# 柔癌捕注射劑25毫克/毫升
# ZALTRAP® 25mg/ml concentrate for solution for infusion

衛署菌疫輸字第000943號

完整處方資訊

**警語：出血、胃腸道穿孔、傷口癒合不易**

**出血：病患接受ZALTRAP和FOLFIRI合併治療曾有嚴重出血及偶有致死性出血之報告（包括胃腸道出血在內）。患者應監測其胃腸道出血及其他嚴重出血的症狀及徵兆。嚴重出血的患者不可使用ZALTRAP [*見用法用量(2.2)*、*警語及注意事項(5.1)*]。**

**胃腸道穿孔：患者接受ZALTRAP治療有可能出現胃腸道穿孔，包括致死性胃腸道穿孔在內。若患者出現胃腸道穿孔應停用ZALTRAP治療 [*見用法用量(2.2)*、*警語及注意事項(5.2)*]。**

**傷口癒合不易：患者接受ZALTRAP/FOLFIRI治療有可能導致嚴重的傷口癒合困難。若患者的傷口癒合不易，應停用ZALTRAP。ZALTRAP在進行選擇性手術前應暫停用藥至少4週，ZALTRAP在完成大型手術後至少4週內不可重新給藥，且必需等到手術傷口完全癒合為止 [*見用法用量(2.2)*、*警語及注意事項(5.3)*]。**

## 1. 適應症及使用方式

**轉移性大腸直腸癌**

與5-fluorouracil、leucovorin、irinotecan-(FOLFIRI) 合併使用，治療已使用含有oxaliplatin化學療法無效或惡化之轉移性大腸直腸癌病患。

## 2. 用法用量

### 2.1 建議劑量及療程

ZALTRAP 4 mg/kg以靜脈輸注給藥，每2週一次，每次輸注時間超過1小時。ZALTRAP 在治療當天應早於FOLFIRI治療組合中的任何一個藥物先行給藥[*見臨床研究(14)*]。

ZALTRAP應持續使用至疾病惡化或出現不可接受的毒性為止。

### 2.2 劑量調整/延後治療之建議

在下列情況下，ZALTRAP應停藥：
- 嚴重出血[*見框內警語，警語及注意事項(5.1)*]
- 胃腸道穿孔[*見框內警語，警語及注意事項(5.2)*]
- 傷口癒合不易[*見框內警語，警語及注意事項(5.3)*]
- 瘻管形成 [*見警語及注意事項(5.4)*]
- 高血壓危象或高血壓性腦病變[*見警語及注意事項(5.5)*]
- 動脈血栓栓塞事件[*見警語及注意事項(5.6)*]
- 腎病症候群或血栓性微血管病變（TMA）[*見警語及注意事項(5.7)*]
- 可逆性後腦白質病變症候群（RPLS）[*見警語及注意事項(5.10)*]

在下列情況下，ZALTRAP 應暫停給藥：
- 進行選擇性手術前至少4週[*見警語及注意事項(5.3)*]
- 高血壓復發或有嚴重高血壓時應暫停藥，直到血壓獲得控制為止。如要重新給藥，ZALTRAP的劑量應永久降至2 mg/kg [*見警語及注意事項(5.5)*]。
- 當24小時內的蛋白尿達到2g時。若24小時內的蛋白尿降至2 g以下即可重新給藥。若蛋白尿復發，ZALTRAP應暫停給藥直到蛋白尿降至每24小時少於2 g為止，且ZALTRAP重新給藥的劑量應永久降至2 mg/kg [*見警語及注意事項(5.7)*]。

至於irinotecan、5-fluorouracil (5-FU)或leucovorin的相關毒性請參閱各藥物的最新處方資訊。

### 2.3 使用前準備事項

使用前應先以肉眼檢查玻璃小瓶。ZALTRAP為一澄清、無色至淡黃色的溶液。若溶液變色、混濁或出現顆粒則不得使用。

針頭不可重覆戳入玻璃小瓶。玻璃小瓶內剩下的任何未使用藥品應予丟棄。

自小瓶抽出ZALTRAP之處方劑量再以藥典規定的0.9%氯化鈉溶液或5%葡萄糖注射溶液稀釋成0.6-8 mg/mL之最終濃度。

使用含有鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯（DEHP）的聚氯乙烯（PVC）輸注袋或聚烯烴（polyolefin）輸注袋。

ZALTRAP的稀釋溶液在2-8°C (36-46°F)下約可儲存4小時。輸注袋中剩下的任何未使用藥品應予丟棄。

### 2.4 給藥方式

ZALTRAP的稀釋溶液應以0.2μm的polyethersulfone過濾膜過濾，並以超過1小時的時間靜脈輸注給藥。請勿使用聚二氟乙烯（polyvinylidene fluoride (PVDF)）或尼龍（nylon）材質的過濾膜。

不可以靜脈推注（IV push或IV bolus）方式給藥。

ZALTRAP不可和其他藥物混合於同一輸注袋內或使用同一條靜脈輸注管給藥。

ZALTRAP可使用的輸注材質如下：
- 含有鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯（DEHP）的聚氯乙烯（PVC）
- 含有偏苯三（甲）酸三辛酯（TOTM）但不含DEHP的聚氯乙烯（PVC）
- 聚丙烯 (polypropylene)
- 以聚乙烯（polyethylene）為內襯的聚氯乙烯（PVC）
- 聚氨酯（polyurethane）

## 3. 劑型及強度

ZALTRAP的市售包裝如下：
- 100 mg/4 mL (25 mg/mL)，單次使用玻璃小瓶。
- 200 mg/8 mL (25 mg/mL)，單次使用玻璃小瓶。

## 4. 禁忌

無

## 5. 警語及注意事項

### 5.1 出血

**患者接受ZALTRAP治療會增加出血的風險，包括嚴重及有時會致死的出血事件。轉移性大腸直腸癌患者接受ZALTRAP/FOLFIRI及安慰劑/ FOLFIRI治療發生流血/出血（所有等級）的比例分別為38%及19%。第3-4級出血事件（包括胃腸道出血、血尿及醫療處置後之出血）在ZALTRAP/FOLFIRI 治療組及安慰劑/ FOLFIRI治療組的發生率分別為3%及1%。患者接受ZALTRAP 治療亦曾有嚴重顱內出血及肺出血/咳血（包括致死事件）之報告。**

