

欣銳擇 注射劑

CYRAMZA injection

衛部菌疫輸字 第 000999 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-03-27

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Ramucirumab 100 mg/10 mL (10mg/mL)或500 mg/50 mL (10mg/mL) · 澄清至微乳白、無色至微黃色的溶液 · 單次劑量藥瓶。

Ramucirumab是人類血管內皮生長因子受體2 (VEGFR 2)抑制劑 · 為結合之人類重組IgG1單株抗體。Ramucirumab的分子量大約是147 kDa。Ramucirumab由基因工程哺乳動物NS0細胞生產。

1.2 賦形劑

CYRAMZA的配方包括glycine(9.98 mg/mL) · histidine(0.65 mg/mL) · histidine monohydrochloride(1.22 mg/mL) · polysorbate 80 (0.1 mg/mL) · sodium chloride(4.383 mg/mL) · water for injection, USP, pH 6.0。

1.3 劑型

注射劑

1.4 藥品外觀

CYRAMZA (ramucirumab)靜脈用注射劑是無菌 · 不含防腐劑 · 澄清至微乳白、無色至微黃色的溶液。CYRAMZA以濃度為10 mg/mL的100 mg (10 mL)或500 mg (50 mL)單次使用藥瓶供應。

2 適應症

2.1 胃癌

- Ramucirumab併用paclitaxel適用於治療正接受或接受過fluoropyrimidine和platinum化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)。
- Ramucirumab單一藥物適用於治療正接受或接受過fluoropyrimidine或platinum化學治療仍疾病惡化 · 且不適合接受含paclitaxel藥物治療之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)。

2.2 非小細胞肺癌 (NSCLC)

- Ramucirumab併用erlotinib適用於第一線治療具有表皮生長因子受體(EGFR)突變之轉移性非小細胞肺癌。
- Ramucirumab併用docetaxel適用於治療正接受或接受過含platinum化學治療仍疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

2.3 大腸直腸癌

Ramucirumab併用FOLFIRI (irinotecan、葉酸及5-fluorouracil)適用於治療正接受或接受過bevacizumab、oxaliplatin及fluoropyrimidine治療仍疾病惡化之轉移性大腸直腸癌(mCRC)。

2.4 肝細胞癌 (HCC)

Ramucirumab單一療法適用於治療接受過sorafenib治療且alpha-fetoprotein (AFP)≥400 ng/mL之肝細胞癌病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 預防用藥

- 每次輸注CYRAMZA前，所有病人應靜脈注射給予histamine H₁拮抗劑(如：diphenhydramine hydrochloride) [請見警語及注意事項(5.1.6)]。
- 針對曾經發生第1級或第2級輸注反應的病人，也請在每次輸注CYRAMZA前預先給予histamine H₁拮抗劑、dexamethasone (或同類藥物)與acetaminophen [請見用法及用量(3.1.6)]。

3.1.2 胃癌建議劑量

- CYRAMZA與paclitaxel併用治療：CYRAMZA的建議劑量為8 mg/kg，於28天治療週期的第1天與第15天輸注paclitaxel前，靜脈輸注約60分鐘。在28天週期的第1、8及15天，靜脈輸注投予paclitaxel 80mg/m²，輸注時間約60分鐘。持續使用CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。
- CYRAMZA單一藥物治療：CYRAMZA的建議劑量為8 mg/kg，每兩週一次，每次靜脈輸注時間約60分鐘。持續使用CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。
- Paclitaxel的劑量資訊請參見其仿單。

3.1.3 非小細胞肺癌建議劑量

第一線治療具有EGFR突變之非小細胞肺癌 - CYRAMZA併用Erlotinib

- CYRAMZA的建議劑量為10 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次，每次輸注約60分鐘。持續使用CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。
- Erlotinib的劑量資訊請參見其仿單。

接受含platinum化療後之非小細胞肺癌治療 - CYRAMZA併用Docetaxel

- CYRAMZA的建議劑量為10 mg/kg，於21天治療週期的第1天輸注docetaxel前，靜脈輸注時間約60分鐘。持續使用CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。
- Docetaxel的劑量資訊請參見其仿單。

3.1.4 大腸直腸癌建議劑量

- CYRAMZA的建議劑量為8 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次，每次輸注約60分鐘，在投予FOLFIRI之前給藥。持續使用CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。
- Fluorouracil, leucovorin及irinotecan的劑量資訊請參見其仿單。

3.1.5肝細胞癌建議劑量

- CYRAMZA的建議劑量為8 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次，每次輸注約60分鐘。持續使用CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。

3.1.6 不良反應的劑量調整

請依表1針對不良反應來降低劑量、暫停劑量或停用CYRAMZA

表1、CYRAMZA的劑量調整

不良反應	嚴重度 ^a	劑量調整
出血 [請見警語及注意事項 (5.1.1)]	第3級或第4級	永久停用CYRAMZA
胃腸穿孔 [請見警語及注意事項 (5.1.2)]	所有等級	永久停用CYRAMZA
傷口癒合併發症 [請見警語及注意事項 (5.1.3)]	所有等級	• 請於排定的手術前28天暫停使用CYRAMZA。手術2週後且傷口適當癒合時再繼續使用CYRAMZA • 傷口癒合併發症緩解後再次使用CYRAMZA的安全性尚未確立
動脈血栓栓塞事件 [請見警語及注意事項 (5.1.4)]	所有等級	永久停用CYRAMZA
高血壓 [請見警語及注意事項 (5.1.5)]	嚴重高血壓	暫停使用CYRAMZA，直到高血壓被藥物控制
	無法以降血壓療法控制的嚴重高血壓	永久停用CYRAMZA
輸注相關反應(IRR) [請見用法及用量 (3.1.1) · 警語及注意事項 (5.1.6)]	第1級或第2級	將CYRAMZA的輸注速度減慢50%
	第3級或第4級	永久停用CYRAMZA
可逆性後腦病變症候群(PRES) [請見警語及注意事項(5.1.8)]	所有等級	永久停用CYRAMZA
蛋白尿	第一次發生尿蛋白增加 ≥ 2g/24小時	• 暫停使用CYRAMZA直到尿蛋白恢復至<

[請見警語及注意事項 (5.1.9)]		2g/24小時 • 以調降後的劑量再次使用CYRAMZA： • 將劑量8mg降至6mg • 將劑量10mg降至8mg
	依原劑量調降後，若尿蛋白再次出現 > 2g/24小時	• 暫停使用CYRAMZA直到尿蛋白恢復至 < 2g/24小時 • 以調降後的劑量再次使用CYRAMZA： • 將劑量6mg降至5mg • 將劑量8mg降至6mg
	尿蛋白 > 3g/24小時或出現腎病症候群時	永久停用CYRAMZA

^a 依NCI CTCAE 4.0將不良反應分級

3.2 調製方式

配製

- 請目視檢查藥瓶內是否有異物或變色現象。若發現異物或變色現象，請棄用該藥瓶。
- 根據劑量計算所需的CYRAMZA劑量與溶液體積。
- 抽取所需的CYRAMZA溶液，進一步以0.9%生理食鹽水注射液在靜脈輸注容器內稀釋至總體積250 mL。不可使用含葡萄糖的溶液。
- **請勿搖晃**。輕輕倒置容器，確保充分混合。
- 請勿使用其他溶液稀釋，或與其他電解質或藥物同時輸注。
- **請勿冷凍**。請勿將稀釋後的輸注溶液儲存於2°C至8°C (36°F至46°F)下超過24小時，或儲存在室溫下(低於25°C [77°F])超過4小時。
- 未用完的CYRAMZA應丟棄。

給予

- 給予藥物前，請目視檢查稀釋後的溶液是否有異物或變色現象。若有異物或變色現象，請棄用該溶液。
- 請勿以靜脈推注(intravenous push)或快速靜脈注射(intravenous bolus)方式給予CYRAMZA。
- 藉由輸注幫浦與獨立的輸注管路，以約60分鐘靜脈輸注給予稀釋後的CYRAMZA溶液。建議使用能避免吸附蛋白質(protein-sparing)的0.22微米過濾器。
- 輸注結束時，使用無菌生理食鹽水注射液(0.9%)沖洗管路。

4 禁忌

無

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 出血

CYRAMZA會增加出血及胃腸出血的風險，包括≥第3級的出血事件。六個臨床試驗，共收納2137位不同癌症且接受CYRAMZA治療的病人，其中所有等級出血的發生率為13-55%，第3-5級出血的發生率為2-5%*[請見副作用/不良反應(8.2)]*。

罹患胃癌且正在接受非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)治療的病人並未納入REGARD試驗與RAINBOW試驗；因此，罹患胃部腫瘤且使用NSAIDs治療的病人接受CYRAMZA治療發生胃部出血的風險不得而知。

接受治療用抗凝血劑或有癌症侵犯主要呼吸道證據的非小細胞肺癌病人並未納入REVEL試驗。此外，最近有嚴重咳血病史、長期使用NSAIDs或其他抗血小板療法(不包含一天一次aspirin)、放射影像學證實主要血管浸潤或腫瘤產生空洞化的非小細胞肺癌病人並未納入REVEL和RELAY試驗，因此這群病人肺出血的風險不得而知。

發生嚴重出血(第3級或第4級)的病人應永久停用CYRAMZA*[請見用法及用量(3.1.6)]*。

5.1.2 胃腸穿孔

CYRAMZA可能增加胃腸穿孔的風險，此事件可能致命。六個臨床試驗，共收納2137位不同癌症且接受CYRAMZA治療的病人，其中所有等級及第3-5級胃腸穿孔的發生率 <1-2%*[請見副作用/不良反應(8.2)]*。

發生胃腸穿孔的病人應永久停用CYRAMZA*[請見用法及用量(3.1.6)]*。

5.1.3 傷口癒合不全

病人接受抑制VEGF或 VEGFR 路徑的藥物可能會發生傷口癒合不全。

CYRAMZA是一種VEGFR 2抑制藥物，可能對傷口癒合產生不良影響。

CYRAMZA未曾針對有嚴重傷口或傷口尚未癒合的病人進行研究。

請於排定的手術28天前停用CYRAMZA。接受重大手術2週後且傷口適當癒合時再繼續使用CYRAMZA。傷口癒合併發症緩解後再次使用CYRAMZA的安全性尚未確立*[請見用法及用量(3.1.6)]*。

5.1.4 動脈血栓栓塞事件(Arterial Thromboembolic Events, ATE)

