

癌瑞格® 膜衣錠40毫克

Stivarga® Film-Coated Tablets 40mg

衛部藥輸字第026168號
本藥須由醫師處方使用



警語：肝毒性

臨床試驗曾出現嚴重且可能致命的肝毒性。在治療前及治療期間均需監測肝功能。由肝功能檢測的數值上升程度及肝細胞壞死情形，可了解肝毒性的程度，再依據其嚴重程度及持續的時間來決定暫時停用癌瑞格，接下來應該降低藥量或終止使用癌瑞格 [詳見章節2.2用法用量及5.1警語與注意事項]。

1 適應症

癌瑞格適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直肠癌(mCRC)患者，療法包含flurorpyrimidine-，oxaliplatin-和irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若KRAS為原生型(wild type)則須接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。

2 用法用量

2.1 建議劑量

一個服藥週期為28天，建議劑量為每週期的前21天，每天口服160 mg regorafenib 1次(四顆40 mg錠劑)。持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。

每天同一時間服用癌瑞格。服用時請整顆吞下並配合脂肪含量低於30%的低脂早餐 [詳見章節11.2臨床藥理學]。低脂早餐的範例：兩片白吐司塗抹上1大匙低脂植物奶油及1大匙果醬，加上240毫升脫脂牛奶(含319卡路里及8.2 g脂肪)；或者1杯穀片、240毫升脫脂牛奶、1片塗抹果醬的吐司、蘋果汁以及1杯咖啡或茶(含520卡路里及2 g脂肪)。請勿為了補足前一天忘記服用的劑量，而於同一天內服用兩倍劑量的癌瑞格。

2.2 調整劑量

若出現以下情形，請中斷癌瑞格治療：

• 已降低劑量，但七天內仍一再發生或症狀沒有改善之NCI CTCAE版本 3.0 (v3.0)所列第2級的手足皮膚反應(Hand-Foot Skin reaction，HFSR) [肢端紅腫症(Palmar-Plantar Erythrodysesthesia，PPE)]；第3級的HFSR需中斷治療至少7天

• 第2級有症狀高血壓

• 任何NCI CTCAE版本3.0的第3或4級的不良反應

降低癌瑞格劑量至120 mg：

• 第一次發生第2級HFSR，無論持續時間多長

• 自任何第3或4級不良反應恢復後

• 第3級天門冬胺酸轉胺酶(AST)/丙胺酸轉胺酶(ALT)量上升；只有當潛在效益大於肝中毒風險時才可繼續治療

降低癌瑞格劑量至80 mg：

• 服用120 mg劑量時再度發生第2級HFSR

• 自服用120 mg劑量期間，發生的任何第3或4級不良反應恢復後(肝中毒除外)

若有下列情形，須永久停用癌瑞格：

• 對80 mg劑量耐受性不佳

• AST或ALT的數值超過正常值上限(ULN) 20倍

• AST或ALT的數值超過正常值上限3倍，同時膽紅素超過正常值上限2倍

• 儘管劑量已降至120 mg，AST或ALT再次超過正常值上限5倍

• 任何第4級不良反應；只有當潛在效益大於風險時才可繼續治療

3 劑型與劑量

癌瑞格為40 mg、淡粉紅色、卵圓型膜衣錠，一面凹刻有「BAYER」字樣，而另一面則是刻有「40」字樣。

4 禁忌症

無

5 警語與注意事項

5.1 肝毒性

所有臨床試驗中，計1100位經癌瑞格治療的病患，其藥物引起的重度致命性肝損傷發生率為0.3%。可取得的肝切片檢查結果，發現肝細胞壞死及淋巴細胞浸潤情形。試驗1中，regorafenib組的病患其致命性肝衰竭的發生率為1.6%、安慰劑組的病患其發生率則為0.4%；所有肝衰竭病患的肝臟都有轉移性疾病。

癌瑞格開始治療前須進行肝功能檢測(ALT、AST及膽紅素)，且在治療的前2個月，至少每兩週要監測一次；接下來，每月至少須監測一次或依照臨床需要增加頻率。肝功能檢測數值升高的病患，須每週進行肝功能檢測，直到數值低於正常值上限/基期的三倍。

藉由肝功能檢測的數值的上升程度及肝細胞壞死情形，可了解肝毒性的嚴重性及持續的時間，而決定暫時停用癌瑞格，接下來應該暫時降低藥量或永久停用 [詳見章節2.2用法用量]。

