



伏腸剋膠囊1毫克

FRUZAQLA capsules 1 mg

衛部藥輸字 第 028886 號

須由醫師處方使用

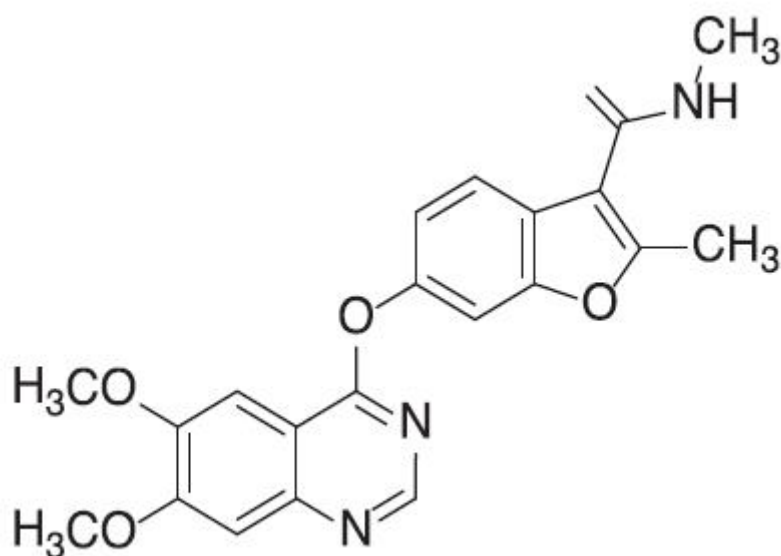
版本日期 2025-04-11

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Fruquintinib是激酶抑制劑，化學名稱為6-[(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy]-N,2- dimethyl-1-benzofuran-3-carboxamide，分子式為 $C_{21}H_{19}N_3O_5$ ，對應之分子量為393.39 g/mol。

Fruquintinib之結構如下：



Fruquintinib為白色至灰白色粉末，其解離常數(pKa)為2.78。Fruquintinib在水中之溶解度受pH值影響，於酸性環境下溶解度增加，當pH值為6.8時，溶解度為0.9 µg/mL，而當pH值為1時，溶解度為129.9 µg/mL。

FRUZAQLA口服膠囊內含有1毫克或5毫克的fruquintinib。

1.2 賦形劑

非活性成分有corn starch、microcrystalline cellulose和talc。

1毫克膠囊殼含有FD&C Yellow No. 5 (tartrazine)、FD&C Yellow No. 6 (sunset yellow FCF)、gelatin和titanium dioxide。5毫克膠囊殼含有FD&C Blue No. 1 (brilliant blue FCF)、FD&C Red No. 40 (allura red AC)、gelatin和titanium dioxide。

1毫克及5毫克膠囊之印刷墨水含有butanol、dehydrated alcohol、ferrosoferric oxide、isopropyl alcohol、potassium hydroxide、propylene glycol、purified water、shellac和strong ammonia solution。

1.3 劑型

膠囊劑。

1.4 藥品外觀

膠囊：

- 1毫克：3號硬明膠膠囊，具標準黃色的殼蓋與白色的殼身，殼身印有黑色「HM013」與「1 mg」。
- 5毫克：1號硬明膠膠囊，具紅色的殼蓋與白色的殼身，殼身印有黑色「HM013」與「5 mg」。

2 適應症

適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)成人病人，包括fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若KRAS為野生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。

3 用法及用量

3.1 用法用量

FRUZAQLA的建議劑量為前21天口服5毫克每天一次，以28天為一個週期循環，直到發生疾病惡化或無法接受的毒性。每天約相同時間服用FRUZAQLA，可搭配或不搭配食物 [參見藥物動力學特性(11)]。

吞服FRUZAQLA整顆膠囊。

若漏服一劑未超過12小時，則應服用該劑。

不可為了補服劑量而於同一天服用兩劑。

若病人服用FRUZAQLA後嘔吐，不可多服一劑，應於下次預定時間到時再服藥。

3.1.1 依照不良反應調整劑量

不良反應之建議降低劑量，參見表1。

表1：FRUZAQLA之建議降低劑量

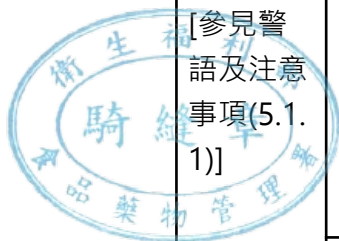
劑量級別	FRUZAQLA劑量
第一次劑量降低	口服4毫克一天一次
第二次劑量降低	口服3毫克一天一次

無法耐受口服3毫克一天一次的病人應永久停用FRUZAQLA。

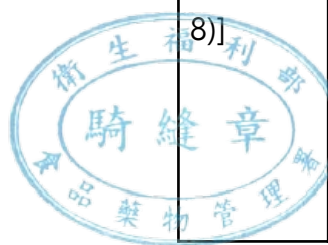
不良反應之建議調整劑量，參見表2。

表2：FRUZAQLA之建議調整劑量

不良反應	嚴重度 ¹	FRUZAQLA之調整劑量
高血壓	第3級	若持續有第3級高血壓，即便已接



[參見警語及注意事項(5.1.1)]		受最佳化的降血壓治療，仍應暫停服用FRUZAQLA。
	第4級	永久停用FRUZAQLA。
出血事件 [參見警語及注意事項(5.1.2)]	第2級	- 暫停服用FRUZAQLA直到出血完全緩解或恢復至第1級。 - 以下一個較低劑量級別恢復服藥。
	第3級或第4級	永久停用FRUZAQLA。
肝毒性 [參見警語及注意事項(5.1.5)]	第2級或第3級肝功能檢查異常	- 暫停服用FRUZAQLA並監測AST/ALT與總膽紅素數值，直到恢復至第1級或基線期。 - 以下一個較低劑量級別恢復服藥。
	丙胺酸轉胺酶(ALT)或天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高 ≥ 2 級 (> 3 倍正常值上限)，同時總膽紅素升高超過2倍正常值上限(無膽汁淤積)；第4級肝功能檢查異常	永久停用FRUZAQLA。
蛋白尿 [參見警語及注意事項(5.1.6)]	≥ 2 g / 24小時	- 暫停服用FRUZAQLA直到蛋白尿完全緩解或< 1 g / 24小時。 - 恢復後，以下一個較低劑量級別恢復服藥。 腎病症候群或蛋白尿未恢復至< 1 g / 24小時，須永久停用FRUZAQLA。
肢端紅腫症候群(PPE) [參見警語及注意事項(5.1.7)]	第2級	- 暫停服用FRUZAQLA並給予支持性治療。 - 若毒性完全緩解或恢復至第1級，則以相同劑量級別恢復服藥。
	第3級	- 暫停服用FRUZAQLA並給予支持性治療。 - 若毒性完全緩解或恢復至第1級，則以下一個較低劑量級別恢復服藥。
其他不良反應 [參見副作用/不良反應(	第3級	- 暫停服用FRUZAQLA。 - 若毒性完全緩解或恢復至第1級，則以下一個較低劑量級別恢復服藥。