臨床試驗中曾出現嚴重，有時甚至致命的動脈血栓栓塞事件，包括心肌梗塞、心搏停止、腦血管意外與腦部缺血事件等。六個臨床試驗，共收納2137位不同癌症且接受CYRAMZA治療的病人，其中所有等級動脈血栓栓塞事件的發生率為1-3%，第3-5級動脈血栓栓塞事件的發生率為<1-2%*[請見副作用/不良反應(8.2)]*。

出現嚴重動脈血栓栓塞事件的病人應永久停用CYRAMZA*[請見用法及用量(3.1.6)]*。

5.1.5 高血壓

使用CYRAMZA的病人會增加嚴重高血壓發生率。五個臨床試驗，不包含RELAY試驗，共收納1916位不同癌症且接受CYRAMZA治療的病人，其中所有等級高血壓的發生率為11-26%，第3-5級高血壓的發生率為6-15%*[請見副作用/不良反應(8.2)]*。RELAY試驗中，221位非小細胞肺癌病人接受

CYRAMZA併用erlotinib，新發生高血壓或高血壓惡化的發生率較高(45%)，第3-5級高血壓的發生率也較高(24%)。RELAY試驗新發生高血壓或高血壓惡化的病人(CYRAMZA併用erlotinib N=100;安慰劑併用erlotinib N=27)中，13%接受CYRAMZA併用erlotinib的病人需要使用3種以上的抗高血壓藥物，而安慰劑併用erlotinib的病人為4%。

開始接受CYRAMZA治療前，請先控制已存在的高血壓。治療期間請依指示每兩週或更頻繁的監測血壓。出現嚴重高血壓時，請暫時停用CYRAMZA，直到病情獲得控制為止。若出現臨床上重大的高血壓無法以降血壓療法進行控制，或病人有高血壓危象(hypertensive crisis)或高血壓性腦病變(hypertensive encephalopathy)，應永久停用CYRAMZA[請見用法及用量(3.1.6)]。

5.1.6 輸注相關反應(Infusion Related Reactions, IRR)

CYRAMZA臨床試驗中有出現過輸注相關反應，包含嚴重及威脅生命的輸注相關反應。試驗中大多數的輸注相關反應都是在第1次或第2次輸注CYRAMZA期間或之後發生。輸注相關反應的症狀包括僵直/顫抖、背部疼痛/痙攣、胸痛及/或胸悶、冷顫、潮紅、呼吸困難、喘鳴、缺氧及感覺異常。嚴重的案例會出現支氣管痙攣、心室上心搏過速(supraventricular tachycardia)與低血壓等症狀。

六個臨床試驗，共收納2137位不同癌症且接受CYRAMZA治療的病人，這些病人均依建議或需要給予預防用藥，其中所有等級輸注相關反應的發生率<1-9%，第3-5級輸注相關反應的發生率<1%[請見副作用/不良反應(8.2)]。在給予CYRAMZA前先給予預防用藥[請見用法及用量(3.1.1)]。輸注期間，請在具醫療急救設備的環境，監測病人是否出現輸注相關反應的徵候和症狀。出現第1-2級輸注相關反應時，將CYRAMZA的輸注速度減慢50%。出現第3-4級輸注相關反應的病人應永久停用CYRAMZA[請見用法及用量(3.1.6)]。

5.1.7 原有的肝功能不全惡化

Child-Pugh B或C級肝硬化的病人接受CYRAMZA單一藥物治療，曾有新出現或既有的腦病變、腹水或肝腎症候群惡化等臨床惡化事件的通報。針對Child-Pugh B或C級肝硬化的病人，只有當潛在治療效益高於臨床惡化風險時，才予以使用CYRAMZA。

依據REACH-2試驗的安全性資料，於Child-Pugh A級肝硬化病人中發現肝性腦病變及肝腎症候群的總體機率，於接受CYRAMZA(6%)的病人高於安慰劑組(0%)[請見副作用/不良反應(8.2)]。

5.1.8 可逆性後腦病變症候群(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

六個CYRAMZA臨床試驗，共收納2137位病人，其中曾有<0.1%通報發生過可逆性後腦病變症候群(也稱為可逆性後腦部白質病變症候群(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS))。可逆性後腦病變症候群的症狀包括癲癇、頭痛、噁心/嘔吐、視力喪失或意識障礙、有或無伴隨相關的高血壓。

請使用核磁共振確診是否發生可逆性後腦病變症候群，發生可逆性後腦病變症候群的病人應永久停用CYRAMZA。症狀可能在幾天內消失或改善，但有些發生可逆性後腦病變症候群的病人可能持續有神經系統方面的後遺症甚至死亡[請見用法及用量(3.1.6)]。

5.1.9 蛋白尿包含腎病症候群

六個臨床試驗，共收納2137位不同癌症且接受CYRAMZA治療的病人，其中所有等級蛋白尿的發生率為3-34%，≥第3級蛋白尿(包含四位有腎病症候群的病人)的發生率< 1-3%[請見副作用/不良反應(8.2)]。

藉由尿液試紙及/或尿蛋白肌酸酐的比例來監測蛋白尿。如果尿液試紙的結果≥ 2+，應收集尿液24小時以測量尿蛋白。當尿蛋白≥ 2 g/24 小時，請暫停使用CYRAMZA。

一旦尿蛋白恢復至< 2 g/24 小時，以調降後的劑量重新開始治療。當尿蛋白> 3 g/24 小時或出現腎病症候群時，應永久停用CYRAMZA[請見用法及用量(3.1.6)]。

5.1.10 甲狀腺功能惡化

六個臨床試驗，共收納2137位不同癌症且接受CYRAMZA治療的病人，其中第1-2級甲狀腺機能低下的發生率< 1-3%，沒有第3-5級甲狀腺機能低下的報告[請見副作用/不良反應(8.2)]。

使用CYRAMZA的治療期間應監測甲狀腺功能。

5.1.11 胚胎毒性

依據藥物的作用機轉，對懷孕婦女投予CYRAMZA可能會造成胎兒傷害。動物試驗發現血管新生、血管內皮生長因子(VEGF)及第二型血管內皮生長因子受體(VEGFR2)與女性生育力、胚胎發展及產後發展相關。告知懷孕婦女藥物可能對胎兒造成之潛在危害。告知具有生育能力的女性在接受CYRAMZA治療期間至最後一劑治療後3個月內應採用適當的避孕措施以避免懷孕[請見特殊族群注意事項(6.1、6.3)]。

5.1.12 東亞族群病人

在一個胃癌臨床試驗中，發現東亞族群病人接受CYRAMZA 與paclitaxel 治療發生出血、蛋白尿或骨髓功能抑制(特別是血小板降低與嗜中性白血球減少)的發生率較高[請見副作用/不良反應(8.2)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

依據藥物的作用機轉[請見藥理特性(10.1)]，給予懷孕婦女CYRAMZA可能會傷害其胎兒。目前沒有CYRAMZA用於懷孕婦女的資料。動物試驗發現血管新生、血管內皮生長因子(VEGF)及血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2)與女性生育力、胚胎發展及產後發展相關。目前尚未執行動物試驗來評估ramucirumab對於生育力以及胎兒發展的影響。告知懷孕婦女藥物可能對胎兒造成之潛在危害。

資料

動物資料

目前尚未執行特定的動物試驗來評估ramucirumab對於生育力以及胎兒發展的影響。在小鼠中，喪失VEGFR2基因會導致胚胎死亡及這些胎兒的卵黃囊缺乏有組織的血管與血島。其他試驗中，VEGFR2訊息傳遞過程與啮齒動物和人類以外的靈長類動物子宮內膜及胎盤血管功能的形成與維持、胚胎成功著床、母體與胎兒-胎盤血管分化以及懷孕早期的發展有關。中斷VEGF訊息傳遞也與發育異常有關，包括頭顱區、前肢、前腦、心臟與血管的發育不良。

6.2 哺乳

風險摘要

目前沒有CYRAMZA是否會分泌到人類乳汁中、或其對於授乳嬰兒的影響或是否會影響乳汁分泌的資訊。人類的IgG會分泌到乳汁中，但是公開的資料顯示乳汁內的抗體並不會大量進入新生兒或嬰兒體內。因為考量ramucirumab對授乳中的嬰兒可能有嚴重不良反應的潛在風險，建議婦女在使用CYRAMZA治療期間及接受最後一劑治療2個月內不要授乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

懷孕檢測

開始CYRAMZA治療前應確認有生育能力的女性之懷孕狀態[請見特殊族群注意事項(6.1)]。

避孕

根據藥物的作用機轉，給予懷孕婦女CYRAMZA可能會傷害其胎兒[請見特殊族群注意事項(6.1)]。

女性

告知具有生育能力的女性，在接受CYRAMZA治療期間及接受最後一劑治療後3個月內避免懷孕。

不孕

女性

告知具有生育能力的女性，動物資料顯示CYRAMZA可能讓生育力受損[請見藥理特性(10.3.1)]。

6.4 小兒

CYRAMZA對於孩童病人的安全性與有效性尚未確立。

CYRAMZA做為單一藥物治療的安全性和有效性在一個單臂、多中心、開放標記試驗[NCT02564198]中評估但尚未確定，該試驗包含23位1至16歲患有復發或難治型實體瘤孩童病人。孩童病人接受CYRAMZA治療後對開放脛骨生長板的影響尚未被充分研究；然而，該試驗中有一位病人發生遠端股骨生長板進行性變寬。在孩童病人沒有觀察到其他新的安全性訊號。這些孩童病人的藥物動力學(PK)在之前依體重給予相同劑量的成人所觀察的數值範圍內。

幼年動物毒性資料

動物試驗發現CYRAMZA會影響胎生長板。獼猴(cynomolgus monkey)的解剖病理學發現所有劑量(5-50 mg/kg)都會對胎生長板產生不良影響(使其變厚且出現骨軟骨病)。獼猴試驗使用ramucirumab的最低週劑量，其暴露量為ramucirumab單一藥物治療時人類建議劑量的0.2倍。

6.5 老年人

REGARD 及RAINBOW試驗中接受CYRAMZA治療的563位病人，有205位(36%)年滿或超過65歲，41位(7%)年滿或超過75歲。這些受試者和年輕的受試者中並未觀察到安全性或有效性的整體差異。

RELAY試驗中接受CYRAMZA併用erlotinib治療的221位病人中，有119位(54%)年滿或超過65歲，29位(13%)年滿或超過75歲。整體而言，並未觀察到這些受試者和年輕的受試者於安全性或有效性具臨床有意義的差異。接受CYRAMZA併用erlotinib治療的病人發生大於10%的不良反應且年滿或超過65歲比小於65歲病人大於10%的不良反應有：腹瀉(75% v.s. 65%)，高血壓(50% v.s. 40%)，ALT增加(49% v.s. 35%)，AST增加(49% v.s. 33%)，胃炎(46% v.s. 36%)，食慾下降(32% v.s. 19%)，味覺障礙(23% v.s. 12%)及體重變輕(19% v.s. 6%)。

