核准日期：

修改日期：

盐酸伊立替康注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：盐酸伊立替康注射液

英文名称：Irinotecan Hydrochloride Injection

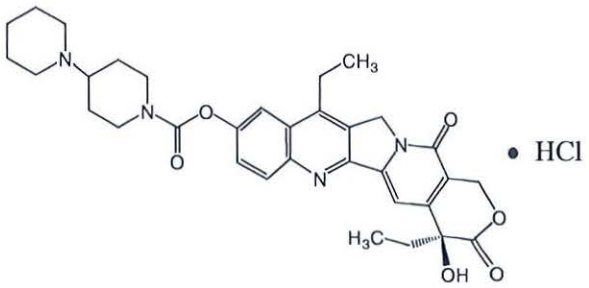
汉语拼音：Yansuan Yilitikang Zhusheye

【成份】

本品主要成份为盐酸伊立替康。

化学名称：4S-4，11-二乙基-4-羟基-9[（4-哌啶基哌啶）羰基]-1H 吡喃[3',4':6,7]吲哚嗪[1,2-*b*]喹啉-3,14(4*H*,12*H*)-二酮盐酸盐

化学结构式：



分子式：$C_{33}H_{39}ClN_4O_6$

分子量：623.15

辅料：山梨醇、乳酸和注射用水，溶液的 pH 值用氢氧化钠或盐酸调节。

【性状】

本品为淡黄色澄明液体。

【适应症】

本品适用于晚期大肠癌患者的治疗：

- 与 5-氟尿嘧啶和亚叶酸联合治疗既往未接受化疗的晚期大肠癌患者；
- 作为单一用药，治疗经含 5-氟尿嘧啶化疗方案治疗失败的患者。

【规格】

按 $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ 计（1）2ml：40mg（2）5ml：100mg

【用法用量】

推荐预防性给予患者止吐药。当患者出现胆碱能综合症时要考虑预防性或治疗性地给予阿托品治疗（见注意事项）。

联合用药

剂量方案

盐酸伊立替康与 5-FU（5-氟尿嘧啶）和 LV（亚叶酸钙）联用

两周用药方案

盐酸伊立替康 180mg/m^2 静脉滴注 30~90 分钟，第 1 天； LV 400mg/m^2 应该在盐酸伊立替康输注后立即给予，滴注时间相同，之后再立即给予 5-FU，第 1 天和第 2 天； 5-FU 400mg/m^2 静脉推注，然后 600mg/m^2 持续静脉输注 22 小时，第 1 天和第 2 天。每 2 周重复。

盐酸伊立替康 180mg/m^2 静脉滴注 30~90 分钟，第 1 天； LV 400mg/m^2 应该在盐酸伊立替康输注后立即给予，滴注时间相同，第 1 天； 5-FU 400mg/m^2 静脉推注，第 1 天，然后 1,200mg/m^2/d×2 天持续静脉输注（总量 2,400mg/m^2，输注 46~48 小时）。每 2 周重复。

剂量调整

每次治疗之前都要仔细地监测和评估患者出现的毒性反应，特别是在治疗的第一周期。盐酸伊立替康和 5-FU 的剂量应该根据患者个体对治疗的耐受情况而进行调整。表 1 为联合用药时推荐的剂量调整方案。所有的剂量调整都应该以先前出现的最严重的毒性反应为依据。患者只有在不使用止泻药的情况下至少 24 小时内不再腹泻（恢复到治疗前的肠功能状态）才能开始下一疗程的治疗。

当毒性作用恢复至 NCI 1 级或更低，粒细胞计数恢复至≥1.5 x 10^9/L，血小板计数恢复至 100 x 10^9/L 以及治疗相关腹泻完全解决之后才能开始下一个新的治疗周期。治疗应被延迟 1—2 周以帮助相关的毒性反应的恢复。如果延迟 2 周后患者仍不能恢复，应该考虑停止化疗。如果未发生不可耐受的毒性反应，那么只要患者能继续有临床获益，则应继续以后的盐酸伊立替康/5-FU/LV 方案治疗。

表 1 盐酸伊立替康/5-FU/LV 联合治疗周期中和在下一疗程开始时盐酸伊立替康的推荐剂量调整方法

毒性反应 NCI CTC 分级 [a]	在治疗周期中	下一疗程开始时 [b]
没有毒性反应	维持剂量水平	维持剂量水平
中性粒细胞减少		
1	维持剂量水平	维持剂量水平
2	减少 1 个剂量水平	维持剂量水平

3	停药直到恢复至≤2级,然后减少1个剂量水平	减少 1 个剂量水平
4	停药直到恢复至≤2级,然后减少2个剂量水平	减少 2 个剂量水平
中性粒细胞减少性发热	停药直到恢复,,然后减少 2 个剂量水平	
其它血液系统毒性	在某一治疗周期中和下一疗程开始时，根据白细胞减少和血小板减少进行的剂量调整也要基于 NCI 毒性评估标准，并且与上述中性粒细胞减少推荐的剂量调整方案一致。	
腹泻		
1	延迟用药直至恢复至基线水平，然后给予相同的剂量,	维持剂量水平
2	停止用药直至恢复至基线水平，然后减少 1 个剂量水平	维持剂量水平
3	停止用药直至恢复至基线水平，然后减少 1 个剂量水平	减少 1 个剂量水平
4	停止用药直至恢复至基线水平，然后减少 2 个剂量水平	减少 2 个剂量水平
其它非血液系统毒性 [c]		
1	维持剂量水平	维持剂量水平
2	停药直到恢复至≤1级,然后减少1个剂量水平	维持剂量水平
3	停药直到恢复至≤2级,然后减少1个剂量水平	减少 1 个剂量水平
4	停药直到恢复至≤2级,然后减少2个剂量水平	减少 2 个剂量水平

a 基于 NCI CTC (version 2.0)标准评估不良事件的严重性，见 http://ctep.info.nih.gov/CTC3/default.htm

b 相对于先前化疗周期中使用的起始剂量。

c 对于粘膜炎/口腔炎只要减少 5-FU 剂量，不需减少盐酸伊立替康剂量。

单药治疗

剂量方案

本品应该静脉给药，滴注时间大于 90 分钟（见输注液的准备），如表 2 所推荐的每周或每 3 周一次给药方案。

表 2: 本品单药方案及剂量调整

每周方案 [a] 6 周一个疗程 第 43 天治疗重新开始	125 mg/m^2 静滴 90 分钟以上，第 1, 8, 15, 22 天，然后休息 2 周		
	起始剂量和剂量调整 [c]		
	起始剂量(mg/m^2)	剂量水平–1 (mg/m^2)	剂量水平–2 (mg/m^2)
	125	100	75
每 3 周一次方案 [b]	350 mg/m^2 静滴 90 分钟以上，每 3 周一次		
	起始剂量和剂量调整 [c]		
	起始剂量(mg/m^2)	剂量水平–1 (mg/m^2)	剂量水平–2 (mg/m^2)

	350	300	250

a 随后的剂量可被调高至 150 mg/m^2 或减低至 50 mg/m^2 ，根据患者个体耐受情况以 25 到 50 mg/m^2 的水平递减。

b 随后的剂量可被调整至 200 mg/m^2 ，根据患者个体耐受情况以 50 mg/m^2 的水平递减。

c 见表 4。

患者有以下任一情况者，可考虑盐酸伊立替康的起始剂量减少 1 个剂量等级：年龄大于 65 岁、曾接受盆腔/腹部放疗、体力状态 2 分或胆红素水平中度升高（17 - 34 μmol/L)。

