

爾必得舒® 注射液 5毫克/毫升

Erbix® 5mg/ml solution for infusion



本藥限由醫師使用 衛署菌疫輸字第000877號

有效成分：Cetuximab

組成

每毫升的輸注溶液含有5毫克 Cetuximab。每藥瓶含20毫升。

賦形劑：sodium chloride, glycine, polysorbate 80, citric acid monohydrate, sodium hydroxide, Water for injection。

特性

作用機理

表皮生長因子受體(Epidermal Growth Factor Receptor)是與控制細胞存活、細胞週期變化、血管生成、細胞移動和細胞侵入/轉移等有關的訊號途徑的一分子。Cetuximab是一種直接對抗表皮生長因子受體的嵌合(chimeric)型單株IgG1抗體。它對受體的親合力比內生性連結物(Ligand)約高5至10倍，因而可以阻斷受體的功能。它能誘發表皮生長因子受體的內在化作用(internalization)，可能因而造成表皮生長因子受體的負向調控(down-regulation)。Cetuximab也可作用於細胞毒性免疫效應細胞而對那些具有表皮生長因子腫瘤細胞產生作用(抗體依賴型的細胞媒介細胞毒性作用(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity))。Cetuximab不與HER的受體結合。

藥效學作用

Cetuximab抑制那些具表皮生長因子受體表現型的人類腫瘤細胞的生長，以及誘發細胞的死亡(apoptosis)。它也會抑制血管生成因子的產生、阻止內皮細胞移動，因而減少腫瘤的新血管生成及轉移。

直腸結腸癌

Cetuximab和irinotecan併用的二項臨床試驗，總共研究356位接受過含irinotecan的細胞毒性治療失敗而接受Cetuximab和irinotecan併用治療的具表皮生長因子受體表現型的轉移性結腸直腸癌的病患。於腫瘤檢測中使用一種診斷試劑(EGFR pharmDx™)進行免疫組織化學檢測表皮生長因子受體在腫瘤的表現。對結腸直腸癌轉移的病患的臨床試驗篩檢中，大約80%是具有表皮生長因子受體表現型的腫瘤，因此這些病患被認為符合Cetuximab治療的標準。治療結果摘要如下：

研究	人數	ORR		DCR		TTP (月)		OS (月)	
		人數 (%)	95% CI	人數 (%)	95% CI	中數	95% CI	中數	95% CI
合併治療									
EMR 62 202-007	218	50(22.9)	17.5, 29.1	121(55.5)	48.6, 62.2	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6
IMCL CP02-9923	138	21(15.2)	9.7, 22.3	84(60.9)	52.2, 69.1	2.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
單一治療*									
EMR 62 202-007	111	12(10.8)	5.7, 18.1	36(32.4)	23.9, 42.0	1.5	1.4, 2.0	6.9	5.6, 9.1

*尚未核准 CI = 信賴區 DCR = 疾病控制率(完全反應、部分反應或穩定疾病的病患)
ORR = 客觀的反應率(完全反應、部分反應的病患)
OS = 總存活時間 TTP = 疾病開始惡化的時間

Cetuximab與irinotecan合併治療的效果比Cetuximab單一治療的效果要好，尤其是客觀反應率、疾病控制率和疾病開始惡化時間等方面。

口咽癌、下咽癌及喉癌

超過90%的頭頸部鱗狀細胞癌患者其腫瘤具表皮生長因子受體表現型，因此，表皮生長因子受體表現型之免疫組織化學偵測未執行。在一項局部晚期鱗狀細胞癌患者的隨機臨床研究中(EMR 62 202-006)，比較Cetuximab 與放射線療法合併使用(211患者)與單獨接受放射線療法(213患者)之治療，在接受放射線療法前一週就開始投與Cetuximab 直至放射線療法結束。治療結果摘要如下表：

變量/統計	單獨接受放射線療法		放射線療法+cetuximab		治療比較	
	(人數=213)		(人數=211)		p-值	Hazard比 (95%CI)
Locoregional 控制, 月						
中數(95% CI)	14.9	(11.8, 19.9)	24.4	(15.7, 45.1)	0.005	0.68(0.52, 0.89)
存活期, 月						
中數(95% CI)	29.3	(20.6, 42.8)	49.0	(32.8, 62.6+)	0.032	0.74(0.56, 0.97)