REVEL試驗的1253位病人，有455位(36%)年滿或超過65歲，84位(7%)年滿或超過75歲。REVEL試驗接受CYRAMZA併用docetaxel治療的627位病人中，有237位(38%)年滿或超過65歲，45位(7%)年滿或超過75歲。REVEL試驗的亞族群探索分析結果為，未滿65歲病人整體存活期的危險比(Hazard Ratio)為0.74 (95%信賴區間：0.62, 0.87)，年滿或超過65歲病人整體存活期的危險比(Hazard Ratio)為1.10 (95%信賴區間：0.89, 1.36)。

RAISE試驗中接受CYRAMZA併用FOLFIRI治療的529位病人，有209位(40%)年滿或超過65歲，51位(10%)年滿或超過75歲。整體而言，這些受試者與較年輕的受試者中並未觀察到安全性或有效性的整體差異。

REACH-2試驗接受CYRAMZA治療的197位病人，有95位(48%)年滿或超過65歲，37位(19%)年滿或超過75歲。整體而言，這些受試者與較年輕的受試者中並未觀察到有效性的差異。

6.6 肝功能不全

輕度肝功能不全(總膽紅素在正常值上限[ULN]內且AST大於ULN 或總膽紅素大於1.0-1.5倍ULN，AST為任意數值)或中度肝功能不全(總膽紅素大於1.5-3.0倍ULN，AST為任意數值)的病人，不需調整劑量。曾經有使用CYRAMZA單一藥物治療且併有Child-Pugh B或C級肝硬化的病人，發生臨床惡化的報告[請見警語及注意事項(5.1.7)和藥物動力學特性(11)]。

7 交互作用

目前尚無資訊。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列嚴重不良反應於仿單其他部分詳細說明：

- 出血[請見警語及注意事項(5.1.1)]。
- 胃腸穿孔[請見警語及注意事項(5.1.2)]。
- 傷口癒合不全[請見警語及注意事項(5.1.3)]。
- 動脈血栓栓塞事件[請見警語及注意事項(5.1.4)]。
- 高血壓[請見警語及注意事項(5.1.5)]。
- 輸注相關反應[請見警語及注意事項(5.1.6)]。

- 原有的肝臟受損惡化[請見警語及注意事項(5.1.7)]。
- 可逆性後腦病變症候群[請見警語及注意事項(5.1.8)]。
- 蛋白尿包含腎病症候群[請見警語及注意事項(5.1.9)]。
- 甲狀腺功能惡化[請見警語及注意事項(5.1.10)]。

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件變異很大，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率無法直接與另一種藥物的臨床試驗中的不良反應發生率相比較，亦可能無法反映出實際用藥時的情況。

警語及注意事項段落描述的資料來自於REGARD、RAINBOW、RAISE、REVEL、REACH-2及RELAY六個臨床試驗中曾接受過CYRAMZA的2137位病人。

胃癌

CYRAMZA的安全性在REGARD及RAINBOW試驗中被評估[請見臨床試驗資料(12.1)]。兩個試驗的病人為局部晚期或轉移性胃腺癌(含胃食道接合處腺癌)且曾接受過fluoropyrimidine或platinum化學治療。病人的ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 日常體能狀態為0或1。兩個試驗皆排除高血壓控制不佳、28天內動過大型手術或長期接受抗血小板療法(不包含一天一次aspirin)的病人。REGARD試驗排除膽紅素 ≥ 1.5 mg/dL的病人，而RAINBOW試驗排除膽紅素 > 1.5 倍正常值上限(ULN)的病人。

CYRAMZA單一藥物治療 (REGARD)

病人每兩週一次靜脈輸注給予CYRAMZA 8mg/kg或安慰劑，隨機分配接受CYRAMZA的病人之投予劑量數的中位數為4，暴露期間中位數為8週，有32位病人(236位的14%)接受CYRAMZA治療至少達6個月。

使用CYRAMZA常見的嚴重不良反應為貧血(3.8%)與腸阻塞(2.1%)。需接受紅血球輸血的病人在CYRAMZA治療組為11%，安慰劑治療組為8.7%。

接受CYRAMZA治療的病人中觀察到發生率 $\geq 10\%$ 且高於安慰劑 $\geq 2\%$ 最常見的不良反應(所有等級)為高血壓與腹瀉。表2列出REGARD試驗中不良反應的發生率與嚴重性(CTCAE第4.0版)。

表2：REGARD試驗病人發生率 $\geq 5\%$ 且兩組之間差異 $\geq 2\%$ 的不良反應

不良反應	CYRAMZA (N=236)		安慰劑 (N=115)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
血管異常				
高血壓 ^a	16	8	8	3
胃腸道異常				
腹瀉	14	1	9	2
神經系統異常				
頭痛	9	0	3	0

新陳代謝與營養異常				
低血鈉症	6	3	2	1

^a 高血壓為綜合名詞

REGARD試驗中，接受CYRAMZA治療病人通報 $\geq 1\%$ 且 $< 5\%$ 的臨床相關不良反應包括：

- 嗜中性白血球減少症(4.7%)
- 流鼻血(4.7%)
- 紅疹(4.2%)
- 腸阻塞(2.1%)
- 動脈血栓栓塞事件(1.7%)

使用CYRAMZA單一藥物治療的臨床試驗中，接受CYRAMZA治療病人通報的臨床相關不良反應(含 ≥ 3 級)包括蛋白尿、胃腸穿孔及輸注相關反應。REGARD試驗中，根據實驗室評估，接受CYRAMZA治療與安慰劑治療的病人發生蛋白尿的發生率分別為8%與3%。有2位病人因為蛋白尿而停用CYRAMZA。REGARD試驗中胃腸穿孔的發生率為0.8%，輸注相關反應的發生率為0.4%。

CYRAMZA與Paclitaxel併用 (RAINBOW)

病人在28天週期的第1、8及15天，靜脈輸注投予paclitaxel 80mg/m²，並每兩週一次靜脈輸注給予CYRAMZA 8mg/kg或安慰劑。隨機分配接受CYRAMZA病人之投予劑量數的中位數為9，暴露期間中位數為18週，有93位病人(327位的28%)接受CYRAMZA治療至少達6個月。

CYRAMZA併用paclitaxel最常見的嚴重不良反應為嗜中性白血球減少症(3.7%)與伴隨發燒的嗜中性白血球減少症(2.4%)；接受CYRAMZA併用paclitaxel治療的病人中有19%使用白血球生長激素(granulocyte colony-stimulating factors)。

RAINBOW試驗中導致 $\geq 2\%$ 的受試者停用CYRAMZA與paclitaxel併用治療的其中任一藥物的不良反應為嗜中性白血球減少症(4%)與血小板減少症(3%)。

接受CYRAMZA併用paclitaxel治療的病人中觀察到發生率 $\geq 30\%$ 且高於安慰劑併用paclitaxel治療 $\geq 2\%$ 的最常見不良反應(所有等級)為疲勞/無力、嗜中性白血球減少症、腹瀉與流鼻血。表3列出RAINBOW試驗中不良反應的發生率與嚴重性(CTCAE第4.0版)。

表3：RAINBOW試驗中病人發生率 $\geq 5\%$ 且兩組之間差異 $\geq 2\%$ 的不良反應

不良反應	CYRAMZA + Paclitaxel (N = 327)		安慰劑 + Paclitaxel (N = 329)	
	所有等級 (%)	≥ 3 級 (%)	所有等級 (%)	≥ 3 級 (%)
全身疾患				
疲勞/無力	57	12	44	6
周邊水腫	25	2	14	1

血液學異常				
嗜中性白血球減少症 ^a	54	41	31	19
血小板減少症	13	2	6	2
胃腸道異常				
腹瀉	32	4	23	2
口腔炎	20	1	7	1
胃腸出血事件 a,b	10	4	6	2
呼吸、胸腔與縱膈異常				
流鼻血	31	0	7	0
血管異常				
高血壓 ^a	25	15	6	3
腎臟與泌尿系統異常				
蛋白尿 ^a	17	1	6	0
新陳代謝與營養異常				
低白蛋白血症 ^a	11	1	5	1

^a 嗜中性白血球減少症、胃腸出血事件、高血壓、蛋白尿及低白蛋白血症為綜合名詞

^b CYRAMZA治療組中有1個致命事件

接受CYRAMZA併用paclitaxel治療病人通報≥1%且<5%的臨床相關藥物不良反應包括：

- 敗血症(3.1%)，含5個致命事件
- 胃腸穿孔(1.2%)，含1個致命事件

在此試驗中，發現東亞族群病人接受CYRAMZA與paclitaxel治療發生出血、蛋白尿或骨髓功能抑制(特別是血小板降低與嗜中性白血球減少)的發生率較高。表4列出該試驗中東亞族群病人不良反應發生率。

表4：RAINBOW試驗中接受CYRAMZA併用Paclitaxel治療東亞族群病人不良反應發生率

不良反應	東亞族群		非東亞族群	
	CYRAMZA+ Paclitaxel (N=108) n (%)	安慰劑+Paclitaxel (N=112) n (%)	CYRAMZA+ Paclitaxel (N=219) n (%)	安慰劑+Paclitaxel (N=217) n (%)

	所有等級	≥第3級	所有等級	≥第3級	所有等級	≥第3級	所有等級	≥第3級
出血	59 (55)	5 (5)	28 (25)	4 (4)	78 (36)	9 (4)	31 (14)	4 (2)
蛋白尿	29 (27)	4 (4)	8 (7)	0	26 (12)	0	12 (6)	0
嗜中性白血球減少	84 (78)	65 (60)	52 (46)	31 (28)	94 (43)	68 (31)	50 (23)	31 (14)
白血球減少	63 (58)	37 (34)	47 (42)	14 (13)	48 (22)	20 (9)	22 (10)	8 (4)
貧血	43 (40)	13 (12)	45 (40)	18 (16)	71 (32)	17 (8)	74 (34)	16 (7)
血小板減少	20 (19)	4 (4)	6 (5)	3 (3)	23 (11)	1 (<1)	14 (6)	3 (1)

非小細胞肺癌

CYRAMZA與Erlotinib併用 (RELAY)