有肝功能损害的患者（单药治疗）

肝功能异常的患者，推荐以下起始剂量：

表 3: 有肝功能异常患者的起始剂量－单药方案

方案	血清总胆红素浓度	血清 ALT/AST 浓度	起始剂量， mg/m^2
单药每周方案	1.5 – 3.0 x IULN	≤5.0 x IULN	60
	3.1 – 5.0 x IULN	≤5.0 x IULN	50
	<1.5 x IULN	5.1 – 20.0 x IULN	60
	1.5 – 5.0 x IULN	5.1 – 20.0 x IULN	40
单药每 3 周一次方案	1.5 – 3.0 x IULN	-	200
	> 3.0 x IULN	-	不推荐 [a]

a 在胆红素>3.0 x IULN 的患者中，盐酸伊立替康每 3 周一次给药方案的安全性和药代动力学尚不明确。而且该方案不推荐在这类患者中使用。

有肾功能损害的患者（单药治疗）

目前没有对肾功能损害患者进行临床研究。因此要特别注意监测肾功能损害患者。不推荐透析患者使用本药物。

老年用药

在一些研究中每周输注盐酸伊立替康，其在≥65 岁的患者体内的终末半衰期是 6.0 小时，而在 < 65 岁的患者体内为 5.5 小时。在≥65 岁的患者中 SN-38 的剂量－标准化 AUC_{0-24} 比 < 65 岁的患者高 11%。没有关于老年患者每三周一次给药方案的药代动力学数据。基于这个给药方案的临床药物毒性经验，建议在≥65 岁的患者中使用较低的初始剂量（见用法用量)。

儿童用药

儿童使用本品的安全性或有效性尚不确定。

剂量调整

要密切监测患者的毒性反应，应该根据患者个体对治疗的耐受情况来调整盐酸伊立替康的剂量。基于表 2 和 3 的推荐剂量，可根据表 4 中所建议的调整方案对本品后续疗程的剂量

进行调整。所有的剂量调整都应该基于先前出现的最严重毒性反应基础之上。

只有当毒性反应恢复到 NCI 1 级或更低，粒细胞计数恢复至≥1.5 x 10^9/L，血小板计数恢复至 100 x 10^9/L 以及治疗相关腹泻完全解决之后才能开始新的一轮治疗。治疗应被延迟 1—2 周以帮助相关的毒性反应的恢复。如果延迟 2 周后患者仍不能恢复，应该考虑停止化疗。如果未发生不可耐受的毒性反应，那么只要患者能继续有临床获益，则应继续以后的盐酸伊立替康/5-FU/LV 方案治疗。

表 4: 推荐单药方案的剂量调整

毒性反应 NCI[a] 分级	**在某一治疗周期中**	**下一疗程开始时**	
	每周一次	每周一次	每 3 周一次
没有毒性反应	维持剂量水平	增加 1 个剂量水平，最高达 150 mg/m^2	维持剂量水平
中性粒细胞减少			
1	维持剂量水平	维持剂量水平	维持剂量水平
2	减少 1 个剂量水平	维持剂量水平	维持剂量水平
3	停药直到恢复至≤ 2 级，然后减少 1 个剂量水平	减少 1 个剂量水平	减少 1 个剂量水平
4	停药直到恢复至≤ 2 级，然后减少 2 个剂量水平	减少 2 个剂量水平	减少 1 个剂量水平
中性粒细胞减少性发热	停药直到恢复，,然后减少 2 个剂量浓度	减少 2 个剂量水平	减少 1 个剂量水平
其它血液系统毒性	在某一治疗周期中和下一疗程开始时，根据白细胞减少、血小板减少和贫血进行的剂量调整也要基于 NCI 毒性评估标准，并且与上述中性粒细胞减少推荐的剂量调整方案一致。		
腹泻			
1	维持剂量水平	维持剂量水平	维持剂量水平
2	减少 1 个剂量水平	维持剂量水平	维持剂量水平
3	停药直到恢复至≤ 2 级，然后减少 1 个剂量水平	减少 1 个剂量水平	减少 1 个剂量水平
4	停药直到恢复至≤ 2 级，然后减少 2 个剂量水平	减少 2 个剂量水平	减少 1 个剂量水平

毒性反应 NCI[a] 分级	在某一治疗周期中	下一疗程开始时	
	每周一次	每周一次	每 3 周一次
其它非血液系统毒性			
1	维持剂量水平	维持剂量水平	维持剂量水平
2	减少 1 个剂量水平	减少 1 个剂量水平	减少 1 个剂量水平
3	停药直到恢复至≤ 2 级，然后减少 1 个剂量水平	减少 1 个剂量水平	减少 1 个剂量水平
4	停药直到恢复至≤ 2 级，然后减少 1 个剂量水平	减少 2 个剂量水平	减少 1 个剂量水平

a 基于 NCI CTC (version 2.0) 标准评估不良事件的严重性，见 http://ctep.info.nih.gov/CTC3/default.htm

制备和用药注意事项

如同其它有潜在毒性的抗肿瘤药物，在制备本品输注液时要小心操作。推荐使用手套。如果盐酸伊立替康溶液接触到皮肤，应立即用肥皂和清水彻底冲洗皮肤。如果本品接触到粘膜，则用清水彻底冲洗。

制备输注液

与其他注射用药一样，本品溶液的配制必须严格遵循无菌原则。

盐酸伊立替康注射液只能一次性使用，任何未使用的部分必须丢弃。

盐酸伊立替康注射液在输注之前必须用 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液稀释至终浓度为 0.12 至 2.8mg/ml 的输注液。其它药物不能加入输注液中。只要溶液和容器允许，应在输注之前检查输注液中是否有可见的颗粒物质和变色。检查药瓶中是否有颗粒物质，当药物从药瓶中抽入注射器时再检查一遍。

在 5℃或 30℃/相对湿度和避光条件下，盐酸伊立替康注射液稀释于输注液（0.9%氯化钠溶液和 5%葡萄糖溶液）并贮藏在低密度聚乙烯或聚氯乙烯容器中，其化学和物理稳定性可保持 28 天。如在光照条件下其化学和物理稳定性可保持 3 天。

然而为了减少微生物感染的风险，推荐在使用之前才准备输注液，而且输注液准备好后应尽快使用。如果未立即使用，输注液在 2—8℃条件下贮藏时间不应超过 24 小时，或在室温条件下（25℃）贮藏时间不超过 6 小时。

不要冰冻盐酸伊立替康或其溶液混合物，因为这可能导致药物沉淀形成。

【不良反应】

联合治疗

在两项 III 期研究中，共有 995 名转移性结直肠癌患者接受盐酸伊立替康/5-FU/LV 、单用 5-FU/LV、或盐酸伊立替康单药治疗。在这些研究中，370 例患者接受了盐酸伊立替康/5-FU/LV 联合治疗，362 例接受了单用 5-FU/LV 治疗，223 例接受了盐酸伊立替康单药治疗。

