

<b>維必施 注射劑</b>
<b>Vectibix® solution for infusion</b>
衛署醫藥輸字第000941號
本藥限由醫師使用

## 1. 藥品名稱

維必施（Vectibix）注射劑濃縮液（20毫克/毫升）。

## 2. 定性與定量成分

每毫升濃縮液含有20毫克panitumumab。

每瓶單次使用5毫升濃縮液中含100毫克panitumumab。

根據第6.6節的說明製備時，panitumumab的最終濃度不可超過10毫克/毫升。

Panitumumab係以重組DNA技術，使用哺乳類細胞株（CHO）生產的全人類IgG2單株抗體。

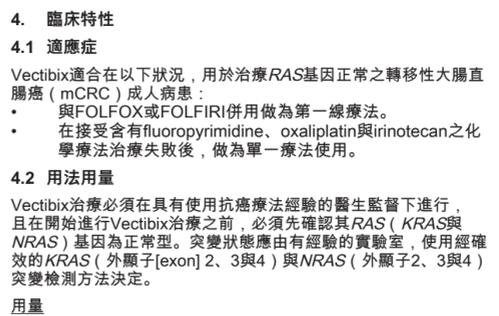
含有已知作用的賦形劑
每毫升濃縮液含有0.150 mmol的鈉，相當於3.45毫克的鈉。

完整的賦形劑清單，請詳見第6.1節。

## 3. 劑型

注射劑濃縮液（無菌濃縮液）。

可能含有肉眼可見、半透明至白色、非晶形之panitumumab蛋白質顆粒的無色溶液。



Vectibix適合在以下狀況，用於治療RAS基因正常之轉移性大腸直腸癌（mCRC）成人病患：

- 與FOLFOX或FOLFIRI併用做為第一線療法。
- 在接受含有fluoropyrimidine、oxaliplatin與irinotecan之化學療法治療失敗後，做為單一療法使用。

## 4.2 用法用量

Vectibix治療必須在具有使用抗癌療法經驗的醫生監督下進行，且在開始進行Vectibix治療之前，必須先確認其RAS（KRAS與NRAS）基因為正常型。突變狀態應由有經驗的實驗室，使用經確效的KRAS（外顯子[exon] 2、3與4）與NRAS（外顯子2、3與4）突變檢測方法決定。

## 用量

Vectibix的建議劑量為每2週一次，每一次6毫克/公斤體重。在輸注之前，應先以注射用氯化鈉（9毫克/毫升，0.9％）溶液將Vectibix稀釋至最終濃度不超過10毫克/毫升（製備方法，請詳見第6.6節）。

對有嚴重（≥ 第3級）皮膚反應的病人使用時，可能必須調整Vectibix的劑量（請參閱第4.4節）。

## 特殊族群

尚未針對腎功能或肝功能不全的病人進行Vectibix的安全性與療效研究。

尚無臨床資料顯示老年人必須調整劑量。

## 兒童族群

尚無兒童族群使用Vectibix治療大腸直腸癌的相關經驗。

## 用法

Vectibix必須使用輸注幫浦，以低蛋白質結合力的0.2 μm或0.22 μm內建濾膜（in-line filter），透過周邊靜脈導管或建立的靜脈導管進行連續輸注，建議的輸注時間約60分鐘。若首次輸注不受良好，後續輸注時間可調整為30至60分鐘。若劑量高於1,000毫克，則應將輸注時間延長至大約90分鐘（操作說明，請詳見第6.6節）。

在施用Vectibix之前與之後，應以氯化鈉溶液沖洗輸注導管，並避免與其他藥品或靜脈輸注液混合。

若發生輸注相關反應，可能必須降低Vectibix的輸注速度（請參閱第4.4節）。

Vectibix不可利用靜脈推注方式施打。

施用前的藥品稀釋說明，請詳見第6.6節。

## 4.3 禁忌狀況

曾對本活性物質或第6.1節所列之任何賦形劑發生嚴重，或可能危及性命之過敏的病人（請參閱第4.4節）。

有間質性肺炎或肺纖維化的病人（請參閱第4.4節）。

Vectibix不可與含有oxaliplatin之化療合併，用於治療RAS突變陽性或RAS狀態不明的轉移性大腸直腸癌病人（請參閱第4.4節）。

## 4.4 特殊警語與注意事項

## 皮膚反應及軟組織毒性

幾乎所有接受Vectibix治療的病人（約94％）都會出現皮膚相關反應，此為使用上表皮生長因子受體（EGFR）抑制劑時會觀察到的藥理作用。在接受Vectibix併用化療的病人（n = 1,172）中，有32%出現嚴重（NCI-CTC第3級）皮膚反應，而出現可危及性命（NCI-CTC第4級）之皮膚反應者< 1％（請參閱第4.8節）。若病人出現第3級（CTCAE第4.0版）或更高等級的皮膚反應時，或該反應被視為無法耐受時，建議應調整劑量如下：

發生皮膚症狀：≥ 第3級 <sup>1</sup>	施用Vectibix	結果	劑量調整
初次發生	暫停1或2劑	改善（< 第3級）	使用100%的原始劑量繼續輸注
第二次發生時	暫停1或2劑	未復原	中斷用藥
		改善（< 第3級）	使用80%的原始劑量繼續輸注
第三次發生時	暫停1或2劑	未復原	中斷用藥
		改善（< 第3級）	使用60%的原始劑量繼續輸注
第四次發生時	中斷用藥	-	中斷用藥