CI = 信賴區 "+" 表示上介線無到達尖端部份

病患預後結果依據腫瘤的程度作判定，當Cetuximab與放射線療法一起使用時，利用Karnofsky performance status(KPS)與年齡評估有較明顯的助益。患者年齡65歲或以上者，且KPS≤80者，無法證明具臨床效益。對於第一線化學治療失敗後，單一使用Cetuximab於復發或轉移性之頭頸部鱗狀細胞癌患者的研究資料尚不充分。因此，Cetuximab單一療法的利益-風險比例尚未建立。然而，一項103位患者在無對照組的學術研究顯示，整體總反應率為12.6%。Cetuximab與化學-放射線療法合併使用至目前並無深入之研究，因此，臨床效益或風險評估尚未建立。

免疫生成反應

產生人類抗嵌合抗體(HACA)是單株嵌合型抗體的一種專一效果。所研究的病患中，4.9%出現可以測量到的人類抗嵌合抗體(HACA)滴定量。並沒有觀察到對Cetuximab的中和作用。人類抗嵌合抗體(HACA)的出現與Cetuximab造成的過敏反應或任何其他不良反應發生無關。

藥物動力學特性

靜脈輸注的Cetuximab，當每星期的劑量在體表面積5至500毫克/米²之間時，具有劑量依賴性藥物動力反應。當給予Cetuximab初始劑量400毫克/米²體表面積時，其平均分佈容積約相當於血液的體積(2.9升/米²體表面積，範圍從1.5到6.2升/米²體表面積)。平均最高濃度C_{max}(±標準差)是185±55微克/毫升。平均清除率為0.022升/小時 每米²體表面積。Cetuximab的排泄半衰期很長，治療劑量下的範圍從70至100小時。Cetuximab血清濃度於單一治療三星期後，才會達到穩定濃度。第三星期時，cetuximab平均最高濃度為155.8微克/毫升，第8星期時是151.6微克/毫升，而相對的最低濃度分別是41.3和55.4微克/毫升。一項cetuximab和irinotecan合併治療的研究顯示，cetuximab的平均最低濃度，第12星期時是50.0微克/毫升，第36星期時是49.4微克/毫升。有幾種可能是抗體代謝的途徑曾經被提出。所有這些途徑都是將抗體生物分解成較小的分子。一項綜合所有臨床研究的整合分析顯示，cetuximab的藥物動力特性不會受種族、年紀、性別、腎臟或肝臟狀況的影響。

非臨床的安全性數據

一些動物研究顯示，在臨床有效的濃度時發生皮膚毒性反應。當cetuximab的血液濃度達到人類標準治療濃度的17倍時，會誘發嚴重的皮膚毒性反應和致死性併發症。

對基因毒性和經非主要注射途徑造成的局部耐受性的非臨床研究數據顯示對人類並無特別的危害。

沒有進行過正式的動物研究來確定cetuximab致癆的可能性，以及檢測其對男性或女性生育的影響，或造成畸形胎的可能性。

尚無cetuximab和irinotecan合併治療的毒性研究。

目前還沒有抗表皮生長因子受體之抗體對傷口癒合影響的非臨床資料。然而，在臨床前期傷口癒合模型中，表皮生長因子受體的選擇性酪氨酸激酶(tyrosine kinase)抑制劑顯示會延緩傷口癒合。

適應症

Erbix與irinotecan合併使用，治療經內含irinotecan之細胞毒性治療失敗且具有表皮生長因子受體表現型的轉移性直腸結腸癌的病患。

Erbix與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者。

禁忌症

Erbix禁用於已知對cetuximab有嚴重過敏反應的病患(第3或4級；美國國家癌症機構一般毒性標準，NCI-CTC)。

合併療法時，irinotecan或放射線治療之禁忌症須被考慮。

懷孕和哺乳

強烈建議，只有當可能的效益超過對胎兒的可能危險性時，才可以給予孕婦Erbix。目前還沒有動物研究或足夠的孕婦使用的數據。但是，表皮生長因子受體和胎兒的發育有關，而且已經發現其他免疫球蛋白G1(IgG1)抗體能夠通過胎盤的障壁。建議，在Erbix治療期間和最後一劑治療後的二個月內的婦女，不要哺餵母乳，因為尚未知Erbix是否會從母乳排出。