[8]

第4級

停止服用FRUZAQLA

只有在毒性不危及生命且完全緩解或恢復到第1級，以及潛在效益大於風險時，方可考慮以下一個較低劑量級別恢復服藥。

¹嚴重度是依據美國國家癌症研究院(NCI)不良事件常用術語標準(CTCAE)第5版來定義。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 高血壓

FRUZAQLA可能引起高血壓。在911位服用FRUZAQLA治療mCRC的病人中，有450位(49%)發生高血壓，其中19%為第3級至第4級的事件，3位(0.3%)病人為高血壓危象。從服用第一劑FRUZAQLA到第一次發生高血壓之時間中位數為14天。

除非血壓已獲得適當控制，否則不可開始服用FRUZAQLA。第一個月內應每週監測血壓，之後至少每月一次，並根據臨床需要監測。必要時，可啟動或調整降血壓治療。暫停服用、減少劑量或永久停用FRUZAQLA須依照高血壓的嚴重度來決定[參見用法及用量(3.1.1)]。

5.1.2 出血事件

FRUZAQLA可能引起嚴重甚至致命的出血事件。在911位服用FRUZAQLA治療mCRC的病人中，有6%的病人發生胃腸道出血，包含13位(1%)發生 $\geq$ 第3級事件的病人及2位有致命性出血的病人。發生嚴重或危及生命之出血的病人應永久停用FRUZAQLA。使用抗凝血劑的病人須監測國際標準化比值(INR)的數值[參見用法及用量(3.1.1)]。

5.1.3 感染

FRUZAQLA可能引起感染風險上升，包含致命性感染。在三項隨機、安慰劑對照試驗裡共781位服用FRUZAQLA治療的病人中，與安慰劑組(n=391)相比，感染的整體發生率較高(18% vs. 12%)，包含致命性感染(1% vs. 0.3%)。

在911位服用FRUZAQLA治療mCRC的病人中，最常見的感染為泌尿道感染(6.8%)、上呼吸道感染(3.2%)及肺炎(2.5%)；致命性感染包含肺炎(0.4%)、敗血症(0.2%)、細菌性感染(0.1%)、下呼吸道感染(0.1%)及敗血性休克(0.1%)。

出現第3級或第4級感染，或任何級別之感染惡化時，暫停服用FRUZAQLA。當感染緩解時，恢復服用相同劑量的FRUZAQLA。

5.1.4 胃腸道穿孔

FRUZAQLA可能引起胃腸道穿孔。在911位服用FRUZAQLA治療mCRC的病人中，有12位(1.3%)病人發生 $\geq$ 第3級的胃腸道穿孔，其中有一例致命事件。

出現胃腸道穿孔或瘻管的病人應永久停用FRUZAQLA。

5.1.5 肝毒性

FRUZAQLA可能引起肝損傷。在911位服用FRUZAQLA治療mCRC的病人中，有48% ALT或AST上升，包含5%發生≥第3級的事件及0.2%發生一例致命事件。從服用第一劑FRUZAQLA到第一次發生肝臟酵素上升之時間中位數為29天。

在開始服用FRUZAQLA前以及整個療程中，應定期監測肝功能數值(ALT、AST和膽紅素)。根據上升的肝功能檢測所表現出的肝毒性嚴重度及持續時間，來決定要暫時停用並且之後減少劑量或永久停用FRUZAQLA [參見用法及用量(3.1.1)和特殊族群注意事項(6.6)]。

5.1.6 蛋白尿

FRUZAQLA可能引起蛋白尿。在911位服用FRUZAQLA治療mCRC的病人中，有36%發生蛋白尿，2.5%的病人發生≥第3級的事件。從服用第一劑FRUZAQLA到第一次發生蛋白尿之時間中位數為22天。

在開始服用FRUZAQLA前以及整個療程中，應定期監測蛋白尿。若發現蛋白尿 ≥ 2 g/24小時，則應暫時停用FRUZAQLA直到恢復至 $\leq$ 第1級蛋白尿，並以降低之劑量恢復服藥。發生腎病症候群的病人應停用FRUZAQLA[參見用法及用量(3.1.1)]。

5.1.7 肢端紅腫症候群(PPE)

FRUZAQLA可能引起PPE。在911位服用FRUZAQLA治療mCRC的病人中，有35%發生PPE，其中有8%屬於第3級事件。從服用第一劑FRUZAQLA到第一次發生PPE之時間中位數為19天。應根據嚴重度停用FRUZAQLA並以相同或降低之劑量恢復服藥[參見用法及用量(3.1.1)]。

5.1.8 可逆性後腦病變症候群(PRES)

FRUZAQLA可能引起PRES，此為一種皮質下血管性水腫症候群，須經核磁共振造影(MRI)發現特性而被診斷。在911位服用FRUZAQLA治療mCRC的病人中，有1位發生PRES。

對任何表現出癲癇發作、頭痛、視力障礙、意識混淆或心理功能改變的病人應評估是否為PRES。針對發生PRES的病人應停用FRUZAQLA。

5.1.9 傷口癒合不全

傷口癒合不全可能發生在接受抑制血管內皮生長因子(VEGF)訊號路徑藥物的病人。在911位服用FRUZAQLA治療mCRC的病人中，有1位發生第2級的傷口裂開事件。