CYRAMZA的安全性在RELAY試驗中被評估[請見臨床試驗資料(12.2)]。病人為EGFR exon 19 缺失或exon 21 (L858R)取代突變陽性之轉移性非小細胞肺癌且之前未接受過治療。病人ECOG 日常體能狀態為0或1。RELAY試驗排除膽紅素大於正常值上限(ULN)、中樞神經系統轉移、臨床活動性間質性肺疾病(ILD)、高血壓控制不佳、28天內動過大型手術、有主要血管受癌症侵犯或浸潤或腫瘤內空洞化的放射影像證據、或2個月內曾發生嚴重咳血的病人。該試驗亦排除長期使用非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)或抗血小板治療(不包含一天一次aspirin)的病人。

病人每2週靜脈輸注給予CYRAMZA 10 mg/kg或安慰劑，且併用erlotinib 150 mg，每天口服一次。接受CYRAMZA病人之投予劑量數的中位數為21；暴露期間中位數為11個月，且有90位病人(221位的41%)接受CYRAMZA治療至少達12個月。

CYRAMZA併用erlotinib病人最常見的嚴重不良反應為肺炎(3.2%)、蜂窩性組織炎(1.8%)及氣胸(1.8%)。接受CYRAMZA治療的病人有3.2%接受紅血球輸液，而安慰劑組則無。

CYRAMZA併用erlotinib治療的病人中有13%因為發生不良反應而中止所有試驗藥物治療，丙胺酸轉胺酶增加(1.4%)及甲溝炎(1.4%)為最常見的原因。最常導致CYRAMZA治療中斷的不良反應為蛋白尿(8.6%)及高膽紅素血症(6%)。

接受CYRAMZA併用erlotinib治療的病人中觀察到發生率≥30%且高於安慰劑併用erlotinib治療≥2%之最常見的不良反應(所有等級)為感染、高血壓、口腔炎、蛋白尿、禿髮及流鼻血。發生率≥30%且高於安慰劑組≥2%之最常見的實驗室檢驗值異常為丙胺酸轉胺酶增加、天門冬胺酸轉胺酶增加、貧血、血小板減少症及嗜中性白血球減少症。表5列出RELAY試驗中不良反應的頻率與嚴重度(CTCAE第4.0版)，表6列出RELAY試驗中實驗室檢驗值異常的發生率與嚴重度。

表5：RELAY試驗中病人發生率≥5%且兩組之間差異≥2%的不良反應

不良反應	CYRAMZA + Erlotinib	安慰劑 + Erlotinib
------	---------------------	-----------------

	(N=221)		(N=225)	
	所有等級 (%)	≥第3級 (%)	所有等級 (%)	≥第3級 (%)
感染				
感染 ^{a,b}	81	17	76	7
血管異常				
高血壓	45	24	12	5
胃腸道異常				
腹瀉	70	7	71	1
口腔炎	42	2	36	1
胃腸道出血事件 ^c	10	1	3	<1
牙齦出血	9	0	1	0
腎臟與泌尿系統異常				
蛋白尿 ^c	34	3	8	0
皮膚與皮下組織異常				
禿髮	34	N/A ^d	20	N/A ^d
呼吸、胸腔與縱膈異常				
流鼻血	34	0	12	0
肺出血事件 ^{c,e}	7	<1	2	<1
全身疾患				
周邊水腫	23	<1	4	0
神經系統異常				
頭痛	15	<1	7	0

縮寫：N/A = 不適用。

^a 包含系統器官分類感染與寄生蟲感染中的所有常用詞。最常見(≥1%)的≥第3級感染(CYRAMZA併用erlotinib及安慰劑併用erlotinib組的頻率)為肺炎(3% v.s. 0%)、蜂窩性組織炎(1% v.s. 0%)、甲溝炎(4% v.s. 3%)、皮膚感染(1% v.s. 0%)及泌尿道感染(1% v.s. 0%)。

^b CYRAMZA組有3個致命事件。

^c 胃腸道出血事件、蛋白尿及肺出血事件為綜合名詞。

^d CTCAE不存在≥第3級。

^e CYRAMZA組有1個致命事件。

表6：RELAY試驗中接受CYRAMZA併用Erlotinib治療病人發生率≥20% (所有等級)且兩組間差異≥2%且較基礎期惡化之實驗室檢驗值異常

實驗室檢驗值異常	CYRAMZA + Erlotinib ^a		安慰劑 + Erlotinib ^a	
	所有等級 (%)	≥第3級 (%)	所有等級 (%)	≥第3級 (%)
生化檢查值異常				
丙胺酸轉胺酶增加	74	11	60	13
天門冬胺酸轉胺酶增加	71	6	47	4
鹼性磷酸酶增加	25	<1	16	1
低血鉀症	24	5	18	2
血液學異常				
貧血	42	5	25	2
血小板減少症	41	3	12	3
嗜中性白血球減少症	33	7	21	4

^a 計算發生率變化所用的分母是以具有基礎期檢驗值及至少一次試驗中實驗室檢查值的病人人數：CYRAMZA治療病人(範圍215-218位病人)和安慰劑治療病人(範圍224-225位病人)

CYRAMZA與Docetaxel併用 (REVEL)

CYRAMZA的安全性在REVEL試驗中被評估[請見臨床試驗資料(12.2)]。病人為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌，正接受或接受過含platinum化學治療後仍疾病惡化，ECOG 日常體能狀態為0或1。REVEL試驗排除膽紅素大於正常值上限(ULN)、高血壓控制不佳、28天內動過大型手術、有主呼吸道或血管遭癌症侵犯的放射影像證據、有腫瘤內空洞化的放射影像證據或前2個月內發生嚴重咳血，及接受治療用抗凝血劑或長期接受抗血小板治療(不包含一天一次aspirin)的病人。

每3週靜脈輸注給予病人CYRAMZA 10 mg/kg及docetaxel 75 mg/m²，或每3週靜脈輸注給予病人安慰劑及docetaxel 75 mg/m²。由於東亞試驗中心收納的病人嗜中性白血球減少症和伴隨發燒的嗜中性白血球減少症發生率增加，故變更REVEL試驗東亞試驗中心24位病人(11 位為CYRAMZA併用docetaxel，13位為安慰劑併用docetaxel)之docetaxel起始劑量為60 mg/m²，每3週一次。隨機分配接受CYRAMZA病人之投予

劑量數的中位數為4.5；暴露期間中位數為3.5個月，且有195位病人(627位的31%)接受CYRAMZA治療至少達6個月。

CYRAMZA併用docetaxel病人最常見的嚴重不良反應為伴隨發燒的嗜中性白血球減少症(14%)、肺炎(6%)和嗜中性白血球減少症(5%)。CYRAMZA併用docetaxel治療的病人中有42%使用白血球生長激素，而安慰劑併用docetaxel的病人則有37%。

最常導致CYRAMZA治療中斷的不良反應為輸注相關反應(0.5%)和流鼻血(0.3%)。非鱗狀細胞癌病人中，CYRAMZA併用docetaxel組肺出血整體發生率為7%，≥第3級肺出血發生率為1%，而安慰劑併用docetaxel組肺出血整體發生率為6%，≥第3級肺出血發生率為1%。鱗狀細胞癌病人中，CYRAMZA併用docetaxel組肺出血整體發生率為10%，≥第3級肺出血發生率為2%，而安慰劑併用docetaxel組肺出血整體發生率為12%，≥第3級肺出血整體發生率為2%。因為發生不良反應而中斷治療的病人比例於CYRAMZA併用docetaxel組(9%)高於安慰劑併用docetaxel組(5%)。

接受CYRAMZA併用docetaxel治療的病人中觀察到發生率≥30%且高於安慰劑併用docetaxel治療≥2%的最常見的不良反應(所有等級)為嗜中性白血球減少症、疲勞/無力和口腔炎/黏膜發炎。表7列出REVEL試驗中不良反應的發生率與嚴重性(CTCAE第4.0版)。

表7：REVEL試驗中病人發生率≥5%且兩組之間差異≥2%的不良反應

不良反應	CYRAMZA + Docetaxel (N=627)		安慰劑 + Docetaxel (N=618)	
	所有等級 (%)	第3 - 4級 (%)	所有等級 (%)	第3 - 4級 (%)
血液學異常				
嗜中性白血球減少症 ^a	55	49	46	40
伴隨發燒的嗜中性白血球減少症	16	16	10	10
血小板減少症 ^a	13	3	5	<1
全身疾患				
疲勞/無力	55	14	50	11
周邊水腫	16	0	9	<1
胃腸道異常				
口腔炎/黏膜發炎	37	7	19	2
呼吸、胸腔與縱膈異常				
流鼻血	19	<1	7	<1

眼部異常				
淚液分泌增加	13	<1	5	0
血管異常				
高血壓 ^a	11	6	5	2

^a 嗜中性白血球減少症、血小板減少症及高血壓為綜合名詞

REVEL試驗中，接受CYRAMZA併用docetaxel治療病人通報發生≥1%且<5%的臨床相關藥物不良反應包括：

- 低血鈉症(4.8%)
- 蛋白尿(3.3%)

大腸直腸癌

CYRAMZA的安全性在RAISE試驗中被評估[請見臨床試驗資料(12.3)]。病人為轉移性大腸直腸癌，正接受或接受過含bevacizumab、oxaliplatin及fluoropyrimidine治療後仍疾病惡化，ECOG 日常體能狀態為0或1。RAISE試驗排除高血壓控制不佳、28天內動過大型手術的病人及第一線治療接受含bevacizumab療程期間發生下列任一情形的病人：動脈血栓/血栓栓塞事件；第4級高血壓；第3級蛋白尿；第3 - 4級出血事件；腸穿孔。

病人每兩週靜脈輸注給予CYRAMZA 8 mg/kg及FOLFIRI，或是每兩週靜脈輸注給予安慰劑及FOLFIRI。隨機分配接受CYRAMZA病人之投予劑量數的中位數為8(範圍1 - 68)；暴露期間中位數為4.4個月，且有169位病人(529位的32%)接受CYRAMZA治療至少達六個月。

CYRAMZA併用FOLFIRI病人最常見的嚴重不良反應為腹瀉(3.6%)、腸道阻塞(3.0%)與伴隨發燒的嗜中性白血球減少症(2.8%)。

因為發生不良反應而中斷治療的病人比例於CYRAMZA併用FOLFIRI組(29%)高於接受安慰劑併用FOLFIRI組(13%)。與安慰劑併用FOLFIRI治療相比，最常導致中斷