**患者應監測其出血的症狀及徵兆。嚴重出血的患者不應給予ZALTRAP治療。如患者有嚴重出血狀況，ZALTRAP應予以停藥[*見用法用量(2.2)*]。**

### 5.2 胃腸道穿孔

**患者接受ZALTRAP治療可能造成胃腸道穿孔，包括致死性胃腸道穿孔在內。綜觀3個第3階段安慰劑對照之臨床試驗（大腸直腸癌、胰臟癌及肺癌患者），胃腸道穿孔（所有等級）的發生率在ZALTRAP治療組為0.8%，安慰劑組則為0.3%。第3-4級胃腸道穿孔的發生率在ZALTRAP治療組及安慰劑組則分別為0.8%及0.2%。**

**患者應監測其胃腸道穿孔的症狀及徵兆。若患者有胃腸道穿孔的情形，ZALTRAP應予以停藥 [*見用法用量(2.2)*]。**

### 5.3 傷口癒合不易

**在動物模式中，ZALTRAP會阻礙傷口的癒合 [*見非臨床毒物學(13.2)*]。ZALTRAP/FOLFIRI治療組中有2名（0.3%）患者出現第3級的傷口癒合困難，安慰劑/ FOLFIRI治療組中則無此個案。**

**ZALTRAP在進行選擇性手術前至少4週應暫停給藥。ZALTRAP在大型手術完成後至少4週內及手術傷口完全癒合前不應重新給藥。若為小型手術，如中央靜脈導管注射座之置放、切片及拔牙，則ZALTRAP在手術傷口完全癒合後即可開始/重新給藥。若患者的傷口癒合不易，ZALTRAP應予以停藥 [*見用法用量(2.2)*]。**

### 5.4 瘻管形成

**接受ZALTRAP治療的患者有較高的瘻管發生率，瘻管形成的位置有可能在胃腸道及非胃腸道。在轉移性大腸直腸癌患者中，ZALTRAP/FOLFIRI治療組出現瘻管（肛門瘻管、腸膀胱瘻管、腸道經皮瘻管、結腸陰道瘻管、腸瘻管）的比例為1.5%（9名/611名），安慰劑/ FOLFIRI治療組為0.5%（3名/605名）。至於第3級胃腸道瘻管，ZALTRAP組的發生率為0.3%（2名患者），安慰劑組則為0.2%（1名患者）。**

**若患者出現瘻管，ZALTRAP應予以停藥 [*見用法用量(2.2)*]。**

### 5.5 高血壓

**ZALTRAP 會增加第3-4級高血壓的風險。ZALTRAP並無使用於紐約心臟協會(NYHA)第III或第IV級心衰竭患者的臨床經驗。在轉移性大腸直腸癌患者中，安慰劑/FOLFIRI治療組患者出現第3級高血壓（其定義為必需調整現有的降血壓藥物，或需要一種以上的藥物治療）的比例為1.5%，ZALTRAP/FOLFIRI治療組則為19%。ZALTRAP/FOLFIRI治療組有1名患者（0.2%）出現第4級高血壓（高血壓危象）。ZALTRAP/FOLFIRI治療組出現第3-4級高血壓的患者中，有54%患者的發生時間點在接受治療的最初兩個週期內。**

**在ZALTRAP 治療期間，血壓應每2週監測一次，或依臨床需要增加監測頻率。患者應給予適當的降血壓藥物治療並定期持續監測血壓。若患者的血壓未獲得控制，則應暫停使用ZALTRAP，直到血壓獲得控制為止，ZALTRAP在隨後治療週期的使用劑量應永久降低至2 mg/kg。若患者出現高血壓危象或高血壓性腦病變，ZALTRAP應予以停藥 [*見用法用量(2.2)*]。**

**高血壓會加重原來已有的心臟血管疾病，若患者有臨床上重大心血管疾病之病史，例如冠狀動脈疾病或鬱血性心衰竭，則使用ZALTRAP時應小心。紐約心臟協會(NYHA)第III或第IV級鬱血性心衰竭的病人不得使用ZALTRAP治療。**

### 5.6 動脈血栓栓塞事件

**ZALTRAP 治療組的患者有較高的動脈血栓栓塞事件（ATE）發生率，包括短暫性腦缺血發作、腦血管意外及心絞痛。在轉移性大腸直腸癌患者中，ZALTRAP/FOLFIRI治療組出現動脈血栓栓塞事件的比例為2.6%，安慰劑/FOLFIRI治療組則為1.7%。ZALTRAP/FOLFIRI治療組及安慰劑/FOLFIRI治療組分別有11名（1.8%）及4名患者（0.7%）出現第3-4級事件。**

**若患者出現動脈血栓栓塞事件，ZALTRAP應予以停藥 [*見用法用量(2.2)*]。**

### 5.7 靜脈血栓栓塞事件

**在轉移性大腸直腸癌患者中，ZALTRAP/FOLFIRI治療組出現患者出現靜脈血栓栓塞事件(VTE)(主要為深層靜脈血栓及肺栓塞)的比例為9%，安慰劑/FOLFIRI治療組則為7%。若為第3-4級靜脈血栓栓塞事件，ZALTRAP/FOLFIRI治療組及安慰劑/FOLFIRI治療組的發生率分別為8%及6%。ZALTRAP/FOLFIRI治療組及安慰劑/FOLFIRI治療組患者出現肺栓塞的比例分別為5%及3.4%。若患者出現威脅生命(第4級)的血栓栓塞事件，ZALTRAP應予以停藥。若患者出現第3級深層靜脈血栓，應依臨床需要給予抗凝血藥物，且繼續使用ZALTRAP治療。若已使用適當的抗凝血治療仍然復發，ZALTRAP應予以停藥。發生第3級或較低血栓栓塞事件的患者須小心監視。**

