

爾必得舒® 注射液 5 毫克/毫升 Eributx® 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：氯化鈉 (sodium chloride)、甘胺酸 (glycine)、聚乙二醇山梨酯 80 (polysorbate 80)、單水檸檬酸 (citric acid monohydrate)、氫氧化鈉 (sodium hydroxide)、和注射用水(water for injection)。

特性

作用機轉

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份子。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 不與其它 HER 的受體結合。

原致癌基因 (proto-oncogene) RAS (rat sarcoma) 的蛋白質產物，為表皮生長因子受體 (EGFR) 一個重要的下游訊號傳遞者；在腫瘤中，經由表皮生長因子受體活化的 RAS，可進一步促成表皮生長因子受體媒介(EGFR-mediated) 增加增殖、存活及產生血管生成前驅因子 (pro-angiogenic factor)。RAS 是人類癌症中最常被活化的致癌基因 (oncogene) 家族之一。在外顯子 (exon) 2、3、4 上某些突變好發點(hot spot)突變的 RAS 基因會導致其表皮生長因子受體訊號傳遞過程中之 RAS 蛋白不受控制的持續活化。

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

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。對直腸結腸癌轉移的病人的臨床試驗篩檢中，大約 75%是具有表皮生長因子受體表現型的腫瘤，因此這些病人被認為符合 Cetuximab 治療的標準。腫瘤未偵測到 EGFR 的病人使用 cetuximab 的療效與安全性尚未確立。

在試驗報告中顯示，cetuximab 治療或 cetuximab 合併化學治療用在有 RAS 突變之轉移性直腸結腸癌病人很難有臨床效益；而當 cetuximab 搭配 FOLFOX4 治療時，在 RAS 突變族群的疾病無惡化存活期(PFS)有顯著的負面影響。針對 EMR 62 202-013 和 EMR 62 202-047 試驗，還進行了除了 KRAS 基因第 2 外顯子以外的其他 RAS 基因突變 (NRAS 和 KRAS) 的事後分析(post hoc analysis)。臨床試驗 EMR 62 202-007 無法執行事後分析。

Cetuximab 合併化療療法治療：

• EMR 62 202-013：此隨機分配臨床試驗，針對先前未接受治療之轉移性直腸結腸癌病人，投予 cetuximab 與 irinotecan 及 5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) 合併治療 (599 位病人)，與僅接受相同之化學療法 (599 位病人) 相比較。在可評估 KRAS 狀態的病人中，其腫瘤表現為 KRAS 原生型 (wild-type) 之病人比例為 63%。為了評估 RAS 基因突變狀態，對具 KRAS 第二外顯子原生型之病人所有可獲得的腫瘤樣本都進行了除 KRAS 基因第 2 外顯子突變以外的其他突變狀態檢測。因此，具 RAS 突變型之病人族群包括 KRAS 基因第 2 外顯子以及其他 RAS 基因呈現突變狀態的病人。

其治療結果摘要如下：

變數/統計	具 RAS 原生型之受試者		具 RAS 突變型之受試者	
	Cetuximab 合併 FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab 合併 FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
存活期				
月·中數 (95% CI)	28.4 (24.7, 31.6)	20.2 (17.0, 24.5)	16.4 (14.9, 18.4)	17.7 (15.4, 19.6)
Hazard 比(95%CI)	0.691 (0.543, 0.879)		1.049 (0.860, 1.281)	
p-值	0.0024		0.6355	
疾病無惡化存活期				
月·中數 (95% CI)	11.4 (10.0, 14.6)	8.4 (7.4, 9.4)	7.4 (6.4, 8.0)	7.5 (7.2, 8.5)

Hazard 比(95%CI)	0.556 (0.406, 0.761)	1.098 (0.852, 1.415)
p-值	0.0002	0.4696

客觀反應率				
百分比 (95% CI)	66.3 (58.8, 73.2)	38.6 (31.7, 46.0)	31.7 (25.9, 37.9)	36.0 (29.6, 42.8)
勝算比(95% CI)	3.1145 (2.0279, 4.7835)		0.8478 (0.5767, 1.2462)	
p-值	< 0.0001		0.3970	