CYRAMZA併用FOLFIRI治療中任何藥物的不良反應為嗜中性白血球減少症(5.3% v.s. 12.5%)及血小板減少症(0.8% v.s. 4.2%)。最常導致CYRAMZA治療中斷的不良反應為蛋白尿(1.5%)及胃腸穿孔(1.7%)。

接受CYRAMZA併用FOLFIRI治療的病人中，觀察到發生率≥30%且高於安慰劑併用FOLFIRI治療≥2%的最常見不良反應(所有等級)為腹瀉、嗜中性白血球減少症、食慾減低、流鼻血及口腔炎。CYRAMZA併用FOLFIRI治療的病人中，有20%接受顆粒性白血球群落刺激因子。表8列出RAISE試驗中不良反應的發生率與嚴重性(CTCAE第4.0版)。

表8：RAISE試驗中病人發生率≥5%且兩組之間差異≥2%的不良反應

不良反應	CYRAMZA + FOLFIRI (N=529)		安慰劑 + FOLFIRI (N=528)	
	所有等級 (%)	≥第3級 (%)	所有等級 (%)	≥第3級 (%)
胃腸道異常				
腹瀉	60	11	51	10

食慾減低	37	2	27	2
口腔炎	31	4	21	2
胃腸出血事件 a,b	12	2	7	1
血液學異常				
嗜中性白血球 減少症 ^a	59	38	46	23
血小板減少症 ^a	28	3	14	<1
呼吸、胸腔與縱隔異常				
流鼻血	33	0	15	0
血管異常				
高血壓 ^a	26	11	9	3
全身疾患				
周邊水腫	20	<1	9	0
腎臟與泌尿系統異常				
蛋白尿 ^{a,c}	17	3	5	<1
皮膚與皮下組織異常				
肢端紅腫症候 群	13	1	5	<1
新陳代謝與營養異常				
低白蛋白血症 ^a	6	1	2	0

^a 胃腸出血事件、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、高血壓、蛋白尿及低白蛋白血症為綜合名詞

^b CYRAMZA治療組中有3個致命事件

^c CYRAMZA治療組中有3位病人發生腎病症候群

RAISE試驗中，接受CYRAMZA併用FOLFIRI治療病人通報發生≥1%至<5%的臨床相關之不良反應包括：

- 胃腸道穿孔(1.7%)，含4個致命事件

評估在基礎期甲狀腺刺激素(TSH)濃度正常的224位病人(115位接受CYRAMZA併用FOLFIRI，109位接受安慰劑併用FOLFIRI)的TSH濃度。病人定期接受TSH實驗室評估，直到接受最後一劑試驗藥物後30天為止。接受CYRAMZA併用FOLFIRI治療的病人

有53位(46%)觀察到TSH濃度增加，接受安慰劑併用FOLFIRI治療的病人則有4位(4%)。

肝細胞癌

CYRAMZA的安全性在REACH-2試驗中被評估[請見臨床試驗資料(12.4)]。病人為巴塞隆納臨床肝癌分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)B期的肝細胞癌且不能再以局部區域性療法改善、或BCLC為C期的肝細胞癌，Child-Pugh A級且基礎期AFP $\geq$ 400 ng/mL。病人的 ECOG 日常體能狀態為0或1。

REACH-2試驗排除有臨床意義腹水、目前患有肝性腦病變或有其病史、高血壓控制不佳、28天內動過重大手術、膽紅素高於1.5倍正常值上限(ULN)、治療前3個月發生嚴重靜脈曲張破裂出血或出血風險高之靜脈曲張、及正接受抗凝血治療或長期接受抗血小板療法(不包含一天一次aspirin)的病人。

病人每兩週靜脈輸注一次CYRAMZA 8 mg/kg或安慰劑。病人接受CYRAMZA投予劑量數的中位數為6(範圍:1至51)，曝露時間中位數為12週(範圍:2至107週)，且有48位病人(197位的24%)接受CYRAMZA治療至少達六個月。

接受CYRAMZA治療最常見的嚴重不良反應為腹水(3%)及肺炎(3%)。

有18%接受CYRAMZA治療的病人因不良反應而停止治療，發生率最高者為蛋白尿(2%)。

接受CYRAMZA治療的病人中，觀察到發生率 $\geq$ 15%且高於安慰劑2%以上最常見的不良反應為疲勞、周邊水腫、高血壓、腹痛、食慾減低、蛋白尿、嘔吐及腹水。接受CYRAMZA治療的病人中，觀察到發生率 $\geq$ 30%且高於安慰劑2%以上最常見的實驗室檢驗值異常為血小板減少症、低白蛋白血症及低血鈉症。表9列出REACH-2試驗中不良反應的發生率與嚴重性(CTCAE第4.0 版)。表10列出REACH-2試驗中實驗室檢驗值異常的發生率與嚴重性(CTCAE第4.0 版)。

表9：REACH-2試驗中病人發生率 $\geq$ 10%且兩組之間差異 $\geq$ 2%的不良反應

不良反應	CYRAMZA (N = 197)		安慰劑 (N = 95)	
	所有等級 (%)	$\geq$ 第3級 (%)	所有等級 (%)	$\geq$ 第3級 (%)
全身疾患				
疲勞 ^a	36	5	20	3
周邊水腫	25	2	14	0
食慾減低	23	2	20	1
失眠	11	0	6	1
發燒	10	0	3	0
血管異常				
高血壓 ^a	25	13	13	5
胃腸道異常				

腹痛 ^a	25	2	16	2
噁心	19	0	12	0
腹水 ^b	18	4	7	1
嘔吐	10	0	7	0
腎臟與泌尿系統異常				
蛋白尿 ^{a,c}	20	2	4	0
神經系統異常				
頭痛	14	0	5	1
呼吸、胸腔與縱膈異常				
流鼻血	14	<1	3	0
肌肉骨骼異常				
背痛	10	<1	7	1

^a 疲勞、高血壓、腹痛及蛋白尿為綜合名詞

^b CYRAMZA治療組中有1個致命事件

^c 包括CYRAMZA治療組中有1位病人發生腎病症候群

REACH-2試驗中，接受CYRAMZA治療病人通報發生≥1%且<10%的臨床相關之不良反應包括：

- 輸注相關反應(9%)
- 肝性腦病變(5%)，含1個致命事件
- 肝腎症候群(2%)，含1個致命事件

表10：REACH-2試驗中接受CYRAMZA治療病人發生率≥15%且兩組之間差異≥2%且較基礎期惡化之實驗室檢驗值異常

實驗室檢驗值 異常 ^a	CYRAMZA ^b		安慰劑 ^b	
	所有等級 (%)	≥第3級 (%)	所有等級 (%)	≥第3級 (%)
血液學異常				
血小板減少症	46	8	15	1
嗜中性白血球 減少症	24	8	12	3
生化檢查值異常				
低白蛋白血症	33	<1	16	0
低血鈉症	32	16	25	5

低血鈣症	16	2	5	0
------	----	---	---	---

^a 未納入≥第3級的發生率低於安慰劑治療病人之實驗室檢驗值異常

^b 計算發生率變化的分母是以有基礎期檢驗值及至少一次試驗中實驗室檢查值的病人：接受CYRAMZA治療病人(範圍179-193位病人)，接受安慰劑治療病人(範圍84-92位病人)

免疫原性

和所有的治療用蛋白質一樣，CYRAMZA可能會具有免疫原性。能否偵測到抗體的形成取決於分析方法的敏感度與專一性。此外，分析中觀察到抗體(含中和抗體)陽性發生率可能受到許多因素影響，包括分析方法、檢體處理方式、檢體採集的時間、併用藥物與潛在疾病。因此，直接比較使用CYRAMZA產生抗體的發生率及其他藥物產生抗體的發生率可能有誤導的效果。

臨床試驗中，利用酵素結合免疫吸附分析(ELISA)測量治療引起抗ramucirumab抗體時，86/2890(3%)接受CYRAMZA治療的病人血清檢體為陽性。86位發生治療引起抗ramucirumab抗體為陽性的病人中，有14位偵測到中和抗體。

8.3 上市後經驗

下列為CYRAMZA上市後使用藥物所發現的不良反應。因為這些不良反應乃自發性的回報自用藥人數未明的族群，無法確實估計這些不良反應的發生頻率，或建立與用藥的因果關係。

- 血液和淋巴系統異常：血栓性微血管病(Thrombotic microangiopathy)
- 良性、惡性及未明示性質之腫瘤：血管瘤(Hemangioma)
- 呼吸、胸腔與縱膈異常：發聲困難(Dysphonia)
- 血管：動脈剝離、動脈瘤(含破裂)。曾有病人(無論是否具高血壓病史)使用全身性投予之血管內皮生長因子(VEGF)路徑抑制劑類藥品後發生動脈瘤(含破裂)和/或動脈剝離的案例報告。於開始使用此類藥品前應審慎考量病人是否具相關風險因子，如高血壓或動脈瘤病史等。
- 心臟：心臟衰竭

9 過量

目前尚無資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Ramucirumab是血管內皮生長因子受體2 (VEGFR 2)拮抗劑，與VEGFR 2結合並阻斷其與VEGFR配體(ligand)-VEGF-A、VEGF-C及VEGF-D的結合。因此，ramucirumab能抑制配體刺激VEGFR 2活化，進而抑制配體誘發的增生活動及人類內皮細胞的移動。Ramucirumab在體內動物試驗中顯現抑制血管新生作用。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、突變性、生殖損害

目前沒有動物試驗來研究ramucirumab潛在的致癌性或基因毒性。

動物試驗顯示，抑制VEGFR2訊息傳遞會導致懷孕關鍵的荷爾蒙濃度改變，且在猴子觀察到濾泡期的延長。一個為期39週的動物試驗中，接受ramucirumab治療的母猴發生與劑量相關的卵巢濾泡礦化。

10.3.2 動物毒理學及/或藥理學

猴子在16 - 50 mg/kg的劑量下(暴露量為人類使用ramucirumab單一藥物建議劑量的0.7 - 5.5倍)發生腎臟不良作用(腎絲球腎炎)。

在全層切口的猴子試驗中，給予單次劑量ramucirumab (暴露量大約為人類使用ramucirumab單一藥物建議劑量的10倍)不會明顯影響傷口癒合。

11 藥物動力學特性

Ramucirumab的藥物動力學在不同癌症病人，每兩週或三週給予劑量範圍6-12mg/kg的狀況下進行研究。族群藥動分析顯示，ramucirumab的藥物動力學參數在不同癌症的病人均相似。當劑量大於8mg/kg時，ramucirumab的全身暴露量成比例增加，約12週達到穩定狀態濃度。