重大手術前至少兩週內不可給予FRUZAQLA。

重大手術後至少兩週內不可給予FRUZAQLA，直到傷口適當癒合。在傷口癒合之併發症緩解後恢復使用FRUZAQLA的安全性尚未確立。

5.1.10 動脈栓塞事件

FRUZAQLA可能增加動脈栓塞事件的風險。在911位服用FRUZAQLA治療mCRC的病人中，有7位(0.8%)發生動脈栓塞事件，此外FRUZAQLA的研究排除了臨床上顯著心血管疾病、未控制高血壓或六個月內有栓塞事件的病人。故若近期病史有栓塞事件的病人要開始使用FRUZAQLA，須謹慎衡量。針對發生動脈栓塞的病人應停用FRUZAQLA。

5.1.11 對酒石黃(FD&C Yellow No. 5, Tartrazine)和日落黃(FD&C Yellow No. 6)有過敏反應

FRUZAQLA 1毫克膠囊含有酒石黃成分，對特定易感受的病人可能引起過敏反應(包含支氣管氣喘)。雖然一般大眾對酒石黃敏感之總體發生率低，卻常見於同時對aspirin過敏的病人。

FRUZAQLA 1毫克含有日落黃，可能引起過敏反應。

5.1.12 胚胎-胎兒毒性

根據動物試驗的發現及其作用機轉，懷孕婦女使用FRUZAQLA可能對胎兒造成傷害。一項大鼠胚胎-胎兒發育的研究中，在低於臨床曝露的情況下，觀察到胚胎毒性和致畸作用[參見特殊族群注意事項(6.1)]。

提醒懷孕婦女注意胎兒可能面臨的潛在風險。在服用FRUZAQLA治療的期間及服用最後一劑後的兩週內，提醒具生育潛力的女性及女性伴侶具生育潛力的男性，進行有效避孕[參見特殊族群注意事項(6.1,6.3)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據動物試驗的發現及其作用機轉，懷孕婦女使用FRUZAQLA可能對胎兒造成傷害。一項懷孕大鼠胚胎-胎兒發育的研究中，在器官形成期間口服fruquintinib，結果顯示在低於臨床曝露的情況下發生胎兒畸形和胚胎致死。目前還沒有FRUZAQLA使用於懷孕婦女的數據。提醒懷孕婦女注意胎兒可能面臨的潛在風險。

美國的一般人口中，臨床上確認的懷孕具重大先天性缺陷和流產的預估背景風險分別為2至4%以及15至20%。

數據

動物數據

一項懷孕大鼠胚胎-胎兒發育的研究中，在器官形成期間每日口服給予fruquintinib ≥ 0.1 mg/kg的劑量[約相當於臨床劑量(5毫克)之體表面積(BSA)的0.2倍]，會導致胎兒外在(水腫及頭部和尾部異常)、內臟以及骨骼畸形。在每公斤0.25毫克的劑量下(約相當於臨床劑量(5毫克)之BSA的0.5倍)，觀察到著床後流產增加和活產胎兒減少。

6.2 哺乳

風險摘要

目前沒有關於fruquintinib或其代謝物存在於人類乳汁中，或其對母乳哺育的嬰兒或乳汁產量影響的數據。由於對母乳哺育的嬰兒恐具潛在嚴重不良反應，建議婦女在FRUZAQLA治療期間及最後一次給藥後的兩週內避免哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

懷孕檢測

在開始使用FRUZAQLA之前，確認具生育潛力女性的懷孕狀況。

避孕

女性及男性

在服用FRUZAQLA治療的期間及服用最後一劑後的兩週內，具生育潛力的女性及女性伴侶具生育潛力的男性應進行有效避孕[參見警語及注意事項(5.1.12)及臨床前安全性資料(10.3.1)]。

不孕

女性和男性

目前沒有數據顯示fruquintinib對人類生育能力影響。根據動物研究結果，FRUZAQLA可能損害男性和女性生育力[參見臨床前安全性資料(10.3.1)]。

6.4 小兒

FRUZAQLA使用於小於18歲之病人族群的安全性及有效性尚未確立。

6.5 老年人

在FRESCO-2研究中，有212位(46%)接受FRUZAQLA的病人為 ≥ 65 歲，其中43位(20%)病人為 ≥ 75 歲。與年輕病人相比，整體上並未觀察到老年人使用FRUZAQLA的安全性及有效性有差異。在FRESCO研究中接受FRUZAQLA治療的病人裡，有50位(18%)年齡為65歲以上，1位為 ≥ 75 歲。與年輕病人相比，整體上並未觀察到老年人使用FRUZAQLA的安全性及有效性有差異。

6.6 肝功能不全

對於輕度肝功能不全(總膽紅素小於或等於ULN且AST大於ULN，或總膽紅素介於ULN的1至1.5倍且具有任何AST數值)或中度肝功能不全(Child Pugh B)的病人，不建議調整劑量[參見藥物動力學特性(11)]。

FRUZAQLA不建議使用於嚴重肝功能不全(Child Pugh C或總膽紅素大於ULN的3倍且具有任何AST數值)的病人。

6.7 腎功能不全

對於輕度、中度或重度腎功能不全(CrCL 15 to 89 mL/min)的病人，不建議調整劑量[參見藥物動力學特性(11)]。

7 交互作用

7.1 其他藥品對FRUZAQLA的影響

強效CYP3A誘導劑

避免在使用FRUZAQLA的同時併用強效CYP3A誘導劑。

併用強效CYP3A誘導劑可能降低fruquintinib的 C_{max} 和AUC[參見藥物動力學特性(11)]，導致FRUZAQLA的療效減弱。

中效CYP3A誘導劑

盡可能避免在使用FRUZAQLA的同時併用中效CYP3A誘導劑。

若無法避免同時使用中效CYP3A誘導劑和fruquintinib，則繼續以建議劑量給予FRUZAQLA。併用中效CYP3A誘導劑可能降低fruquintinib的 C_{max} 和AUC[參見藥物動力學特性(11)]，導致FRUZAQLA的療效減弱。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以下臨床上的嚴重不良反應會說明於仿單其他章節：