59 名患者（6.1%）在最后一次治疗后 30 天内死亡：其中 27 例（7.3%）患者接受盐酸伊立替康/5-FU/LV 联合治疗，19 例(5.3%)接受单用 5-FU/LV 治疗，13 例(5.8%)接受盐酸伊立替康单药治疗。盐酸伊立替康/5-FU/LV 联合治疗的患者中有 3 例(0.7%)死亡（3 例死于中性粒细胞减少性发热/脓毒血症），接受 5-FU/LV 治疗的患者中 3 例(0.7%)死亡（1 例死于中性粒细胞减少性发热/脓毒血症，1 例死于血小板减少时发生中枢神经系统出血，1 例死因不明），接受盐酸伊立替康单药治疗的患者中有 2 例(0.9%)死亡（2 例死于中性粒细胞减少性发热）与治疗有潜在的关联。18 例(4.9%)接受盐酸伊立替康/5-FU/LV 联合治疗的患者，18 例(5.0%)接受 5-FU/LV 治疗的患者和 15 例 (6.7%)接受盐酸伊立替康单药治疗的患者在治疗后 60 天内死亡。26 例(7.0%)接受盐酸伊立替康/5-FU/LV 联合治疗的患者，15 例 (4.1%)接受单用 5-FU/LV 治疗的患者和 26 例(11.7%)接受盐酸伊立替康单药治疗的患者因不良事件而停药。

表 5 列举了 2 项评估联合治疗的 III 期临床研究中报道的 3 级和 4 级临床相关不良事件

表 5:在联合治疗的 III 期临床研究中发生 3 和 4 级临床相关不良事件的患者百分比 [a]

不良事件	试验 1			试验 2	
	盐酸伊立替康 5-FU/LV N=225[b]	5-FU/LV N=219[b]	盐酸伊立替康 N=223[b]	盐酸伊立替康 5-FU/LV N=145[c]	5-FU/LV N=143[c]
3/4 级不良事件总数	53.3	45.7	45.7	72.4	39.2
胃肠道					
腹泻					
迟发性	22.7	13.2	31.0	14.4	6.3
3 级	15.1	5.9	18.4	10.3	4.2
4 级	7.6	7.3	12.6	4.1	2.1
早发性	4.9	1.4	6.7	--	--
恶心	15.6	8.2	16.1	2.1	3.5
腹痛	14.6	11.5	13.0	2.1	0.7
呕吐	9.7	4.1	12.1	3.5	2.8
厌食	5.8	3.7	7.2	2.1	0.7
便秘	3.1	1.8	0.4	0.7	1.4
粘膜炎	2.2	16.9	2.2	4.1	2.8
血液系统					
中性粒细胞减少	53.8	66.7	31.0	46.2	13.4
3 级	29.8	23.7	19.3	36.4	12.7
4 级	24.0	42.5	12.1	9.8	0.7
白细胞减少	37.8	23.3	21.5	17.4	3.5
贫血	8.4	5.5	4.5	2.1	2.1
中性粒细胞减少性发热	7.1	14.6	5.8	3.4	0.7
血小板减少	2.6	2.7	1.7	0	0
中性粒细胞减少性感染	1.8	0	2.2	2.1	0
全身症状					
乏力	19.5	11.9	13.9	9.0	4.2
疼痛	3.1	3.6	2.2	9.7	8.4
发热	1.7	3.6	0.4	0.7	0.7
感染	0	1.4	0.4	7.6	3.5
代谢和营养					
胆红素增加	7.1	8.2	7.2	3.5	10.6
皮肤病					
剥脱性皮炎	0	0.5	0	--	--
皮疹	0	0.9	0.4	--	--
手足综合症	--	--	--	0.7	0.7
表皮征象	--	--	--	0.7	0
呼吸系统					
呼吸困难	6.3	0.5	2.2	1.4	0
咳嗽	1.3	0	0.4	--	--

不良事件	试验 1			试验 2	
	盐酸伊立替康 5-FU/LV N=225[b]	5-FU/LV N=219[b]	盐酸伊立替康 N=223[b]	盐酸伊立替康 5-FU/LV N=145[c]	5-FU/LV N=143[c]
肺炎	2.7	1.0	1.3	--	--
神经系统					
头晕	1.3	0	1.8	--	--
嗜睡	1.8	1.8	1.3	--	--
意识模糊	1.8	0	0	--	--
心血管系统					
血管扩张	0.9	0	0	--	--
低血压	1.3	0.5	1.7	1.4	0
血栓性静脉炎	2.7	3.2	1.8	--	--
肺栓塞	2.7	1.4	0.4	--	--
心肌梗塞	1.3	0	0.4	--	--

a 基于 NCI CTC (version 1.0)标准评判不良事件的严重性 见 http://ctep.info.nih.gov/CTC3/default.htm

b 每组患者治疗数

c 接受 de Gramont 方案治疗的患者人数。

患者接受盐酸伊立替康治疗后临床最显著的不良事件是腹泻、恶心、呕吐、中性粒细胞减少和脱发（头发完全脱落＝2 级）。接受 5-FU/LV 治疗的患者，临床最显著的不良事件是腹泻、中性粒细胞减少、中性粒细胞减少性发热和粘膜炎。在临床研究 1 中，4 级中性粒细胞减少、中性粒细胞减少性发热（定义为≥ 2 级发热和 4 级中性粒细胞减少）、粘膜炎的发生率在盐酸伊立替康/5-FU/LV 组要低于 5-FU/LV 组。

单药治疗

本品单药治疗的一些不良反应的资料来源于以下几个临床研究，共有304例转移性结直肠癌患者入组的研究每周一次给药方案的II期研究，有316例患者参与的研究每三周一次给药方案的研究以及共有1100名不同种类肿瘤患者参加的在日本进行的临床研究。三个研究中观察到的毒性反应的类型相似。有4.3%的接受每周给药方案的患者和8%的接受每三周一次给药方案的患者因为不良事件而中止盐酸伊立替康治疗。304例接受每周给药方案患者中有17例在接受本品后30天内死亡，其中5例(1.6%)可能与药物有关。11例接受盐酸伊立替康每三周一次给药方案的患者在治疗后30天内死亡，其中3例(1%)可能与盐酸伊立替康有关。与治疗相关死亡的主要原因是中性粒细胞减少性感染、4级腹泻和乏力。

单药二线治疗研究中报道最常见的不良事件如表 6 所列。表格后为不良事件的附加信息，按身体系统分类来编排。

表 **6: 304** 例接受二线单药治疗的患者发生的不良事件 [a]

	每周给药方案		每三周给药方案 (NCI 3/4 级)	
事件	*患者百分数*	*NCI 3/4 级百分数*	*试验 1 (%)*	*试验 2 (%)*
胃肠道				
腹泻 (迟发性)	87.8	30.6	21.7	22.0
恶心	86.2	16.8	13.8	11.0
呕吐	66.8	12.5	13.8	14.2
腹部痉挛 / 疼痛	56.9	16.4	13.8	8.7
厌食	54.9	5.9	5.3	5.5
腹泻 (早发性)	50.7	7.9	12.2	1.6
便秘	29.9	2.0	9.5	7.9
胃肠胀气	12.2	--	--	--
口腔炎	11.8	0.7	--	--
消化不良	10.5	--	--	--
血液系统				
白细胞减少 [b]	63.2	28.0	22.2	14.2
贫血	60.5	6.9	7.4	6.3
中性粒细胞减少 [b]	53.9	26.3	22.2	14.2
血小板减少	--	--	1.1	3.9
全身症状				
乏力	75.7	12.2	14.8	13.4
发热	45.4	0.7	--	--
疼痛	23.7	2.3	18.5[c]	16.5[d]
头痛	16.8	0.7	--	--
背痛	14.5	1.6	--	--
寒战	13.8	0.3	--	--
轻度感染	14.5	0	--	--
浮肿	10.2	1.3	--	--
腹部膨隆	10.2	0.3	--	--
代谢和营养				
体重下降	30.3	0.7		
脱水	14.8	4.3		
碱性磷酸酶增高	13.2	3.9		
SGOT 增加	10.5	1.3		
皮肤病				
脱发	60.5	不适用 [e]	不适用 [e]	不适用 [e]
出汗	16.4	0	--	--
皮疹	12.8	0.7	1.6	0.8

