



蕾莎瓦膜衣錠 200 毫克

Nexavar film-coated tablets 200mg

衛署藥輸字 第 024727 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-12-23

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每膜衣錠含274毫克sorafenib tosylatesorafenib tosylate，相當於200毫克sorafenib。

1.2 賦形劑

croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, macrogol 3350, titanium dioxide及ferric oxide red

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

蕾莎瓦錠劑是圓形、雙凸刻面、紅色口服膜衣錠，正面有Bayer十字標幟，反面有"200"。每錠含sorafenib tosylate，相當於200毫克sorafenib。

2 適應症

轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌(HCC)。

說明：本適應症之樞紐性試驗(試驗 100554)所納入的試驗族群中，在以Child-Pugh評分，主要為Child-Pugh class A患者，少數為Child-Pugh class B患者[參見臨床研究(14.1)]。

晚期腎細胞癌(RCC)且已接受interferon-alpha或interleukin-2治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。

放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(DTC)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

Nexavar的每日建議劑量為一次400毫克（2顆200毫克錠劑），一天服用2次，不與食物一起服用（至少用餐前一小時或用餐後2小時）。口服使用，以水吞服。治療應持續直到病患無法再得到臨床效益或發生不可接受的毒性。

肝細胞癌及腎細胞癌的劑量調整方式

處理疑似藥物不良反應時，可能需要暫時中斷Nexavar治療及/或減少劑量。當必須要減少劑量時，Nexavar的劑量應降至每天400毫克，若須進一步減少劑量，Nexavar的劑量可以降至每隔一天400毫克。

因皮膚毒性而劑量調整的建議如下表1所示：

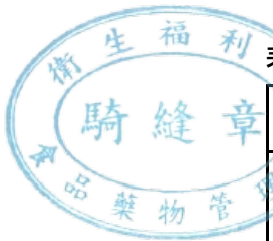


表1: 肝細胞或腎細胞癌病患因皮膚毒性的劑量調整建議

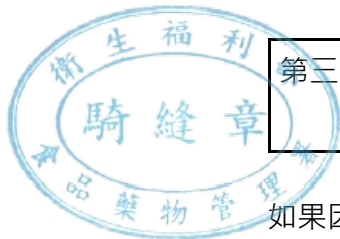
皮膚毒性分級	發生	Nexavar劑量調整
第1級：麻木、感覺遲鈍、感覺異常、刺痛、無痛腫大、紅斑或手或腳的不舒服感但不影響病患的日常活動	任何時候	持續Nexavar治療並考慮局部治療以緩解症狀
第2級：疼痛的紅斑及手或腳的腫大及/或會影響病患日常活動的不舒服感	第一次發生	持續Nexavar治療並考慮局部治療以緩解症狀 若七天內沒有改善，如以下方式處理
	若七天內沒有改善或第二次或第三次發生	中斷Nexavar治療，直到毒性改善到第0-1級 當回復治療時，減低Nexavar劑量至每天400毫克或每隔一天400毫克
	第四次發生	停止Nexavar治療
第3級：濕性脫皮、潰瘍、皮膚水泡或手或腳的嚴重疼痛、或嚴重的不舒服感導致病患無法工作或日常生活作息	第一次或第二次發生	中斷Nexavar治療，直到毒性改善到第0-1級 當回復治療時，減低Nexavar劑量至每天400毫克或每隔一天400毫克
	第三次發生	停止Nexavar治療

分化型甲狀腺癌的劑量調整方式

處理疑似藥物不良反應時，可能需要暫時中斷Nexavar治療及/或減少劑量。當治療分化型甲狀腺癌的過程中必須要減少劑量時，Nexavar的劑量應降至每天600毫克，分兩次服用(2錠200毫克及1錠200毫克，間隔12小時)，若須進一步減少劑量，Nexavar的劑量可以降至1錠200毫克，一天兩次，接續可再降至1錠200毫克，一天一次。當非血液學的不良反應獲得改善後，可以增加Nexavar的劑量。

表2：分化型甲狀腺癌病患之降低劑量建議

劑量降低次數	NEXAVAR劑量	
第一次降低劑量	每天600毫克	400毫克及200毫克，間隔12小時(2錠及1錠，間隔12小時—先使用任一劑量皆可)
第二次降低劑量	每天400毫克	200毫克一天兩次(1錠，一天兩次)