- 高血壓 [參見警語及注意事項(5.1.1)]
- 出血事件 [參見警語及注意事項(5.1.2)]
- 感染 [參見警語及注意事項(5.1.3)]
- 胃腸道穿孔 [參見警語及注意事項(5.1.4)]
- 肝毒性 [參見警語及注意事項(5.1.5)]

- 蛋白尿 [參見警語及注意事項(5.1.6)]
- 肢端紅腫症候群(PPE) [參見警語及注意事項(5.1.7)]
- 可逆性後腦病變症候群 [參見警語及注意事項(5.1.8)]

8.2 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在各種不同條件下進行，因此一種藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應比率無法直接和另一種藥物在臨床試驗中觀察到的比率進行比較，也無法反映出實務上觀察到的比率。

「警語及注意事項」和以下提及的合併安全人口反映了911名暴露於以FRUZAQLA作為單一藥劑的mCRC病人，這群病人參與三項隨機、安慰劑對照研究(FRESCO-2, FRESCO and 2012-013-00CH1) (N=781)、三項開放式研究(2009-013-00CH1, 2012-013-00CH3 and 2015-013-00US1) (N=124)以及一項FRESCO-2的開放式lead-in世代研究(N=6)。在911位服用FRUZAQLA的病人中，23%的暴露時間為大於6個月，3.5%為大於1年。這些病人在每28天為一週期的前21天以每天5毫克的建議劑量接受至少一劑FRUZAQLA。年齡中位數為60歲(範圍：23至82)，且34%為65歲或以上。合併單一治療研究中，最常見的不良反應(發生率 $\geq 20\%$)為高血壓、PPE、蛋白尿、聲音嘶啞、腹痛、腹瀉和虛弱。

轉移性大腸直腸癌

FRESCO-2研究

FRUZAQLA的安全性有在FRESCO-2中被評估，FRESCO-2為一項隨機、雙盲、安慰劑對照之研究[參見臨床試驗資料(12.1)]。病人在每28天為一週期的前21天接受FRUZAQLA每日5毫克加上最佳支持性治療(BSC) (n=456)，或者接受相配之安慰劑加上BSC(n=230)。

以FRUZAQLA治療的療程中位數為3個月(範圍：0.3至19.1個月)。

38%使用FRUZAQLA治療的病人發生嚴重不良反應。嚴重不良反應中，發生率 $\geq 2\%$ 者包含出血(2.2%)和胃腸道穿孔(2.0%)。致命不良反應發生於14位(3.1%)接受FRUZAQLA治療的病人。致命不良反應中，發生率 $\geq 2\%$ 者包含包含肺炎(n=3)、敗血症/敗血性休克(n=2)以及肝衰竭/腦病變(n=2)。

20%使用FRUZAQLA治療的病人因不良反應導致治療中止。導致FRUZAQLA治療中止的不良反應中，發生率 $\geq 1\%$ 者為虛弱及胃腸道穿孔。

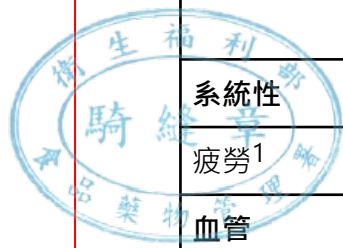
47%的病人因不良反應暫時停用FRUZAQLA。導致暫時停用FRUZAQLA的不良反應中，發生率 $\geq 2\%$ 者為PPE、蛋白尿、虛弱、腹痛、高血壓、嘔吐及腹瀉。

24%的病人因不良反應而降低FRUZAQLA的劑量。導致FRUZAQLA劑量降低的不良反應中，發生率 $\geq 2\%$ 者為PPE、高血壓及虛弱。

表3整理FRESCO-2研究中的不良反應。

表3：FRESCO-2研究中，接受FRUZAQLA的病人和安慰劑組在發生率 $\geq 10\%$ 且兩組之間差異 $\geq 5\%$ 的不良反應(所有級別)之比較

不良反應	FRUZAQLA (N=456)	安慰劑 (N=230)
------	------------------	-------------



	所有級別 (%)	第3或4級 (%)	所有級別 (%)	第3或4級 (%)
系統性				
疲勞 ¹	53	12	39	4.8
血管				
高血壓 ¹	38	14	9	0.9
胃腸道				
口腔炎 ¹	31	2.2	7.8	0.4
腹痛 ¹	25	3.5	20	3
腹瀉 ¹	24	3.7	11	0
內分泌失調				
甲狀腺功能低下	21	0.4	0.4	0
皮膚及皮下				
肢端紅腫症候群(手足皮膚反應)	19	6	2.6	0
腎臟				
蛋白尿 ¹	18	1.8	5	0.9
呼吸道				
聲音嘶啞 ¹	18	0	5	0
肌肉骨骼				
肌肉骨骼疼痛 ¹	16	1.1	7	0
關節痛	11	0.9	4.3	0

¹ 代表多種相關術語的組合

在接受FRUZAQLA治療的病人中，其他發生率<10%的臨床重要不良反應(所有級別)包含尿道感染(4.6%)、流鼻血(3.9%)、直腸疼痛(3.5%)、肺炎(2.4%)、胃腸道出血(1.5%)、胃腸道穿孔(1.3%)、血栓性微血管病變(0.2%)和可逆性後腦病變症候群(0.2%)。

表4提供FRESCO-2研究中觀察到的檢驗數值異常。

表4：FRESCO-2研究中，≥20%的病人發生較基礎數值惡化的特定檢驗數值異常

檢驗數值異常 ¹	FRUZAQLA (N=456) ²		安慰劑 (N=230) ²	
	所有級別 (%)	第3或4級 (%)	所有級別 (%)	第3或4級 (%)

化學				
三酸甘油酯增加	53	2.8	22	1.0
膽固醇增加	37	1.9	22	1.9
天門冬胺酸轉胺酶增加	36	4.3	24	1.9
白蛋白減少	35	1.6	32	1.4
鈉減少	35	1.1	27	0.9
丙胺酸轉胺酶增加	34	5	22	1.4
膽紅素增加	30	7	21	8
鹼性磷酸酶增加	20	1.6	27	0.5
鎂減少	20	0.5	10	0.5
血液學				
淋巴球減少	30	6	32	4.7
血小板減少	30	0.2	4.7	0
活化部份凝血酶原時間增加	21	2.7	18	1.5