呼吸系统				
呼吸困难	22.0	3.6		
咳嗽增多	17.4	0.3		
鼻炎	15.5	0		

a 基于 NCI CTC (version 1.0) 标准评判不良事件的严重性， 见 http://ctep.info.nih.gov/CTC3/default.htm。

b 每三周一次给药方案中出现的白细胞减少和中性粒细胞减少数据结合在一起表述 。

c 在这个试验中，22.2%接受最佳支持治疗的患者出现了 NCI 3/4 级疼痛。

d 在这个试验中，13.2%接受静脉滴注 5-FU 的患者出现了 NCI 3/4 级疼痛。

e 头发完全脱落 = NCI 2 级。

胃肠道：腹泻和恶心、呕吐是接受盐酸伊立替康治疗后常见的不良事件，且可能是严重的。接受单药125 mg/m^{2}每周给药方案的患者中，发生任何级别的迟发性腹泻，其中位持续时间是3天，其中3或4级迟发性腹泻的中位持续时间是7天。≥65岁的患者发生3和4级腹泻的频率明显增高(39.8% 比 23.4%, p=0.0025)。详细处理原则见【注意事项】。

腹部疼痛和痉挛与早发性腹泻有关（在用药后的24小时内发生）。在研究中发现，阿托品有助于缓解这些症状。发现结肠溃疡，有时伴胃肠道出血、梗阻和感染与使用盐酸伊立替康有关。

血液系统：本品通常会引起中性粒细胞减少、白细胞减少（包括淋巴细胞减少）和贫血。严重的血小板减少很少见。在评估单药每周给药方案的研究中，有一例由不伴发热的中性粒细胞减少性脓毒血症所导致的死亡事件被认为可能与药物有关(0.3%, 1/304)。9.9%的患者接受了输血治疗。在评估单药每周给药方案研究中，先前接受盆腔/腹部放疗的患者3或4级中性粒细胞减少的发生率显著增高(48.1% 比 24.1%, p=0.0356)。在同样的研究中，基线时总血清胆红素浓度为17 μmol/L或更高的患者，其在化疗第一周期发生3或4级中性粒细胞减少的可能性显著高于血清胆红素浓度低于17 μmol/L 的患者(50% 比17.7%, p<0.001)。

胆碱能综合症：患者可能出现鼻炎、流涎增多、瞳孔缩小、流泪、出汗、潮红和可引起腹部痉挛或早发性腹泻的肠蠕动亢进等胆碱能综合症。这些症状在静脉滴注药物的同时或结束后短时间内发生。它们被认为与盐酸伊立替康母体化合物的抗胆碱酯酶活性有关，在高剂量的时候更容易发生。出现这些症状的时间与胃肠外盐酸伊立替康给药血浆峰浓度出现的时间一致。

代谢和营养：临床研究中14.8%的患者出现由于腹泻、恶心和呕吐而引起的脱水。

肝脏：在评估单药每周方案的临床研究中发现少于10%的患者出现NCI 3或4级肝酶异常。这些事件典型地发生于已有肝转移的患者。应用每三周一次给药方案，在一项研究中有8.5%患者发生肝脏事件，例如腹水和NCI 3/4级的黄疸，而在另一项研究中有8.7%的患者发生。

肾脏：血清肌酐或血尿素氮增加通常是由于并发感染或恶心、呕吐、腹泻引起的脱水所致。有发生急性肾功能衰竭的病例报道。很罕见的由于肿瘤溶解综合症而导致肾功能异常的病例也有报道。

皮肤病：有报道在盐酸伊立替康治疗中出现脱发。也有报道会发生皮疹，但不会引起治疗的中断。

呼吸系统：严重的肺部不良事件很少见。在评估单药每周给药方案的临床研究中，超过半数有呼吸困难症状的患者有肺部转移；累及肺部的恶性疾病或其它先前存在的肺部疾病可能与引起呼吸困难有关，但是它们的影响程度尚不明确。对于每三周一次给药方案，呼吸系统不良事件，如呼吸困难和NCI 3/4级的咳嗽，在一项临床研究中有10.1%的患者发生，而另一项研究中有4.7%的患者发生。

在日本早期的研究中发现小部分患者出现了有潜在致命可能的肺部综合症，包括呼吸困难、发热和胸部X片显示网状结节影。盐酸伊立替康对这些事件的影响难以评估，因为这些患者本身患有肺部肿瘤，一些患者先前就患有非恶性的肺部疾病。由于这些发现，在美国进行的临床研究中很少入组患有肺功能障碍、显著腹水或胸腔积液的患者。

神经系统：在单药每周给药方案的临床研究中，患者失眠和头晕的发生率分别为19.4%和14.8%，但通常不认为它们与盐酸伊立替康有直接的关系。头晕有时是脱水患者发生直立性低血压所致。

心血管系统：在输注盐酸伊立替康的过程中可能发生血管舒张（潮红）。盐酸伊立替康有抗胆碱酯酶的活性。有可能出现与用药相关的心血管事件，包括猝死、失去知觉和心动过缓。在输注本品的时候要监测患者是否出现胆碱能效应，并且准备好阿托品以及时给予对症治疗。在对304例患者进行的单药每周方案的II期临床研究中未报道有猝死发生。在这些研究中，2例患者(0.7%)出现了晕厥，一例患者(0.3%)出现了心动过缓。

在接受本品治疗的患者中罕有血栓事件的报道，包括心绞痛、动脉血栓形成、脑梗死、脑血管意外、深部血栓静脉炎、下肢血栓、心脏停搏、心肌梗塞、心肌缺血、外周血管病症、肺栓塞、猝死、血栓性静脉炎、血栓形成和血管病症。这些事件发生的原因尚不明确。

其它：在临床研究中有1-10%的患者发生了其它NCI 3/4级药物相关不良事件，包括粘膜炎、胆红素血症和低容量血症。少于1％的患者发生NCI 3或4级直肠疾病、胃肠道念珠菌感染、低血钾、低血镁、GGTP增高、不适、脓毒血症和步态异常。

上市后监测

胃肠道异常：肠梗阻、巨结肠或胃肠道出血的病例报道很少，结肠炎包括盲肠炎（回盲

部综合症）、局部缺血和溃疡性结肠炎的病例报道也很罕见。有些病例，发生结肠炎伴溃疡、出血、梗阻或感染。先前没有结肠炎的患者发生的梗阻也有报道。肠穿孔的报道很罕见。

有症状的胰腺炎或无症状的胰酶升高的报道很罕见。

低容量血症：肾功能损害和急性肾功能衰竭的报道罕见，一般发生在因为严重的胃肠道毒性反应而导致感染和/或血容量不足的患者。很少发生腹泻和/或呕吐或脓毒血症引起脱水的患者出现肾功能不全、低血压或循环衰竭。