分佈

Ramucirumab穩定狀態下的平均分佈體積 (V_{ss})(% 變異係數[CV%])為5.4L(15%)。

排除

Ramucirumab的平均清除率(變異係數[CV%])為0.015 L/hour (30%)，平均排除半衰期為14天(20%)。

特殊族群

年齡(19-88歲)，性別(68%男性)，種族(70%白種人，24%亞洲人)，腎功能不全(計算出的肌酸酐清除率[CLcr] 15-89mL/min)，輕度肝功能不全(總膽紅素在正常值上限[ULN]內且AST大於ULN或總膽紅素大於1.0 - 1.5倍ULN，AST為任意數值)或中度肝功能不全(總膽紅素大於1.5 - 3.0倍ULN)對ramucirumab的藥物動力學不具臨床意義的影響。沒有重度肝功能不全(總膽紅素大於3.0倍ULN，AST為任意數值)的藥物動力學資料。

藥物交互作用試驗

在有固態腫瘤的病人中，並未觀察到ramucirumab或其核准之併用藥物，包括paclitaxel, docetaxel, irinotecan (或其活性代謝物SN-38) 及erlotinib之暴露量發生臨床有意義的變化。

12 臨床試驗資料

12.1 胃癌

REGARD

CYRAMZA的療效在REGARD(NCT00917384)，一個多國、隨機分配、雙盲、多中心，針對罹患局部晚期或轉移性胃癌(含胃食道接合處腺癌)且先前接受過platinum或fluoropyrimidine化學治療的病人的試驗中被評估。病人必須在接受第一線治療局部晚期或轉移性疾病化療最後一劑後4個月內或輔助療法最後一劑後6個月內病情惡化。病人 ECOG 日常體能狀態必須為0或1。病人隨機分配(2:1)至每兩週以靜脈輸注給予CYRAMZA 8 mg/kg或安慰劑。隨機分配是根據前3個月內體重減少幅度($\geq 10\%$ 與 $< 10\%$)、地理區域及原發腫瘤部位(胃與胃食道接合處腺癌)進行分層。試驗主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期。

共355位病人隨機分配至CYRAMZA 治療組(238位)及安慰劑治療組(117位)。兩治療組間病人的基本資料與疾病特徵類似。病人年齡中位數為60歲(範圍24-87)；70%為男

性；77%為白人，16%為亞洲人；28%的病人ECOG 日常體能狀態為0，72%為1；91%有可測量病灶；75%罹患胃癌，25%罹患胃食道接合處腺癌。大多數的病人(85%)在針對轉移性疾病接受第一線治療期間或之後病情惡化。先前接受的胃癌化學治療包括platinum/fluoropyrimidine併用療法(81%)、只含fluoropyrimidine不含platinum的療法(15%)及只含platinum但不含fluoropyrimidine的療法(4%)。病人接受CYRAMZA投予劑量數的中位數為4 (範圍:1-34)，接受安慰劑的劑量投與次數中位數為3 (範圍:1-30)。

療效結果歸納如表11與圖1。

表11：REGARD試驗療效結果

	CYRAMZA+BSC N=238	安慰劑+BSC N=117
整體存活期		
死亡人數 (%)	179 (75%)	99 (85%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	5.2 (4.4, 5.7)	3.8 (2.8, 4.7)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.78 (0.60, 0.998)	
Stratified Log-rank p值	0.047	
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	199 (84%)	108 (92%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	2.1 (1.5, 2.7)	1.3 (1.3, 1.4)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.48 (0.38, 0.62)	
Stratified Log-rank p值	<0.001	

縮寫：BSC=最佳支持性照顧best supportive care

^a CYRAMZA治療病人的199個事件中有65個為死亡，安慰劑治療病人的108個事件中有31個為死亡

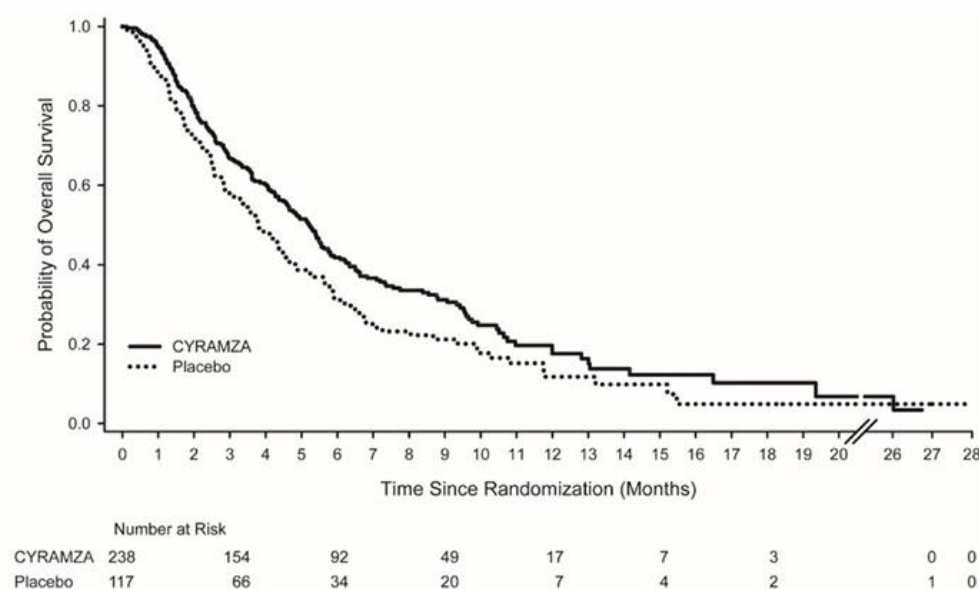


圖1：以Kaplan-Meier曲線圖表示 REGARD試驗之整體存活期

RAINBOW

CYRAMZA的療效在RAINBOW(NCT01170663)，一個多國、隨機分配、雙盲，針對罹患局部晚期或轉移性胃癌(含胃食道接合處腺癌)且先前接受過platinum與fluoropyrimidine化學治療的病人的試驗中被評估。病人必須在接受第一線化療期間或最後一劑結束後4個月內病情惡化。病人ECOG 日常體能狀態必須為0或1。以28天為一治療週期，病人隨機分配(1：1)至每兩週(第1天與第15天)靜脈輸注給予CYRAMZA 8 mg/kg或安慰劑。28天週期的第1、8與15天，兩組病人皆以靜脈輸注給予paclitaxel 80 mg/m²。每次給予paclitaxel前，病人皆需具備充足的造血功能和肝功能。對於第四級血液毒性或第三級與paclitaxel相關的非血液毒性，paclitaxel劑量永久性的以每10mg/m²為單位劑量減少，最多減少兩個單位劑量。隨機分配是根據地理區域、開始第一線化療至病情惡化時間(<6個月和≥6個月)與病情可測量性進行分層。主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期與整體反應率(ORR)。共665位病人隨機分配至CYRAMZA 治療組(330位)及安慰劑治療組(335位)。兩治療組間病人的基本資料與疾病特徵類似。病人年齡中位數為61歲(範圍：24-84)；71%為男性；61%為白人，35%為亞洲人；39% ECOG日常體能狀態為0，61%為1；78%有可測量病灶；79%罹患胃癌，21%罹患胃食道接合處腺癌。三分之二(67%)的病人在接受第一線治療期間病情惡化。25%的病人接受anthracycline併用platinum/fluoropyrimidine的療法。療效結果歸納於表12及圖2。

表12：RAINBOW試驗療效結果

	CYRAMZA + Paclitaxel N=330	安慰劑 + Paclitaxel N=335
整體存活期		
死亡人數 (%)	256 (78%)	260 (78%)

中位數 – 月 (95%信賴區間)	9.6 (8.5, 10.8)	7.4 (6.3, 8.4)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.81 (0.68, 0.96)	
Stratified Log-rank p值	0.017	
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	279 (85%)	296 (88%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	4.4 (4.2, 5.3)	2.9 (2.8, 3.0)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.64 (0.54, 0.75)	
Stratified Log-rank p值	<0.001	
整體反應率 ^b		
反應率-百分比 (95%信賴區間)	28% (23, 33)	16% (13, 20)
Stratified CMH p值	<0.001	

縮寫：CMH=Cochran-Mantel-Haenszel

^a CYRAMZA治療病人的279個事件中有56個為死亡，安慰劑治療病人的296個事件中有55個為死亡

^b CYRAMZA治療病人有2個完全反應，安慰劑治療病人有1個完全反應

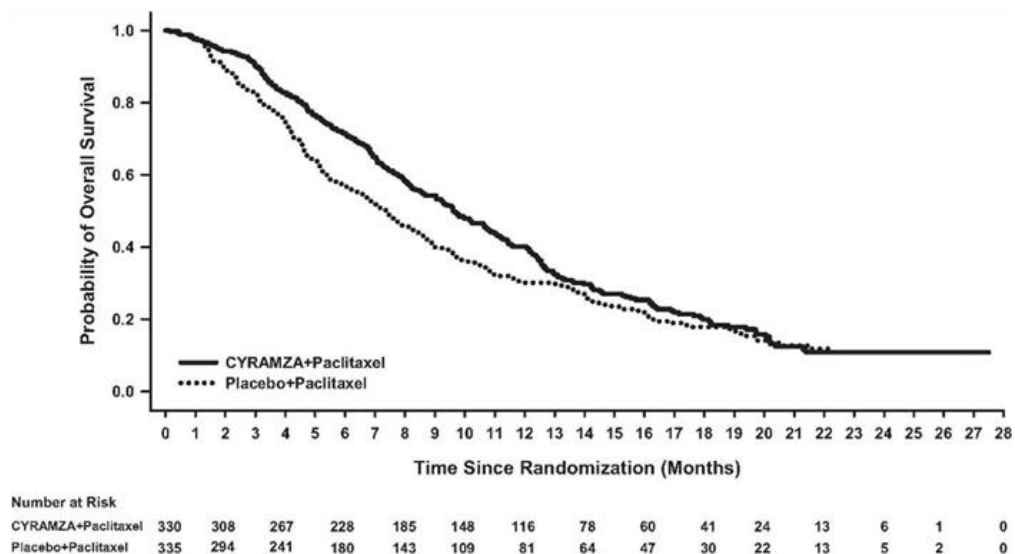


圖2: 以Kaplan-Meier曲線圖表示 RAINBOW試驗之整體存活期

12.2 非小細胞肺癌

RELAY

CYRAMZA的療效在RELAY試驗(NCT02411448)·一個多國、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗·針對先前未接受治療之EGFR exon 19缺失或exon 21 (L858R)取代突變陽性之轉移性非小細胞肺癌病人的試驗中被評估。RELAY試驗中的病人必須有可測量的病灶、ECOG日常體能狀態為0或1、無中樞神經系統轉移·且在基礎期時沒有EGFR T790M突變。病人隨機分配(1:1)至每兩週靜脈輸注給予CYRAMZA 10 mg/kg或安慰劑·且併用erlotinib 150 mg·每日口服一次·直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。隨機分配是根據地理區域(東亞與其他地區)、性別、EGFR突變(exon 19缺失與exon 21 [L858R]取代突變)、當地EGFR檢驗方法(*therascreen*[®]和*cobas*[®]與其他聚合酶連鎖反應 [PCR]和以定序為基礎的方法)。主要療效指標為試驗主持人評估的無惡化存活期(PFS)(RECIST v1.1)。其他療效指標包括整體存活期(OS)、整體反應率(ORR)及反應持續時間(DoR)。