### 5.8 蛋白尿

**ZALTRAP 治療組的患者出現嚴重蛋白尿、腎病症候群及血栓性微血管病變（TMA）的比例較高。在轉移性大腸直腸癌患者中，ZALTRAP/FOLFIRI治療組和安慰劑/FOLFIRI治療組出現蛋白尿的比例分別為62%及41%。第3-4級蛋白尿的發生率在ZALTRAP/FOLFIRI治療組和安慰劑/FOLFIRI治療組分別為8%及1% [*見不良反應(6.1)*]。ZALTRAP/FOLFIRI治療組和安慰劑/FOLFIRI治療組分別有2名（0.5%）及0名患者出現腎病症候群。在2258名完成試驗的癌症患者中，有3名出現血栓性微血管病變。**

**ZALTRAP 治療期間可利用尿液試紙分析（urine dipstick analysis）及尿液蛋白與肌酸酐比值（UPCR）來監測蛋白尿是否出現或惡化。若患者的尿液蛋白與肌酸酐比值（UPCR）大於1 或尿液試紙的尿蛋白測試 ≥ ”++”（兩個”+”號或以上），患者應接受24小時尿液收集尿蛋白檢查。**

**當24小時內排出的尿蛋白大於2 g或更多時，ZALTRAP應暫停給藥，且必須等到24小時的尿蛋白排出量少於2 g時才能再次給予ZALTRAP。若有復發的情況發生，則ZALTRAP必須暫停給藥直到24小時的尿蛋白排出量小於2 g為止，且ZALTRAP的劑量應永久降至 2 mg/kg。若患者出現腎病症候群或血栓性微血管病變，則ZALTRAP應予以停藥 [*見用法用量(2.2)*]。**

### 5.9 嗜中性白血球減少症及嗜中性白血球減少之併發症

**接受ZALTRAP 治療的患者出現嗜中性白血球減少之併發症（發熱性嗜中性白血球減少症及嗜中性白血球減少所引發的感染）的發生率較高。在轉移性大腸直腸癌患者中，ZALTRAP/FOLFIRI治療組及安慰劑/FOLFIRI治療組出現第3-4級嗜中性白血球減少症的比例分別為37%及30% [*見不良反應(6.1)*]。ZALTRAP/FOLFIRI治療組和安慰劑/FOLFIRI治療組出現第3-4級發熱性嗜中性白血球減少症的比例分別為4%及2%。第3-4級嗜中性白血球減少所引發的感染/敗血症於ZALTRAP/FOLFIRI治療組和安慰劑/FOLFIRI治療組的發生率分別為1.5%及1.2%。**

**患者的全血球計數及白血球分類計數在基準點及每次 ZALTRAP 治療週期開始前都應加以監測。ZALTRAP/FOLFIRI 治療應等到嗜中性白血球數目≥1.5 x $10^9$/L才能給藥。**

### 5.10 腹瀉及脫水

**患者接受ZALTRAP/FOLFIRI 治療會提高嚴重腹瀉的發生率。在轉移性大腸直腸癌患者中，ZALTRAP/FOLFIRI治療組及安慰劑/FOLFIRI治療組出現第3-4級腹瀉的比例分別為19%及8%。ZALTRAP/FOLFIRI治療組和安慰劑/FOLFIRI治療組出現第3-4級脫水的比例分別為4%及1% [*見不良反應(6.1)*]。年齡≥65歲的患者發生腹瀉的比例高於年齡<65歲者[*見老年人的使用(8.5)*]。年長患者應密切監測其腹瀉狀況。**

### 5.11 可逆性後腦白質病變症候群（RPLS）

**3795名接受ZALTRAP單藥治療或ZALTRAP合併化學治療的患者中，有0.5%患者出現可逆性後腦白質病變症候群（RPLS）（又稱之為後側腦部可逆性腦病變症候群（PRES））。**

**可逆性後腦白質病變症候群（RPLS）必須透過磁振造影（MRI）來確立診斷，若患者出現了可逆性後腦白質病變症候群，ZALTRAP應予以停藥。雖然有些患者會出現神經方面後遺症或死亡，但其症狀通常會在數日之內消失或改善 [*見用法用量(2.2)*]。**

### 5.12 不可從眼球玻璃體內注射

**ZALTRAP 是一種高張溶液，它不適合於眼球內的環境。ZALTRAP不可從眼球玻璃體內注射給藥。**

### 5.13 過敏反應

**在轉移性大腸直腸癌患者中，ZALTRAP/FOLFIRI治療組及安慰劑/FOLFIRI治療組出現嚴重過敏反應的比例分別為0.3%及0.5%。先前曾出現過敏反應的患者，再次給藥時應小心，因為即使給予預防性治療，有些病人仍會復發過敏反應。**

## 6 不良反應

以下的嚴重不良反應會在藥品說明書的其他地方進行討論：
- 出血 [*見框內警語，警語及注意事項(5.1)*]
- 胃腸道穿孔 [*見框內警語，警語及注意事項(5.2)*]
- 傷口癒合不易 [*見框內警語，警語及注意事項(5.3)*]
- 瘻管形成 [*見警語及注意事項(5.4)*]
- 高血壓 [*見警語及注意事項(5.5)*]
- 動脈血栓栓塞事件 [*見警語及注意事項(5.6)*]
- 靜脈血栓栓塞事件 [*見警語及注意事項(5.7)*]
- 蛋白尿 [*見警語及注意事項(5.8)*]
- 嗜中性白血球減少症及嗜中性白血球減少之併發症 [*見警語及注意事項(5.9)*]
- 腹瀉及脫水[*見警語及注意事項(5.10)*]
- 可逆性後腦白質病變症候群（RPLS）[*見警語及注意事項(5.11)*]

### 6.1 臨床試驗之經驗

由於臨床試驗是在不同的設計下進行且參與的病患族群不同，因此很難將一個臨床試驗的不良反應率與另一個臨床試驗的不良反應率作比較，同時該比率可能也無法反應出真實的臨床狀況。

