

ONIVYDE®

安能德微脂體

注射劑

Liposomal Irinotecan

43mg/ 10ml 專業人員版 | 黎光禹 藥師撰寫

方麗華藥師審核

**常見適應症 (於 2015 年 10 月 FDA
允許上市)**

Liposomal Irinotecan (Onivyde) 的發展歷史

開發和初步研究：

概念：開發 Liposomal Irinotecan 目的是改善 Irinotecan 的遞送和治療指數，是一種用於癌症治療的強效拓撲異構酶 I 抑制劑。

脂質體配方：通過 Irinotecan 包裹在脂質體中，研究人員希望增強藥物向腫瘤細胞的遞送，減少全身毒性，並改善患者的治療結果。

臨床前研究：早期的臨床前研究顯示，Liposomal Irinotecan 具有更好的藥代動力學和靶向遞送，導致腫瘤組織中的藥物濃度比非脂質體配方更高。

目前脂質體抗癌產品 Liposomal Doxorubicin、Liposomal Irinotecan、Liposomal Daunorubicin、Liposomal Vincristine、Liposomal Mifamurtide、Liposomal cytarabine 在臨床上都未取得重大的醫療突破。儘管脂質體配方能提高藥物遞送，但並非所有的脂質體藥物都顯示出比非脂質體對照組有顯著的療效提高。這種變異性限制了它們在臨床中的影響。另外脂質體藥物的生產過程複雜且成本高昂。維持脂質體配方的一致性和穩定性具有挑戰性，也影響了其廣泛的使用。

副作用和毒性：儘管遞送有所改善，但有些脂質體藥物仍然表現出顯著的副作用和毒性。如果這些副作用與傳統配方相比未顯著減少，脂質體遞送的優勢可能會被成本和複雜性所掩蓋。Liposomal Doxorubicin (Doxil) 最初被認為是減少 Doxorubicin 心臟毒性的重大進展，Liposomal Doxorubicin 的結果卻是喜憂參半。儘管在某些癌症類型和患者群體中顯示出益處，但由於其自身的副作用、成本及其他有效治療的存在，尚無法取代傳統的 Doxorubicin。

總體而言，三期 NAPOLI-1 試驗比較 Liposomal Irinotecan 結合 5-FU/LV 與 5-FU/LV 在接受 Gemcitabine 為基礎治療後病情進展的轉移性胰腺癌患者中的效果。該試驗顯示出 Liposomal Irinotecan 顯著改善了總生存期和無進展生存期。

- 轉移性胰臟癌第一線 (Metastatic pancreatic adenocarcinoma) 治療或先前使用以 gemcitabine 為基礎治療轉移性胰臟癌。

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Irinotecan liposome with oxaliplatin, 5FU/LV for the first-line treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma Lancet . 2023 Oct 7;402(10409):1272-1281	RTC trial NAPOLI-3 (pts : 770): NALIRIFOX vs Gem+ Nal-paclitaxel (GN) 由於 NAPOLI-3 並沒有 Irinotecan 和 Liposomal Irinotecan 的 head-to-head 比較，因此 NCCN guideline 將兩種治療都列為 category 1 的選擇。	NALIRIFOX vs Gem+NabP ORR: 41.8% vs 36.2% mPFS: 7.4 months vs 5.6 months (P value 0.0001) mOS: 11.1 vs 9.2 months (Gem+NabP) (p = 0.0403) ADR : NALIRIFOX more than Gem+NabP) : ADR (≥10% Grade 3 or 4) were neutropenia , low K, lymphocytes, Hb	NALIRIFOX: irinotecan liposome 50 mg/m ² IV 90 minutes, followed by oxaliplatin 60 mg/m ² IV 120 minutes, followed by leucovorin 400 mg/m ² IV 30 minutes, followed by fluorouracil 2400 mg/m ² IV 46 hours, every 2 weeks. Gem+NabP: Nab-paclitaxel 125 mg/m ² IV 35 minutes, followed by gemcitabine 1000 mg/m ² IV 30 minutes on days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle.
Metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy.	NAPOLI-1 nal-IRI + 5-FU/LV (n = 117) vs nal-IRI (n = 151), or 5-FU/LV (n = 149) nal-IRI monotherapy	nal-IRI + 5-FU/LV vs 5-FU/LV ORR : 7.7% v.s 1 % mPFS : 3.1 v.s 1.5 mons (HR: 0.57 P = 0.0001)	nal-IRI + 5-FU/LV : nal-IRI 80 mg/m ² (70 mg/m ² of the irinotecan free base) plus 5-FU 2400 mg/m ² and