¹ 分級根據美國癌症研究院不良事件常用術語標準 5.0版

² 每項測試之發生率是以既有基礎數值又至少有一項在研究中進行檢驗測量的病人數量為基礎：FRUZAQLA(範圍：409 - 444)和安慰劑(範圍：195 - 216)。

FRESCO研究

FRUZAQLA的安全性有在FRESCO中被評估，FRESCO為一項隨機、雙盲、安慰劑對照之研究[參見臨床試驗資料(12.1)]。病人在每28天為一週期的前21天接受FRUZAQLA每日5毫克加上BSC(n=278)，或者接受相配之安慰劑加上BSC(n=137)。

以FRUZAQLA治療的療程中位數為3.68個月(範圍：0.3至22.1個月)。

15%使用FRUZAQLA治療的病人發生嚴重不良反應。嚴重不良反應中，發生率 $\geq 2\%$ 者包含腸阻塞(2.9%)和出血(2.2%)。致命不良反應發生於7位(2.5%)接受FRUZAQLA治療的病人中，包含腦梗塞(n=1)、胃腸道出血(n=1)、咳血(n=1)、細菌感染(n=1)、肺/下呼吸道感染(n=2)以及多重器官功能障礙(n=1)。

15%接受FRUZAQLA的病人因不良反應導致治療中止。導致FRUZAQLA治療中止的不良反應中，發生率 $\geq 1\%$ 者為腸阻塞、蛋白尿及肝功能異常。

35%的病人因不良反應暫時停用FRUZAQLA。導致暫時停用FRUZAQLA的不良反應中，發生率 $\geq 2\%$ 者為PPE、蛋白尿、血小板數值降低、ALT上升、高血壓及腹瀉。

24%的病人因不良反應而降低FRUZAQLA的劑量。導致FRUZAQLA劑量降低的不良反應中，發生率 $\geq 2\%$ 者為PPE、蛋白尿及高血壓。

表5整理FRESCO研究中的不良反應。

表5：FRESCO研究中，接受FRUZAQLA的病人和安慰劑組在發生率 $\geq 10\%$ 且兩組之間差異 $\geq 5\%$ 的不良反應(所有級別)之比較

不良反應	Fruquintinib (N=278)		安慰劑 (N=137)	
	所有級別(%)	第3或4級(%)	所有級別(%)	第3或4級(%)
血管				
高血壓 ¹	61	23	17	2.2
出血 ¹	28	1.1	14	0
腎臟				
蛋白尿 ¹	55	4.7	30	0
皮膚及皮下				
肢端紅腫症候群(手足皮膚反應)	49	11	2.9	0
呼吸道				
聲音嘶啞 ¹	38	0	1.5	0
咽喉痛	10	0	1.5	0
胃腸道				
口腔炎 ¹	33	0.7	2.9	0
腹痛 ¹	29	4	17	1.5
腹瀉 ¹	25	3.6	5	0
系統性				
疲勞 ¹	25	2.5	13	1.5
代謝				
厭食症 ¹	21	1.4	9	0
肌肉骨骼				
肌肉骨骼疼痛 ¹	22	2.2	6	1.5
後背痛	15	1.8	7	0
關節痛	13	0.4	2.2	0

內分泌失調				
甲狀腺機能低下	17	0	2.2	0

¹ 代表多種相關術語的組合

在接受FRUZAQLA治療的病人中，其他發生率<10%的臨床重要不良反應(所有級別)包含尿道感染(9%)、紅疹(9%)、上呼吸道感染(4.7%)、直腸疼痛(3.6%)、肺炎(2.9%)和胃腸道穿孔或瘻管(2.2%)。

表6提供FRESCO研究中觀察到的檢驗數值異常。

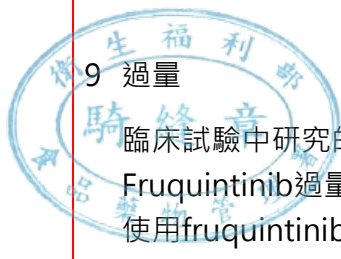
表6：FRESCO研究中，≥20%的病人發生較基礎數值惡化的特定檢驗數值異常

檢驗數值異常 ¹	FRUZAQLA (N=278) ²		安慰劑 (N=137) ²	
	所有級別 (%)	第3或4級 (%)	所有級別 (%)	第3或4級 (%)
化學				
肌酸酐增加	87	0.7	75	1.5
葡萄糖增加	43	1.1	31	3.0
天門冬胺酸轉胺酶增加	42	3.6	31	1.5
鹼性磷酸酶增加	40	4.3	34	6
膽紅素增加	39	4.7	34	8
丙胺酸轉胺酶增加	33	2.2	18	1.5
鈉減少	33	6	31	5
尿酸鹽增加	26	26	22	22
鈣減少	25	0.4	13	0
鉀減少	22	1.8	15	2.3
血液學				
血小板減少	29	3.6	6	0.7
血色素減少	23	0.7	33	4.5

¹ 分級根據美國癌症研究院不良事件常用術語標準 4.03版

² 每項測試之發生率是以既有基礎數值又至少有一項在研究中進行檢驗測量的病人數量為基礎：FRUZAQLA(範圍：257 - 277)和安慰劑(範圍：126 - 134)

在上述不良反應中，與非東亞患者相比，接受fruquintinib治療的東亞患者高血壓、PPE症候群、蛋白尿、發聲困難、AST升高、血膽紅素升高和ALT升高事件的發生率較高。



9 過量

臨床試驗中研究的fruquintinib最高劑量為每天6毫克。

Fruquintinib過量的影響不明，且目前對於fruquintinib過量無已知解毒劑。若發生過量事件，應中斷使用fruquintinib，採取一般支持性措施，並持續觀察至達到臨床穩定為止。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Fruquintinib為血管內皮生長因子受體(VEGFR) -1、-2及-3的小分子激酶抑制劑，其IC₅₀值分別為33、35和0.5 nM。體外研究顯示fruquintinib抑制VEGF媒介的內皮細胞增生和管狀的形成。體內和體外研究顯示fruquintinib抑制VEGF誘導的VEGFR-2磷酸化。體內研究顯示fruquintinib抑制了大腸癌腫瘤異種移植老鼠模型的腫瘤生長。