5.2 出血

癌瑞格會增加出血的發生率。試驗1中，接受癌瑞格的病患其整體出血的發生率為(第1-5級) 21%，接受安慰劑治療的病患則為8%。計500位接受癌瑞格治療的病患，有4位(0.8%)發生致命性出血症狀，出血部位包括呼吸道、胃腸道或泌尿生殖道。

出現重度或危及生命的出血症狀的病患，請永久停用癌瑞格。接受warfarin的病患須更頻繁偵測其INR值 [詳見章節11.2臨床藥理學]。

5.3 皮膚毒性

癌瑞格會增加皮膚及皮下組織相關的不良反應發生率 (試驗1中，接受癌瑞格治療的病患發生率為72%，接受安慰劑治療的病患為24%)，包括手足皮膚反應(HFSR) [即肢端紅腫症(PPE)]，及需要調整劑量之皮疹。

接受癌瑞格治療的病患其整體HFSR的發生率相較於接受安慰劑治療的病患會提高(試驗1中，比率為45% versus 7%)。大多數接受癌瑞格治療的病患出現HFSR的時期為治療的第一周期(試驗1中，比率為69%)。接受癌瑞格治療的病患，相較於接受安慰劑治療的病患，其第三級HFSR (試驗1中，比率為17% versus 0 %)、第三級皮疹(試驗1中，比率為6% versus <1%)、多形性紅斑之嚴重不良反應(試驗1中，比率為0.2% versus 0 %)以及Stevens Johnson症候群(試驗1中，比率為0.2% versus 0%)發生率均較高(詳見章節6.1不良反應)。

中毒性表皮壞死鬆解症(Toxic epidermal necrolysis)在所有臨床試驗中約1200位接受癌瑞格治療的患者發生率為0.17%。

因皮膚毒性暫停使用癌瑞格後，降低劑量或永久停藥的決定取決於皮膚毒性的嚴重性及持續時間而定 [詳見章節2.2用法用量]。進行支持性療法以緩解症狀。

5.4 高血壓

癌瑞格會增加高血壓的發生率(試驗1，30%接受癌瑞格治療的病患v.s.8%接受安慰劑治療的病患) [詳見章節6.1不良反應]。所有臨床試驗中，計1100位接受癌瑞格治療的病患有0.18%發生高血壓危象。大多數病患開始出現高血壓的時期，出現於第一個治療週期。有效控制血壓後，再開始使用癌瑞格。治療的前6週，每週須測一次血壓，接下來每週期至少須測一次血壓或依照臨床需要增加頻率。重度或無法控制的高血壓須暫時或永久停用癌瑞格 [詳見章節2.2用法用量]。

5.5 心臟缺血與梗塞

癌瑞格會提高心臟缺血及心肌梗塞的發生率(接受癌瑞格治療的病患為1.2% vs. 接受安慰劑治療的病患為0.4%) [詳見章節6.1不良反應]。

新發生或出現急性心臟缺血或心肌梗塞症狀的病患，須暫停使用癌瑞格。急性心臟缺血症狀解除後，只有當潛在效益大於後續心臟缺血風險時，方可再次使用癌瑞格。

5.6 可逆性後腦白質病變症候群(RPLS)

所有臨床試驗，計1100位經癌瑞格治療的病患，僅1位發生RPLS (亦稱為可逆性後腦病變症候群)。發生RPLS徵兆的病患須進一步經核磁共振造影(MRI)確認，並停止使用癌瑞格。

5.7 胃腸穿孔或瘻管

所有臨床試驗，計1100位接受癌瑞格治療的病患有0.6%出現胃腸穿孔或瘻管。出現胃腸穿孔或瘻管的病患，須永久停用癌瑞格。

5.8 傷口癒合併發症

未曾針對regorafenib對傷口癒合的影響進行正式試驗。血管內皮生長因子受體(VEGFR)抑制劑(例如regorafenib)會影響傷口的癒合，因此於預定手術前兩週，必須停止使用regorafenib。手術後則根據臨床傷口癒合情形來判斷是否再次使用regorafenib。傷口裂開的病患須停止使用regorafenib。

5.9 胚胎-胎兒毒性

懷孕女性使用癌瑞格可能會對胎兒造成傷害。於Regorafenib的暴露量低於人類建議劑量暴露量下的大鼠及兔子身上，發現regorafenib會造成胚胎死亡及致畸性，且會增加心血管、生殖泌尿系統及骨骼的發育不全的發生率。若於懷孕期間使用本藥物或使用本藥物期間發現懷孕，須告知病患藥物對胎兒的潛在危險性 [詳見章節8.1特殊族群的使用]。