Eur J Cancer. 2019 Feb;108:78-87 Lancet. 2016 Feb 6;387(10018):545-557 根據 NAPOLI-1 的結果，nal-IRI 單用與 5-FU/LV 組在整體無疾病進展時間與整體存活率無差別。不建議 Liposomal Irinotecan (nal-IRI) 單用	: nal-IRI 120 mg/m² (equivalent to 100 mg/m² of the irinotecan free base) q 3 weeks 5-FU/LV : 5-FU 2000mg/m² + LV 200 mg/m² every week for the first 4 weeks of 6-week cycles;	mOS : 6.1 vs 4.2 mons (HR: 0.75 · P = 0.039) nal-IRI vs FU/LV mOS : 4.9 vs 4.2 months (p=0.94). ADR : neutropenia (27%), diarrhoea (13%), vomiting (11%), and fatigue (14%).	LV 400 mg/m² every 2 weeks
---	--	---	--

mTTP : median time to progression ; ORR: Overall response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, DOR : duration of response, OS : overall survival, DC : Disease control, RCT: randomized controlled trial, AR :adverse reaction.

作用機轉

細胞毒性藥物，是一個包覆在脂雙層結構的喜樹鹼的類似物，可以抑制細胞分裂過程中所需的一種酵素，進而造成 DNA 雙股斷裂和細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐風險（30%~90%）需要投與止吐劑。
- 抑制血球生長程度：血小板低下（41%~55%；3~4 級：2%）、中性顆粒白血球減少（52%~56%；3~4 級：20%~26%）、貧血（91%~97%；3~4 級：6%~10%）。出血：11%（3/4 級：2%）。淋巴細胞減少症：64%至 81%（3/4 級：11%至 27%）。中性顆粒細胞減少症併發燒：≤3%（3/4 級：≤3%）

注意事項及常見副作用

- 嚴重和危及生命的中性顆粒細胞減少症：
 - 接受 irinotecan (liposomal) 與 oxaliplatin、fluorouracil 和 leucovorin 聯合使用，以及與 fluorouracil 和 leucovorin 聯合使用的病人，已發生嚴重和危及生命的中性粒細胞減少症，包括致命的中性顆粒球減少敗血症和致命的中性顆粒細胞減少伴隨發燒。當絕對中性粒細胞計數低於 $1500/\text{mm}^3$ 或出現中性粒細胞減少性發熱時，應暫停使用 irinotecan (liposomal)。治療期間應定期監測血細胞計數。
- 胃腸道毒性：
 - 接受 irinotecan (liposomal) 與 oxaliplatin、fluorouracil 和 leucovorin 聯合使用，以及與 fluorouracil 和 leucovorin 聯合使用的病人中，已發生嚴重和危及生命的腹瀉。對於腸阻塞的病人，應避免使用 irinotecan (liposomal)。當出現 2 至 4 級嚴重的腹瀉時，應暫停使用 irinotecan (liposomal)。對於任何程度的晚期腹瀉，應使用 loperamide 進行治療。對於任何程度的早期腹瀉，如果無禁忌症，應使用 atropine 進行治療。
- 常見副作用：腹瀉、貧血、疲倦、噁心嘔吐和肝指數上升。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 心臟血管系統：水腫（16%）、栓塞（11%；嚴重：4%）。
 2. 皮膚系統：掉髮（14%）、皮疹（11%）。
 3. 中樞系統：無力（<56%）、疲倦（<62%）。
 4. 代謝及內分泌系統：脫水（8%~11%；嚴重：3%）、低蛋白血症（43%）、低血鈣（32%）、低血鉀（32-62%）、低血鎂（35%）、低血鈉（27%）、低血磷（29%）、體重下降（17%~22%）。
 5. 胃腸道系統：腹痛（35%，嚴重：3%）、噁心（51%~59%；3~4 級：8%~12%）、嘔吐（40~52%；3~4 級：9%）、腹瀉（59%~72%，3~4 級：13~22%；早發性：30%，3~4 級：3%；遲發性：43%，3~4 級：9%）、便秘（25%）、食慾降低（37%~44%）、胃腸炎（28%~32%；3~4 級：4%）。
 6. 肝臟系統：GPT 上升（40%~51%）、ALP 上升（45%）、GOT 上升（38%）。停藥後可恢復。
 7. 神經系統：虛弱：≤56%、疲勞：≤62%。