<sup>1</sup> 高於或等於第3級定義為嚴重或危及性命。

曾有臨床試驗報告指出，有在出現嚴重皮膚反應（包括口腔炎）之後發生感染性併發症包括敗血症與壞死性筋膜炎，亦有少數導致死亡的病例，以及需要切除與排膿液之局部膿腫的案例。應監測所有嚴重皮膚反應或軟組織毒性之病人，或在接受Vectibix期間皮膚反應惡化之病人，是否出現發炎性或感染性後遺症（包括蜂窩性組織炎與壞死性筋膜炎），並及時啟動適當的治療。曾在接受Vectibix治療之病人中觀察到危及性命與致命的感染併發症包括壞死性筋膜炎與敗血症。上市後曾有接受Vectibix治療之病人出現Stevens-Johnson syndrome及toxic epidermal necrolysis之罕見案例報告。若發生伴隨嚴重或危及性命之發炎性或感染性併發症的皮膚或軟組織毒性事件時，必須暫時停用或終止使用Vectibix。

皮膚反應必須根據嚴重程度治療，包括在患部塗抹潤膚乳、防曬乳（SPF> 15，UVA與UVB）和外用類固醇藥膏（強度不超過1％ hydrocortisone），及/ 或口服抗生素。建議出現皮疹/ 皮膚毒性之病人塗抹防曬乳與戴帽子以減少陽光曝曬，因為陽光會讓可能發生的任何皮膚反應惡化。

## 4. 臨床特性

## 4.1 適應症

潤膚乳、防曬乳（SPF> 15，UVA與UVB）與外用類固醇藥膏（強度不超過1％ hydrocortisone）與口服抗生素

（例如doxycycline）等積極的皮膚治療，可能有助於處理皮膚反應。

- 在接受含有fluoropyrimidine、oxaliplatin與irinotecan之化學療法治療失敗後，做為單一療法使用。

臨床試驗未納入有間質性肺炎或肺纖維化病史或證據的受試者。曾有日本病人發生致命性而非致命性間質性肺疾病（interstitial lung disease，簡稱ILD）的病例報告，若發生急性肺部症狀或症狀惡化，即必須暫時中斷Vectibix治療，並應立即檢視這些症狀，當證實發生間質性肺疾病，即必須永久終止Vectibix治療，並給予適當的治療。應針對有間質性肺炎或肺纖維化病史的病人，謹慎衡量panitumumab治療的益處與肺部併發症的風險。

## 電解質失衡

部分病人之血清中的鎂濃度逐漸降低，導致出現嚴重的（第4級）低血鎂症。應在開始Vectibix治療之前及之後，定期監測病人是否出現低血鎂症與伴隨發生的低血鈣症，至治療結束後8週為止（請參閱第4.8節），並建議視需要補充鈣。

同時觀察到其他電解質失衡狀況包括低血鉀症，建議應依上述進行監測，並視需要補充這些電解質。

## 輸注相關反應

在單一療法與合併療法的轉移性大腸直腸癌臨床試驗中（n = 2,224），接受Vectibix治療的受試者約有5%發生輸注相關反應（於輸注後24小時內發生者），其中 1％是屬於嚴重反應（NCI-CTC第3級與第4級）。

上市後曾有嚴重輸注相關反應的通報，包括極少數的上市後致命病例報告。若在輸注期間或輸注後任何時間發生嚴重或危及性命的反應(例如，出現支氣管痙攣、血管性水腫、低血壓、需要注射治療，或全身性過敏反應)，即應永久終止Vectibix治療（請參閱第4.3與4.8節）。

出現輕度或中度（CTCAE第4.0版第1級與第2級）輸注相關反應的受試者，應於該次輸注期間降低輸注速度，並建議之後的所有輸注均應使用此較低的輸注速度。

曾有輸注後超過24小時發生過敏反應的報告，包括一例在輸注後超過24小時發生的致命性血管性水腫。應告知病人可能會發生遲發性反應，並請病人於發生過敏反應症狀時，立即與醫生聯絡。

## 急性腎衰竭

曾有嚴重腹瀉與脫水的病人發生急性腎衰竭。應告知病人，出現嚴重腹瀉時，應立即就醫。

Vectibix與irinotecan、推注劑型之5-fluorouracil及leucovorin (IFL) 化療併用

接受Vectibix與IFL合併療法[推注劑型5-fluorouracil（500毫克/m<sup>2</sup>）、leucovorin（20毫克/m<sup>2</sup>與irinotecan（125毫克/m<sup>2</sup>）]治療者的嚴重腹瀉發生率高（請參閱第4.8節），因此應避免併用Vectibix與IFL（請參閱第4.5節）。