10.2 藥效藥理特性

Fruquintinib的暴露—反應關係和藥效學反應的時間進展尚不清楚。

心臟電生理學

在核准的建議劑量下未觀察到QT_C間距平均增加超過20毫秒。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力受損

目前尚無fruquintinib致癌性的相關研究。

Fruquintinib在體外細菌回復突變試驗（安姆氏試驗）中不具有致突變性，在體外中國倉鼠卵巢染色體異常分析法中也不具有染色體致斷裂性。Fruquintinib在體內大鼠微核或鹼性彗星試驗中不具有基因毒性。

在大鼠的生育力和早期胚胎發育研究中，雄性和雌性生殖指數在暴露後，分別下降約為人類AUC的3.2和0.8倍。在同一研究中觀察到植入前損失呈現劑量依賴性增加。

10.3.2 動物毒性和/或藥理學

在大鼠的重複劑量毒性研究中，fruquintinib每日口服劑量≥ 0.6毫克/公斤(約相當於臨床劑量5毫克之BSA的1.2倍)會導致斷牙或缺牙。

11 藥物動力學特性

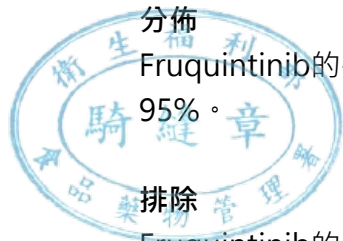
Fruquintinib於建議劑量下的穩定態幾何平均(%變異係數[CV])最大值濃度(C_{max})為300 ng/mL，給藥間隔的濃度—時間曲線下面積(AUC_{0-24h})為5880 ng·h/mL。Fruquintinib的C_{max}和AUC_{0-24h}在劑量範圍為1至6毫克(建議劑量的0.2至1.2倍)時會與劑量成比例。Fruquintinib在14天後可達到穩定態，其平均AUC_{0-24h}累積增加了4倍。

吸收

Fruquintinib達到C_{max}的時間中位數(最小值，最大值)大約為2小時(0，26小時)。

食物的影響

食用高脂肪餐點(800至1000卡路里，50%脂肪)對fruquintinib的藥物動力學不具有臨床顯著差異。

**分佈**

Fruquintinib的平均(標準差)擬似分佈體積約為46 L(13L)。Fruquintinib的血漿蛋白結合率約為95%。

排除

Fruquintinib的平均(標準差)排除半衰期約為42小時(11小時)，擬似清除率為14.8 mL/min (4.4 mL/min)。

代謝

Fruquintinib主要經由CYP450和非CYP450(如：硫酸化和葡萄糖醛酸化)代謝。CYP3A和相對較小程度上的CYP2C8、CYP2C9和CYP2C19皆屬於參與fruquintinib代謝的CYP450酵素。

排泄

口服5毫克具放射性標記的fruquintinib，大約有60%的劑量被排泄到尿液中(0.5%為原型藥物)，30%的劑量被排泄到糞便中(5%為原型藥物)。

11.1 特殊族群

年齡(18至82歲)、性別、種族(亞洲人、黑人及白人)、族群(西班牙裔/拉丁裔 vs. 非西班牙裔/拉丁裔)、體重(48至108公斤)、輕、中或重度腎功能不全(CrCl 15至89 ml/min)、輕度肝功能不全(總膽紅素小於或等於ULN且AST大於ULN，或總膽紅素大於ULN的1至1.5倍且具有任何AST數值)對fruquintinib的藥物動力學不具有臨床顯著差異。

在一項針對中度肝功能不全受試者(Child-Pugh B)的專門研究中，fruquintinib的動力學未觀察到有臨床意義的差異。

重度肝功能不全(Child-Pugh C或總膽紅素大於ULN的3倍且具有任何AST數值)對fruquintinib藥物動力學的影響尚無資訊。

11.2 藥物交互作用研究**臨床試驗和模型輔助方法**

強效CYP3A誘導劑：Fruquintinib在與rifampin(強效CYP3A誘導劑)同時使用時，其C_{max}降低12%，AUC_{inf}降低65%。

中效CYP3A誘導劑：Fruquintinib在與efavirenz(中效CYP3A誘導劑)同時使用時，預期其C_{max}降低4%，AUC_{inf}降低32%。

其他藥物：同時使用itraconazole(強效CYP3A抑制劑)或rabeprazole(氫離子幫浦抑制劑；制酸劑)對fruquintinib的藥物動力學不具有臨床顯著差異。

下述藥品與fruquintinib同時使用時對其藥物動力學不具有顯著差異：dabigatran etexilate (P-gp 受質)或rosuvastatin (BCRP受質)。

體外研究

細胞色素P450酵素：Fruquintinib不是CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A的抑制劑，或CYP1A2、CYP2B6、CYP3A的誘導劑。

運輸系統：Fruquintinib不是P-醣蛋白(P-gp)、有機陰離子運輸多肽(OATP)1B1或OATP1B3的受質。Fruquintinib不是OATP1B1、OATP1B3、有機陰離子運輸蛋白(OAT)1、OAT3、有機陽離子運輸蛋白(OCT)2、多重藥物和毒素外排轉運蛋白(MATE)1或MATE2-K的抑制劑。

12 臨床試驗資料

12.1 轉移性大腸直腸癌

FRESCO-2試驗

FRESCO-2試驗(NCT04322539)為一項國際性、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究，評估FRUZAQLA的有效性，共收納691位具轉移性大腸直腸癌的病人，這些病人過去曾經接受以fluoropyrimidine、oxaliplatin或irinotecan為基礎之化療、抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)生物性療法、若RAS為野生型時使用之抗上皮生長因子受體(anti-EGFR)療法，並在治療期間或之後發生疾病惡化。排除美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態(PS) ≥ 2 、左心室射出分率 $\leq 50\%$ 、收縮壓 > 140 毫米汞柱或舒張壓 > 90 毫米汞柱、尿蛋白 ≥ 1 g/24h或未治療之腦轉移的病人。隨機分派是根據之前是否使用trifluridine/tipiracil或regorafenib (trifluridine/tipiracil vs. regorafenib vs. trifluridine/tipiracil和regorafenib)、RAS基因狀態(野生型vs.突變型)以及癌轉移的時長(≤ 18 個月vs. 18個月)來進行分層。