特殊警語和注意事項

輸注相關反應

若病人出現輕度到中度輸注相關的反應，可能要降低輸注速率。建議之後繼續保持這種較低的輸注速率。

使用Erbix治療產生之嚴重輸注相關的反應已被報告過，症狀通常發生於第一次輸注及輸注結束後一小時，但也可能發生於數小時後或之後的輸注過程，建議提醒病患有一種延緩作用的可能，同時要指示病患如果發生輸注相關反應，要聯絡他們的醫師。如果發生嚴重輸注相關反應，要立即且永久終止Erbix的治療，並於必要時給予緊急治療。

建議對於行為能力變差和本來就有心肺疾病的病患，要特別小心。

呼吸失調

呼吸困難的發生可能與Erbix輸注相關的反應有短暫、密切的關係，但是也曾有在治療後的數星期後發生，可能和病人潛在性的功能異常有關。病人年紀較大，行為能力較差，有潛在的心臟或肺部功能異常，可能增加呼吸困難的危險，反應可能嚴重和/或持久。如果病人在Erbix治療期間發現呼吸困難，建議適當地觀察他們的肺部功能異常惡化的徵象。

和Erbix引起關係不明的間質性肺部功能異常的個案也曾被報告。如果經診斷為間質性肺部疾病，需停止使用Erbix並且給予病人適當的治療。

皮膚反應

如果病患出現嚴重皮膚反應(≥第3級；美國國家癌症機構一般毒性標準；NCI-CTC)，必需中斷Erbix治療。只有在反應減輕成第2級時，才可恢復治療。

發生第二次和第三次嚴重皮膚反應時，要再度中斷Erbix治療。只有在反應減輕成第2級時，才可以較低劑量重新開始治療

(第二次發作：200mg/米²體表面積，第三次發作：150mg/米²體表面積)。

如果發生第四次嚴重皮膚反應，或中斷治療期間症狀沒有減輕成第2級，要永遠終止Erbix治療。

電解質異常

血清鎂的量會漸進式的降低，進而使有些病人造成嚴重的低血鎂，該低血鎂症狀於停用Erbix後是可逆的。依其嚴重程度，其他被觀察到的電解質異常，主要為低血鈣及低血鉀。

建議於Erbix治療前及治療期間監測病人的血清電解質，並於必要時做適當的補充。

合併治療

關於irinotecan的其它警語和注意事項請參閱其產品資訊。

對開車和操作機器能力的影響

目前並無對開車和操作機器能力影響的研究。如果病患患有治療相關症狀影響到自己的注意力集中和反應能力時，建議他們在此影響消失前，不要開車或使用機器。

其他

截至目前為止，只有對有適當腎功能和肝功能的病患進行過研究(不超過正常範圍上限值；血清肌酐酸≤1.5倍，轉胺酶≤5倍，膽紅素≤1.5倍)。Erbix未曾在患有下列一種或多種實驗室項目異常的病患進行過研究：血紅素<9克/分升、白血球計數<3000/毫米³、絕對嗜中性白血球計數<1,500/毫米³、血小板計數<100,000/毫米³。

Erbix用於小兒科病患的安全性和效益尚未確定。

老年人不需要劑量調整。

不良反應

以下為使用Erbix治療時預期會發生的不良反應：

沒有證據顯示Erbix的安全性受到irinotecan影響且亦無證據顯示irinotecan的安全性會受到Erbix影響。和irinotecan併用時，其它被報告的不良反應都是irinotecan曾有的不良反應。(如72%腹瀉、55%噁心、41%嘔吐、黏膜炎如26%口腔炎、33%發燒、25%白血球減少、22%禿頭)對於irinotecan已知的不良反應，請參閱irinotecan的產品訊息。

合併局部放射線療法用以治療頭頸部位，傳統放射線療法不良反應(如黏膜炎、放射性皮膚炎、吞嚥困難或白血球減少，較常見者為淋巴球減少)。在一項424位患者參與之隨機分配對照的臨床研究，Erbix與放射線療法合併使用較單一放射線療法治療的組別有輕微較高的嚴重急性放射線性皮膚炎和黏膜炎及與放射線療法相關的不良反應發生率。