CI=confidence interval 信賴區間, FOLFIRI = irinotecan + 5 fluorouracil/folinic acid, ORR=objective response rate 客觀反應率 (完全反應及部分反應之病人)，OS=overall survival time 存活期, PFS=progression-free survival time 疾病無惡化存活期。有檢測 KRAS 者占所有受試者的 88.7% (1063/1198)。

對所有病人而言，cetuximab 合併 irinotecan+5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI)靜脈輸注，其存活期 (19.9 月 vs. 18.6 月；p=0.0420；HR 0.878)、疾病無惡化存活期(8.9 月 vs. 8.0 月；p=0.0479；HR 0.851)及客觀反應率(46.9% vs. 38.7 %；p=0.0038) 都有顯著的改善。

• EMR 62 202-047：此隨機分配臨床試驗，針對先前未接受治療之轉移性直腸結腸癌病人，投予 cetuximab 與 oxaliplatin 加連續輸注 5-fluorouracil/folinic acid (FOLFOX4) 合併治療 (169 位病人)，與僅接受相同之化學療法 (168 位病人) 相比較。在可評估 KRAS 狀態的病人中，其腫瘤表現為 KRAS 原生型之病人比例為 57%。為了評估整體 RAS 突變狀態，對具 KRAS 第 2 外顯子原生型之病人所有可獲得的腫瘤樣本都進行了除 KRAS 基因第 2 外顯子突變以外的其他 RAS 突變之突變狀態分析。具 RAS 突變型之病人族群包括 KRAS 基因第 2 外顯子以及其他 RAS 基因呈現突變狀態的病人。

其治療結果摘要如下：

變數/統計	具 RAS 原生型之受試者		具 RAS 突變型之受試者	
	Cetuximab 合併 FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab 合併 FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)

存活期				
月·中數 (95% CI)	19.8 (16.6, 25.4)	17.8 (13.8, 23.9)	13.5 (12.1, 17.7)	17.8 (15.9, 23.6)
Hazard 比(95%CI)	0.937 (0.563, 1.558)		1.291 (0.905, 1.842)	
p-值	0.8002		0.1573	

疾病無惡化存活期

月·中數 (95% CI)	12.0 (5.8, NE)	5.8 (4.7, 7.9)	5.6 (4.4, 7.5)	7.8 (6.7, 9.3)
Hazard 比(95%CI)	0.533 (0.272, 1.042)		1.541 (1.037, 2.289)	
p-值	0.0615		0.0309	

客觀反應率				
百分比 (95% CI)	57.9 (40.8, 73.7)	28.6 (16.6, 43.3)	37.0 (27.1, 47.7)	50.7 (38.9, 62.4)
勝算比(95% CI)	3.3302 (1.375, 8.172)		0.580 (0.311, 1.080)	
p-值	0.0084		00865	

CI=信賴區間, FOLFOX4 = oxaliplatin + 連續靜脈輸注 5-FU/FA, ORR = 客觀反應率 (完全反應及部分反應之病人)，OS=存活期, PFS=疾病無惡化存活期, NE =難以估計。

特別是在具 RAS 突變型之病人中觀察到併用 cetuximab 的負面影響。

• EMR 62 202-007：此隨機分配臨床試驗，針對最近一次以 irinotecan 為基礎治療失敗之轉移性直腸結腸癌病人，比較 Cetuximab 與 irinotecan 合併治療 (218 位病人) 及 Cetuximab 單一治療使用 (111 位病人)。

Cetuximab 與 irinotecan 合併治療比較 cetuximab 單一治療使用，降低 46%疾病惡化率，且明顯增加客觀反應率。此隨機分配臨床試驗，對改善存活期並未達到明顯統計意義。然而，在後續治療中，以 cetuximab 單獨治療組的近 50%病人於疾病惡化後接受 cetuximab 與 irinotecan 合併治療，可能因此影響存活期的差異。

頭頸部鱗狀細胞癌

超過 90%的頭頸部鱗狀細胞癌病人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。

Cetuximab 與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌病人				
--	--	--	--	--

• EMR 62 202-006: 此隨機分配臨床試驗，比較 cetuximab 合併放射線治療 (211 位病人) 及放射線單一治療 (213 位病人) 在局部晚期之口咽癌、