病人被隨機分派(2:1)為每28天為一個週期的前21天口服FRUZAQLA(N=461)5毫克每天一次加上最佳支持性治療(BSC)，或者接受安慰劑(N=230)再加上BSC。病人接受FRUZAQLA或安慰劑直到疾病惡化或發生不可接受的毒性。主要療效結果指標為整體存活期(OS)，額外療效結果指標為由試驗主持人根據實體腫瘤反應評估標準(RECIST)第1.1版評估的無惡化存活期(PFS)。

試驗族群特性包括年齡中位數為64歲(範圍：25至86)，其中47%為 ≥ 65 歲；56%為男性；81%為白人、9%為亞洲人、2.9%為黑人或亞裔美國人、0.7%為夏威夷原住民/太平洋島國居民；43%的ECOG PS為0，且57%ECOG PS為1；63%為RAS基因突變型腫瘤。18%的病人在北美洲被納入試驗，72%在歐洲，而10%在亞太地區(日本及澳洲)。

所有病人之前皆曾經接受以fluoropyrimidine、oxaliplatin或irinotecan為基礎之化療；96%的病人之前曾接受過anti-VEGF療法；39%之前曾接受過anti-EGFR療法；91%接受過trifluridine/tipiracil；48%接受過regorafenib；而39%同時接受過trifluridine/tipiracil及regorafenib。

與安慰劑加BSC相比，FRUZAQLA和BSC的組合在OS和PFS皆有統計上顯著的改善(參見表7、圖1)。

FRESCO試驗

FRESCO試驗(NCT02314819)為一項於中國進行的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究，評估FRUZAQLA的有效性，共收納416位具轉移性大腸直腸癌的病人，這些病人過去曾經接受以fluoropyrimidine、oxaliplatin或irinotecan為基礎之化療並在治療期間或之後發生疾病惡化。排除年齡大於75歲、ECOG PS為 ≥ 2 、左心室射出分率 $\leq 50\%$ 、收縮壓 > 140 毫米汞柱或舒張壓 > 90 毫米汞柱、尿蛋白 ≥ 1 g/24h或腦轉移的病人。隨機分派是根據之前是否使用VEGF抑制劑(是vs.否)和KRAS基因狀態(野生型vs.突變型)來進行分層。

病人被隨機分派(2:1)為每28天為一個週期的前21天口服FRUZAQLA(N=278)5毫克每天一次加上BSC，或者接受安慰劑(N=138)再加上BSC。病人接受FRUZAQLA或安慰劑直到疾病惡化或發生不可接受的毒性。主要療效結果指標為OS，額外療效結果指標為由試驗主持人根據RECIST第1.1版評估的PFS。

試驗族群特性包括年齡中位數為56歲(範圍：23至75)，其中19%為≥65歲；61%為男性；100%為亞洲人；27%的ECOG PS為0，且73%ECOG PS為1；44%為KRAS基因突變型腫瘤。

所有病人之前皆曾經接受以fluoropyrimidine、oxaliplatin或irinotecan為基礎之化療；30%的病人之前曾接受過anti-VEGF療法；14%之前曾接受過anti-EGFR療法。

與安慰劑加BSC相比，FRUZAQLA和BSC的組合在OS有統計上顯著的改善(參見表7、圖2)。

表7：FRESCO-2與FRESCO試驗的療效結果

	FRESCO-2		FRESCO	
指標	FRUZAQLA + BSC N=461	Placebo +BSC N=230	FRUZAQLA + BSC N=278	Placebo +BSC N=138
OS				
發生事件之病人數(%)	317 (69%)	173 (75%)	188 (68%)	109 (79%)
月份中位數 (95% CI)	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)	9.3 (8.2, 10.5)	6.6 (5.9, 8.1)
風險比 ^a (95% CI)	0.66 (0.55, 0.80)		0.65 (0.51, 0.83)	
P值 ^b	< 0.001		< 0.001	
PFS				
發生事件之病人數(%)	392 (85%)	213 (93%)	235 (85%)	125 (91%)
月份中位數 (95% CI)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)	3.7 (3.7, 4.6)	1.8 (1.8, 1.8)
風險比 ^a (95% CI)	0.32 (0.27, 0.39)		0.26 (0.21, 0.34)	
P值 ^{bc}	< 0.001		-	