## Vectibix與bevacizumab及化療之療法併用

一項以1,053位受試者為對象，評估單獨使用bevacizumab及oxaliplatin或含irinotecan之化療的組合療法，或與Vectibix併用，做為轉移性大腸直腸癌第一線療法時之療效的隨機分組、開放標示、多中心試驗，發現接受Vectibix併用bevacizumab及化療之受試者的無惡化存活時間縮短，且死亡病例增加，而接受Vectibix併用bevacizumab及化療之治療組的肺栓塞、感染（主要為皮膚感染）、腹瀉、電解質失衡、噁心、嘔吐與脫水的發生頻率亦較高。依據KRAS狀態額外進行的療效分析，未找到任何病人子群可因Vectibix併用含有oxaliplatin或irinotecan之化療及bevacizumab的療法而受益。在bevacizumab加oxaliplatin群組的正常型KRAS子集病

人中，使用Vectibix者的存活狀況有惡化的趨勢，而在bevacizumab加irinotecan組，無論KRAS突變狀態為何，使用Vectibix者的存活狀況皆有惡化的趨勢，因此，Vectibix不可與含有bevacizumab的化療併用（請參閱第4.5與5.1節）。

Vectibix與含有oxaliplatin之化療的合併療法對突變型RAS或RAS狀態不明的轉移性大腸直腸癌病人之效用

Vectibix與含有oxaliplatin之化療的合併療法，不可用於治療突變型RAS或RAS狀態不明的轉移性大腸直腸癌病人（請參閱第4.3與5.1節）。

一項評估panitumumab與輸注劑型之5-fluorouracil、leucovorin及oxaliplatin（FOLFOX）併用，相較於單獨使用FOLFOX做為轉移性大腸直腸癌第一線療法之試驗（n = 1,183，腫瘤KRAS正常之656位受試者[外顯子2]與440位突變型KRAS腫瘤受試者）之主要分析發現，相較於單獨使用FOLFOX（n = 219），併用panitumumab與FOLFOX之突變型KRAS腫瘤病人（n = 221）的無惡化存活（PFS）與整體存活（OS）時間皆縮短。

針對此項試驗中腫瘤KRAS(外顯子2)正常之656位受試者中的641人，進行之預先指定的回溯性子集(subset)分析，在16%（n = 108）之受試者中找到額外的RAS（KRAS[外顯子3與4]或NRAS[外顯子2、3與4]）突變。相較於單獨使用FOLFOX（n = 57），併用panitumumab與FOLFOX之突變型RAS腫瘤病人（n = 51）的無惡化存活（PFS）與整體存活（OS）時間皆縮短。

RAS突變狀態應由具有經驗的實驗室使用經確效的檢測方法測定（請參閱第4.2節）。若欲併用Vectibix與FOLFOX，則建議應由實驗室檢測腫瘤病的基因突變狀態，或正常型態則必須經重複的檢測證實。

## 眼瞶毒性

上市後曾出現少數嚴重角膜炎與潰瘍性角膜炎的病例報告。出現角膜炎炎病徵與症狀例如急性或症狀惡化之：眼睛發炎、流淚、對光敏感、視力模糊、眼睛疼痛與/ 或眼睛發紅的病人，應立即轉診給眼科醫師。

若已確診患有潰瘍性角膜炎，應暫時或永久停止Vectibix治療。若診斷出角膜炎，應審慎考慮繼續治療的效益與風險。

讓具有角膜炎、潰瘍性角膜炎或嚴重乾眼症史的病人使用Vectibix時，應特別謹慎，而使用隱形眼鏡亦為角膜炎與潰瘍的危險因子。

## ECOG體能狀態分數2的病人接受Vectibix併用化療治療

建議ECOG體能狀態分數2的病人，應在開始以Vectibix併用化療治療轉移性大腸直腸癌之前，先評估益處、風險狀況。目前尚無紀錄顯示此療法對ECOG體能狀態分數2的病人，具有正面的益處 - 風險平衡。

## 老年病人

整體而言，針對接受Vectibix單一療法治療的老年病人（≥ 65歲）觀察到的安全性或療效無差異，但是相較於單獨接受化療，接受Vectibix併用FOLFIRI或FOLFOX化療治療的老年病人出現嚴重不良事件的人數增加（請參閱第4.8節）。

## 其他注意事項

正在控制鈉飲食攝取量的病人，必須考量本藥品每毫升濃縮液中含有0.150 mmol（亦即3.45 毫克）的鈉。

## 4.5 與其他藥品的交互作用及其他形式的交互作用

一項針對轉移性大腸直腸癌病人進行的Vectibix與irinotecan交互作用研究顯示，同時使用這兩種藥物時，不會改變irinotecan與其活性代謝物SN-38的藥物動力學性質，且一項交叉研究比較的結果顯示，含irinotecan的療法（IFL或FOLFIRI）對panitumumab的藥物動力學性質無影響。

Vectibix不可與IFL療法或與含有bevacizumab的化療併用。Panitumumab與IFL併用時，嚴重腹瀉的發生率高（請參閱第4.4節），且當panitumumab與bevacizumab及化療併用時，毒性與死亡病例亦皆增加（請參閱第4.4與5.1節）。

突變型RAS或RAS狀態不明的轉移性大腸直腸癌病人，不可使用Vectibix與含有oxaliplatin之化療的合併療法。在臨床試驗中，突變型RAS腫瘤病人併用panitumumab與FOLFOX時，無惡化存活與整體存活時間皆已縮短（請參閱第4.4與5.1節）。