下咽癌及喉癌病人。Cetuximab 於放射線治療前一週開始投予，並持續使用至放射線治療之療程結束。

治療結果摘要如下：

變數/ 統計	放射線治療+ Cetuximab (人數=211)	放射線單一治療 (人數=213)
局部控制		
月·中數(95% CI)	24.4(15.7, 45.1)	14.9(11.8, 19.9)
Hazard 比 (95%CI)	0.68 (0.52, 0.89)	
p-值	0.005	
存活期		
月·中數(95% CI)	49.0(32.8, 62.6+)	29.3(20.6, 42.8)
Hazard 比 (95%CI)	0.74 (0.56, 0.97)	
p-值	0.032	

CI=confidence interval 信賴區間，OS=overall survival time 存活期，“+”表示中斷時尚未到達上限值

病人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。病人年齡 65 歲或以上者，且 KPS ≤ 80 者，無法證明具臨床效益。

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-風險評估尚未建立。

Cetuximab 與內含 platinum 類之化學療法合併使用，治療復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人

• EMR 62 202-002: 此隨機分配臨床試驗，針對先前從未接受過化學療法之復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人，cetuximab 與 cisplatin/carboplatin 加上 5-fluorouracil 之合併治療 (222 位病人) 和僅接受相同之化學療法 (220 位病人) 相比較，cetuximab 與內含 platinum 類之化學療法合併使用至 6 個週期的療程後，持續使用 cetuximab 直至病情惡化。

其治療結果摘要如下：

變數/ 統計	Cetuximab + 化學療法 (人數=222)	化學療法 (人數=220)
存活期		
月·中數 (95% CI)	10.1(8.6, 11.2)	7.4(6.4, 8.3)
Hazard 比 (95%CI)	0.797 (0.644, 0.986)	
p-值	0.0362	
疾病無惡化存活期		
月·中數 (95% CI)	5.6(5.0, 6.0)	3.3(2.9, 4.3)
Hazard 比 (95%CI)	0.538 (0.431, 0.672)	
p-值	<0.0001	
客觀反應率		
百分比 (95% CI)	35.6(29.3, 42.3)	19.5(14.5, 25.4)
p-值	0.0001	

CI=confidence interval 信賴區間，CTX=內含 platinum 類之化學療法，ORR=objective response rate 客觀反應率，OS=overall survival time 存活期，PFS=progression-free survival time 疾病無惡化存活期

病人預後結果依據腫瘤的程度作判定，當 cetuximab 與內含 platinum 類之化學療法合併使用時，利用 Karnofsky performance status (KPS)與年齡評估有較明顯的助益。相對於疾病無惡化存活期，病人年齡 65 歲或以上者，且 KPS ≤ 80 者在存活期無法證明具臨床效益。

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。所研究的病人中，3.4%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。

在一項第一階段試驗中，對於患有難以治療之實體腫瘤的兒童病人(1-18 歲) 給予 cetuximab 合併 irinotecan 治療。這些兒童的藥物動力學結果與成人相當。

非臨床的安全性數據

劑量依賴性皮膚病變 (dose-dependent skin alteration) 是在動物毒性試驗最主要的發現，主要開始出現在其劑量使用等於人類用量時。在恆河猴的胚胎-胎兒毒性研究顯示，並無致畸胎性；然而觀察到依據其劑量之增加而增加流產機率。對基因毒性和包括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 致癌的可能性，以及檢測其對男性或女性生育的影響。尚無 cetuximab 和化學療法藥品合併治療的毒性研究。目前還沒有 cetuximab 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胺酸激酶 (tyrosine kinase) 抑制劑顯示會延緩傷口癒合。

適應症

Eributx®適用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)、RAS 原生型 (wild-type) 之轉移性直腸結腸癌患者
• 與 FOLFIRI (Folinic acid/ 5-FU/ Irinotecan)合併使用之第一線治療。
• 與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。

Eributx®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。

Eributx®與內含 platinum 類之化學療法合併使用，治療復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌患者。

Eributx®與 FOLFOX 合併使用於轉移性直腸結腸癌患者之第一線治療的適應症是根據第二期臨床試驗的結果。

禁忌

Eributx®禁用於已知對 Cetuximab 有嚴重過敏反應的病人(第 3 或 4 級；美國國家癌症機構 – 不良事件的常用術語標準，=CTCAE)。Eributx®與內含 oxaliplatin 之化學治療的合併治療禁用於具 RAS 突變型之轉移性直腸結腸癌病人或其 RAS 突變狀態未知的轉移性直腸結腸癌病人 (參見“特別警告和注意事項”) 在使用合併療法治療前，需考慮伴隨使用的化學療法藥品或放射線治療之禁忌症。