總體而論，經觀察和性別無關。

定義不良反應發生率的頻率，常用術語如下：

非常普遍(大於等於1/10)

普遍(大於等於1/100，小於1/10)

不尋常(大於等於1/1,000，小於1/100)

稀少(大於等於1/10,000，小於1/1,000)

非常稀少(小於1/10,000)

發生率不明(無法從現有的數據預估)

一般的功能不良與輸注部位的反應

非常普遍

輕度到中度的輸注相關反應，如發燒、寒顫、噁心、嘔吐、頭痛、暈眩或呼吸困難可能發生。

輕度到中度的黏膜炎可能發生。

普遍

嚴重的輸注相關反應可能發生，極少數的案例可能死亡。他們通常在第一次輸注Eribitux期間或一小時內發生。症狀包括呼吸道阻塞的急性發作（支氣管痙攣、喘鳴、聲音嘶啞、說話困難）、蕁麻疹、低血壓或失去意識；有觀察到狹心症、心肌梗塞或心跳停止的罕見案例。雖然潛在性的原因還無法被確認，但部份的反應為自然發生的偽過敏/過敏反應。臨床輸注相關反應的處理請參閱“特殊警語和注意事項”。

皮膚和皮下組織功能不良

非常普遍

超過80%的病人可能出現皮膚反應，主要呈現疹狀紅疹，和/或較少發生的搔癢、皮膚乾燥、多毛症或指甲病變(例如甲溝炎)。這些反應大約有15%是嚴重的，包括皮膚壞疽的單獨個例。皮膚反應主要出現在Eribitux治療的前三個星期，只要是在建議劑量下，依指示中斷治療，皮膚反應總是能緩解，且沒有後遺症。(請參閱“特殊警語和注意事項”)。依據NCI-CTC第二級皮膚反應的特徵為超過一半的體表面積出現紅疹，第三級則是超過一半以上的體表面積出現紅疹。

發生率不明

Eribitux對皮膚的損害使患者易受感染(如金黃色葡萄球菌)，可能造成併發症如蜂窩性組織炎、丹毒、或潛在性致死、葡萄球菌頭癬癬或敗血症。

呼吸、胸部和縱隔膜的功能不良

非常普遍

報告顯示約25%以上的患者發生呼吸困難。高齡病人和逐漸惡化的病人或有潛在性心臟或肺功能異常的病人，觀察到會增加呼吸困難的發生率，有時有些病例是嚴重的(請參閱“特殊警語和注意事項”)。

眼疾

普遍

約5%的病人可能出現結膜炎。

代謝和營養不良

發生率不明

血清鎂的量會漸進式的降低，進而使有些病人造成嚴重的低血鎂。依其嚴重程度，其他被觀察到的電解質異常，主要為低血鈣及低血鉀。

肝臟失調

非常普遍

輕度至中度肝臟酵素值(ASAT, ALAT, AP) 輕微升高。

交互作用

一項正式臨床研究，其與irinotecan的交互作用顯示這兩種藥物合併使用時，它們各自的藥物動力學作用都沒有改變。臨床數據顯示，對Eribitux的整體安全性沒有影響。目前沒有Eribitux與其他交互作用的正式臨床研究。

劑量和使用方式

Eribitux必須在有抗腫瘤藥物使用經驗的醫師監督下才能使用。輸注期間和輸注結束後一小時內都要密切觀察病患。一定要備妥急救設備。病患第一次輸注前，一定要先給予抗組織胺藥劑。並建議之後的每一次注射都要先給予抗組織胺藥劑。

在治療上，Eribitux為一星期輸注一次，起始劑量是每平方公尺身體面積400毫克(400mg/m²) 建議的輸注時間是120分鐘。之後每一星期的劑量是每平方公尺身體面積250毫克(250mg/m²) 建議的輸注時間是60分鐘。Eribitux最快的輸注速率不能超過10毫克/分。

直腸結腸癌

Eribitux與irinotecan合併使用，治療轉移性直腸結腸癌患者。合用irinotecan的劑量，請參閱irinotecan的產品資料。一般狀況下，併用irinotecan的治療劑量，可投予與最近治療劑量相同的irinotecan。必須在輸注Eribitux一小時之後，才能給予irinotecan。建議持續Eribitux治療直至病情惡化。

