6 mg/kg/ngày gây giảm khả năng học tập và giảm trọng lượng cơ thể chuột cái con.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt của irinotecan ở phụ nữ mang thai. Nếu thuốc này được sử dụng trong khi mang thai, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc này, phải thông báo cho bệnh nhân về những nguy hiểm tiềm tàng với thai nhi. Phụ nữ có tiềm năng mang thai phải được khuyến nên tránh có thai trong khi đang được điều trị với irinotecan.

Khuyến bệnh nhân dùng biện pháp tránh thai trong và sau khi dùng thuốc tới 1 tháng với nữ và 3 tháng với nam.

Phụ nữ cho con bú

Phóng xạ xuất hiện trong sữa chuột cống trong vòng 5 phút tiêm tĩnh mạch irinotecan đánh dấu phóng xạ và có nồng độ lên đến 65 lần ở 4 giờ sau khi tiêm so với nồng độ trong huyết tương. Irinotecan hydrochlorid làm suy giảm khả năng học tập và gây chậm phát triển sau sinh ở chuột cống. Không biết liệu thuốc có bài tiết vào sữa mẹ. Vì có nhiều thuốc bài tiết vào sữa mẹ và vì những tiềm năng gây phản ứng phụ nghiêm trọng từ irinotecan ở trẻ bú mẹ, cần quyết định cho trẻ ngừng bú hoặc mẹ ngừng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Sử dụng cho trẻ em

Hiệu quả của irinotecan ở bệnh nhi chưa được thiết lập. Kết quả từ hai nghiên cứu nhân mô, đơn nhánh đã được đánh giá. 170 trẻ em có khối u rắn khó trị đã được đưa vào một thử nghiệm pha 2 trong đó irinotecan 50 mg/m² được truyền trong 5 ngày liên tiếp mỗi 3 tuần. Đã có 54 (31,8%) bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3-4. Giảm bạch cầu trung tính với biến chứng sốt xảy ra ở 15 (8,8%) bệnh nhân. Tiêu chảy cấp độ 3-4 được quan sát ở 35 (20,6%) bệnh nhân. Hồ sơ tác dụng phụ này có thể sánh với khi quan sát ở người lớn. Trong thử nghiệm pha 2 thứ 2 ở 21 trẻ em có ung thư mô liên kết trước đây không được điều trị, irinotecan 20 mg/m² được truyền trong 5 ngày liên tiếp vào tuần 0, 1, 3 và 4. Liệu pháp đơn trị liệu này được tiếp nối bằng liệu pháp đa phương pháp. Tích lũy vào giai đoạn irinotecan đơn trị liệu được tạm dừng do tỷ lệ cao (28,6%) bệnh tiến triển và tử vong sớm (14%). Hồ sơ tác dụng phụ trong nghiên cứu này khác với tác dụng phụ quan sát thấy ở người lớn; tác dụng phụ cấp độ 3 hoặc 4 quan trọng nhất là mất nước quan sát được ở 6 bệnh nhân (28,6%) kết hợp với hạ kali máu nặng ở 5 bệnh nhân (23,8%) và hạ natri máu ở 3 bệnh nhân (14,3%); ngoài ra, nhiễm trùng cấp độ 3-4 đã được báo cáo ở 5 bệnh nhân (23,8%) (qua tất cả các đợt điều trị và không kể quan hệ nhân quả).

Các thông số dược động học của irinotecan và SN-38 được xác định trong 2 thử nghiệm khối u rắn ở trẻ em với các mức liều 50 mg/m² (truyền 60 phút, n=48) và 125 mg/m² (truyền 90 phút, n=6). Thanh thải irinotecan (trung bình ± SD) là 17,3 ± 6,7 L/giờ/m² với liều 50 mg/m² và 16,2 ± 4,6 L/giờ/m² với liều 125 mg/m², mức này có thể so sánh với người lớn. Liều bình thường SN-38 giá trị AUC có thể so sánh giữa người lớn và trẻ em. Đã quan sát thấy tích lũy tối thiểu của irinotecan và SN-38 ở trẻ em trên chế độ liều hàng ngày [hàng ngày x 5 mỗi 3 tuần hoặc (hàng ngày x 5) x 2 tuần mỗi 3 tuần].

Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi

Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trên 65 tuổi vì nguy cơ lớn hơn bị tiêu chảy sớm và muộn ở nhóm đối tượng này. Liều khởi đầu của irinotecan ở bệnh nhân ≥70 tuổi với lịch trình liều một lần mỗi 3 tuần nên là 300 mg/m².

Tần suất tiêu chảy muộn cấp 3 và 4 theo độ tuổi lớn hơn đáng kể ở những bệnh nhân ≥65 tuổi so với ở những bệnh nhân <65 tuổi (40% [53/133] so với 23% [40/171]; p = 0,002). Trong một nghiên cứu khác trên 183 bệnh nhân điều trị với lịch trình hàng tuần, tần suất tiêu chảy muộn cấp 3 hoặc 4 ở bệnh nhân ≥65 tuổi là 28,6% [26/91] và ở những bệnh nhân <65 tuổi là 23,9% [22/92].

Bệnh nhân Suy thận

Ảnh hưởng của suy thận trên dược động học của irinotecan chưa được đánh giá. Vì vậy, cần sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy chức năng thận. Không khuyến cáo dùng irinotecan ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Bệnh nhân Suy gan

Thanh thải irinotecan giảm ở bệnh nhân suy gan trong khi phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38 tăng tương đối so với ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Mức độ ảnh hưởng tỷ lệ thuận với mức độ suy gan được đo bằng sự tăng tổng nồng độ bilirubin và transaminase. Vì vậy, cần sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan. Khả năng dung nạp của irinotecan ở bệnh nhân có rối loạn chức năng gan (bilirubin lớn hơn 2 mg/dl) chưa được đánh giá đầy đủ, và hiện vẫn chưa có khuyến cáo về liều dùng.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bệnh nhân cần được cảnh báo về khả năng choáng váng hoặc rối loạn thị giác có thể xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi dùng irinotecan, và khuyên không nên lái xe hay vận hành máy móc nếu các triệu chứng này xảy ra.

QUÁ LIỀU

Trong các thử nghiệm pha I tại Mỹ, liều duy nhất lên đến 345 mg/m² irinotecan được dùng cho bệnh nhân ung thư khác nhau. Liều duy nhất lên đến 750 mg/m² irinotecan đã được sử dụng trong các thử nghiệm ngoài nước Mỹ. Các tác dụng phụ ở những bệnh nhân này cũng tương tự như các tác dụng phụ được báo cáo với liều và phác đồ khuyến cáo.

Đã có báo cáo về quá liều ở liều lên đến khoảng hai lần liều điều trị khuyến cáo, liều này có thể gây tử vong. Các phản ứng phụ quan trọng nhất được báo cáo là giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng và tiêu chảy nặng. Không có thuốc giải độc đã biết nào cho quá liều irinotecan. Chăm sóc hỗ trợ tối đa nên được thực hiện để ngăn chặn tình trạng mất nước do tiêu chảy và để điều trị bất kỳ biến chứng nhiễm trùng nào.

TÍNH TƯƠNG KỶ

Không áp dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C, tránh ánh sáng. Không để đông lạnh.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

TRÌNH BÀY

Irihope 40mg/2ml: Hộp 1 lọ 2ml.

Irihope 100mg/5ml: Hộp 1 lọ 5ml.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Sản xuất bởi

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593 (B1629MAX) Parque Industrial Pilar,

Provincia de Buenos Aires, Ac-hen-ti-na

Sản xuất cho

Glenmark Pharmaceuticals Ltd.

B/2, Mahalaxmi Chambers 22, Bhulabhai Desai Road,

Mumbai - 400 026, Ấn Độ