## 4.6 生育力、懷孕與授乳

## 懷孕

目前尚無懷孕婦女使用Vectibix的相關資料，雖然動物研究顯示Vectibix具有生殖毒性（請參閱第5.3節），但是對人體的潛在風險仍不明。研究顯示，EGFR 與嬰兒出生前的發育有關，且是胚胎發育中之器官形成、細胞增殖與分化時，不可或缺的物質，因此，懷孕婦女使用Vectibix可能會對胎兒造成傷害。

已知人類IgG可通過胎盤屏障，因此panitumumab可能會從母體傳遞給發育中的胎兒。具有生育力的婦女，應在接受Vectibix治療期間及使用最後一劑Vectibix後2個月內，使用適當的避孕措施，因此，應告知在懷孕期間使用Vectibix，或於接受本藥品期間懷孕的婦女，可能會有流產或胎兒受到傷害的風險。

## 哺乳

目前尚不清楚panitumumab是否會分泌至人乳中，但是已知人類IgG會分泌至人乳，因此panitumumab也可能會分泌至人乳。服用後，panitumumab是否會被吸收並對嬰兒造成傷害，目前尚不明，因此建議婦女在接受Vectibix治療期間以及使用最後一劑Vectibix之後2個月內，不要餵哺母乳。

## 生育力

動物研究顯示，panitumumab對月經週期具有可逆的影響，亦會降低母體的生育力（請參閱第5.3節），因此panitumumab可能會影響婦女的受孕能力。

## 4.7 對開車與操作機器的影響

若出現影響視力及/ 或注意力與反應力的治療相關症狀時，在影響消失之前，病人不可開車或操作機器。

## 4.8 不良作用

## 安全性狀況總結

針對接受Vectibix單一療法及Vectibix併用化療的合併療法治療之所有轉移性大腸直腸癌臨床試驗受試者（n = 2,224）進行的一項分析顯示，最常見的不良反應為有大約94%受試者發生的皮膚反應。這些反應與Vectibix的藥理作用有關，大部分是屬輕度至中度反應，其中有23%的受試者出現重度反應（NCI-CTC第3級），< 1%出現危及性命的反應（NCI-CTC第4級）。皮膚反應的臨床處置方法包括劑量調整建議，請詳見第4.4節。

發生率≥20%的極常見不良反應，包括腸胃疾患[腹瀉（46％）、噁心（39％）、嘔吐（26％）、便秘（23％）與腹痛（23％）]；全身性疲勞[疲勞（35％）、發燒（21％）]；代謝與營養疾患[食慾降低（30％）]；感染與寄生蟲病[甲溝炎（20％）]；以及皮膚與皮下組織疾患[皮疹（47％）、瘙癢性皮膚炎（39％）、瘙癢（36％）、紅斑（33％）與皮膚乾燥（21％）]。

## 不良反應摘要表

下表為在臨床試驗中接受panitumumab單一療法或與化療併用之轉移性大腸直腸癌病人報告的不良反應（n = 2,224），或自行通報的不良反應。每一個發生頻率組別內的不良反應，均係依據嚴重程度排列。

	不良反應		
MedDRA系統器官類別	極常見（≥ 1/10）	常見（≥ 1/100至< 1/10）	不常見（≥ 1/1,000至< 1/100）
感染與寄生蟲病	結膜炎 <p>甲溝炎<sup>1</sup></p>	膿包性皮疹 <p>蜂窩性組織炎<sup>1</sup></p> <p>泌尿道感染</p> <p>毛囊炎</p> <p>局部感染</p>	眼睛發炎 <p>眼瞶發炎</p>
血液與淋巴系統疾患	貧血	白血球減少	
免疫系統疾患		過敏 <sup>1</sup>	全身性過敏症(anaphylactic reaction) <sup>2</sup>
代謝與營養疾患	低血鉀症 <p>低血鎂症</p> <p>食慾降低</p>	低血鈣症 <p>脫水</p> <p>高血糖</p> <p>尿酸鹽血症</p>	
精神疾患	失眠	焦慮	
神經系統疾患		頭痛 <p>暈眩</p>	
眼睛疾患	結膜炎(blepharitis) <p>眼瞶毛生長</p> <p>流淚增加</p> <p>眼睛充血</p> <p>乾眼症</p> <p>眼睛瞶</p> <p>眼睛刺激不適</p>	潰瘍性角膜炎 <sup>1,4</sup>	角膜炎 <sup>1</sup>
心臟疾患		心跳過速	發紺
血管疾患		深層靜脈血栓形成	低血壓
		高血壓	臉熱紅
呼吸道、胸腔與縱膈膜疾患	呼吸困難 <p>咳嗽</p>	肺性塞 <p>鼻出血</p>	間質性肺疾病 <sup>3</sup>
腸胃疾患	腹瀉 <sup>1</sup>	直腸出血	噁腐裂
	噁心	口乾	噁腐乾燥
	嘔吐	消化不良	
	腹痛	口瘡性潰瘍	
	口腔炎	唇炎(chellitis)	
	便秘	胃食道逆流	
皮膚與皮下組織疾患 <sup>1</sup>	瘙癢性皮膚炎	皮膚潰瘍	毒性表皮溶解症>Toxic epidermal necrolysis) <sup>1</sup>
	皮疹	脫皮性皮疹	史蒂芬強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome) <sup>4</sup>
	紅斑	皮膚炎	皮膚壞死 <sup>1</sup>
	瘙癢	瘙癢性皮膚炎	血管性水腫 <sup>1</sup>
	皮膚乾燥	全身性皮膚炎	多毛症
	皮膚裂傷	紅疹	腋甲
	瘙癢	丘疹疹	甲床剝離 (Onycholysis )
	皮膚癬	皮膚癬	
	皮膚毒性	皮膚毒性	
	瘡癤	疥瘡	
	禿頭	多毛症	
		指甲斷裂	
		指甲疾患	
		多汗	
		肢端紅腫症（Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome）	
肌肉骨骼與結締組織疾患	背痛	肢端疼痛	