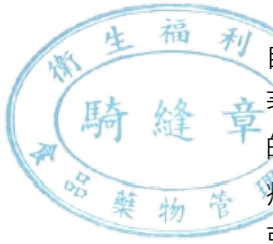


第三次降低劑量	每天200毫克	200毫克一天一次(1錠，一天一次)
---------	---------	--------------------

如果因出現皮膚毒性而必須降低劑量，請依照表3的建議降低NEXAVAR劑量。

表3：分化型甲狀腺癌病患因皮膚毒性降低劑量建議

皮膚毒性分級	發生	NEXAVAR劑量調整
第1級：麻木、感覺遲鈍、感覺異常、刺痛、手或腳的無痛腫大、紅斑或不舒服感但不影響病患的日常活動	任何時候	持續NEXAVAR治療
第2級：疼痛的紅斑及手或腳的腫大及/或會影響病患日常活動的不舒服感	第1次發生	降低NEXAVAR的劑量至每天600 毫克 若7天內沒有獲得改善，請參閱下方說明
	降低劑量後7天內沒有改善或第2次發生	中斷使用NEXAVAR直到症狀解除或改善至第1級，如果恢復使用NEXAVAR，須降低劑量(參見表2)
	第3次發生	中斷使用NEXAVAR直到症狀解除或改善至第1級，如果恢復使用NEXAVAR，須降低劑量(參見表2)
	第4次發生	永久停止使用NEXAVAR
第3級：濕性脫皮、潰瘍、皮膚水泡或手或腳的嚴重疼痛、或嚴重的不舒服感導致病患無法工作或日常生活作息	第1次發生	中斷使用NEXAVAR直到症狀解除或改善至第1級，如果恢復使用NEXAVAR，須降低一個劑量層級(參見表2)
	第2次發生	中斷使用NEXAVAR直到症狀解除或改善至第1級，如果恢復使用NEXAVAR，須降低2個劑量層級(參見表2)
	第3次發生	永久停止使用NEXAVAR



自第2或第3級皮膚毒性恢復至第0–1級後，須降低NEXAVAR的治療劑量至少28天，接著也許可以將已降低的NEXAVAR劑量提高一個劑量層級。因皮膚毒性而需要降低劑量的病患，預期大約有50%可以達到上述可恢復較高劑量的標準，且恢復至之前劑量的病患，預期大約有50%可以耐受此劑較高劑量(即維持使用較高劑量且不會復發第2級或更嚴重的皮膚毒性)

併用強效CYP3A4誘導劑：併用強效CYP3A4誘導劑會降低sorafenib血漿濃度，應避免使用(例如聖約翰草、dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、phenobarbital)。雖然目前未針對提高Nexavar劑量進行試驗，若必須併用強效CYP3A4誘導劑時，可考慮提高Nexavar劑量。若提高Nexavar劑量，應謹慎監控病患的毒性反應[參見7交互作用]。

3.3 特殊族群用法用量

不需根據病患年齡、性別或體重而調整劑量。

4 禁忌

Nexavar禁用於已知對sorafenib或其任何賦形劑有嚴重過敏的病患。

使用carboplatin和paclitaxel治療鱗狀細胞肺癌病患時，禁止併用Nexavar[參見5.1警語/注意事項]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

心缺血及/或心肌梗塞的風險

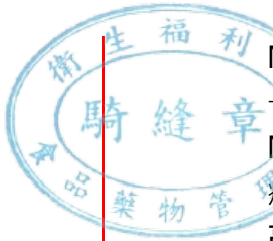
在HCC試驗中，Nexavar組病患的心肌缺血/心肌梗塞發生率為2.7%，安慰劑組則為1.3%。而在RCC試驗1中，與治療相關的心缺血或心肌梗塞的發生率，相較於安慰劑組(0.4%)，在Nexavar組有較高的發生率(2.9%)。另於DTC試驗中，Nexavar組病患的心肌缺血/心肌梗塞發生率為1.9%，安慰劑組則為0%。這個試驗排除有非穩定的冠狀動脈疾病或最近有心肌梗塞的病患。心缺血及/或心肌梗塞病患須考慮暫時或永久停止使用Nexavar。