感染和侵染： 细菌、真菌和病毒感染已被报道。

免疫功能异常：过敏反应包括严重的过敏性或类过敏性反应也被报道过。

实验室检查：主要与腹泻和呕吐相关的低钠血症的报道罕见。无肝转移患者血清转氨酶（如 AST和ALT）水平的增高；淀粉酶暂时性升高和脂肪酶偶然的暂时性升高也罕有报道。

肌肉骨骼和结缔组织异常：有早期反应的报道如肌肉挛缩或痛性痉挛和感觉异常。

呼吸系统、胸廓和纵隔异常：在盐酸伊立替康治疗期间间质性肺部疾病表现如肺部浸润少见。早期反应如呼吸困难有被报道（见注意事项）。呃逆也曾有报道。

心脏异常：接受盐酸伊立替康的患者中曾观察到心肌缺血事件，主要发生在有潜在心脏疾病、具有其它心脏疾病危险因素或曾接受细胞毒药物化疗的患者。

神经系统异常：有报道经伊立替康治疗的患者会出现言语障碍，通常为一过性。在某些患者，其原因为在伊立替康注射中或注射后出现的胆碱能综合症所引起。

【禁忌】

慢性炎性肠病和/或肠梗阻；

胆红素超过正常值上限的 3 倍；

严重骨髓抑制；

WHO 体力状态评分>2。

本品禁用于对该药物或辅料过敏的患者。在临床研究中未发现盐酸伊立替康具有抗原性，但是在豚鼠和兔子的被动皮内过敏反应实验中以及豚鼠的主动性全身过敏反应实验中都发现盐酸伊立替康有抗原性。在这些实验中，所有的动物都产生了针对盐酸伊立替康的抗体，部分豚鼠因为对盐酸伊立替康过敏而死亡。

本品禁用于准备怀孕的妇女（见药理毒理，遗传毒性、生殖毒性和致癌性）。

本品禁用于怀孕和哺乳期的妇女（见孕妇及哺乳期妇女用药）。

【注意事项】

应用：本品须在有使用细胞毒化疗药物经验的肿瘤专科医师的监督指导下使用。只有在

能方便地获得充足的诊断和治疗设备的情况下，才可能给予并发症恰当的处理。

药物外渗：本品是通过静脉滴注给药的。需要注意防止外渗，静滴部位要注意观察是否有炎症发生。一旦发生外渗，用无菌水冲洗并推荐给予冰敷。

Mayo Clinic 方案：除非是设计完善的临床研究，本品不能与“Mayo Clinic”方案中的5-FU/LV 给药方法（连续给药 4—5 天，每 4 周一次）联用是因为报告显示毒性有所增加，包括中毒性死亡。应根据“用法用量”部分的推荐使用盐酸伊立替康。

*免疫抑制剂效应|感染易感性增加：*由于使用化疗药物包括盐酸伊立替康而导致免疫功能低下的患者接种活疫苗或减毒活疫苗，可能导致严重或致命的感染。使用盐酸伊立替康的患者应当避免接种活疫苗。可以接种死疫苗或灭活疫苗，但是可能会减弱疫苗的疗效。

心血管系统：使用本品的患者血栓事件罕有发生。具体发生的原因仍然不明（见心血管系统不良反应）。

腹泻和处理方法

本品可以引起早发性和迟发性腹泻，它们由不同的机制产生。两种腹泻都可能是严重的。

早发性腹泻（在静滴盐酸伊立替康时或结束后的短时间内发生）是因为胆碱能作用所致。它通常是暂时性的，很少为严重性的。它有可能同时伴有鼻炎、流涎增多、瞳孔缩小、流泪、出汗、潮红、心动过缓和可引起腹部绞痛的肠蠕动亢进症状。对使用盐酸伊立替康时或结束后短时间内出现胆碱能综合症的患者静脉内或皮下注射 0.25 至 1mg（总剂量≤1mg/d）的阿托品（除非有使用禁忌症）。在下次使用本品时，应预防性使用硫酸阿托品。年龄≥65 岁的患者中，发生早发性腹泻的可能性较大，应该多加监测。

迟发性腹泻（通常在使用本品 24 小时后发生，出现第一次稀便的中位时间为滴注后第 5 天）持续时间可能较长，可能导致脱水、电解质紊乱或感染，甚至为致命性的。一旦发生迟发性腹泻需要及时给予易蒙停治疗。应指导患者备有易蒙停，一旦出现粪便不成形或解稀便或排便频率比以往增多时就要开始易蒙停治疗。临床研究中的易蒙停给药方案为，首剂 4mg，然后每 2 小时给予 2mg 直至患者腹泻停止后 12 小时。 在晚上，患者可以每 4 小时服用易蒙停 4mg。不推荐连续使用以上剂量易蒙停 48 小时以上，因为有出现麻痹性肠梗阻的风险，也不推荐使用时间少于 12 小时。不推荐易蒙停预防性给药。

腹泻患者须密切监护，如果出现脱水要补充水和电解质，如果出现肠梗阻、发热或严重的中性粒细胞减少需给予抗生素治疗。首次治疗以后，应推迟后续的化疗，直到患者在不使用止泻药的情况下至少 24 小时不再腹泻（恢复到治疗前的肠功能状态）。如果出现 NCI 2、3 或 4 级腹泻，需要降低本周期中后续的盐酸伊立替康给药剂量（见用法用量）。

在下列情况中，除了抗生素治疗以外，尚推荐住院治疗腹泻：伴发热的腹泻、严重腹泻（需要静脉补液）、伴有与迟发性腹泻相关的呕吐以及在接受首剂高剂量易蒙停治疗后腹泻持续时间超过 48 小时；另外个别情况下，治疗不良事件时患者有不遵医嘱的可能（一旦出现迟发性腹泻需要立即并长时间接受止泻治疗并大量补液）。

血液系统疾病

盐酸伊立替康通常会引起中性粒细胞下降、白细胞减少和贫血。上述症状都可能很严重，因此盐酸伊立替康不能用于有严重骨髓抑制的患者（见血液系统不良反应）。严重的血小板减少并不常见。

中性粒细胞减少

有报道患者使用盐酸伊立替康后死于由严重的中性粒细胞减少而导致的脓毒血症。出现中性粒细胞减少的并发症时应及时给予抗生素治疗。如果出现中性粒细胞减少性发热或中性粒细胞绝对计数低于 $1.5x\ 10^9/L$ 时，应暂停盐酸伊立替康化疗。新疗程的化疗应该在粒细胞计数恢复到$\geq 1.5\ x\ 10^9/L$ 后再开始。在患者恢复之后，后续的盐酸伊立替康治疗剂量应该根据患者中性粒细胞减少的情况而降低（见用法用量）。并不需要常规给予集落刺激因子（CSF）治疗，但是医师可以考虑给予中性白细胞减少患者使用 CSF。