共449位病人隨機分配至 CYRAMZA治療組(224位)及安慰劑治療組(225位)。兩治療組間的基本資料與疾病特徵相似。病人年齡中位數為65歲(範圍23-89)；63%為女性；77%為亞洲人·22%為白人；52% ECOG 日常體能狀態為0；61%未曾吸菸；54%有exon 19缺失突變·45%有exon 21 (L858R)取代突變。

療效結果歸納如表13及圖3。

表13：RELAY試驗的療效結果

	CYRAMZA + Erlotinib N=224	安慰劑+ Erlotinib N=225
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	122 (55%)	158 (70%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	19.4 (15.4, 21.6)	12.4 (11.0, 13.5)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.59 (0.46, 0.76)	
Stratified Log-rank p值	<0.0001	
期中整體存活期		
死亡人數 (%)	37 (17%)	42 (19%)
中位數 – 月(95%信賴區間)	NR	NR
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.83 (0.53, 1.30)	
Stratified Log-rank p值	0.4209	
整體反應率 (完全反應+ 部分反應)		
反應率 – 百分比 (95%信賴區間)	76.3% (70.8, 81.9)	74.7% (69.0, 80.3)
完全反應 · n (%)	3 (1.3)	2 (0.9)

部分反應 · n (%)	168 (75.0)	166 (73.8)
反應持續時間 (DoR)	N=171	N=168
事件數 (%)	101 (59%)	128 (76%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	18.0 (13.9, 19.8)	11.1 (9.7, 12.3)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.62 (0.48, 0.81)	
Unstratified Log-rank p 值	0.0003	

縮寫：ITT = 意圖治療病人、NR = 未達到

^a CYRAMZA治療病人的122個事件中有4個為死亡，安慰劑治療病人的158個事件中有1個為死亡

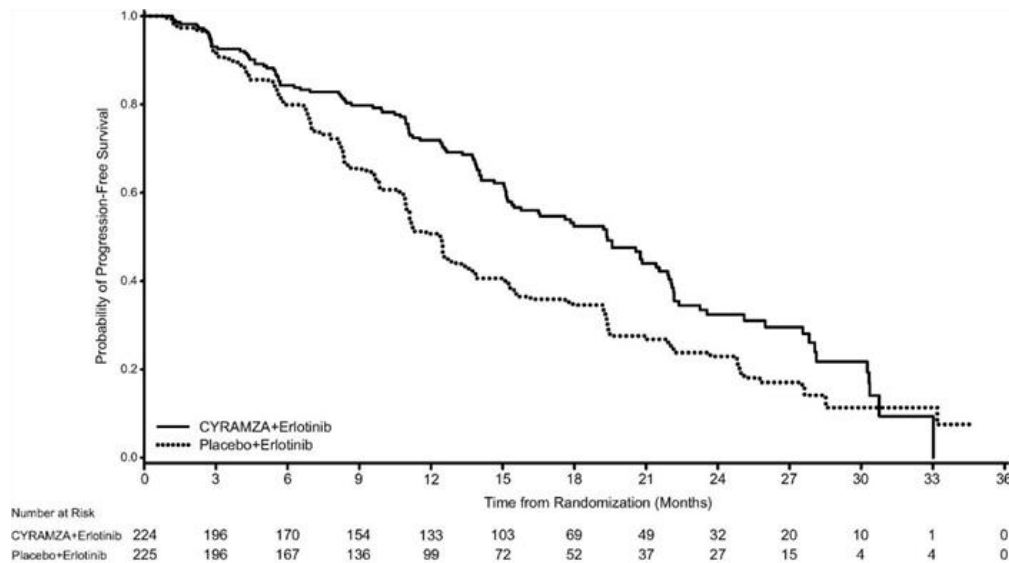


圖3：以Kaplan-Meier曲線表示RELAY試驗中由試驗主持人評估之無惡化存活期
REVEL

CYRAMZA的療效在REVEL試驗(NCT01168973)，一個多國、隨機分配、雙盲，針對正接受或接受過一次含platinum化學治療仍疾病惡化的局部惡化或轉移性非小細胞肺癌病人的試驗中被評估。病人ECOG 日常體能狀態必須為0或1。病人隨機分配(1:1)至每21天以靜脈輸注給予10 mg/kg CYRAMZA或安慰劑，且併用75 mg/m²

docetaxel。東亞試驗中心給予調降劑量docetaxel 60 mg/m²，每21天一次。因為CYRAMZA/安慰劑或docetaxel導致的不良反應而中斷合併治療的病人可繼續接受其他治療藥物的單一療法直到疾病惡化或發生不可耐受的毒性。隨機分配是根據地理區域、性別、曾接受的維持療法及ECOG 日常體能狀態進行分層。主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期和整體反應率。

共1253位病人隨機分配至CYRAMZA 治療組(628位)及安慰劑治療組(625位)。兩治療組間的基本資料和疾病特徵類似。病人年齡中位數為62歲(範圍：21-86)；67%為男性；82%為白人，13%為亞洲人；32%的病人ECOG 日常體能狀態為0；73%為非鱗狀

細胞癌，26%為鱗狀細胞癌。除了含platinum化學治療(99%)，曾接受過的治療中最常見的有pemetrexed (38%)、gemcitabine (25%)、taxane (24%)和bevacizumab (14%)。22%的病人曾接受過維持療法。大多數病人腫瘤EGFR狀態不明(65%)。已知腫瘤EGFR狀態(n=445)中有7.4%的EGFR突變為陽性(n=33)。未收集關於腫瘤ALK基因重組狀態資料。

CYRAMZA併用 docetaxel組的整體反應率(完全反應+部分反應)為23% (95%信賴區: 20, 26)，安慰劑併用 docetaxel組則為14% (95%信賴區:11, 17) (p<0.001)。療效結果歸納如表14和圖4。

表14：REVEL試驗療效結果

	CYRAMZA + Docetaxel N=628	安慰劑 + Docetaxel N=625
整體存活期		
死亡人數 (%)	428 (68%)	456 (73%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	10.5 (9.5, 11.2)	9.1 (8.4, 10.0)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.86 (0.75, 0.98)	
Stratified Log-rank p值	0.024	
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	558 (89%)	583 (93%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	4.5 (4.2, 5.4)	3.0 (2.8, 3.9)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.76 (0.68, 0.86)	
Stratified Log-rank p值	<0.001	

^a CYRAMZA治療病人的558個事件中有126個為死亡，安慰劑治療病人的583個事件中有109個為死亡

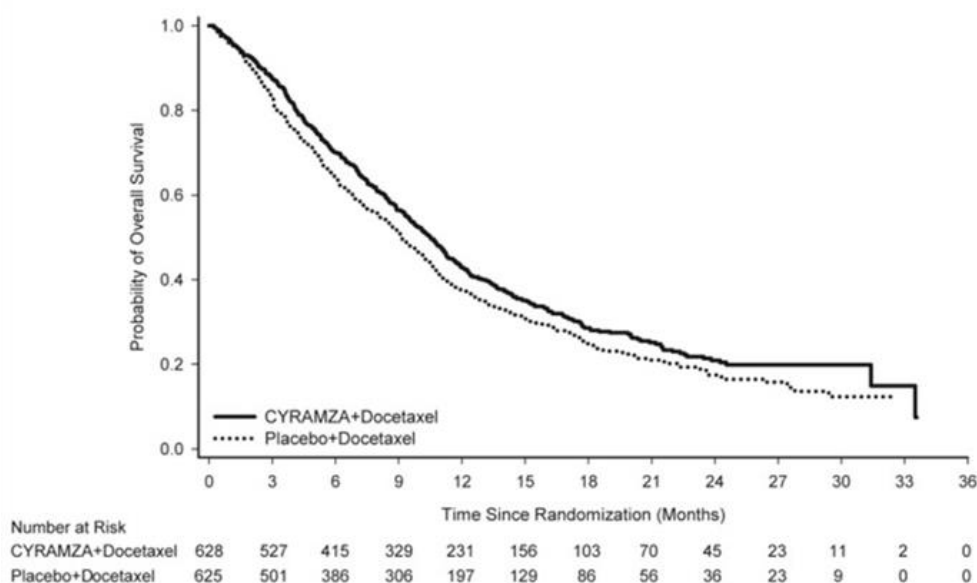


圖4：以Kaplan-Meier曲線圖表示REVEL試驗之整體存活期

12.3 大腸直腸癌

CYRAMZA的療效在RAISE試驗(NCT01183780)，一個多國、隨機分配、雙盲，針對正接受或接受過含bevacizumab、oxaliplatin以及fluoropyrimidine治療仍疾病惡化的轉移性大腸直腸癌病人的試驗中被評估。RAISE試驗的病人ECOG 日常體能狀態必須為0或1，且在接受最後一劑第一線治療後6個月內疾病惡化。病人隨機分配(1:1)至靜脈輸注CYRAMZA 8 mg/kg或安慰劑，兩組均併用FOLFIRI：靜脈輸注irinotecan 180 mg/m²約90分鐘，並同時輸注葉酸400 mg/m²約120分鐘，之後快速靜脈注射 (intravenous bolus) fluorouracil 400 mg/m²約2至4分鐘，再靜脈持續輸注2400 mg/m² fluorouracil約46至48小時。兩組的治療週期均為每2週重複一次。因為其中一個或更多治療藥物發生不良反應而停用該藥物的病人，可繼續接受其他治療藥物，直到疾病惡化或發生不可耐受的毒性。隨機分配是根據地理區域、腫瘤基因KRAS突變狀態及開始第一線治療後直到出現疾病惡化的時間(<6個月v.s.≥6個月) 進行分層。主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期。