**ZALTRAP 併用FOLFIRI 的安全性已經在一項隨機、雙盲、安慰劑對照的第3階段試驗中進行過評估，該試驗共收納1216名曾接受過治療的轉移性大腸直腸癌患者（試驗1），患者以1:1的比例隨機接受ZALTRAP 4 mg/kg（611名病患）或安慰劑（605名病患）治療，每2週（一個週期）以靜脈給藥一次。患者接受ZALTRAP/FOLFIRI及安慰劑/FOLFIRI治療的週期中位數分別為9個週期及8個週期。**

最常見之不良反應（所有等級，發生率≥20%）在ZALTRAP/FOLFIRI 治療組的發生率較高（兩組之差異≥2%），包括（依發生率遞減的方式排列）白血球減少症、腹瀉、嗜中性白血球減少症、蛋白尿、麩草酸轉移酶（AST）增加、口腔炎、疲倦、血小板減少症、麩丙酸轉移酶（ALT）增加、高血壓、體重減輕、食慾下降、流鼻血、腹痛、發音困難、血清肌酸酐增加及頭痛（見表1）。

**第3-4級之常見不良反應（≥5%）在ZALTRAP/FOLFIRI 治療組的發生率較高（兩組之差異≥2%）包括（依發生率遞減的方式排列）嗜中性白血球減少症、腹瀉、高血壓、白血球減少症、口腔炎、疲倦、蛋白尿及衰弱（見表1）。**

**導致ZALTRAP/FOLFIRI治療組≥1%患者永久停藥的最常見不良反應包括，衰弱/疲倦、感染、腹瀉、脫水、高血壓、口腔炎、靜脈血栓栓塞事件、嗜中性白血球減少症及蛋白尿。**

**ZALTRAP組患者降低使用劑量的比例為17%，安慰劑組患者進行劑量調整的比例為5%。ZALTRAP/FOLFIRI治療組及安慰劑/FOLFIRI治療組患者將治療週期延後7天以上者分別占了60%及43%。**

**試驗1之治療期間，ZALTRAP/FOLFIRI治療組中≥5%（所有等級）患者所出現的最常見不良反應及實驗檢驗異常且其發生率高出安慰劑/FOLFIRI治療組2%以上者，詳列於表1。**

**表 1 – 試驗1中特定的不良反應及實驗室檢驗結果**

| | 安慰劑/FOLFIRI（605名） | | ZALTRAP/FOLFIRI（611名） | |
|---|---|---|---|---|
| 主要系統器官分類<br>常用術語 (%) | 所有等級 | 第3-4級 | 所有等級 | 第3-4級 |
| 感染/寄生蟲侵染 | | | | |
| 泌尿道感染 | 6% | 0.8% | 9% | 0.8% |
| 血液及淋巴系統疾患 | | | | |
| 白血球減少症 | 72% | 12% | 78% | 16% |
| 嗜中性白血球減少症 | 57% | 30% | 67% | 37% |
| 血小板減少症 | 35% | 2% | 48% | 3% |
| 代謝及營養失調 | | | | |
| 食慾降低 | 24% | 2% | 32% | 3% |
| 脫水 | 3% | 1% | 9% | 4% |
| 神經系統疾患 | | | | |
| 頭痛 | 9% | 0.3% | 22% | 2% |
| 血管疾患 | | | | |
| 高血壓 | 11% | 1.5% | 41% | 19% |
| 呼吸、胸腔及縱隔疾患 | | | | |
| 流鼻血 | 7% | 0 | 28% | 0.2% |
| 發音困難 | 3% | 0 | 25% | 0.5% |
| 呼吸困難 | 9% | 0.8% | 12% | 0.8% |
| 口咽疼痛 | 3% | 0 | 8% | 0.2% |
| 流鼻水 | 2% | 0 | 6% | 0 |
| 胃腸道疾患 | | | | |
| 腹瀉 | 57% | 8% | 69% | 19% |
| 口腔炎 | 33% | 5% | 50% | 13% |
| 腹痛 | 24% | 2% | 27% | 4% |
| 上腹疼痛 | 8% | 1% | 11% | 1% |
| 痔瘡 | 2% | 0 | 6% | 0 |
| 直腸出血 | 2% | 0.5% | 5% | 0.7% |
| 肛痛 | 2% | 0.3% | 5% | 0.3% |
| 皮膚及皮下組織疾患 | | | | |
| 肢端紅腫症 | 4% | 0.5% | 11% | 3% |
| 皮膚色素沉著過度 | 3% | 0 | 8% | 0 |
| 腎臟及尿道疾患 | | | | |
| 蛋白尿* | 41% | 1% | 62% | 8% |
| 血清肌酸酐增加 | 19% | 0.5% | 23% | 0 |
| 全身疾患及注射部位狀況 | | | | |
| 疲倦 | 39% | 8% | 48% | 13% |
| 衰弱 | 13% | 3% | 18% | 5% |
| 調查 | | | | |
| 麩草酸轉移酶（AST）增加 | 54% | 2% | 62% | 3% |
| 麩丙酸轉移酶（ALT）增加 | 39% | 2% | 50% | 3% |
| 體重減輕 | 14% | 0.8% | 32% | 3% |

注意：不良反應的通報乃依據國際通用醫學術語辭典（MedDRA）第13.1版，等級標準則是依據美國國家癌症研究院之不良事件常用術語標準（NCI CTC）第3.0版

* 彙整臨床及實驗室數據

**ZALTRAP/FOLFIRI治療組患者發生感染的機率（所有等級：46%；第3-4級：12%）高於安慰劑/FOLFIRI治療組（所有等級：33%；第3-4級：7%），包括泌尿道感染、鼻咽炎、上呼吸道感染、肺炎、導管注射處感染及牙齒感染。**

### 6.2 免疫生成性

所有的治療性蛋白質都具有潛在的免疫生成性。綜觀對各類癌症病患所做的15項研究結果顯示，有1.4%（41/2862）病患在基準點所測得的抗藥抗體（APA）呈現陽性反應。患者接受**aflibercept**靜脈輸注產生抗藥抗體（APA）的發生率為為3.1%（53/1687），接受安慰劑者之發生率為1.7%（(19/1134）。在抗藥抗體（APA）呈現陽性且有足夠檢體可做進一步測試的患者中，**aflibercept**治療組的48名患者有17名被測出有中和性抗體（**neutralizing antibodies**），安慰劑組則為40名患者有2名被測出中和性抗體。