QT間隔的延長

Nexavar顯示會延長QT/QTc的間隔(參見10.2藥效藥理特性)，可能導致心室心律不整之風險增加。有或可能產生QTc延長之病患應謹慎使用Nexavar，例如先天性長QT症狀的病患、以蒽環類藥物(anthracycline)之高蓄積劑量治療的病患、使用某些抗心律不整藥物或其他造成QT延長之藥物的病患、和那些如低血鉀症、低血鈣症或低血鎂症之電解質不平衡的病患。當這些病患使用Nexavar時，應考慮定期監測治療中之心電圖和電解質(鎂、鉀、鈣)。

出血的風險

服用Nexavar後可能發生出血危險性增加。在HCC試驗中，任何成因的出血過量均不明顯，Nexavar組病患食道靜脈曲張出血比率為2.4%，安慰劑組病患為4%。Nexavar組病患因任何部位出血致死的通報比率為2.4%，安慰劑組病患則為4%。RCC試驗1中發生的出血事件在Nexavar組為15.3%，安慰劑組為8.2%。出血事件報告為CTCAE第3及4級的發生率在Nexavar組分別為2%及0%，而安慰劑組分別為1.3%及0.2%。RCC試驗1中的兩組各有一例致死的出血事件。DTC試驗中，通報出血事件的比例，在NEXAVAR組為有17.4%，安慰劑組則為9.6%；不過CTCAE第3級出血的發生率在



NEXAVAR組為1%，安慰劑組則為1.4%。無通報發生第4級出血症狀，而安慰劑組有一位出現致命性出血症狀。如果發生需要醫療介入的出血事件，應考慮永久停止服用Nexavar。由於本藥物有出血風險，在給予DTC病患NEXAVAR前，應先以局部療法治療其氣管、支氣管及食道的浸潤現象。

高血壓的風險

前六週Nexavar治療時須每週監測血壓，而後定期監測，必要時應依照標準醫療程序加以治療。在HCC試驗中，Nexavar治療組病患發生高血壓的通報比率為9.4%，安慰劑組病患則為4.3%。RCC試驗1中指出，發生與治療相關的高血壓在Nexavar治療組約為16.9%，安慰劑組為1.8%。DTC試驗中，通報高血壓的比例，在NEXAVAR組為40.6%，安慰劑組則為12.4%。

高血壓通常為輕微至中度，在治療早期發生，可以使用標準抗高血壓藥物治療處理。發生嚴重或持續性高血壓，或在適當的抗高血壓治療下仍有高血壓危象，則考慮永久停止服用Nexavar。在HCC試驗中，Nexavar組的297位病患中有1位因發生高血壓而永久停藥，在RCC試驗1中，則為451位Nexavar治療病患中有1位因發生高血壓而永久停藥，另DTC試驗中，Nexavar組的207位病患中則有1位。

皮膚毒性的風險

Nexavar最常見的藥物不良反應是手足皮膚反應和出疹。出疹和手足皮膚反應通常屬於CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria美國國家癌症研究院通用毒性評分標準) 第1和2級，且通常在Nexavar治療的首6週中開始出現。皮膚毒性的處理可能包括症狀緩解的局部治療、暫時中斷Nexavar治療及 / 或調整劑量、對於嚴重或持續性的病例則可能要永久停止服用Nexavar。在297位Nexavar治療組HCC病患中有4位因發生手足皮膚反應而永久停止治療，451位Nexavar治療組RCC病患中則有3位，另207位Nexavar治療組DTC病患中則有11(5.3%)位。

曾有嚴重皮膚毒性的案例報告，包括史蒂芬強森症候群(Stevens-Johnson syndrome; SJS)及毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis; TEN)。這些案例有可能危及生命。如果懷疑是史蒂芬強森症候群或毒性表皮溶解症，則停用Nexavar。

腸胃道穿孔的風險

腸胃道穿孔是不常見的，且不到1%服用Nexavar病患通報此事件。在有些案例這個事件明顯地與腹腔內腫瘤無關。若有腸胃道穿孔事件，則停止Nexavar的治療。

Warfarin

一些在Nexavar治療期間使用warfarin的病患曾報告不常見的出血事件或國際標準凝血時間比 (International Normalized Ratio : INR) 升高。定期監測同時使用warfarin病患的凝血酶原時間(Prothrombin time; PT)和INR的變化，以及應注意臨床上的出血事件。