懷孕和哺乳

表皮生長因子受體和胎兒的發育有關。在有限的動物研究觀察發現 cetuximab 及其他免疫球蛋白 G₁ (IgG₁) 抗體能夠通過胎盤的障壁。動物實驗數據顯示目前無致畸胎情形，然而，隨著劑量增加，流產發生的機率相對增加。目前還沒有足夠的孕婦使用數據。強烈建議，只有當可能的效益超過對胎兒的可能危險性時，才可以給予孕婦或沒有適當避孕措施的婦女使用 Eributx®。建議，在 Eributx®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 Eributx®是否會從母乳排出。

目前尚無 cetuximab 對人類生育力影響的資料。正式的動物試驗中，未曾對雄性及雌性動物的生育力做過評估。

特別警告和注意事項

輸注相關(包括過敏性 anaphylactic)反應
可能會發生嚴重的輸注相關反應(包括過敏反應)，在一些病例會致命。發生嚴重輸注相關反應時，要立即且永遠終止 cetuximab 的治療，可能還需要緊急治療。這些反應有可能是過敏性休克或類過敏性休克反應，或者代表細胞因子釋放症候群 (Cytokine Release Syndrome)。症狀可能在第一次輸注期間及數小時後發生、或發生在後續輸注中。建議提醒病人有這一種延遲表現的可能，同時要指示病人如果發生輸注相關反應的徵候或症狀，要聯絡他們的醫師。症狀可能包括支氣管痙攣、蕁麻疹、血壓升高或降低、失去意識或休克。在罕見的個案中，曾發現狹心症、心肌梗塞或心跳停止。過敏反應(anaphylactic reactions)可能在第一次輸注的幾分鐘內就發生，例如由於已存在的(preformed) IgE 抗體與 cetuximab 交叉反應。這些反應常伴有支

氣管痙攣和蕁麻疹。儘管事先給藥預防，仍可能會發生。有對紅肉或扁蟲叮咬過敏之病史，或對抗 cetuximab 的 IgE 抗體（α-1-3-半乳糖）試驗結果呈陽性的病人，發生過敏反應的風險大大提高。在這些病人，需經過仔細評估過效益/風險(包括替代療法)，並且只有在訓練有素的人員嚴密監督，且備妥急救設備的情況下，方可給予 cetuximab。

首次劑量應緩慢給藥，速率不得超過 5 毫克/分鐘 (mg/min)，同時嚴密監控所有的生命徵象至少兩小時。如果在第一次輸注時，輸注相關反應在頭 15 分鐘內發生，應停止輸注。應該仔細評估效益/風險，包括考慮病人是否可能已存在 IgE 抗體後，才能給予後續輸注。

如果輸注相關反應在稍後的輸注過程中或後續輸注時發生，進一步的處理將取決於其嚴重程度：

- a) 第 1 級：在嚴密監督下繼續緩慢輸注
- b) 第 2 級：繼續緩慢輸注，並且立即施行症狀治療
- c) 第 3 和 4 級：立即停止輸注，積極治療症狀並禁止後續使用 cetuximab

細胞因子釋放症候群（CRS）通常會發生於輸注後一小時內，並且較少伴有支氣管痙攣和蕁麻疹。CRS 通常在第一次輸注最嚴重。

輕度或中度輸注相關反應

輕度或中度輸注相關反應極為常見，其症狀包括發熱、寒顫、頭暈、或呼吸困難，其發生主要與第一次輸注有緊密的時間關係。如果病人發生輕度或中度輸注相關反應，可以降低輸注速率。建議後續的輸注都要維持這種較低的輸注速率。

必須密切監測病人，特別是在第一次給藥時。建議對於表現狀況變差和本來就有心肺疾病的病人，要特別小心。

呼吸失調

Erbitux®曾有引起間質性肺部疾病 (ILD) 的個案報告，其中包含致死病例，這些病人大多為日本人。

於致死病例中，常見一些干擾或促進因子，例如併用化學療法和先前已存在之肺部疾病，皆已知與 ILD 相關。此類病人應密切監測。若病人出現症狀(如呼吸困難、咳嗽、發燒)或放射影像醫學檢查結果疑似為 ILD，應立即進行診斷性調查。