超敏反应

曾观察到超敏反应，包括严重过敏反应和过敏样反应。

结肠炎/肠梗阻

曾有结肠炎病例的报道。在一些病例中，结肠炎同时并发溃疡、出血、肠梗阻和感染。也曾报道先前无结肠炎的肠梗阻病例。发生肠梗阻的患者应该及时接受抗生素治疗。

慢性炎性肠病和/或肠梗阻

在肠梗阻症状消除前，患者不能接受盐酸伊立替康治疗。

具有 UGT1A1 酶活性减低的患者

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT1A1)由 UGT1A1 基因编码，介导了活性代谢产物 SN-38 的结合反应（见药代动力学：代谢)。UGT1A1 基因的高度多态性，造成不同个体间代谢活性的差异。其中一种多态性发生在 UGT1A1 的启动子区，即 UGT1A1*28 等位基因变异型。这种变异型和先天性 UGT1A1 表达缺乏的疾病（如 Crigler-Najjar 综合征和 Gilbert 综合征）与 UGT1A1 酶活性的降低及 SN-38 全身暴露量的增加有关。与具有 1 或 2 条野生型等位基因的患者相比，具有 UGT1A1*28 等位基因纯合子（又被称为 UGT1A1 7/7 基因型）的患者观察到较高的血浆 SN-38 浓度。

Crigler-Najjar 综合征（I 型及 II 型）或具有 UGT1A1*28 纯合子的患者（Gilbert 综合征）在使用中、高剂量的伊立替康（>150mg/m^2）后，发生 3～4 级血液毒性的风险增大。但是 UGT1A1 基因型和伊立替康相关腹泻之间的关系还没有完全明确。

UGT1A1*28 纯合子的患者，初始给药时，应给予常规剂量的伊立替康，并监测血液毒性。既往治疗时发生过血液毒性的患者应该考虑降低伊立替康的初始剂量。但在此类患者中，初始剂量具体降低多少并未明确，后续剂量的调整应当基于患者对治疗的耐受情况。

在下述情况时慎用

有特殊风险的患者：体力状态差的、年老的和曾接受过盆腔/腹部放疗的患者接受本品治疗的时候，医师要特别注意监测（见不良反应）。体力状态差的患者发生盐酸伊立替康相关不良事件的风险会增加。临床研究中比较接受盐酸伊立替康/5-FU/LV 或 5-FU/LV 的患者，发现住院率、中性粒细胞减少性发热、血栓栓塞、第一疗程化疗中断率和早期死亡的发生率在体力状态评分为 2 分的患者高于 0 或 1 分的患者。体力状态评分为 3 或 4 分的患者不能接受本品治疗。

肾功能损害：目前没有对肾功能损害患者进行临床研究（见药代动力学：特殊人群）。因此要特别注意监测肾功能损害患者。不推荐透析患者使用本药物。

放疗：曾接受盆腔/腹部放疗的患者在接受盐酸伊立替康治疗后，发生严重骨髓抑制的风险增加。关于放疗与本品同时进行的方案没有充分的研究，不推荐这种治疗方案。

肝功能损害：高胆红素血症的患者，盐酸伊立替康的清除率下降，所以其血液毒性的风险增加（见药代动力学：特殊人群）。血清总胆红素大于正常值上限 3 倍的患者，盐酸伊立替康作为单药每 3 周一次给药方案尚未确定。在单药每周给药方案的临床研究中，血清总胆红素中度增高（17-34 μmol/L)的患者在治疗第一周期中发生 3 或 4 级中性粒细胞减少的可能性高于血清总胆红素小于 17 μmol/L 的患者(50% 比 18%； p<0.001)（见药代动力学：特殊人群和用法用量）。胆红素糖脂化过程异常的患者，如有 Gilbert 综合症的患者，在接受本品治疗后发生骨髓抑制的风险较高。

胆碱能效应：盐酸伊立替康具有胆碱能效应，有哮喘或心血管疾病的患者在使用时要谨慎。有机械性肠梗阻或尿路梗阻的患者使用时也要谨慎。

呼吸系统：表现为肺内浸润的间质性肺部疾病在盐酸伊立替康治疗中很少见。间质性肺部疾病可能是致命的。先前存在的肺部疾病、使用有肺毒性的药物、放疗和使用集落刺激因子都可能是发生间质性肺部疾病的风险因子。有以上风险因子的患者在使用盐酸伊立替康之前和治疗期间都要密切观察呼吸系统症状。

给药前

监测：推荐在每次使用本品前要密切监测白细胞计数及分类，血红蛋白和血小板计数。在每次用药前、每月或有临床指征时监测肝功能。

恶心和呕吐：盐酸伊立替康可以引起呕吐。推荐患者用药前先给予止吐剂。在每周给药方案的临床研究中，大部分患者接受地塞米松 10mg 联合另一种止吐剂如 5-HT_3 阻滞剂（例如恩丹司琼或格拉司琼）的治疗。应该在化疗的当天，输注本品前至少 30 分钟给予止吐药。根据随后的需要，医师也可以考虑给予患者止吐药（例如丙氯拉嗪）。如果患者呕吐伴有迟发性腹泻则需要尽快住院治疗。

患者须知：应该告知患者使用本品后的毒副作用，尤其是胃肠道并发症例如腹泻、恶心、呕吐、腹部痉挛和感染。

告知患者一旦在使用本品后出现下述任一情况，必须向医师咨询：第一次腹泻；24 小时内无法控制腹泻；呕吐；发热或有感染的征象；脱水症状如身体衰弱、轻度的头晕或头昏；血便或黑便；因为恶心或呕吐而不能摄入液体。告知患者有脱发的可能。禁止使用泻药（见药物相互作用），如需使用任何泻药应联系自己的医师。

其它

因为本品含有山梨糖醇，所以不适用于患有遗传性果糖不能耐受的患者。

实验室检查的影响

目前尚不知盐酸伊立替康和实验室检查之间有相互作用。

对驾驶和机械操作的影响

盐酸伊立替康对于驾驶和机械操作的影响尚未被评估。

然而，应该告知患者在使用盐酸伊立替康后 24 小时内有可能出现头晕或视觉障碍，并建议如果出现这些症状不要进行驾驶或机械操作活动。

不相容性

其它药物不能加入输注液中。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

怀孕期用药

目前没有关于怀孕妇女使用盐酸伊立替康的严格对照的研究。当怀孕妇女使用本品后可能引起胎儿的损害（见药理毒理）。

有生育能力的女性不应开始伊立替康治疗，除非已排除怀孕的可能性。如果伴侣双方有任何一方使用伊立替康，则应避免怀孕。

考虑到潜在遗传毒性，建议具有生育能力的女性患者在伊立替康治疗期间及末次给药后 6 个月内始终采取高效避孕措施。

考虑到潜在遗传毒性，如果男性患者的女性伴侣具有生育能力，建议该男性患者在伊立替康治疗期间及末次给药后 3 个月内始终采取有效避孕措施。

哺乳期用药

可用数据仅限于一例患者。在一例哺乳期患者的乳汁中检测到了伊立替康及其活性代谢物 SN-38。其对新生儿/婴儿的影响未知。由于喂养婴儿具有发生严重不良反应的潜在风险，所以推荐在使用本品时中断人乳喂养。

给鼠静脉滴注放射标记的盐酸伊立替康后 5 分钟内，乳汁中显示有放射活性。而且在输注后的 4 小时乳汁中浓度是相应血浆浓度的 65 倍。已证明盐酸伊立替康会损害鼠的学习能力而且会引起出生后发育迟缓。