口咽癌、下咽癌及喉癌

Eribitux與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者。建議在接受放射線療法的前一週開始Eribitux的治療且持續使用Eribitux治療至放射線治療期結束。

使用和配製指引

使用輸注幫浦、或重力滴下、或針筒幫浦進行靜脈輸注Eribitux 5毫克/毫升。輸注時一定要單獨使用一條管線，輸注結束時一定要用無菌的注射用9毫克/毫升(0.9%)氯化鈉溶液沖洗管線。Eribitux 5毫克/毫升是一種無色的溶液。

Eribitux 5毫克/毫升與下列材料相容：

- 聚乙稀(polyethylene, PE)、乙基乙酸乙稀酯(ethyl vinyl acetate, EVA)或聚氯乙稀(polyvinyl chloride, PVC)質料的袋子。
- PE、EVA、PVC、TP(Polyolefine thermoplast)或聚胺甲酸乙酯(polyurethane, PUR)質料的注射組件。
- 聚丙稀(Polypropylene, PP)材質的注射器。

Eribitux不含有任何抗菌的防腐劑或抑制細菌的藥劑。因此，準備輸注時一定要確保無菌操作。強烈建議，打開後要立即使用。

Eribitux 5毫克/毫升一定要遵照下列方式準備：

使用輸注幫浦或重力滴下法給藥(以9毫克/毫升(0.9%)的滅菌氯化鈉溶液稀釋)：取一足夠量的0.9%滅菌氯化鈉溶液輸注袋，計算Eribitux所需的量，將適量的氯化鈉溶液自輸注袋內移除。準備適當的無菌針筒，接上適當的針頭，從藥瓶中抽出Eribitux的需要量。將Eribitux移入準備好的無菌的輸注袋內。重複這一步驟直到達到所計算的數量。然後接上輸注管線及已備妥經稀釋的Eribitux。輸注時使用重力滴下法或輸注幫浦。依照上面的說明設定和控制速率。

使用輸注幫浦或重力滴下法給藥(未經稀釋)：計算Eribitux所需的量，取適當的無菌注射器(最小50毫升)，並接上適當的針頭，從藥瓶中抽取Eribitux的需要量，將Eribitux移入一個無菌的空容器或袋子內，重複這一步驟直到達到所計算的數量。然後接上輸注管線及備妥的Eribitux。輸注時使用重力滴下法或輸注幫浦。依照上面的說明設定和控制速率。

以針筒幫浦給藥：拿一支適當的無菌針筒，接上適當的針頭。從藥瓶中抽取Eribitux的需要量。拔掉針頭，將針筒接到針筒幫浦。將注射管線連接到針筒上，依照上面的說明設定和控制速率，使用Eribitux或已滅菌之9毫克/毫升(0.9%)氯化鈉溶液灌注後開始輸注。若有需要，重複這一步驟直到達到所計算的輸注量。

不相容性

Eribitux 5毫克/毫升絕對不能和其他靜脈注射藥物製劑混合(除了“使用和配製指引”所提到的之外)，一定要分別使用不同的輸注管線。

藥物過量

目前沒有單一劑量超過每平方公尺體表面積500毫克的經驗。

保存和安定性

保存在冰箱(2°C~8°C)。不能冷凍。

超過使用期限不能使用。

請將藥物放在兒童拿不到的地方。

Eribitux 5毫克/毫升溶液若依上述方法配製，使用中的化學和物理安定性在25°C下維持48小時。Eribitux不含有任何抗菌的防腐劑或抑制細菌的藥劑。打開後要立即使用。如果沒有立即使用，使用者要對使用中的保存時間和情況負責，一般是在2°C~8°C下不能超過24小時。

包裝

每一個小瓶中含20毫升供輸注用溶液。

單瓶盒裝。

資料日期

2008年2月

許可證持有者/包裝廠：Merck KGaA

廠址：Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt, Germany

製造廠：Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

廠址：Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach, Germany

藥商：台灣默克股份有限公司

地址：台北市南京東路五段188號6樓之5

電話：(02)27475658