中和性抗體呈陽性的患者，其體內的游離**aflibercept**平均最低濃度較整體族群要來得低。然而在目前有限資料的情況下，中和性抗體對療效及安全性的影響尚無法評估。

免疫生成性的數據會高度依賴檢驗方法的敏感性（**sensitivity**）及特異性（**specificity**）。此外，檢驗中測得的抗體陽性發生率可能受多種因素所影響，包括檢體的處理、檢體的收集時間、併用之藥物及潛在的疾病。因為上述理由，若將**ZALTRAP**的抗體發生率與其它藥品的抗體發生率做比較可能會造成誤導。

## 7. 藥物交互作用

未曾針對**ZALTRAP**之藥物交互作用做過正式研究。根據橫跨試驗之間的比較及對族群藥物動力學分析的結果來看，**aflibercept**和 **irinotecan/SN-38**或**5-FU**在藥動學上並無臨床重要之藥物交互作用。

## 8. 特殊族群的使用

### 8.1 懷孕

**懷孕類別C**

風險概述

**ZALTRAP**未曾針對懷孕婦女做過適當及良好對照之研究。當免子暴露在低於人類使用**ZALTRAP**之建議劑量的濃度下會出現胎毒性及致畸性，也就是胎兒外觀、內臟及骨骼畸形的發生率會提高。除非使用**ZALTRAP**的利益大於對胎兒的潛在風險，否則在懷孕期間不得使用。

動物試驗資料

懷孕的兔子在胎兒器官形成時期每3天給藥**aflibercept**一次，結果發現所有的靜脈給藥測試劑量（≥ **3 mg/kg**）都會造成胚胎-胎兒毒性。胚胎-胎兒的不良反應包括胚胎著床後流產的機率增加、胎兒外觀（全身水腫、臍疝氣、橫隔膜疝氣、腹裂畸形、顎裂、缺指(趾)、閉鎖畸形）、內臟（心臟、大血管及動脈）及骨骼（包括脊椎骨、胸骨及肋骨的融合；發生骨弓及肋骨；骨化不全）的畸形發生率提高。免子接受**3 mg/kg**之劑量所達到的全身曝藥量（**AUC**）約為患者使用建議劑量所達到之曝藥量的**30%**。胎兒出現異常的發生率及嚴重度會隨著劑量的增加而提高。

### 8.3 哺乳婦女

**ZALTRAP**是否會從乳汁中排除目前尚不得而知。由於許多藥物都會分泌至人類乳汁中，且**ZALTRAP**對吸吮母乳的嬰兒可能造成嚴重的不良反應，因此應先考量藥物對母體的重要性，之後再決定是要停止哺育母乳或停用藥物。

### 8.4 兒童的使用

兒童患者使用本品的安全性及療效尚未建立。

### 8.5 老年人的使用

**接受ZALTRAP/FOLFIRI治療的611名轉移性大腸直腸癌患者，年齡≥65歲者有205人（34%），年齡≥75歲者有33人（5%）。老年患者（年齡≥65歲）在腹瀉、暈眩、衰弱、體重減輕及脫水的發生率上高於（差異≥5%）年輕患者。因此老年患者應更加嚴密監測腹瀉及脫水的情況 [*見警語及注意事項(5.9)*]。**

對於年齡**<65**歲及年齡**≥65**歲且接受接受**ZALTRAP/FOLFIRI**治療的患者而言，**ZALTRAP**對這兩個年齡組別之整體存活率的影響類似。

年齡≥65歲的患者在**ZALTRAP**的使用上並無劑量調整之建議。

### 8.6 肝功能不全

**目前尚無評估肝功能不全對aflibercept藥物動力學影響的正式臨床研究。**

**根據對1507名患者所作的族群藥物動力學分析結果顯示，輕度及中度肝功能不全患者的aflibercept曝露量與肝功能正常者相當[*見臨床藥理學(12.3)*]。從臨床數據來看，輕度至中度肝功能不全的患者無需調整aflibercept 之劑量。尚無嚴重肝功能不全患者的相關資料。**

### 8.7 腎功能不全

**目前尚無評估腎功能不全對aflibercept藥物動力學影響的正式臨床研究。**

**根據對1507名患者所作的族群藥物動力學分析結果顯示，輕度、中度及重度腎功能不全患者的aflibercept曝露量與腎功能正常者相當 [*見臨床藥理學(12.3)*]。從臨床數據來看，輕度至中度腎功能不全的患者無需調整起始劑量。嚴重腎功能不全患者的資料極為有限；這些患者接受治療時應小心。**

### 8.8 育齡期的女性及男性

**根據對猴子所做的研究結果顯示，男性及女性患者的生殖功能及生育能力在ZALTRAP治療期間可能會受到影響 [*見非臨床毒物學(13.1)*]。但動物試驗的數據顯示，這些影響在停藥後的18週內具有可逆性。育齡期的女性及男性患者在治療期間及最後一次給藥後至少3個月內應採取高度有效的避孕措施。**

## 10 過量

**ZALTRAP未曾有藥物過量的個案報告。目前尚無ZALTRAP劑量超過 7 mg/kg，每2週給藥一次；或9mg/kg，每3週給藥一次的安全性資料。**

## 11. 描述

Aflibercept是一種重組的融合蛋白質，它是由人類血管內皮生長因子（VEGF）受體1及受體2的細胞外區段中與血管內皮生長因子（VEGF）鍵結部分和人類免疫球蛋白G1（IgG1）的Fc部分融合而成。aflibercept是由DNA重組技術製造而得，所選用的哺乳動物細胞表現系統（mammalian expression system）為中國倉鼠的卵巢細胞株（CHO K1）。aflibercept是一種雙體醣化蛋白（dimeric glycoprotein），其蛋白質分子量為97 kDa（kilodaltons），糖化反應後的總分子量額外增加了15%，故最終的總分子量為115 kDa。