6 不良反應

說明書中有下列嚴重不良反應的相關資訊：

• 肝中毒 [詳見章節5.1警語與注意事項]

• 出血 [詳見章節5.2警語與注意事項]

• 皮膚毒性 [詳見章節5.3警語與注意事項]

• 高血壓 [詳見章節5.2警語與注意事項]

• 心臟缺血與梗塞 [詳見章節5.5警語與注意事項]

• 可逆性後腦白質病變症候群(RPLS) [詳見章節5.6警語與注意事項]

• 胃腸道穿孔或瘻管 [詳見章節5.7警語與注意事項]

6.1 臨床試驗

因為臨床試驗於各種不同的狀況下進行，因此藥物臨床試驗所觀察的不良反應發生率，無法與其他藥物臨床試驗的不良反應發生率直接做比較，亦不能反映實際臨床觀察到的不良反應發生率。

下述安全性資料(除了額外註明處)，根據一項隨機分配(2:1)、雙盲、以安慰劑為對照組的試驗(試驗1)，計500位(年齡中位數為61歲；男性佔61%)曾治療過轉移性結直腸癌的病患，以癌瑞格作為單一治療藥物，每四週為一個治療週期，每個週期的前三週每日服用160 mg，另有253位病患接受安慰劑治療(年齡中位數為61歲；男性佔60%)。接受癌瑞格治療的病患，其平均治療時間為12週，而接受安慰劑治療的病患則平均為8週。由於發生不良反應，接受癌瑞格的病患中，61%須中斷服藥，38%須降低劑量。接受癌瑞格治療

的病患，通報因藥物相關不良反應而終止治療的病患佔8.2%，而接受安慰劑治療的病患則佔1.2%。導致永久停藥的最常見原因為皮膚毒性(HFSR/PPE或皮疹)。

接受癌瑞格治療的病患，最常觀察到的藥物不良反應(≥ 30%)為全身無力/疲倦、食慾降低及食物攝取減少、HFSR/PPE、腹瀉、黏膜發炎、體重減輕、感染、高血壓及發聲困難。

接受癌瑞格治療的病患，最嚴重的藥物不良反應為肝中毒、出血及胃腸道穿孔。

表1：在接受癌瑞格治療之病患上，發生率≥ 10%且較接受安慰劑治療更為表見的不良反應(試驗1)

表1：通報出現於接受癌瑞格治療的病患身上，以及較接受安慰劑病患常見的不良藥物反應(≥ 10%)

不良反應	癌瑞格 (n = 500)		安慰劑 (N = 253)	
	級數		級數	
	全部 %	≥3 %	全部 %	≥3 %
一般異常與用藥部位症狀				
全身無力/疲倦	64	15	46	9
疼痛	29	3	21	2
發燒	28	2	15	0
代謝與營養異常				
食慾降低及食物攝取減少	47	5	28	4
皮膚及皮下組織異常				
手足不良反應/肢端紅腫症	45	17	7	0
皮疹	26	6	4	<1
胃腸不適				
腹瀉	43	8	17	2
黏膜炎	33	4	5	0
檢查				
體重減輕	32	<1	10	0
感染及寄生蟲感染				
感染	31	9	17	6
血管異常				
高血壓	30	8	8	<1
出血*	21	2	8	<1
呼吸道、胸腔及縱隔膜異常、				
發聲困難	30	0	6	0
神經系統異常				
頭痛	10	<1	7	0

*觀察到致命現象

其他臨床重要較常發生於接受癌瑞格治療的病患，發生率低於10%，但與接受安慰劑病患比較有較高發生率的不良反應，包括：掉髮(7.6% v.s. 1.6%)、味覺障礙(7.6% v.s. 2.4%)、肌肉骨骼僵硬(6.0% v.s. 2.0%)、口乾(4.8% v.s. 2.0%)、甲狀腺機能低下(4.2% v.s. 0.4%)、發抖(2.0% v.s. 0.0)，胃食道逆流(1.4% v.s. 0.0)及胃腸道痙攣(0.8% v.s. 0.4%)。