8. 肌肉骨骼方面副作用：肌肉痛 (18%)。可使用普拿疼等止痛藥來緩解不適症狀。
9. 腎臟系統：肌酐清除率增加：18%、急性腎損傷：≥2%
10. 呼吸系統：喘 (8%)、肺炎 (2%)。
11. 發燒：11%至 23%

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的所有可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能調整：無須劑量調整
- CrCl ≥ 30 mL/minute：仿單無相關調整建議。藥物動力學研究顯示，輕度和中度腎損傷的病人，並不會影響到 Irinotecan 和 SN-38 的血中濃度對人體的效果
- CrCl < 30 mL/minute：資料不足，因此仿單上無相關調整建議
- 肝功能不全調整：骨髓抑制
- 無調整相關建議 (資料不足)

1. In combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (first-line treatment; NALIRIFOX regimen)

起始劑量	50 mg/m ² IV every 2 weeks
第一次劑量降低	40 mg/m ² IV every 2 weeks
第二次劑量降低	32.5 mg/m ² IV every 2 weeks
第三次劑量降低	25 mg/m ² IV every 2 weeks

2. In combination with fluorouracil and leucovorin

	正常病人	UTG1A1*28
--	------	-----------

起始劑量	70 mg/m ² IV every 2 weeks	50 mg/m ² IV every 2 weeks
第一次劑量 降低	50 mg/m ² IV every 2 weeks	43 mg/m ² IV every 2 weeks
第二次劑量 降低	43 mg/m ² IV every 2 weeks	70 mg/m ² IV every 2 weeks

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 針對副作用的劑量調整和處理：

副作用	處理
腹瀉	➤ 化療前先給 Atropine 0.25~1mg IV or SC for 早發性腹瀉，並且使用 loperamide 治療遲發性腹瀉 ➤ Grade2~4 的 diarrhea 須暫時停用 Onivyde，直到恢復 Grade1 後下次給予降低劑量的 Onivyde
間質性肺炎	➤ 一但懷疑有間質性肺炎就要先暫時停用，若確診則須永久停用
全身性過敏 反應	➤ 暫時停用
噁心嘔吐	➤ 給予足夠止吐藥後仍發生 Grade 3 以上嘔心嘔吐須暫時停用，直到恢復 grade1 後下次給予降低劑量的 Onivyde
其他副作用	➤ Grade3 以上須暫停使用，直到恢復 Grade1 後下次給予降低劑量的 Onivyde

➤ 對 UGT1A1 活性低下病人的影響：

若病人有 UGT1A1*28 等位基因的同型合子，這類病人的 UGT1A1 的活性較弱，容易影響 Irinotecan 的代謝並增加 SN-38 的程度，導致病人容易產生嚴重的副作用。在 NAPOLI-3 trial 中，有此基因異常的病人發生 Grade3 or 4 neutropenia 機率較高，因此起始劑量和減低的劑量都會比其他病人還有低。

➤ 對胎兒的影響：Category C

女性：最後一次的 Onivyde 後須避孕 7 個月

男性：最後一次的 Onivyde 後須避孕 4 個月

➤ 對哺乳的影響：

Onivyde 目前尚未研究於人類乳汁上。因為對於幼兒有潛在性且嚴重的副作用，仿單建議用藥期間和最後一次用藥的 1 個月內不要哺乳

藥物交互作用

➤ 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

- 經由BCRP/ABCG2, CYP3A4 (major), OATP1B1/1B3 (SLCO1B1/1B3), P-glycoprotein/ABCB1 (minor), UGT1A1代謝。
- CYP3A4 strong inducer：可能降低血中Irinotecan和SN-38的濃度，如：Phenobarbital, Carbamazepine, Phenytoin or Rifampin。
- CYP3A4 strong inhibitor：可能增加血中Irinotecan和SN-38的濃度，如：Clarithromycin, Ketoconazole, Itraconazole等等