ZALTRAP是一種無菌、澄清、無色至淡黃色、無熱原、不含防腐劑的靜脈輸注溶液。ZALTRAP玻璃小瓶為單次使用包裝—100 mg /4 ml 及200 mg/8 ml，其配方所使用的是符合美國藥典的注射用水，內含aflibercept 25 /mL、polysorbate 20（0.1%）、氯化鈉（100 mM）、檸檬酸鈉（5 mM）、磷酸鈉（5 mM）及蔗糖（20%），pH值為6.2。

## 12 臨床藥理學

藥理治療分類：抗腫瘤藥物，其他類的抗腫瘤製劑

ATC 代碼：L01XX44

### 12.1 作用機轉

Aflibercept 就像一個可溶性的受體，它可與人類血管內皮生長因子A（VEGF-A）（VEGF-$A_{165}$的平衡解離常數(KD)為0.5 pM；VEGF-$A_{121}$的KD=0.36 pM）、人類血管內皮生長因子B（VEGF-B）（KD = 1.92 pM）及人類胎盤生長因子（PlGF）（PlGF-2的KD=39 pM）鍵結。藉由與這些內生性配體（endogenous ligands）的鍵結，aflibercept可抑制其同源受體的鍵結及活化。這種抑制作用會減少新血管的形成並降低血管的通透性。

從動物試驗的結果可看出，aflibercept會抑制內皮細胞的增生，因此會抑制新血管的生長。aflibercept對小鼠異種移植之結腸腫瘤有抑制生長作用。

### 12.3 藥物動力學

Aflibercept 的游離血漿濃度及與血管內皮生長因子鍵結的血漿濃度可應用特定的酵素連結免疫吸附法（specific enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs)）測量。當aflibercept的劑量範圍介於2-9 mg/kg內，其游離血漿濃度的藥動學呈現線性關係。ZALTRAP 以4 mg/kg劑量每2週靜脈給藥一次， aflibercept之游離藥物的排除半衰期約為6天（範圍：4-7天）。aflibercept游離藥物的穩定狀態濃度在第2次給藥時就會達到。aflibercept 4 mg/kg每2週給藥一次的游離濃度累積比值約為1.2。

*特殊族群*

根據族群藥物動力學的分析結果看來，年齡、種族及性別在臨床上對aflibercept游離濃度的曝露量並未造成顯著的影響。若患者的體重≥100 kg，則其全身曝露量會比體重介於50-100 kg者高出29%。

*肝功能不全*

族群藥物動力學的分析中包括了輕度（總膽紅素>正常值上限的1.0-1.5倍，SGOT/AST 不限，63名患者）及中度（總膽紅素>正常值上限的1.5-3.0倍，SGOT/AST 不限，5名患者）肝功能不全的患者，其結果顯示，總膽紅素、鹼苯胺轉移酶（AST）及鹼丙胺轉移酶（ALT）對aflibercept 游離藥物的清除率並無影響。至於嚴重（總膽紅素>正常值上限的3倍，SGOT/AST 不限）肝功能不全的患者則無相關資料。

*腎功能不全*

族群藥物動力學的分析中包括了輕度（肌酸酐清除率：50-80 mL/min，549名患者）、中度（肌酸酐清除率：30-50 mL/min，96名患者）及嚴重（肌酸酐清除率<30 mL/min，5名患者）腎功能不全的患者，其結果顯示，肌酸酐清除率在臨床上對aflibercept游離濃度的清除率並未造成顯著影響。

### 12.6 心臟電生理學

在一項隨機、安慰劑對照的研究中給予87名固態腫瘤患者ZALTRAP 6 mg/kg之靜脈輸注，每3週給藥一次，以評估其對QTc間期的影響。本研究採用Fridericia 校正法所測得的平均QTc間期相較於基準值並無太大變化（例如，相較於安慰劑校正後增加超過20 ms）。然而，由於研究設計的限制，因此不能排除QTc間期的平均值有稍微延長（例如，少於10 ms）。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 致癌性、突變性、生育力受損

目前尚無評估aflibercept之致癌性或突變性的研究。

Aflibercept會損害猴子的生殖功能及生育能力。在一項為期6個月，以性成熟的猴子為對象所做的重覆劑量毒性研究顯示，aflibercept會抑制卵巢功能及濾泡發育，其證據如下：卵巢重量減輕、黃體組織量下降、成熟濾泡數目減少、子宮內膜及子宮肌層萎縮、陰道萎縮、黃體激素分泌不再達到高峰及停經。雄猴則有精子形態改變及精子活動力下降的情形。這些影響在所有的測試劑量下皆可看到，包括最低測試劑量3 mg/kg。這些影響在停藥後18週內具有可逆性。猴子接受3 mg/kg劑量後所達到的全身曝藥量（AUC）約為患者接受建議劑量後之AUC的60%。

### 13.2 動物毒物學及藥理學

對於發育中的年輕成年（性成熟）獼猴（cynomolgus monkeys）每週/每2週給予aflibercept靜脈注射一次，共給藥6個月，結果發現會對骨骼（影響生長板及中軸骨及附肢骨(the axial and appendicular skeleton)）、鼻腔（鼻中隔及/或鼻甲萎縮/消失）、腎臟（腎絲球病變合併發炎）、卵巢（成熟卵泡、顆粒細胞及/或膜細胞的數目減少）及腎上腺（空泡形成減少合併發炎）造成影響。大多數與aflibercept相關的影響都發生在最低測試劑量（3 mg/kg），其曝藥量約為使用人類建議劑量所達到之AUC的60%。

在另一項以尚未達到性成熟的獼猴所做的研究（以靜脈給藥治療3個月）中也觀察到類似反應。其中對骨骼與鼻腔所造成的影響在停藥後的恢復期內不具可逆性。

兔子接受aflibercept重覆給藥會延緩傷口的癒合。在全皮層切除及切口的皮膚傷口模型中，aflibercept會降低纖維化反應、減少新血管的形成、減少表皮增生/表皮再生及拉伸之強度（tensile strength）。