開放性或以安慰劑為對照組的臨床試驗，計1100位接受癌瑞格治療的病患有0.09%出現肩胛棘疼痛/皮膚鱗狀細胞癌。

實驗室檢驗值異常

表2：試驗1中觀察到的實驗室檢驗值異常現象

表2：試驗1所通報的實驗室檢驗值異常現象

實驗室參數	癌瑞格併用BSC (n = 500 *)			安慰劑併用BSC (n = 253 *)		
	級數**			級數**		
	所有 %	3 %	4 %	所有 %	3 %	4 %
血液與淋巴系統異常						
貧血	79	5	1	66	3	0
血小板減少症	41	2	<1	17	<1	0
嗜中性白血球減少症	3	1	0	0	0	0
淋巴球減少症	54	9	0	34	3	0
代謝與營養異常						
低鈣血症	59	1	<1	18	1	0
低鉀血症	26	4	0	8	<1	0
低鈉血症	30	7	1	22	4	0
低磷酸血症	57	31	1	11	4	0
肝膽異常						
高膽紅素血症	45	10	3	17	5	3
AST值增加	65	5	1	46	4	1
ALT值增加	45	5	1	30	3	<1
腎臟與泌尿異常						
蛋白尿	60	<1	0	34	<1	0
檢查						
INR升高***	24	4	N/A	17	2	N/A
脂肪酶升高	46	9	2	19	3	2
澱粉酶升高	26	2	<1	17	2	<1

* %根據基期後檢體的病患數目，可能少於500 (regorafenib)或253 (安慰劑)位

** 不良事件通用評估標準(CTCAE)，第3.0版

*** 國際標準凝血時間比：不良事件通用評估標準(CTCAE)第3.0版沒有第4級

7 藥物交互作用

7.1 強效型CYP3A4誘導劑對Regorafenib的影響

強效型CYP3A4誘導劑(rifampin)與單次劑量癌瑞格160 mg併用，會降低regorafenib的平均暴露量、增加活性代謝物M-5的平均暴露量，且不會改變活性代謝物M-2的平均暴露量。避免與強效型CYP3A4誘導劑(例如rifampin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital及聖約翰草)併用 [詳見章節11.2臨床藥理學]。

7.2 強效型CYP3A4抑制劑對Regorafenib的影響

強效型CYP3A4抑制劑(ketoconazole)與單次劑量癌瑞格160 mg併用，會增加regorafenib的平均暴露量，並降低活性代謝物M-2及M-5的平均暴露量。避免與強效型CYP3A4抑制劑(例如clarithromycin、葡萄柚汁、itraconazole、ketoconazole、posaconazole、telithromycin及voriconazole)併用 [詳見章節11.2臨床藥理學]。

8 特殊族群的使用

8.1 懷孕

懷孕用藥類別D [詳見章節5.9警語與注意事項]

風險總結

依據癌瑞格的作用機轉，若懷孕婦女使用癌瑞格，會對胎兒造成傷害。目前尚未針對懷孕婦女進行癌瑞格的適當和控制良好的試驗。於regorafenib暴露量低於人類建議暴露量的大鼠及兔子身上，發現 regorafenib會造成胚胎死亡及致畸性，且會增加心血管、生殖泌尿系統及骨骼的發育不全的發生率。若於懷孕期間使用本藥物或使用本藥物期間發現懷孕，須告知病患藥物對胎兒的潛在危險性。

動物實驗資料

胚胎-胎兒發育實驗中，所有的懷孕動物均未產出幼兒(100%被母體吸收)；這些實驗中，大鼠的用藥劑量為1 mg/kg(根據體表面積計算，約6%的人類建議劑量)，兔子的用藥劑量則為1.6 mg/kg (根據AUC來計算，其暴露量約為人類臨床建議劑量所產生之暴露量的25%)。

懷孕大鼠身上所進行的單劑量藥物分佈實驗中，發現藥物在胎兒體內的血腦障壁穿透量較母體高。於重複給藥的研究中，胚胎器官生成期每天給予懷孕大鼠regorafenib，發現劑量≥ 0.8 mg/kg的胎兒(根據體表面積計算，約5%的人類建議劑量)有成骨時間延遲的現象，隨著劑量增加，骨骼發育不全的現象也隨之增加，例如當劑量≥ 1 mg/kg (根據AUC計算，約臨床暴露量的10%)出現包括顎裂及胸門擴充的現象。劑量≥ 1.6 mg/kg (根據體表面積計算，約11%的人類建議劑量)時，隨著劑量增加，心血管發育不全、外觀異常、橫膈痛氣及腎盂擴張的發生率也隨之增加。