臨床監測項目

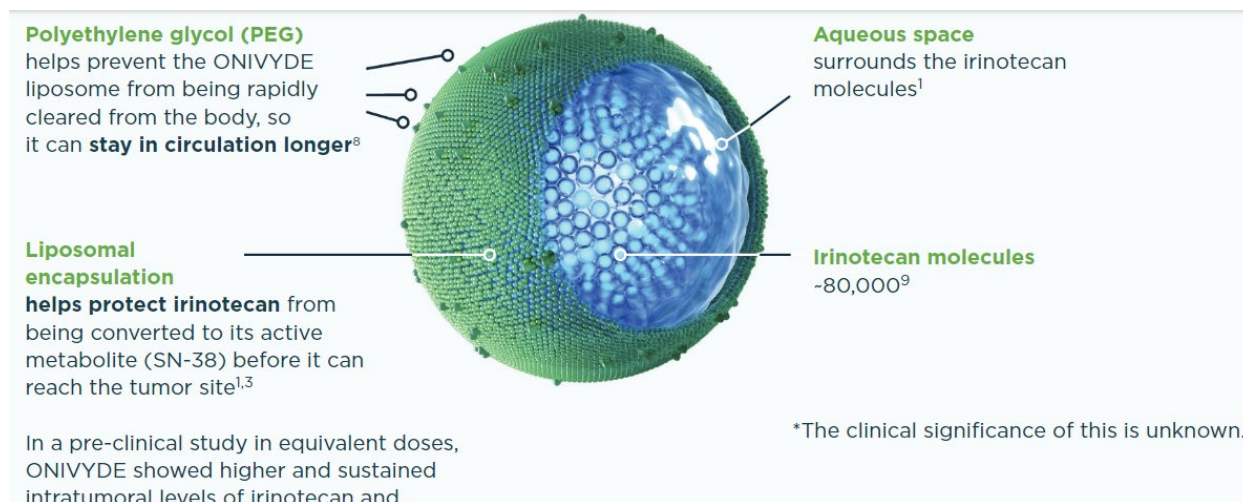
- CBC 血球分類和血小板計數、肝腎功能、血中電解質。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs) 抗體。有慢性或過去有 HBV 感染的檢測，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

- Onivyde 是一個包覆在脂雙層結構的 Topoisomerase 1 inhibitor-Irinotecan，Irinotecan 和他的活性代謝物：SN-38 會可逆性的和 topoisomerase I-DNA 複合物結合，防止已分開的 DNA 鍊再重新連接，導致已切分開複合物和雙鏈 DNA 斷裂的積累。由於哺乳動物細胞不能有效地修復這些斷裂，主要是這類藥物專一性針對在 S 期細胞週期，引導終止細胞的複製，導致細胞死亡。

ONIVYDE 的設計與 irinotecan 不同。其聚乙二醇化脂質體配方可保護 irinotecan 免於從體內快速清除。

(reference : <https://www.onivyde.com/en-us/hcp/treatment-information/how-onivyde-works/liposomal-technology>)



藥師小叮嚀

1. 腹瀉處理

- 早發性腹瀉：用此藥之前，會使用 Atropine 0.25~1mg 靜脈或皮下注射作為預防治療來避免早發性腹瀉的發生。
- 遲發性腹瀉：開始腹瀉時口服兩顆依莫瀉（Loperamide）膠囊（共 4mg），然後每兩個小時服用一顆（2mg）直到 12 小時都沒有排便。
- 依莫瀉（Loperamide）膠囊不應連續使用超過 48 小時，最多每天使用 8 顆（16mg）。
- 若腹瀉發生須注意水分和電解質的補充。
- 請參照癌症用藥自我照顧<民眾版> 癌症病人自我照護—腹瀉篇

2. 此藥可能影響生育能力和胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後應採有效避孕措施並避免哺乳。女性在停藥後須避孕 7 個月，男性在 Onivyde 後須避孕 4 個月
3. 婦女使用此藥不可以哺乳，需等待停藥一個月後才可進行哺乳。
4. 使用此藥可能降低免疫力，增加感染風險，應做好避免感染的防護措施，如：勤洗手、戴好口罩、減少外出、不吃生食……等，若治療期間有發燒 38°C 以上的狀況，須馬上回診。
5. 間質性肺炎的症狀為持續咳嗽、呼吸困難及發燒，若有此情形須盡速就醫。
6. 副作用等級 3/4 級則代表該副作用需要回診或入院接受治療
7. 臨床監測項目：全血球計數、肝功能、腹瀉狀況和過敏反應