【儿童用药】

儿童使用本品的安全性或有效性尚不确定。

【老年用药】

在一些研究中每周输注盐酸伊立替康，其在≥65 岁的患者体内的终末半衰期是 6.0 小时，而在<65 岁的患者体内为 5.5 小时。在≥65 岁的患者中 SN-38 的剂量一标准化 AUC_{0-24} 比<65 岁的患者高 11%。没有关于老年患者每三周一次给药方案的药代动力学数据。基于这个给药方案的临床药物毒性经验，建议在≥65 岁的患者中使用较低的初始剂量（见用法用量）。

【药物相互作用】

CYP3A4 和/或 UGT1A1 抑制剂

伊立替康和其活性代谢物 SN-38 代谢通过人细胞色素 P450 3A4 同工酶（CYP3A4）、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1（UGT1A1）（见药代动力学：代谢）。伊立替康与 CYP3A4 和/或 UGT1A1 抑制剂联合用药可能导致增加伊立替康和活性代谢物 SN-38 的全身暴露量。医生在使用伊立替康和这些药物的时候，应该考虑到这一点。

酮康唑：同时接受酮康唑治疗会引起盐酸伊立替康的清除率显著下降，导致其活性代谢产物 SN-38 暴露增加。在开始盐酸伊立替康治疗前至少一周应停止使用酮康唑，当然它也不能与盐酸伊立替康一同给药。

阿扎那韦：同时使用阿扎那韦，一种 CYP3A4 和 UGT1A1 的抑制剂，可能使伊立替康的活性代谢产物 SN-38 暴露增加。医师在同时使用这些药物的时候要考虑到这一点。

CYP3A4 诱导剂

抗惊厥剂：合并使用 CYP3A4 诱导的抗惊厥剂（如卡马西平、苯巴比妥或苯妥英）会引起 SN-38 暴露减少。对于需要抗惊厥剂治疗的患者，应该考虑在初次使用盐酸伊立替康治疗之前至少一周开始或换用非酶诱导的抗惊厥剂。

St. John's Wort（贯叶连翘）：在同时接受贯叶连翘治疗的患者，活性代谢产物 SN-38 的暴露减少。在初次使用盐酸伊立替康前至少一周停用贯叶连翘，该药也不能与盐酸伊立替康同时使用。

其它相互作用

神经肌肉阻断剂：盐酸伊立替康和神经肌肉阻断剂之间的相互作用不能被排除。因为盐酸伊立替康有胆碱酯酶抑制剂的活性，有胆碱酯酶抑制活性的药物可以延长氯琥珀胆碱的神经肌肉阻滞作用，并且可以对抗非去极化药物的神经肌肉阻滞作用。

抗肿瘤药物：本品的不良事件，如骨髓抑制和腹泻可以被其它有相似不良反应的抗肿瘤药物加重。

地塞米松：接受盐酸伊立替康治疗的患者有淋巴细胞减少的报道，地塞米松作为止吐药使用时可能会使这种情况加重。然而，并没有发现严重的机会性感染，也没有发现因为淋巴细胞减少症而导致的任何并发症。

接受本品的患者有血糖增高的报道。通常这种情况发生在本品治疗之前就有糖尿病病史或有葡萄糖耐量下降的患者。部分患者的血糖增高有可能是因为接受地塞米松而引起的。

丙氯拉嗪：在单药每周给药方案的临床研究中，在盐酸伊立替康治疗当天同时给予丙氯拉嗪的患者，其静坐不能的发生率比较高（8.5%, 4/47 患者)，当这两种药不是同天给予时其发生率比较低（1.3%, 1/80 患者)。然而，8.5%的静坐不能的发生率仍在丙氯拉嗪作为用其他药物化疗前用药出现静坐不能的报道范围之内。

缓泻剂：本品治疗的同时使用缓泻剂有可能会加重腹泻的严重程度或发生率，但是尚未进行这方面的研究。

利尿剂：由于在本品诱导的呕吐和/或腹泻后有继发脱水的潜在风险，医师应该避免在盐酸伊立替康治疗时使用利尿剂，当然在腹泻或呕吐时也不能使用利尿剂。

【药物过量】

在人体中，单次剂量达到 750 mg/m^2, 其不良事件与推荐剂量方案报道的相似。有给药剂量达到推荐治疗剂量 2 倍的报道，这种剂量可能是致命的。报道最严重的不良反应是严重中性粒细胞减少和严重腹泻。目前尚无已知的盐酸伊立替康过量的解毒剂。应支持呼吸和循环系统功能，为防止腹泻引起的脱水应给予最佳对症支持治疗，并治疗所有感染并发症。

【药理毒理】

药理作用

伊立替康是喜树碱的衍生物，特异性地作用于拓扑异构酶 I。拓扑异构酶 I 通过可逆地断裂 DNA 单链使 DNA 双链解旋。伊立替康和它的活性代谢产物 SN-38 结合到拓扑异构酶 I—DNA 复合物上，阻止断裂的单链再连接。目前的研究显示伊立替康的细胞毒性作用是由于 DNA 双链的破坏，而 DNA 双链的破坏是由于在 DNA 合成中复制酶与由拓扑异构酶 I、DNA、和伊立替康或 SN-38 构成的三元复合物发生相互作用所致。哺乳动物细胞不能有效地修复这种双链的破坏。

伊立替康是亲脂性代谢产物 SN-38 的水溶性前体，SN-38 对于从人类或啮齿类动物肿瘤细胞株中提纯出的拓扑异构酶 I 的抑制作用是盐酸伊立替康的 1000 倍。体外细胞毒性试验结果显示，SN-38 的效力为伊立替康的 2 到 2000 倍。然而尚不知 SN-38 对于伊立替康活性的确切贡献。伊立替康和 SN-38 都是以一种活性内脂形式和一种非活性的羟基酸阴离子的形式存在的。酸性 pH 值环境可以促进内脂的形成，反之碱性的 pH 值环境促进羟基酸阴离子的形成。

伊立替康对于小鼠体上的移植的啮齿类动物和人类不同组织类型的恶性肿瘤细胞均有抗肿瘤的活性。

毒理研究

伊立替康是乙酰胆碱酯酶的非竞争性抑制剂，该特性与用药后出现的胆碱能综合症相关（见不良反应）。

遗传毒性

伊立替康在体外（中国仓鼠卵巢细胞）和体内（小鼠微核试验）试验中均显示出致畸变性。体外 Ames 试验中，伊立替康及其活性代谢产物 SN-38 均未见致突变作用。

生殖毒性

大鼠和兔静脉给予伊立替康达 6 mg/kg/天后，未见对生育力和一般生殖能力显著的不良影响。啮齿类和犬分别每日给予伊立替康 20mg/kg 和 0.4mg/kg，多次给药后可见雄性生殖器官萎缩。在单独进行的研究中，该剂量下大鼠体内伊立替康 C_{max}、AUC 分别相当于患者每周给予 125 mg/m^2 后的 5 倍和 1 倍。该剂量下犬体内伊立替康 C_{max}、AUC 分别相当于患者每周给予 125 mg/m^2 后的 1/2 和 1/15。

大鼠和兔器官形成期静脉给予伊立替康 6 mg/kg/天，可致胚胎着床后丢失增加和活胎仔数量减少。在单独进行的研究中，该剂量下大鼠体内伊立替康 C_{max}、AUC 分别相当于患者