如果經診斷為間質性肺疾病，需停止使用 Erbitux®並且給予病人適當的治療。

皮膚反應

皮膚反應
Cetuximab 主要的不良反應為皮膚反應，可能會變得嚴重，特別是在併用化療時。且增加次發性感染(主要是細菌性)的風險和曾通報葡萄球菌脫皮症、壞死性筋膜炎與敗血症病例及致死的病例。

皮膚反應非常常見，且可能需要中斷或停止治療。根據臨床診療指引可考慮預防性給與口服四環黴素(tetracyclines) (6 到 8 週)與外用類固醇藥膏(1% hydrocortisone)和潤膚乳。中效到強效的類固醇藥膏(corticosteroids) 或口服四環黴素被使用來治療皮膚反應。詳細資訊請參閱臨床診療指引。

不良反應

如果病人出現不能耐受或嚴重皮膚反應(第 3 級；美國國家癌症機構 –不良事件的常用術語標準，CTCAE)，必需中斷 Erbitux®治療。只有在反應減輕成第 2 級時，才可恢復治療。如果第一次發生嚴重的皮膚反應，在重新開始治療時可能無需調整其劑量。

發生第二次和第三次嚴重皮膚反應時，要再度中斷 Erbitux®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：200 mg/m² 體表面積，第三次發作：150 mg/m² 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 Erbitux®治療。

電解質失調

常發生血清鎂的含量逐漸減少，可能引發嚴重的低血鎂症，其在停用 Erbitux®之後是可恢復的。此外，因腹瀉導致之低血鉀症也可能發生。低血鈣也有可能會發生，特別是和內含 platinum 類之化學療法合併使用，嚴重低血鈣發生的頻率可能會增加。

建議於使用 Erbitux®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電解質補充。

嗜中性白血球減少和相關感染引發的併發症
病人使用 cetuximab 與內含 platinum 類之化學療法合併使用時，可能會增加嚴重嗜中性白血球減少的風險，及其隨之而來的感染併發症，譬如發熱性嗜中性白血球減少，肺炎及敗血症。特別針對曾經有皮膚機能損害、黏膜炎或腹瀉情形的此類病人建議需嚴密監測，因為這些情形會增加感染的發生。

心血管疾庥

在非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌及直腸結腸癌之治療時，曾被觀察到嚴重時致致死的心血管事件發生頻率會增加，以及曾出現治療猝死的個案。某些臨床研究顯示與病人年齡 65 歲或以上者有關。當處方爾必得舒，並同時投予具心臟毒性成分 (例如: fluoropyrimidines) 時，病人的心血管狀況及日常體能狀態須被納入考慮。

眼睛疾患

曾有使用 cetuximab 治療出現角膜炎及潰瘍性角膜炎的報告。若病人出現疑

似角膜炎的症狀及徵兆，建議諮詢眼科醫師。

若經診斷確定為角膜炎，應審慎考量繼續治療的利益與風險。若確診為潰瘍性角膜炎，則 cetuximab 必須中斷治療或停藥。

曾患過角膜炎、潰瘍性角膜炎或嚴重乾眼症的病人使用時應特別小心。

直腸結腸癌併有 RAS 突變型腫瘤

Erbitux®不可用來治療其腫瘤有 RAS 突變型或 RAS 腫瘤狀況未知的直腸結腸癌病人，在臨床研究顯示對於 RAS 突變型的腫瘤沒有療效。在臨床研究特別指出 cetuximab 併用 FOLFOX4 對這些病人的無惡化存活期(PFS)和存活期(OS)有負面影響(見"特性")。

合併治療

關於化學療法藥品的其它警語和注意事項，請參閱其產品資訊。Cetuximab 合併放射線治療直腸結腸癌的經驗是有限的。

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。如果病人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。

特殊族群

截至目前為止，只有對有適當腎功能和肝功能的病人進行過研究(不超過正常範圍上限值：血清肌酸酐≤1.5 倍，轉胺酶≤5 倍，膽紅素≤1.5 倍)。Erbitux®未曾在患有下列一種或多種檢驗室項目異常的病人進行過研究：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。