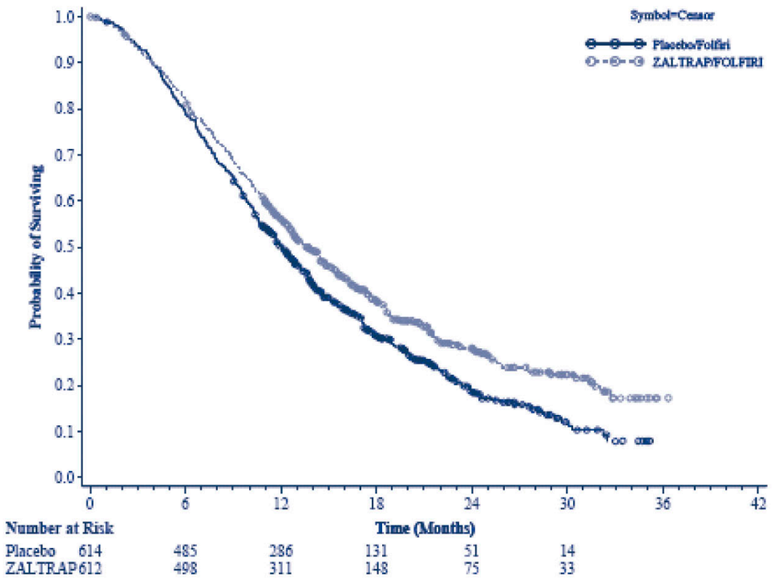
## 14 臨床研究

試驗1是一項隨機、雙盲、安慰劑對照的研究，研究對象為先前曾接受含有oxaliplatin藥物在內之化學治療且併用或不併用bevacizumab，但對治療無效或在治療期間或治療6個月內疾病仍然惡化的轉移性大腸直腸癌患者。參與的患者共1226名並以1:1的比例隨機接受ZALTRAP（612名；第1天以4 mg/kg靜脈輸注1小時）或安慰劑（614名）治療，同時併用5-fluorouracil和irinotecan [FOLFIRI療法：第1天以Y-字形靜脈輸注管線同時給予irinotecan 180 mg/$m^2$—靜脈輸注90分鐘及leucovorin（左旋及右旋異構物1:1的消旋混合物）400 mg/$m^2$—靜脈輸注2小時，接著以靜脈推注給予5-FU 400 mg/$m^2$，然後再以連續靜脈輸注46小時給予5-FU 2400 mg/$m^2$]。兩組的治療週期皆為每2週重覆給藥一次。患者將持續治療至疾病出現惡化或出現無法接受的毒性為止。主要的療效終點為總存活時間。治療組別會依照美國東岸癌症臨床研究合作組織健康狀態（ECOG performance status）的分數（0分、1分或2分）及先前是否接受bevacizumab治療（是或否）來作為分層標準。

兩組治療組的人口統計學特性類似。進入隨機分組的1226名患者中，年齡中位數為61歲，59%為男性，87%為白種人，7%為亞洲人，3.5%為黑人，98%患者在基準點的ECOG健康狀態分數（PS）為0分或1分。1226名隨機分配至安慰劑/ FOLFIRI治療組及ZALTRAP/FOLFIRI治療組的患者中，分別有89%及90%患者是在癌症轉移/晚期的情況下接受先前含有oxaliplatin在內的合併藥物化學治療。先前曾接受bevacizumab與含有oxaliplatin在內之合併藥物治療的患者共346人（28%）。

ZALTRAP/FOLFIRI治療組與安慰劑/ FOLFIRI治療組的整體療效整理於圖1及表2。

**圖1 – 總存活時間（月）– 依治療組別所描繪的Kaplan-Meier曲線**




縱軸: 存活率
橫軸：時間（月）
危險人數：

**表2： 主要療效結果之測量[a]**

| | 安慰劑/ FOLFIRI（614名患者） | ZALTRAP/FOLFIRI（612名患者） |
|---|---|---|
| 總存活時間 | | |
| 死亡人數（%） | 460 (74.9%) | 403 (65.8%) |
| 總存活時間中位數（95%信賴區間）（月） | 12.06 (11.07-13.08) | 13.50 (12.52-14.95) |
| 分層風險比（95%信賴區間）[a] | 0.817 (0.714-0.935) | |
| 分層對數等級檢定 p值[a] | 0.0032 | |
| 疾病無惡化存活時間 (PFS)[b] | | |
| 事件人數（%） | 454 (73.9%) | 393 (64.2%) |
| 疾病無惡化存活時間中位數（95%信賴區間）（月） | 4.67 (4.21-5.36) | 6.90 (6.51-7.20) |
| 分層風險比（95%信賴區間）[a] | 0.758 (0.661-0.869) | |
| 分層對數等級檢定 p值[a] | 0.00007 | |
| 總反應率 (完全反應率+部分反應率)（95%信賴區間）[c]（%） | 11.1 (8.5-13.8) | 19.8 (16.4-23.2) |
| 分層Cochran-Mantel-Haenszel 檢定 p值 | 0.0001 | |

[a]依據美國東岸癌症臨床研究合作組織健康狀態（ECOG performance status）的分數（0分、1分或2分）及先前是否接受bevacizumab治療（是或否）作為分層因子。

[b]PFS（依據獨立審查委員會(IRC)所做的腫瘤評估）：有意義的閾值設定在0.0001。

[c]獨立審查委員會(IRC)估算而得的整體客觀反應率。

總存活時間（OS）及疾病無惡化存活時間（PFS）依據分層因子進行分析。分析結果顯示，接受ZALTRAP/FOLFIRI治療的患者中，在總存活時間上，先前曾接bevacizumab治療的病人較之先前不曾接受bevacizumab治療的病人治療效果較小。依患者先前是否曾接受bevacizumab治療，將其分析結果整理於表3。