傷口癒合併發症

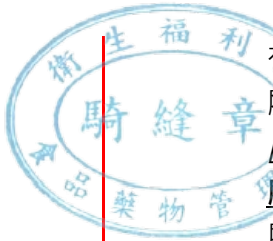
目前尚未有關於Nexavar對傷口癒合影響的正式研究。對於接受大型外科手術的病患，建議暫時中斷Nexavar。關於大型手術後重新開始治療的時機，其臨床經驗有限，應以其傷口是否已適當癒合的臨床判斷為基準。

與Neomycin之藥物交互作用

併用neomycin會造成sorafenib生體可用率降低[參見7交互作用]。

胚胎傷害的風險

目前尚未有懷孕婦女使用Nexavar所進行適當且對照良好的試驗。然而，依據作用機轉和動物試驗的發現，懷孕婦女使用Nexavar可能會造成胚胎的傷害。動物母體曝露



在遠低於人類建議劑量(每天兩次400毫克)的Sorafenib下，會產生胚胎毒性。由於對胚胎有潛在的危險，必須告知有生育能力的女性在接受Nexavar治療期間應避免受孕 [參見6.3有生育能力的女性與男性]。

肝功能受損病患

肝功能受損可能會造成sorafenib的血漿濃度降低。比較不同試驗的數據顯示，HCC病患體內的sorafenib濃度低於非HCC病患(無肝功能受損)體內的sorafenib濃度。輕度(Child-Pugh A級)和中度(Child-Pugh B級)肝功能受損的HCC病患，其sorafenib的AUC相似。目前未建立非HCC且肝功能受損病患的最理想劑量 [參見6.6功能不全和11藥物動力學特性]

使用Carboplatin/Paclitaxel及Gemcitabine/Cisplatin治療鱗狀細胞肺癌病患時，併用Nexavar觀察到增加的死亡率

在未曾接受過化學治療的IIIB-IV期非小細胞肺癌病患之2個隨機對照試驗中，其子集分析發現，與單獨使用carboplatin/paclitaxel及單獨使用gemcitabine/cisplatin治療鱗狀細胞肺癌比較，併用NEXAVAR顯示有較高的死亡率【前者：HR 1.81, 95% CI 1.19–2.74)、後者：HR 1.22, 95% CI 0.82–1.80】。應禁止合併使用NEXAVAR和carboplatin/paclitaxel治療鱗狀細胞肺癌病患，不建議合併使用NEXAVAR和gemcitabine/cisplatin治療鱗狀細胞肺癌病患，NEXAVAR使用於非小細胞肺癌病患的療效及安全性尚未建立[參見8.1臨床重要副作用/不良反應]。

低血鈣

使用NEXAVAR治療分化型甲狀腺癌病患，建議密切監測血鈣數值，相較於腎細胞癌病患及肝細胞癌病患，低血鈣情形在分化型甲狀腺癌病患的臨床試驗中較為頻繁及嚴重，特別是具有副甲狀腺功能減退病史的病患[參見8.2臨床試驗經驗]。

減少分化型甲狀腺癌病患促甲狀腺荷爾蒙抑制的作用

NEXAVAR會減少外源性甲狀腺素的抑制作用。DTC試驗中，99%的病患其基線時的促甲狀腺荷爾蒙激素(TSH)濃度低於0.5 mU/L。開始治療後觀察到NEXAVAR治療組，有41%其TSH高於0.5 mU/L，安慰劑治療組則為16%。NEXAVAR治療時發生TSH抑制情形減少之病患，其TSH最大值的中位數為1.6 mU/L，而且這些病患中有25%其TSH濃度高於4.4 mU/L。

DTC病患須每月監測TSH濃度並視需要調整甲狀腺荷爾蒙素替代藥物。

角質棘皮瘤(keratoacanthoma)及皮膚鱗狀細胞癌(skin squamous cell carcinoma)

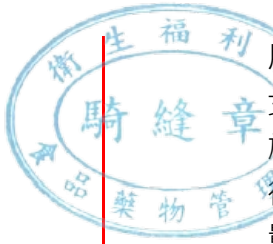
使用NEXAVAR有可能會出現角質棘皮瘤(keratoacanthoma)及皮膚鱗狀細胞癌(skin squamous cell carcinoma)。DTC試驗中，NEXAVAR治療組有8例皮膚鱗狀細胞癌(7例來自試驗雙盲期；1例來自試驗開放期)，而對照組則無，這8例產生皮膚鱗狀細胞癌的患者皆在手術後恢復。臨床上應仔細觀察，發現異常時應接受皮膚科醫師診察，並做適當的處置。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕分類D [參見5.1警語/注意事項]