老年人不需要劑量調整，但使用於 75 歲及以上病人的經驗是有限的。

兒童病人

Cetuximab 用於年齡小於 18 歲之兒童病人的療效尚未確定。第一期臨床試驗的報告中，並未出現新的兒童病人使用之安全性問題。

不良反應

下列不良反應可能於使用 Erbitux®治療時發生：
定義不良反應發生率的頻率，常用術語如下：
非常常見 (≥1/10)

常見 (≥1/100 至 <1/10)

不常見 (≥1/1,000 至 <1/100)

罕見 (≥1/10,000 至 <1/1,000)

非常罕見 (< 1/10,000)

頻率不明（無法從現有的數據中預估）

“*” 是代表在表格後對其副作用有詳細說明。

神經系統障礙	
常見	頭痛
頻率不明	無菌性腦膜炎
視覺障礙	
常見	結膜炎
不常見	睪緣炎、角膜炎
呼吸、胸腔及橫膈障礙	
不常見	肺栓塞、有致死可能性之間質性肺病(請見特別警告和注意事項)
胃腸障礙	
常見	腹瀉、噁心、嘔吐
皮膚及皮下組織障礙	
非常常見	皮膚反應*
頻率不明	皮膚損傷處的重覆感染*
非常罕見	Stevens-Johnson 症候群/毒性表皮壞死溶解症
代謝及營養障礙	
非常常見	低血鎂症
常見	脫水，特別是續發性腹瀉或黏膜炎；低血鈣症；厭食所導致的體重減輕
血管障礙	
不常見	深部靜脈血栓
全身性障礙及注射部位反應	
非常常見	輕到中度輸注相關反應 [*] ；在某些個案中可能會出現嚴重之黏膜炎，黏膜炎可能導致鼻出血
常見	嚴重輸注相關反應 [*] 、疲勞
肝膽障礙	
非常常見	肝臟酵素值增加 (ASAT、ALAT、AP)

詳細說明

整體而言，在臨床上的反應並不因性別而有所差異。

輸注相關反應

常見的輕度到中度輸注相關反應包含發燒、寒顫、暈眩或呼吸困難等症狀，在第一次輸注 Erbitux®時曾短暫出現。

嚴重的輸注相關反應可能會發生，極少數的案例可能死亡。他們通常在第一次輸注 Erbitux®期間或一個小時內發生，但也可能發生在數小時後或後續輸注中。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，可能的症狀包括支氣管痙攣、蕁麻疹、血壓增加或減少、失去意識或休克。在罕見的個案中，曾發現狹心症、心肌梗塞或心跳停止。

關於輸注相關反應的臨床處理，請見“警語及注意事項”。

皮膚反應

超過 80%的病人可能出現皮膚反應，主要呈現痙瘡狀紅疹，和/或較少發生的搔癢、皮膚乾燥、皮膚脫屑、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治療的前二個星期，只要依循建議調整劑量，停止治療後，皮膚反應總是能緩解，且沒有後遺症。Erbitux®對皮膚的損害使病人易受感染(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、葡萄球菌脫皮症、壞死性筋膜炎或敗血症。

合併治療

當 Erbitux®與其他化學療法藥品合併使用時，請分別參閱其產品訊息。和化學療法藥品合併使用的副作用請見“藥物交互作用”。

交互作用

與內含 platinum 類之化學療法合併使用時，嚴重白血球減少或嗜中性白血球減少，及其隨之而來的感染併發症，譬如發熱性嗜中性白血球減少，肺炎及敗血症的發生頻率較僅接受相同之 platinum 類化學療法使用時可能會增加（請見特殊警語及注意事項）。

用法用量

合併局部放射線療法治以治療頭頸部位，常見傳統放射線療法的不良反應(如黏膜炎、放射線皮膚炎、吞嚥困難或白血球減少，較常見者為淋巴球減少)。在一 424 位病人參與之隨機分配對照的臨床研究，Erbitux®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不良反應發生率在急性嚴重放射線皮膚炎、黏膜炎及放射線療法後之相關症狀。

交互作用

與內含 platinum 類之化學療法合併使用時，嚴重白血球減少或嗜中性白血球減少，及其隨之而來的感染併發症，譬如發熱性嗜中性白血球減少，肺炎及敗血症的發生頻率較僅接受相同之 platinum 類化學療法使用時可能會增加（請見特殊警語及注意事項）。