**表3 依患者先前是否曾接受bevacizumab治療[a]，分析其總存活時間（OS）及疾病無惡化存活時間（PFS）- 意向治療族群**

| | 安慰劑/FOLFIRI（614名患者） | ZALTRAP/FOLFIRI（612名患者） |
|---|---|---|
| 總存活時間 | | |
| 先前曾接受bevacizumab治療 (人數 (%)) | 187 (30.5%) | 186 (30.4%) |
| 總存活時間中位數（95%信賴區間）（月） | 11.7 (9.96 -13.77) | 12.5 (10.78 -15.47) |
| 風險比（95%信賴區間） | 0.862 (0.676 - 1.100) | |
| 先前不曾接受bevacizumab治療 (人數 (%)) | 427 (69.5%) | 426 (69.6%) |
| 總存活時間中位數（95%信賴區間）（月） | 12.4 (11.17 - 13.54) | 13.9 (12.72 - 15.64) |
| 風險比（95%信賴區間） | 0.788 (0.671 - 0.925) | |
| 疾病無惡化存活時間 (PFS) | | |
| 先前曾接受bevacizumab治療 (人數 (%)) | 187 (30.5%) | 186 (30.4%) |
| 疾病無惡化存活時間中位數（95%信賴區間）（月） | 3.9 (3.02 - 4.30) | 6.7 (5.75 - 8.21) |
| 風險比（95%信賴區間） | 0.661 (0.512 - 0.852) | |
| 先前不曾接受bevacizumab治療 (人數 (%)) | 427 (69.5%) | 426 (69.6%) |
| 疾病無惡化存活時間中位數（95%信賴區間）（月） | 5.4 (4.53 - 5.68) | 6.9 (6.37 - 7.20) |
| 風險比（95%信賴區間） | 0.797 (0.679 -0.936) | |

[a]利用自動語音應答系統（IVRS）收集資料

總存活時間（OS）及疾病無惡化存活時間（PFS）依據美國東岸癌症臨床研究合作組織健康狀態（ECOG PS）進行分析。ECOG健康狀態為0分、1分及2分者，總存活時間的風險比（95%信賴區間）分別為0.77（0.64 - 0.93）、0.87（0.71 – 1.06）及0.98(0.44-2.19)。ECOG健康狀態為0分、1分及2分者，疾病無惡化存活時間的風險比（95%信賴區間）分別為0.76（0.63 - 0.91）、0.75（0.61 – 0.92）及0.62(0.26-1.48)。

排除接受輔助化學治療(adjuvant chemotherapy)期間或僅完成輔助化學治療治療6個月內出現疾病惡化者，進行事後分析的結果（不論患者先前是否曾接受bevacizumab治療）整理於表4。

**表 4 – 事後分析，不包括僅接受輔助治療的患者[a,b]**

| | 安慰劑/FOLFIRI（550名患者） | ZALTRAP/FOLFIRI（552名患者） |
|---|---|---|
| 先前曾接受bevacizumab治療，但不包括僅接受輔助治療者(人數 (%)) | 179 (32.5%) | 177 (32.1%) |
| 總存活時間中位數（95%信賴區間）（月） | 11.7 (9.66 - 13.27) | 13.8 (11.01 -15.87) |
| 風險比（95%信賴區間） | 0.812 (0.634 -1.042) | |
| 疾病無惡化存活時間中位數（95%信賴區間）（月） | 3.9 (3.02 - 4.30) | 6.7 (5.72 - 8.21) |
| 風險比（95%信賴區間） | 0.645 (0.498 - 0.835) | |
| 先前不曾接受bevacizumab治療，但不包括僅接受輔助治療者(人數 (%)) | 371 (67.5%) | 375 (67.9%) |
| 總存活時間中位數（95%信賴區間）（月） | 12.4 (11.17 -13.54) | 13.7 (12.71 -16.03) |
| 風險比（95%信賴區間） | 0.766 (0.645 - 0.908) | |
| 疾病無惡化存活時間中位數（95%信賴區間）（月） | 5.3 (4.50 -5.55) | 6.9 (6.24 - 7.20) |
| 風險比（95%信賴區間） | 0.777 (0.655 - 0.921) | |

[a]利用自動語音應答系統（IVRS）收集資料

[b]意向治療族群的總存活時間，不包括接受輔助化學治療期間或僅完成輔助化學治療6個月內出現疾病惡化者，其風險比（95%信賴區間）為0.78 (0.68 -0.90)〔安慰劑/FOLFIRI治療組的總存活時間中位數為11.9 （10.88 -13.01）個月；ZALTRAP/FOLFIRI治療組為13.8（12.68 -15.44）個月〕。

## 16 供應/儲存及處理

### 16.1 供應方式

ZALTRAP有5 mL及10 mL玻璃小瓶裝，aflibercept的濃度為25 mg/mL。

### 16.2 儲存及處理

ZALTRAP玻璃小瓶應儲存於冰箱2 - 8°C（36 to 46°F）。玻璃小瓶應保存在原有的外盒包裝內，以避免光照。

## 17 病患諮詢資訊

告知患者：

- ZALTRAP可能引起嚴重出血。若有出血或出血的症狀，包括頭暈在內，應告訴健康照護人員。
- ZALTRAP會提高傷口癒合不易的風險。患者在尚未與健康照護人員討論前，不得進行手術或醫療處置（包括拔牙在內）。
- ZALTRAP可能引發高血壓或使原有的高血壓情況惡化。患者應定期監測血壓，若有血壓上升或高血壓的症狀出現（包括嚴重頭痛、頭暈或神經方面的症狀），應與健康照護人員連絡。
- 當有嚴重腹瀉、嘔吐或嚴重腹痛時，應告訴健康照護人員。
- 當出現發燒或其他感染症狀時，應告訴健康照護人員。
- 本品會增加動脈血栓栓塞事件的風險。
- 懷孕或哺乳的婦女使用ZALTRAP 對胎兒或新生兒有潛在的風險，因此男性或女性患者在ZALTRAP治療期間及最後一次給藥後的至少3個月內應採取高度有效的避孕措施。若患者或其伴侶在ZALTRAP治療期間懷孕，應立刻告訴其健康照護人員。


廠名：sanofi-aventis Deutschland GmbH
廠址：Brüingstrasse 50 D-65926 Frankfurt am Main Germany
藥商：賽諾菲股份有限公司
地址：台北市復興北路337號12樓

CCDS2

102.10.16