共1072位病人隨機分配至CYRAMZA 治療組(536位)及安慰劑治療組(536位)。兩治療組間的基本資料和疾病特徵類似。病人年齡中位數為62歲(範圍：21-87)；57%為男性；76%為白人，20%為亞洲人；49% ECOG日常體能狀態為0；49%帶有KRAS突變基因腫瘤；24%開始第一線治療後直到出現疾病惡化的時間< 6個月。

療效結果歸納如表15與圖5。

表15：RAISE試驗療效結果

	CYRAMZA+ FOLFIRI N=536	安慰劑+FOLFIRI N=536
整體存活期		
死亡人數 (%)	372 (69%)	397 (74%)

中位數 – 月 (95%信賴區間)	13.3 (12.4, 14.5)	11.7 (10.8, 12.7)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.85 (0.73, 0.98)	
Stratified Log-rank p值	0.023	
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	476 (89%)	494 (92%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	5.7 (5.5, 6.2)	4.5 (4.2, 5.4)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.79 (0.70, 0.90)	
Stratified Log-rank p值	<0.001	

^a CYRAMZA治療病人的476個事件中有73個為死亡，安慰劑治療病人的494個事件中有64個為死亡

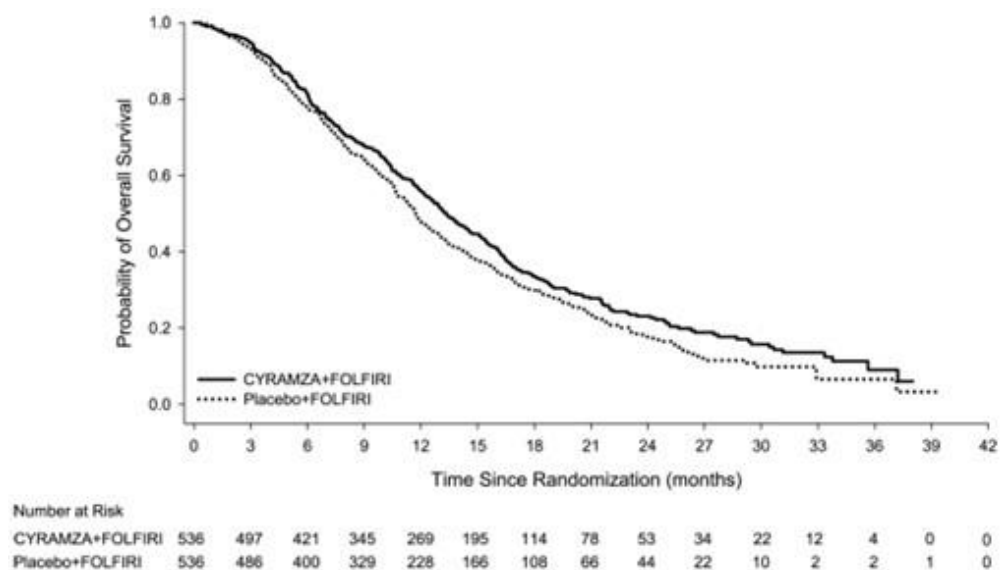


圖5：以Kaplan-Meier曲線圖表示RAISE試驗之整體存活期

12.4 肝細胞癌

CYRAMZA的療效在REACH-2(NCT02435433)，一個多國、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心，針對正接受或接受過sorafenib治療後疾病惡化、或無法耐受sorafenib，AFP≥400 ng/mL之晚期肝細胞癌病人的試驗中被評估。REACH-2試驗的病人必須為ECOG 日常體能狀態0或1，Child Pugh A級，BCLC為B期且不能再以局部區域性療法改善、或BCLC為C期。病人隨機分配(2:1)至每兩週靜脈輸注CYRAMZA 8 mg/kg或安慰劑，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。隨機分配是依據地理區域、大血管侵犯(有或無)與ECOG 日常體能狀態 (0或1)進行分層。主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為試驗主持人評估的無惡化存活期和整體反應率。

共292位病人隨機分配至CYRAMZA 治療組(197位)及安慰劑治療組(95位)。兩治療組間的基本資料和疾病特徵類似。病人年齡中位數為64歲(範圍：26-88)；80%為男性；50%為亞洲人；58%ECOG日常體能狀態為0；35%有大血管侵犯；72%有肝外擴散；17%無法耐受sorafenib；37%感染B型肝炎、26%感染C型肝炎、24%先前曾顯著使用酒精及64%先前曾接受局部區域性治療。

接受CYRAMZA治療病人的整體存活期與對照組相比有統計上顯著的改善

(HR=0.710；95% CI：0.531-0.949；p=0.0199，CYRAMZA治療組整體存活期中位數為8.51個月，對照組為7.29個月)，將REACH-2及REACH中AFP $\geq$ 400 ng/ml的病人一起分析也觀察到相同的結果(HR=0.694，95% CI：0.571-0.842；CYRAMZA治療組整體存活期中位數為8.08個月，對照組為5.03個月)。接受CYRAMZA治療的病人與對照組相比在無惡化存活期有統計上顯著改善，支持REACH-2的主要療效結果。

療效結果歸納於表16與圖6。

表16：REACH-2試驗的療效結果

	CYRAMZA+BSC N=197	安慰劑+BSC N=95
整體存活期		
死亡人數 (%)	147 (75%)	74 (78%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	8.5 (7.0, 10.6)	7.3 (5.4, 9.1)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.71 (0.53, 0.95)	
Stratified Log-rank p值	0.020	
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	172 (87%)	86 (91%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	2.8 (2.8, 4.1)	1.6 (1.5, 2.7)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.45 (0.34, 0.60)	
Stratified Log-rank p值	<0.001	
整體反應率 ^b		
整體反應率 (95%信賴區間)	4.6% (1.7, 7.5)	1.1% (0.0, 3.1)

縮寫：BSC=最佳支持性照顧best supportive care

^a CYRAMZA治療病人的172個事件中有26個為死亡，安慰劑治療病人的86個事件中有9個為死亡

^b 所有反應均為部分反應

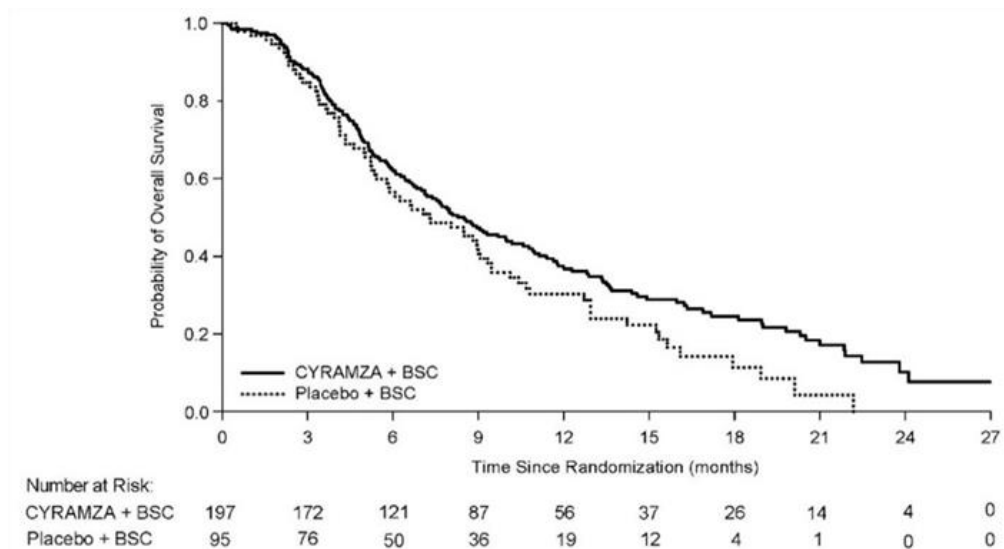


圖6：以Kaplan-Meier曲線圖表示REACH-2試驗之整體存活期

13 包裝及儲存

13.1 包裝

CYRAMZA(ramucirumab)注射劑為澄清至微乳白、無色至微黃色，無菌、不含防腐劑的溶液，單次使用小瓶裝。

10毫升 (100毫克，10毫克/毫升)、50毫升 (500毫克，10毫克/毫升)小瓶裝，單支單盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

使用前請將藥瓶存放在2°C至8°C (36°F至46°F)的冰箱內並保存在原外盒包裝內以避光。請勿冷凍或搖晃藥瓶。

14 病人使用須知

出血

告知病人CYRAMZA可能導致嚴重出血。告知病人，若發生出血或出血症狀(含頭昏眼花)，應與醫療人員聯絡[請見警語及注意事項(5.1.1)]。

胃腸穿孔

告知病人若發生嚴重腹瀉、嘔吐或嚴重腹痛時應通知醫療人員[請見警語及注意事項(5.1.2)]。

傷口癒合不全

告知病人CYRAMZA可能會影響傷口癒合。指示病人，在未與醫療人員討論這項潛在風險之前，請勿接受手術[請見警語及注意事項(5.1.3)]。

動脈血栓栓塞事件

告知病人可能會增加動脈血栓栓塞事件的風險[請見警語及注意事項(5.1.4)]。

高血壓

告知病人需進行例行的血壓監測，如果血壓升高或出現高血壓症狀(含嚴重頭痛、頭昏眼花或神經症狀)應與醫療人員聯絡[請見警語及注意事項(5.1.5)]。

可逆性後腦病變症候群

告知病人，若發生和可逆性後腦病變症候群一致的神經症狀(癲癇、頭痛、噁心/嘔吐、視力喪失或意識障礙)應通知醫療人員[請見警語及注意事項(5.1.8)]。

懷孕及胎兒傷害

告知具有生育能力的女性病人可能對胎兒造成危害的風險。告知女性病人若已懷孕或疑似懷孕應告知醫療人員，在接受CYRAMZA治療期間或治療之後3個月應採用適當的避孕措施 [請見警語及注意事項(5.1.11)與特殊族群注意事項(6.1、6.3)]。

授乳

告知婦女在接受CYRAMZA治療期間及接受最後一劑治療2個月內應停止授乳[請見特殊族群注意事項(6.2)]。

不孕

告知具有生育能力的女性病人，CYRAMZA可能導致不孕[請見特殊族群注意事項(6.3)]。

製造廠

ELI LILLY AND COMPANY

INDIANAPOLIS, INDIANA 46285, U.S.A.

Lilly France

2, Rue Du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France

藥商

台灣禮來股份有限公司

台北市信義區松高路9、11號14樓