用法用量

與 fluoropyrimidines 合併使用時，心臟局部缺血的症狀包括心肌梗塞、充血性心衰竭及手足症候群（手足皮膚紅斑、感覺異常）的發生頻率較 fluoropyrimidines 單一使用時為增加。

用法用量

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特性都沒有改變。臨床數據顯示，對 Erbitux®的整體安全性沒有影響。目前沒有 Erbitux®與其他交互作用的正式臨床研究。

用法用量

Erbitux®必須在有抗腫瘤藥物製品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人。一定要備妥急救設備。病人第一次輸注前，一定要先給予抗組織胺藥劑及皮質類固醇。並建議之後的每一次輸注都要先給予抗組織胺藥劑及皮質類固醇。

在治療上，Erbitux®為一星期輸注一次，起始劑量是每平方公尺體表面積 400 毫克 (400 mg/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體表面積 250 毫克(250 mg/m²) 建議的輸注時間是 60 分鐘。Erbitux®最快的輸注速率不能超過 10 毫克/分。

首次劑量應緩慢給藥，輸注速率不可超過 5 毫克/分。

直腸結腸癌

直腸結腸癌
Erbitux®與化學治療合併使用於治療轉移性之直腸結腸癌病人(見"特性")。開始用 Erbitux®的治療之前，必須確定是 RAS (KRAS 和 NRAS) 原生型。突變狀態應該由有經驗的實驗室使用確效之方法檢測 KRAS exon 2,3,4 和 NRAS exon 2,3,4 的突變來確定（見"特性"和"特別警告和注意事項"）。併用化學治療藥物的劑量或建議調整劑量，參閱其相關之個別產品資訊。必須在輸注 cetuximab 一小時之後，才能給予後續之化學療法。建議持續 cetuximab 治療直至病情惡化。

頭頸部鱗狀細胞癌

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

用法用量

Erbitux®與內含 platinum 類之化學療法合併使用，治療復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人，必須在輸注 Erbitux®一小時之後，才能給予 platinum 類之化學療法。建議持續 Erbitux®治療直至病情惡化。

用法用量

用法用量

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 Erbitux® 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。Erbitux® 5 毫克/毫升是一種無色的溶液。

用法用量

- Erbitux® 5 毫克/毫升與下列材料相容：
 - 聚乙烯 (polyethylene · PE)、乙基乙酸乙烯酯 (ethyl vinyl acetate · EVA)、或聚氯乙烯 (polyvinyl chloride · PVC) 質料的袋子。
 - PE、EVA、PVC、TP(Polyolefine thermoplast)或聚胺甲酸乙脂(polyurethane · PUR) 質料的注射組件。
 - 聚丙烯 (polypropylene · PP) 質料用於針筒幫浦所使用的注射器。

用法用量

Erbitux®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。我們強烈建議，打開後要立即使用。

用法用量

Erbitux® 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)：取足夠量的 0.9%滅菌氯化鈉溶液輸注袋，計算 Erbitux®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 Erbitux®的需要量。將 Erbitux®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 Erbitux®。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。

用法用量

使用輸注幫浦或重力滴下法給藥（未經稀釋）：計算 Erbitux®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 Erbitux®的需要量，將 Erbitux®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量。然後接上輸注管線及備妥的 Erbitux®。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。

用法用量

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 Erbitux®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 Erbitux®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所計算的輸注量。

不相容性

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

藥物過量

目前使用單一劑量高於每平方公尺體表面積 400 毫克，或每週給予高於每平方公尺體表面積 250 毫克的使用經驗尚有限。

保存和安定性

保存在冰箱（2°C – 8°C），超過使用期限不能使用。

請將藥物放在兒童拿不到的地方。

請將藥物放在兒童拿不到的地方。
Erbitux® 5 毫克/毫升若依上述方法配製，使用中的化學和物理安定性在 25°C 下維持 48 小時。Erbitux®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

每一個藥瓶中有 20 毫升供輸注用溶液。單瓶盒裝。

資料日期

2018 年 10 月(CCDS v16)

主製造廠 1

Merck KGaA
Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt, Germany

主製造廠 2

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach An Der Riss, Germany

包裝廠

Merck KGaA
Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt, Germany

藥商：台灣默克股份有限公司
地址：台北市內湖區堤頂大道二段 89 號 6 樓
電話：(02) 2162-1111