	不良反應		
MedDRA系統器官類別	極常見（≥ 1/10）	常見（≥ 1/100至< 1/10）	不常見（≥ 1/1,000至< 1/100）
全身性疾患與用藥部位狀況	疲勞 <p>發燒</p> <p>無力 (asthenia)</p> <p>黏膜發炎</p> <p>周邊水腫</p>	胸痛 <p>疼痛</p> <p>寒戰</p>	
損傷、中毒與程序併發症			輸注相關反應 <sup>1</sup>
檢查	體重下降	血中鎂濃度降低	

<sup>1</sup> 請參閱以下「特定不良反應說明」一節

<sup>2</sup> 請參閱4.4輸注相關反應

<sup>3</sup> 請參閱4.4肺部併發症

<sup>4</sup> 潰瘍性角膜炎、皮膚壞死、史蒂芬強生症候群與毒性表皮溶解症是來自於panitumumab上市後的藥物不良反應通報。對於這些藥物不良反應，依據自發性通報的不良反應發生率評估的法規指引，最高發生率的歸類是以點估計的95%信賴區間之上限來估算。最高發生率是以點估計的95%信賴區間之上限來估算，也就是:3/2224 (或0.13%)。

Vectibix與化療併用的安全性狀況，包括Vectibix（單一療法）的不良反應與背景化療療法的毒性。除了預期的加成作用外，無新的毒性或先前已獲確認之毒性惡化的情形，而皮膚反應為併用panitumumab及化療的病人最常發生的不良反應。發生率高於單一療法的其他毒性，包括低血鎂症、腹瀉與口腔炎，在這些毒性中有極少數導致Vectibix或化療治療中斷。

## 特定不良反應說明

## 腸胃疾患

報告的腹瀉主要為輕度或中度。接受Vectibix單一療法治療者與接受Vectibix併用化療治療者，分別有2%與16%出現嚴重腹瀉（NCI-CTC第3與4級）。

曾有腹瀉與脫水的病人發生急性腎衰竭的報告（請參閱第4.4節）。

## 輸注相關反應

在各項單一療法與合併療法的轉移性大腸直腸癌臨床試驗中（n = 2,224），接受Vectibix治療的受試者約有5%出現輸注相關反應（在接受任何輸注後24小時內發生者）包括寒顫、發燒或呼吸困難，其中有1%屬於重度反應（NCI-CTC第3與4級）。

有一位在臨床試驗中接受Vectibix治療的復發性轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人，發生了致命的血管性水腫，此致命事件是在先前發生一次血管性水腫後再次用藥時發生，這兩次發作皆是在輸注後超過24小時發生（請參閱第4.3與4.4節）。上市後，亦有在輸注後超過24小時發生的過敏反應報告。

輸注相關反應的臨床處置方法，請詳見第4.4節。

## 皮膚與皮下組織疾患

皮疹最常發生於臉部、上胸部與背部，但是會擴及四肢。曾有在形成嚴重皮膚與皮下反應後，發生感染性併發症的報告，包括敗血症有極少數致死病例。蜂窩性組織炎以及需要切開排膿液的局部膿腫。首次出現皮膚反應症狀的時間中位數為10天，症狀在最後一劑Vectibix後消失的時間中位數為31天。

甲溝發炎時，腳趾與手指側邊的甲摺（nail folds）會腫大。

針對接受Vectibix或其他EGFR抑制劑治療者觀察到的皮膚反應（包括指甲影響），皆已知與治療的藥物作用有關。

在所有臨床試驗中，接受Vectibix單一療法或併用化療治療的受試者，有大約94%發生皮膚反應（n = 2,224），這些事件主要為皮疹與瘙癢性皮膚炎，且大部分屬於輕度至中度事件。接受Vectibix併用化療的受試者（n = 1,172）有32%出現嚴重（NCI-CTC第3級）皮膚反應，< 1%出現危及性命（NCI-CTC第4級）的皮膚反應，而接受Vectibix治療的受試者，曾出現危及性命與致命的感染性併發症包括壞死性筋膜炎與敗血症（請參閱第4.4節）。

皮膚反應的臨床處置方法包括劑量調整建議，請詳見第4.4節。

上市後，曾有皮膚壞死、Stevens-Johnson syndrome及toxic epidermal necrolysis的罕見病例報告(請參閱第4.4節)。

## 眼睛毒性

臨床試驗受試者中有0.3%發生不嚴重的角膜炎，上市後則有極少數的嚴重角膜炎與潰瘍性角膜炎病例報告（請參閱第4.4節）。

## 其他特殊族群

在老年病人（≥ 65歲）接受Vectibix單一療法治療時，未觀察到整體安全性或療效與較年輕者有差異，但相較於接受化療者，接受Vectibix併用FOLFIRI（45％相較於32％）或FOLFOX（52％相較於37％）治療的老年病人發生嚴重不良事件的比例增加（請參閱第4.4節）。接受Vectibix併用FOLFOX或FOLFIRI時，增加最多的嚴重不良事件包含腹瀉，接受Vectibix併用F