给予 125 mg/m^2 后的 2 倍和 0.2 倍。以 mg/m^2 计，伊立替康兔胚胎毒性剂量约为人推荐的每周起始剂量的 1/2。伊立替康在大鼠中大于 1.2 mg/kg/天的剂量以及在兔中 6.0 mg/kg/天的剂量是致畸性的。在单独进行的研究中，该剂量下大鼠体内伊立替康 C_{max}、AUC 分别相当于患者给予 125 mg/m^2 后的 2/3 和 1/40。以 mg/m^2 计，伊立替康兔致畸毒性剂量约为人推荐的每周起始剂量的 1/2。致畸作用包括各种外观、内脏和骨骼异常。

器官形成期至断乳给予妊娠大鼠伊立替康 6mg/kg/天，可致子代学习能力降低和雌性子代体重下降。

大鼠静脉给予 ^{14}C-伊立替康 10mg/kg（在单独进行的研究中，C_{max}、AUC 分别约相当于患者给予 125 mg/m^2 后的 3 倍和 1/2），放射性可透过胎盘。

致癌性

未进行伊立替康的长期致癌性研究。在大鼠每周静脉给予伊立替康 2 mg/kg 或 25 mg/kg，连续 13 周（其 AUC 为患者每周 125 mg/m^2 给药后的 1.3 倍），恢复 91 周的试验条件下，子宫角的子宫内膜间质息肉和子宫内膜肉瘤的合并发生率与剂量呈现出明显的线性趋势。

【药代动力学】

吸收和分布

在对不同类型肿瘤患者静脉滴注盐酸伊立替康后，其血浆浓度以多指数的形式下降，平均终末清除半衰期为 6 至 12 小时。活性代谢产物 SN-38 的平均终末清除半衰期为 10 至 20 个小时。在某项研究中，给予盐酸伊立替康 100-750 mg/m^2 ，30 分钟静脉滴注，每 3 周一次，其盐酸伊立替康血浆终末半衰期为 14.2 +/- 7.7 小时，而 SN-38 则为 13.8 +/- 1.4 小时。

超过推荐的 50-350 mg/m^2 剂量范围时，盐酸伊立替康的 AUC 增长与剂量增大呈线性关系；SN-38 的 AUC 增长低于相应的剂量的增长。活性代谢产物 SN-38 的最高浓度通常在 90 分钟的盐酸伊立替康输注完成之后的 1 小时内达到。

在两项针对实体肿瘤患者的临床研究中，盐酸伊立替康分别以 125 mg/m^2 和 340 mg/m^2，90 分钟静脉滴注后，盐酸伊立替康和 SN-38 的药代动力学参数见表格 7：

表 7：盐酸伊立替康和 SN-38 在实体肿瘤患者体内的药代动力学参数的均数（+/-标准差）

剂量	盐酸伊立替康					SN-38		
(mg/m^2)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng.hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{area} (L/m^2)	CL ($L/hr/m^2$)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng.hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
125 (n=64)	1,660 +/- 797	10,200 +/- 3,270	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)	3,392 +/- 874	20,604 +/-6,027	11.7 [b] +/- 1.0	234 +/- 69.6	13.9 +/- 4.00	56.0 +/- 28.2	474 +/- 245	21.0[b] +/- 4.3

C_{max}: 最大血浆峰浓度

AUC_{0-24}: 90 分钟输注后 0 至 24 小时的血浆浓度一时间曲线下面积

$t_{1/2}$: 终末清除半衰期

V_{area}: 终末清除相分布容量

CL: 总系统清除率

a 90 分钟输注后收集的 24 小时血浆样本

b 90 分钟输注后收集的 48 小时血浆样本。由于收集的时间较长，这些数值可以更准确地反映出盐酸伊立替康和 SN-38 的终末清除半衰期

体外实验提示，盐酸伊立替康具有中等血浆蛋白结合率（30 至 68%），SN-38 与人的血浆蛋白结合率高（大约 95%）。与它们结合的血浆蛋白主要是白蛋白。

代谢

盐酸伊立替康在人体内的全部分布情况目前还不十分明确。它由各种酶系统介导的大量代谢转化生成，包括酯酶代谢形成活性代谢产物 SN-38 和尿苷二磷酸-葡萄糖醛基转移酶 1A1（UGT1A1）介导的 SN-38 糖酯化而形成的非活性代谢产物 SN-38 葡萄糖醛酸（SN-38G）。盐酸伊立替康的代谢转化主要发生在肝脏中。

盐酸伊立替康被细胞色素 P450 的同工酶 3A4 (CYP3A4)氧化，产生两种相对无活性的代谢产物，APC（7-乙基 l0-[4-N-(5-氨基戊炔酸)-l-哌啶基]-羧基氧伊立替康）和量较小的代谢产物 NPC（7-乙基 l0-[4-氨基- l-哌啶基]-羧基氧伊立替康）。

排泄

盐酸伊立替康的尿液排泄量是其注射剂量的 11%至 20%；SN-38<1%；SN-38 葡萄糖醛酸为 3%。在两个病人体内输注盐酸伊立替康，48 小时后它和其代谢产物（SN-38 和 SN-38 葡萄糖醛酸）在胆汁和尿路累积排泄大约为 25% (100 mg/m^2) 至 50% (300 mg/m^2)。

特殊人群

老年人（大于 65 岁）：在一些研究中每周输注盐酸伊立替康，其在≥65 岁的患者体内的终末半衰期是 6.0 小时，而在<65 岁的患者体内为 5.5 小时。在≥65 岁的患者中 SN-38 的剂

量一标准化 AUC_{0-24} 比<65 岁的患者高 11%。没有关于老年患者每三周一次给药方案的药代动力学数据。基于这个给药方案的临床药物毒性经验，建议在≥65 岁的患者中使用较低的初始剂量（见用法用量）。

肝功能损害：在肝功能异常的患者体内盐酸伊立替康的清除率下降，同时相对暴露于活性代谢产物 SN-38 的时间增加。这些效应的强度与通过检测血清总胆红素和转氨酶所评估的肝功能损害程度呈正比（见用法用量）。

肾功能损害：肾功能不全对盐酸伊立替康药代动力学的影响尚未被评估。

联合治疗时的药代动力学

在一项对 26 位实体肿瘤患者联合使用盐酸伊立替康、5-Fu 和亚叶酸（LV）的 I 期临床研究中发现，联合用药时盐酸伊立替康的生理分布情况并没有本质上的改变。然而，与单用盐酸伊立替康相比，当在输注盐酸伊立替康之后输注 5-FU 和 LV 时活性代谢产物 SN-38 的 C_{max} 和 AUC_{0-24} 下降（分别下降 14%和 8%）。没有关于盐酸伊立替康对于 5-FU 和 LV 生理分布影响的正式的体内或体外药物相互作用的研究。

【贮藏】

遮光，30℃以下保存。不要冻存。在不使用本品时，建议不要打开药盒拿出药瓶。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶装，1 瓶/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

【批准文号】

【药品上市许可持有人】

名称：四川汇宇制药股份有限公司

注册地址：四川省内江市市中区汉阳路 333 号 3 幢

邮政编码：641000

联系方式：028-86021875

传真：028-83150922

药物警戒：0832-8808022

网址：http://www.huiyupharma.com

【生产企业】

企业名称：四川汇宇制药股份有限公司

生产地址：四川省内江市市中区汉阳路 333 号 3 幢

联系方式：0832-8808045