縮寫：BSC = 最佳支持性治療；CI = 信賴區間；N = 病人人數；OS = 整體存活期；PFS = 無惡化存活期

^a 風險比與其95% CI以分層Cox比例風險模型進行預估。

^b P值(雙尾)以分層對數等級檢定法進行計算。

^c FRESCO試驗中PFS分析的P值由於缺乏多重性調整，故未採計



圖1：FRESCO-2試驗中整體存活期的Kaplan-Meier曲線

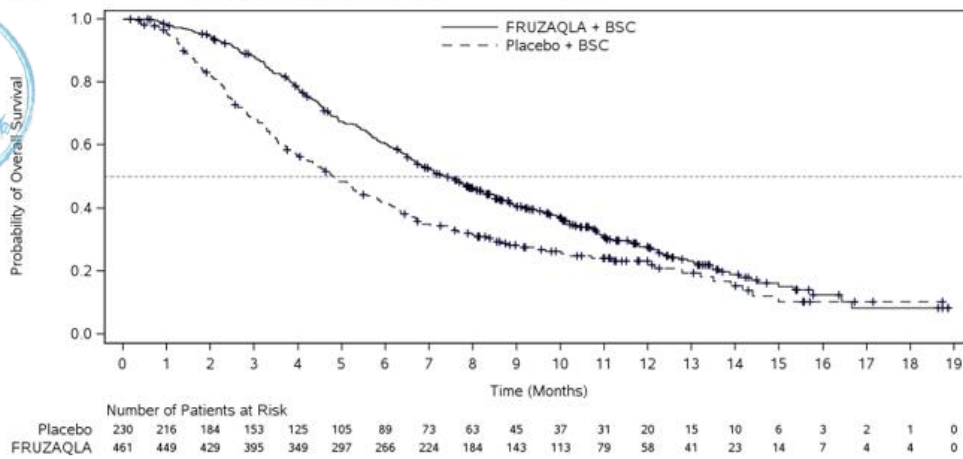
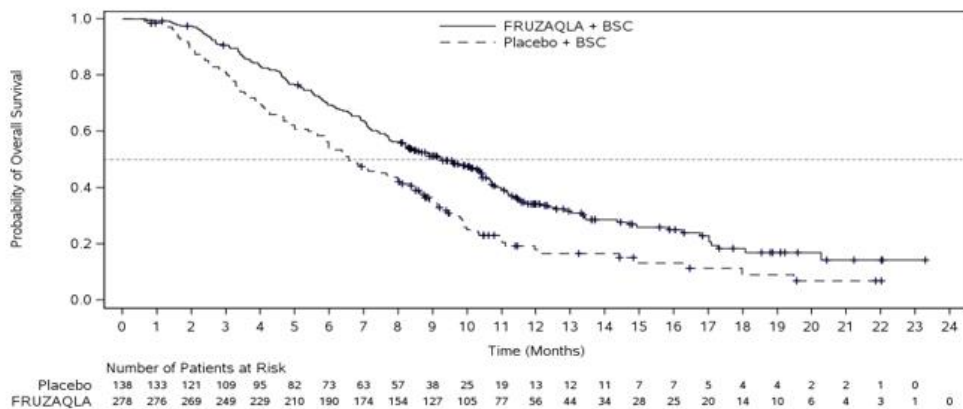


圖2：FRESCO試驗中整體存活期的Kaplan-Meier曲線



13 包裝及儲存

13.1 包裝

膠囊劑量	描述	包裝配置
1毫克	3號硬明膠膠囊，具黃色殼蓋與白色殼身，殼身印有黑色墨水字樣「HM013」與「1 mg」。	白色高密度聚乙烯(HDPE)瓶附有兒童安全密封蓋包裝於紙盒內。 每瓶含有21顆膠囊。
5毫克	1號硬明膠膠囊，具紅色殼蓋與白色殼身，殼身印有黑色墨水字樣「HM013」與「5 mg」。	

13.2 效期

有效日期標示於瓶身。

13.3 儲存條件

儲存於30°C (86°F)以下。

13.4 儲存注意事項

任何未使用的藥品或廢棄物應按照當地要求處理。

14 病人使用須知

高血壓



衛教病人定期監測血壓，並在血壓升高或出現高血壓症狀(如：嚴重頭痛、頭暈或新的神經系統症狀)時，聯繫其醫療照護人員[參見警語及注意事項(5.1.1)]。

出血事件

衛教病人FRUZAQLA可能增加出血的風險，並在發生不正常、嚴重或持續性出血，或者出血症狀(如：頭暈)時，聯繫其醫療照護人員[參見警語及注意事項(5.1.2)]。

感染

衛教病人在發生感染相關徵兆或症狀時，聯繫其醫療照護人員[參見警語及注意事項(5.1.3)]。

胃腸道穿孔

衛教病人在發生嚴重腹痛或其他胃腸道穿孔或瘻管的症狀時，立即聯繫其醫療照護人員[參見警語及注意事項(5.1.4)]。

肝毒性

衛教病人需進行實驗室檢測以監測肝功能，並在有任何表示肝毒性或肝衰竭的新症狀發生時回報[參見警語及注意事項(5.1.5)]。

蛋白尿

衛教病人需進行實驗室檢測以監測蛋白尿，並在發生蛋白尿的徵兆及症狀時聯繫其醫療照護人員[參見警語及注意事項(5.1.6)]。

肢端紅腫症候群(PPE)

衛教病人在發生持續惡化或難以忍受的紅疹時，聯繫其醫療照護人員[參見警語及注意事項(5.1.7)]。

可逆性後腦病變症候群(PRES)

衛教病人在發生新出現或惡化的神經學功能時，立即聯繫其醫療照護人員[參見警語及注意事項(5.1.8)]。

傷口癒合不全

衛教病人FRUZAQLA可能使傷口癒合不全，若有計畫做任何手術程序，應聯繫其醫療照護人員[參見警語及注意事項(5.1.9)]。

動脈栓塞事件

衛教病人在發生新出現的胸痛或者與心肌梗塞或中風一致的急性神經學症狀時尋求立即的醫療協助[參見警語及注意事項(5.1.10)]。

對酒石黃(FD&C Yellow No. 5, Tartrazine)和日落黃(FD&C Yellow No. 6)有過敏反應

衛教病人FRUZAQLA 1毫克含有酒石黃，對特定敏感性族群或一些對aspirin過敏的病人，可能會引發過敏類型的反應(包括支氣管氣喘) [參見警語及注意事項(5.1.11)]。

衛教病人FRUZAQLA 1毫克含有日落黃，可能會引發過敏類型的反應[參見警語及注意事項(5.1.11)]。

胚胎-胎兒毒性



衛教女性若懷孕或有計畫懷孕，應告知其醫療照護人員。告知女性本品對胎兒及潛在流產的風險[參見警語及注意事項(5.1.12)及特殊族群注意事項(6.1)]。

衛教具生育潛力的女性在治療期間及服用FRUZAQLA最後一劑後的兩週內採取有效的避孕措施[參見警語及注意事項(5.1.12)及特殊族群注意事項(6.3)]。

衛教女性伴侶具生育潛力的男性在治療期間及服用FRUZAQLA最後一劑後的兩週內採取有效的避孕措施[參見警語及注意事項(5.1.12)及特殊族群注意事項(6.3)]。

哺乳

衛教病人在FRUZAQLA治療期間及服用FRUZAQLA最後一劑後的兩週內不可哺乳[參見特殊族群注意事項(6.2)]。

15 其他

FRUZAQLA capsules 1 mg

FRUZAQLA capsules 5 mg

版本：US202311CCDS02TW01

電話：0800-008-999

製造廠

STA Pharmaceutical Switzerland
SA

Rue du Pre-Jorat 14, 2108 Couvet, Switzerland

Takeda Ireland Ltd

Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, A98 CD36, Ireland

藥商

台灣武田藥品工業股份有限公司

台北市信義區松高路1號17樓