	正常型 <i>KRAS</i> （外顯子2）族群		突變型 <i>KRAS</i> （外顯子2）族群	
	Vectibix加BSC（n = 124）	BSC（n = 119）	Vectibix加BSC（n = 84）	BSC（n = 100）
客觀反應率（ORR）n（%）	17%	0%	0%	0%
反應率（由試驗主持人評估） <sup>a</sup> （95% CI）	22%（14, 32）		0%（0, 4）	
疾病穩定（Stable Disease）	34%	12%	12%	8%
無惡化存活（PFS）				
危險比（95% CI）	0.49（0.37, 0.65），p < 0.0001		1.07（0.77, 1.48），p = 0.6880	
中位數（週）	16.0	8.0	8.0	8.0

CI = 信賴區間（confidence interval）

<sup>a</sup>單獨使用最佳支持照護者在疾病惡化之後轉用panitumumab的受試者（95% CI）。

針對此項試驗之庫存腫瘤檢體進行的探索性分析中，在接受panitumumab治療之72位具有正常型*RAS*腫瘤的受試者中，有11人（15%）具有客觀的反應，在具有突變型*RAS*腫瘤狀態的95位受試者中，則僅有1位（1%）。此外，相較於最佳支持照護，panitumumab治療可改善正常型*RAS*腫瘤病人的無惡化存活（PFS）狀況（HR = 0.38, [95% CI : 0.27至0.56]），而具有*RAS*突變的受試者，則不具有此效果（HR = 0.98, [95% CI : 0.73至1.31]）。

在一項以正常型*KRAS*（外顯子2）mCRC病人為對象的開放標示試驗，也評估過Vectibix的療效。總計1,010位化療難治病人，以1:1比例隨機分派接受Vectibix或cetuximab，評估Vectibix是否不劣於cetuximab。主要評估指標為OS。次要評估指標包括PFS和客觀治療反應率（ORR）。試驗的療效結果如下表所示。

正常型 <i>KRAS</i> （外顯子2）族群	Vectibix（n = 499）	Cetuximab（n = 500）
整體存活（OS）		
中位數（月）（95% CI）	10.4（9.4, 11.6）	10.0（9.3, 11.0）
危險比（95% CI）	0.97（0.84, 1.11）	
無惡化存活率（PFS）		
中位數（月）（95% CI）	4.1（3.2, 4.8）	4.4（3.2, 4.8）
危險比（95% CI）	1.00（0.88, 1.14）	
客觀反應率（ORR）		
n（%）（95% CI）	22%（18%, 26%）	20%（16%, 24%）
勝算比（95% CI）	1.15（0.83, 1.58）	

整體而言，panitumumab的安全性與cetuximab類似，尤其在皮膚毒性方面。然而，cetuximab的輸注反應較常見（13%相較於3%），而panitumumab的電解質異常較常見，尤其是低血鎂（29%相較於19%）。

與化療併用的臨床療效

在正常型*RAS* mCRC病人中，接受panitumumab加上化療（FOLFOX 或FOLFIRI）的受試者，相較於僅接受化療的受試者，PFS、OS和ORR皆較佳。病人帶有*KRAS*外顯子2之外其他*RAS*突變時，panitumumab加入FOLFIRI較不可能產生效益，且曾觀察到panitumumab加入FOLFOX對這些病人產生有害作用。已知*BRAF*的外顯子15突變，可預測結果較不佳。*BRAF*突變無法預測panitumumab治療併用FOLFOX或FOLFIRI的結果。

*與FOLFOX併用做為第一線療法*

一項以1,183位轉移性大腸直腸癌病人為對象的隨機對照試驗，曾針對Vectibix併用oxaliplatin、5-fluorouracil（5-FU）及leucovorin（FOLFOX）的療效進行評估，主要評估指標為PFS，其他重要評估指標包括OS、ORR、至出現反應之時間、至疾病惡化之時間（TTP）與反應持續時間。此項試驗係依腫瘤的*KRAS*（外顯子2）狀態進行回溯性分析，有93%的受試者可接受評估。

針對656位正常型*KRAS*（外顯子2）轉移性大腸直腸癌病人中的641人，進行預先指定的回溯性子集分析，以檢測具有正常型*KRAS*外顯子2（密碼子12/13）狀態之受試者的腫瘤檢體，在*KRAS*外顯子3（密碼子61）與外顯子4（密碼子117/146），以及*NRAS*外顯子2（密碼子12/13）、外顯子3（密碼子61）與外顯子4（密碼子117/146）以及*BRAF*外顯子15（密碼子600）方面，是否有其他*RAS*突變。野生型*KRAS*外顯子2族群之其他*RAS*突變的發生率約為16%。