胚胎的器官生成期每天給予懷孕母兔regorafenib，於最低測試劑量0.4 mg/kg (其AUC約為人類建議劑量下產生之AUC的7%)群組，發現心室中隔缺損。當regorafenib劑量≥ 0.8 mg/kg (根據AUC來計算，其暴露量約為人類建議劑量所產生之暴露量的15%)，出現更多的心血管發育不全及骨骼異常現象，且對泌尿系統有顯著的不良影響，包括腎臟/輸尿管缺少、腎臟變小、畸形及易位及腎水腫，以上現象的發生率與藥物劑量成正比。兩項兔子胚胎-胎兒的毒性試驗中，出生且存活雄性胎兒的比例隨劑量增加而減少。

8.3 授乳婦的使用

目前仍不明瞭regorafenib或其代謝產物是否會分泌到人類乳汁中。regorafenib及其代謝產物會被分泌到大鼠的乳汁中。因為許多藥物會分泌至人類乳汁中，且癌瑞格對哺乳中嬰兒具有潛在的嚴重不良反應，應在考量藥物對母親的重要性後，決定格癌瑞格治療期間是否停止授乳或停藥。

8.4 兒童的使用

目前尚未建立低於18歲小兒病患之癌瑞格的安全性及療效。

一項28天重複給藥的大鼠試驗，發現牙齒象牙質改變及血管擴張與藥物劑量成正比。當低劑量regorafenib 4 mg/kg (AUC約為人類建議劑量所產生之AUC的25%)，可觀察到上述現象。於13週重複給藥的狗試驗中也有發現類似的情形，當低劑量20 mg/kg (其AUC約為人類建議劑量下產生之AUC的43%)，發現牙齒象牙質改變的類似情形。接受regorafenib後，這些動物也出現股骨骨斷生長板持續生長並增厚的現象。

8.5 老年人的使用

所有癌瑞格臨床試驗受試者，39%為65歲(含)以上，8%為75歲(含)以上。這些病患與較年輕的病患相比，整體而言其安全性及療效並無差異。

8.6 肝功能不全病患

肝細胞癌及輕度(Child-Pugh A級)或中度(Child-Pugh B級)肝功能不全的病患，regorafenib或活性代謝物M-2及M-5的平均暴露量與肝功能正常的病患相比，無發現臨床上的重要差異 [詳見章節11.2臨床藥理學]。輕度或中度肝功能不全的病患不建議調整劑量。肝功能不全的病患，須嚴密監控其不良反應 [詳見章節5.1警語與注意事項]。

未曾針對重度肝功能受損(Child-Pugh C級)的病患進行癌瑞格的相關試驗，癌瑞格仍不建議使用於這類病患。

8.7 腎功能不全病患

每日授予regorafenib 160 mg，持續21天後，輕度腎功能不全(CLcr 60 - 89 mL/min/1.73m²)病患，其regorafenib或活性代謝物M-2及M-5的平均暴露量，與腎功能正常的病患相比，無臨床上的相關差異 [詳見章節11.2臨床藥理學]。輕度腎功能不全的病患不建議調整劑量。中度腎功能不全(CLcr 30 - 59 mL/min/1.73m²)的病患，其藥動學資料非常少。未曾對重度腎功能受損或腎病末期的病患進行癌瑞格的試驗。

8.8 具生育能力的女性及男性的使用

避孕

治療期間及治療完成後2個月以上，須採取有效的避孕措施。

不孕

無癌瑞格是否會影響人類生殖力的資料。動物試驗結果顯示：regorafenib會降低性及雌性的生殖力受損 [詳見章節12.1非臨床毒性試驗]。

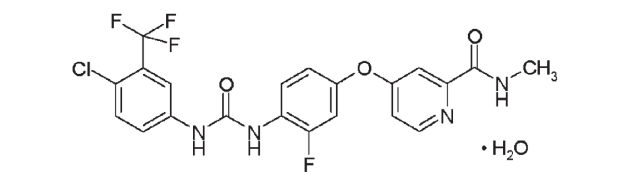
9 藥物過量

臨床試驗使用癌瑞格的每日最高劑量為220 mg。此劑量下最常觀察到的藥物不良反應為皮膚問題、聲音異常、腹瀉、黏膜發炎、口乾、食慾降低、高血壓及疲倦。

癌瑞格過量並無特定的解毒劑。若疑似藥物過量，請停用癌瑞格、進行支持性療法，並持續觀察直到臨床跡象穩定。

10 藥物說明

癌瑞格(regorafenib)的化學名為4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl) phenyl] carbamoyl} amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate。Regorafenib的結構式如下：



<