依據作用機轉和動物試驗的發現，懷孕婦女使用Nexavar可能會造成胚胎的傷害。動物母體曝露在遠低於人類建議劑量(每天兩次400毫克)的Sorafenib下，會產生胚胎毒性。目前尚未有懷孕婦女使用Nexavar所進行適當且對照良好的試驗。告知有生育能力的女性，Nexavar會造成出生缺陷或流產。指導有生育能力的男性及女性患者在使



用Nexavar治療的期間及停止治療後至少兩個星期，應該使用有效的避孕措施。如果女性患者在服用Nexavar的期間懷孕，建議聯繫醫師。

於大鼠及兔子器官形成的期間，Sorafenib有致畸胎性及引起胚胎毒性（包括增加著床後流產、再吸收、骨性遲緩及胎兒體重遲緩。這些結果認為是發生在遠比人類建議劑量（每天兩次400毫克）（以體表面積來看大約是500 mg/m²/day）更低的劑量。給予大鼠劑量大於0.2 mg/kg/day (1.2 mg/m²/day)及兔子劑量大於0.3 mg/kg/day (3.6 mg/m²/day)，觀察到子宮內發育的不良影響。這個劑量下的藥物曝露(AUC) 相當於人類建議使用劑量下AUC的0.008倍。沒有一個物種建立無明顯有害效應劑量 (NOAEL)，因為並未測試更低的劑量。

6.2 哺乳

目前未知sorafenib是否會分泌至人類乳汁中。在動物實驗中，sorafenib和/或代謝物會分泌至乳汁。

由於許多藥物會分泌至人類乳汁中，以及Nexavar對哺乳中嬰兒的潛在嚴重不良反應，應在考量藥物對母親的重要性後，決定Nexavar治療期間是否停止餵哺母乳或停藥。

以幅射標幟的sorafenib施予授乳的Wistar大鼠，約有27%放射性會分泌至乳汁中。乳汁與血漿曲線下面積的比例約為5:1。

6.3 有生育能力的女性與男性

在動物實驗中指出sorafenib會損傷男性及女性的生育能力[參見10.3臨床前安全性資料]。

在動物實驗中，sorafenib已經顯示具有致畸性及胚胎毒性。在治療期間以及完成治療後至少兩周應該使用適當的避孕措施。[參見5.1警語/注意事項及10.3臨床前安全性資料]

6.4 小兒

Nexavar對於兒科病患的安全性與有效性尚未建立。

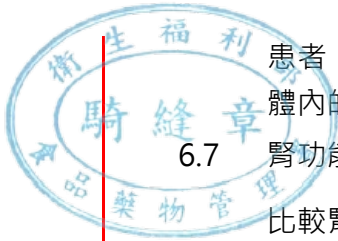
對成長中的幼犬重覆給予sorafenib每日劑量 ≥ 600 mg/m²/day（相當於人類建議劑量時的AUC的0.3倍）時，股骨生長板不規則增厚；200 mg/m²/day（相當於人類建議劑量時的AUC的0.1倍）時，鄰接生長板有改變的骨髓發生細胞過少；及600mg/m²/day時，牙齒象牙質的組成改變。當劑量持續四週或更短時，成犬則並未有類似的影響。

6.5 老年人

總計接受Nexavar治療的HCC病患中，年齡65歲或以上有59%，年齡75歲和以上有19%。而以Nexavar治療的RCC病患65歲或以上的有32%，75歲和以上的有4%。安全或療效方面在老年或年輕病患間並沒有不同，其他報告的臨床經驗在老年或年輕病患間並沒有不同的反應，但不能排除有些老年人有較高的感受性。

6.6 肝功能不全

一項試驗觀察到輕度肝功能受損(Child-Pugh A)或中度肝功能受損(Child-Pugh B)的HCC患者，其sorafenib全身曝露量(AUC)介於無肝功能損傷病患全身曝露量的範圍內。在另一項針對非HCC患者的試驗中，輕度肝功能受損(n=15)或中度肝功能受損(n=14)其全身曝露量相似於肝功能正常的患者(n=15)。對於輕度或中度肝功能受損的