正常型*RAS*與突變型*RAS*轉移性大腸直腸癌病人的結果，如下表所示。

	Vectibix加FOLFOX（月）中位數（95% CI）	FOLFOX（月）中位數（95% CI）	差異（月）	危險比（95% CI）
正常型 <i>RAS</i> 族群				
無惡化存活（PFS）	10.1（9.3, 12.0）	7.9（7.2, 9.3）	2.2	0.72（0.58, 0.90）
整體存活（OS）	26.0（21.7, 30.4）	20.2（17.7, 23.1）	5.8	0.78（0.62, 0.99）
突變型 <i>RAS</i> 族群				
無惡化存活（PFS）	7.3（6.3, 7.9）	8.7（7.6, 9.4）	-1.4	1.31（1.07, 1.60）
整體存活（OS）	15.6（13.4, 17.9）	19.2（16.7, 21.8）	-3.6	1.25（1.02, 1.55）

隨後在*KRAS*與*NRAS*之外顯子3（密碼子59）確認出其他突變（n = 7）。有一項探索性分析的結果與前一個表中顯示的分析相近。

*與FOLFIRI併用*

在一項含154位病人的單組試驗，曾評估Vectibix在第一線併用FOLFIRI之療效，主要評估指標為客觀治療反應率（ORR）。其他重要評估指標包括PFS、至出現反應之時間、至疾病惡化之時間（TTP），及反應持續時間。

曾進行一項預先定義的回溯性子資料集分析，評估154位正常型*KRAS*（外顯子2）mCRC病人中的143位病人，檢測這些病人的腫瘤檢體是否帶有其他*RAS*突變。在正常型*KRAS*（外顯子2）族群中，這些其他*RAS*突變（*KRAS*外顯子3、4和*NRAS*外顯子2、3、4）的發生率約為10%。

帶有正常型*RAS* mCRC和突變*RAS* mCRC病人的主要分析結果，如下表所示。

	Panitumumab + FOLFIRI	
	正常型 <i>RAS</i> （n = 69）	突變型 <i>RAS</i> （n = 74）
客觀反應率（ORR）（%）（95% CI）	59（46, 71）	41（30, 53）
無惡化存活（PFS）中位數（月）（95% CI）	11.2（7.6, 14.8）	7.3（5.8, 7.5）
反應持續時間中位數（月）（95% CI）	13.0（9.3, 15.7）	5.8（3.9, 7.8）
至疾病惡化時間（TTP）中位數（月）（95% CI）	13.2（7.8, 17.0）	7.3（6.1, 7.6）

*與bevacizumab及含oxaliplatin或irinotecan之化療併用做為第一線療法*

在一項隨機分組、開放標示、有對照組的臨床試驗中，單獨使用化療（oxaliplatin或irinotecan）加bevacizumab療法或與panitumumab併用，做為轉移性大腸直腸癌病人的第一線療法（n = 1,053 [oxaliplatin組n = 823，irinotecan組n = 230]）。由於在中期分析時發現接受panitumumab者的無惡化存活（PFS）時間顯著縮短（具統計顯著性），因此終止panitumumab治療。

此項試驗之主要目的為比較oxaliplatin組的無惡化存活（PFS）狀況，最後結果顯示，無惡化存活（PFS）的危險比為1.27（95% CI : 1.06至1.52）。Panitumumab組與非panitumumab組的無惡化存活（PFS）時間中位數，分別為10.0（95% CI : 8.9至11.0）與11.4（95% CI : 10.5至11.9）個月，panitumumab組的死亡率增高。整體存活的危險比為1.43（95% CI : 1.11至1.83），panitumumab組與非panitumumab組的整體存活時間中位數，分別為19.4（95% CI : 18.4至20.8）與24.5（95% CI : 20.4至24.5）個月。

依*KRAS*（外顯子2）狀態額外進行的療效資料分析中，未找到可受益於panitumumab併用含oxaliplatin或irinotecan之化療及bevacizumab的病人子群。在oxaliplatin群組中，正常型*KRAS*子集病人之無惡化存活（PFS）的危險比為1.36（95% CI : 1.04至1.77），突變型*KRAS*子集則為1.25（95% CI : 0.91至1.71）。在oxaliplatin組中，正常型*KRAS*子集觀察到對照組有較佳的整體存活趨勢（危險比 = 1.89；95% CI : 1.30至2.75），而在irinotecan群組，觀察到接受panitumumab之受試者無論*KRAS*突變狀態為何存活狀況較差。整體而言，無論*KRAS*突變狀態為何，panitumumab併用化療及bevacizumab的益處 - 風險狀況皆較差。

**5.2 藥物動力學性質**

Vectibix做為單一藥物或併用化療時顯現的非線性藥物動力學。

在輸注（1小時）單劑panitumumab之後，濃度 - 時間曲線下面積（AUC）即能以大於劑量比例關係的方式增加，當劑量從0.75增至9毫克/公斤時，panitumumab的清除率（CL）已從30.6降至4.6毫升/天/公斤，但是在高於2劑量毫克/公斤時，panitumumab的AUC則以大於劑量比例關係的方式增加。

在使用建議劑量進行治療（6毫克/公斤，每2週一次，1小時輸注）之後，panitumumab濃度已在第三次輸注時達到穩定狀態，高峰與谷底濃度平均值（±標準差[SD]）分別為213 ± 59與39 ± 14微克/毫升。AUC<sub>0-100h</sub>與CL平均值（±標準差[SD]）分別為1,306 ± 374微克•天/毫升與4.9 ± 1.4毫升/天/公斤，清除半衰期約為7.5天（範圍：3.6至10.9天）。

有一項族群藥物動力學分析，探討了共變量對panitumumab藥物動力學的可能影響，結果顯示，年齡（21-88歲）、性別、人種、肝功能、腎功能、化療藥物與腫瘤細胞中的EGFR細胞膜染色強度（1+、2+、3+），對panitumumab的藥物動力學無明顯的影響。

尚無臨床試驗檢視panitumumab在腎功能或肝功能不全病人中的藥物動力學。

**5.3 臨床前安全性資料**

在動物實驗中使用與臨床曝藥量相近的劑量時，在動物身上觀察到可能與臨床使用有關的不良反應，如下：

在針對食蟹猴進行（最久26週）之重覆劑量毒性研究中，觀察到的主要不良反應為皮疹與腹瀉，這些不良反應是在使用大約等於人體建議劑量時發現，且可在終止使用panitumumab後恢復正常。在觀察猴子時發現的皮疹與腹瀉，應與panitumumab本身的藥理作用有關，且其毒性與使用其他抗-EGFR抑制劑時觀察到的一致。

尚無評估panitumumab之致突變性與致癌性的試驗。

胚胎 - 胎兒發育方面的動物研究尚不足，因為尚未檢視胎兒的panitumumab曝藥量。研究顯示，在器官形成期間使用，約等於人體建議劑量時，panitumumab會造成食蟹猴流產及 / 或胎兒死亡。

尚未進行男性生育力研究，但是利用從食蟹猴之重覆劑量毒性研究（以毫克/公斤表示的劑量最高約為人體劑量的5倍）取得之雄性生殖器官組織病理鏡檢結果顯示，與對照組公猴無差異。針對母食蟹猴進行的生育力研究顯示，評估之所有劑量的panitumumab，皆會導致月經週期延長與 / 或無月經以及懷孕率降低。

尚無探討panitumumab對出生前與出生後發育之影響的動物研究。在開始進行Vectibix治療之前，應先告知所有病人，panitumumab對出生前與出生後之發育的可能風險。

**6. 藥物特性**

**6.1 賦形劑清單**

氯化鈉

三水醋酸鈉

冰醋酸（用於調整pH）

注射用水

**6.2 不相容性**

除第6.6節所述者外，本藥品不可與任何其他藥品混合使用。

**6.3 有效期限**

藥瓶

3年。

稀釋的溶液

Vectibix不含任何具有抗微生物作用的防腐劑或抑菌劑，本藥品在稀釋後必須立即使用，若未立即使用，使用者應管控其儲存時間與狀況，且不可在2°C – 8°C下放置超過24小時。稀釋後的藥品溶液不可冷凍。

**6.4 特殊儲存注意事項**

請儲存於冰箱（2°C – 8°C）。

請勿冷凍。

請儲存於原包裝盒內，以免光照。

本藥品稀釋後的儲存條件，請詳見第6.3節。

**6.5 容器性質與內容物**

容器為附有彈性瓶塞、密封鋁皮與掀開型塑膠蓋的第一類玻璃小瓶，每一小瓶內裝含有100毫克panitumumab的5毫升輸注用濃縮液。

單瓶包裝。

**6.6 棄置處理與其他操作之特殊注意事項**

Vectibix為單次使用產品。本藥品應由醫護人員採用無菌技術以注射用氯化鈉（9毫克/毫升，0.9%）溶液稀釋，請勿用力搖晃或劇烈攪動藥瓶。施用前應目視檢查Vectibix，溶液應為無色，可能包含可見的透明至白色、非結晶、蛋白質顆粒（可由管路中的過濾器移除）。若發現Vectibix外觀與上述不同，請勿使用。僅限使用21-gauge或更小直徑的皮下針頭，依據6毫克/公斤的劑量，抽取需要的Vectibix量。請勿使用無針頭裝置（如藥瓶轉接器）抽取藥瓶內容物。稀釋至總體積為100毫升，且最終濃度不可超過10毫克/毫升，而高於1,000毫克的劑量應於150毫升注射用氯化鈉（9毫克/毫升，0.9%）溶液中稀釋（請參閱第4.2節）。稀釋後的溶液，應輕輕翻轉藥瓶使其混勻，不可用力搖晃。

單次使用後，丟棄藥瓶和藥瓶內剩餘的任何液體。

裝在聚氯乙烯袋子或聚稀烴袋子的Vectibix與注射用氯化鈉（9毫克/毫升，0.9%）溶液之間未存有不相容性。

任何未使用的藥品或廢棄物，皆應依照當地法規之要求處置。

## AMGEN®

原料藥廠：Immunex Rhode Island Corporation
原料藥廠址：40 Technology Way, West Greenwich Rhode Island, 02817, USA

製造廠：Amgen Manufacturing Limited
製造廠址：State Road 31, Kilometer 24.6 Juncos, 00777-4060, Puerto Rico

藥商：台灣安進藥品有限公司
地 址：台北市信義區松仁路100號13樓之1、之2

修訂日期：Mar 2021

版本：TWVECP104