患者，毋須調整劑量。目前尚未研究sorafenib在嚴重肝功能受損(Child-Pugh C)患者體內的藥物動力學[參見11藥物動力學特性]。

6.7 腎功能不全

比較腎功能正常患者和輕度($\text{CrCl } 50\text{--}80 \text{ mL/min}$)、中度($\text{CrCl } 30\text{--}<50 \text{ mL/min}$ 或嚴重腎功能受損($\text{CrCl } <30 \text{ mL/min}$)但未接受透析治療的病患口服單一劑量400毫克的Nexavar，沒有觀察到sorafenib曝露量和腎功能的關聯性。有輕度、中度或嚴重腎功能受損但未接受透析治療的病患，於服用Nexavar時不需調整劑量。目前尚未針對透析病患，執行sorafenib的藥物動力學試驗[參見11藥物動力學特性]。
建議監測具腎功能障礙風險病患之體液平衡及電解質。

7 交互作用

UGT1A1和UGT1A9受質

Nexavar與主要經由UGT1A1路徑代謝/排泄的化合物(如irinotecan)併用時應小心。體外資料顯示sorafenib經由UGT1A1 (Ki 值 $1 \mu\text{M}$) 和UGT1A9 (Ki 值 $2 \mu\text{M}$) 路徑抑制醛糖酸作用。Nexavar併用irinotecan時，其活性代謝物SN-38進一步經由UGT1A1路徑代謝，使SN-38的AUC增加67- 120%。與Nexavar併用時，UGT1A1和UGT1A9的受質全身性曝露量可能會增加。

Docetaxel

Nexavar (一天二次200或400 mg於21天週期的第2到19天給與) 與Docetaxel (每21天給與75或100 mg/ m^2) 併用時，三天的停藥期間，docetaxel的AUC增加36-80%， C_{max} 增加16-32%。建議當Nexavar與docetaxel併用時要謹慎進行。

Doxorubicin/Irinotecan

同時使用Nexavar治療使doxorubicin的AUC增加21%。雖然這些發現的臨床意義未明但Doxorubicin與Nexavar併用時應小心。

當併用irinotecan時，其活性代謝物SN-38進一步經由UGT1A1路徑代謝，使SN-38的AUC增加67-120%，而irinotecan的AUC增加24-42%。這些試驗結果的臨床意義尚不清楚。

Fluorouracil

Nexavar與fluorouracil併用時，曾觀察到fluorouracil的AUC升高(21%至47%)或降低(10%)。Fluorouracil/leucovorin與Nexavar併用時應小心。

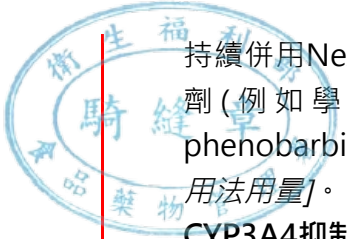
Neomycin

併用neomycin這類用於消滅腸胃道菌相的非全身性抗生素藥物，會干擾sorafenib肝腸再循環[參見11藥物動力學特性]，造成sorafenib曝露量降低。健康自願受試者接受5日neomycin治療，其sorafenib平均生體可用率降低54%。這些發現的臨床意義未明。尚未針對其他抗生素的影響進行試驗，但有可能與抗生素降低葡萄糖醛酸酶活性的能力有關。

CYP2B6和CYP2C8受質

Sorafenib抑制CYP2B6及CYP2C8的 Ki 值分別為6及 $1\text{--}2 \mu\text{M}$ 。在一個單獨的臨床試驗中，併用Nexavar和paclitaxel導致經CYP2C8形成之paclitaxel活性代謝物6-OH paclitaxel的曝露量無減少反而增加。這些數據暗示sorafenib可能不是CYP2C8的體內抑制劑。當併用Nexavar時，CYP2B6及CYP2C8的受質全身性曝露量會增加。屬於CYP2B6和CYP2C8受質的藥物在與Nexavar併用時應小心。

CYP3A4誘導物



持續併用Nexavar和rifampicin會導致sorafenib的AUC平均減少37%。其他CYP3A4活性誘導劑(例如學名為Hypericum perforatum的聖約翰草、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital和dexamethasone)也會增加sorafenib代謝，因而減少sorafenib濃度[參見3.1用法用量]。

CYP3A4抑制劑和CYP同質異構酵素受質

體外試驗資料顯示sorafenib經由CYP3A4及UGT1A9路徑代謝。健康自願者每天服用ketoconazole 400毫克(強的CYP3A4抑制劑)一次，連續7天時，並未改變單一劑量50毫克sorafenib的平均AUC。因此，sorafenib與CYP3A4抑制劑不太可能會有臨床藥物動力學交互作用。

人類肝臟微粒體的試驗顯示sorafenib是CYP2C19, CYP2D6及CYP3A4的競爭性抑制劑，其Ki值分別為17 mM, 22 mM及29 mM。

臨床上Nexavar併用midazolam、dextromethorphan和omeprazole(分別為CYP3A4、CYP2D6和CYP2C19之受質)，4週後並無影響這些藥物的曝露量。這表示sorafenib既不是這些CYP450同質酵素的抑制劑也非誘導物。

服用Nexavar 400毫克每天兩次連續28天，並不會改變併服的midazolam(CYP3A4受質)、dextromethorphan(CYP2D6受質)及omeprazole(CYP2C19受質)的曝露量，這表示sorafenib不太可能會改變這些酵素受質於體內的代謝。

人類肝臟微粒體的研究顯示sorafenib是CYP2C9的競爭性抑制劑，其Ki值為7-8 mM。

Sorafenib對CYP2C9受質warfarin代謝的可能影響已間接地以檢查PT-INR的方式評估。相對於安慰劑，服用Nexavar病患，其PT-INR相對於基準的平均變化並未較高，推測於體內sorafenib並不會抑制warfarin的代謝，且可能不是CYP2C9的體內抑制劑。[參見5.1警語/注意事項]。

體外試驗：CYP酵素誘導

體外培養的人類肝臟細胞以sorafenib處理後不改變CYP1A2及CYP3A4的活性，顯示sorafenib不太可能是CYP1A2及CYP3A4的誘導物。

持續併用Nexavar和rifampicin導致sorafenib AUC平均降低37%。其他CYP3A4活性的誘導物(如Hypericum perforatum又名聖約翰草、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital和dexamethasone)也可能增加sorafenib的代謝，因此降低sorafenib濃度。

合併其他抗癌藥物

臨床試驗中，Nexavar已和其他多種抗癌藥物，包括gemcitabine、cisplatin、oxaliplatin、paclitaxel、carboplatin、capecitabine、doxorubicin、docetaxel、irinotecan以及cyclophosphamide，以其常用的劑量組合合併使用。Nexavar對gemcitabine、cisplatin、carboplatin、oxaliplatin或cyclophosphamide的藥動性質沒有臨床上顯著的影響。

Paclitaxel/Carboplatin

併用paclitaxel (225 mg/m²)和carboplatin (AUC = 6)及Nexavar (100、200或400mg每日兩次)，服用Nexavar與paclitaxel/carboplatin之間有3天停藥間隔時，對paclitaxel藥動性質並無顯著影響。有關irinotecan、docetaxel、doxorubicin和fluorouracil/leucovorin的更多資訊，參見7交互作用。

併用paclitaxel (225 mg/m²，每3週一次)和carboplatin (AUC = 6)及Nexavar (400mg每日兩次，無停藥間隔)，導致sorafenib的曝露量增加47%，paclitaxel的曝露量增加29%及6-OH paclitaxel的曝露量增加50%。對carboplatin的藥動性質並無影響。

這些資料表示當併用paclitaxel、carboplatin及Nexavar服用之間有3天停藥間隔時無須調整劑量。併用Nexavar無停藥間隔而使sorafenib和paclitaxel的曝露量增加之臨床意義未知。

Capecitabine

併用capecitabine (750-1050 mg/m² 每日兩次，每21天的第1到14天)和Nexavar (200或400mg每日兩次，持續無間斷給與)，導致sorafenib的曝露量無顯著變化，但capecitabine的曝露量增加15-50%及5-FU的曝露量增加0-52%。當併用Nexavar時，capecitabine和5-FU的曝露量小至中幅度增加之臨床意義未知。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列嚴重不良反應在仿單的其它地方有較詳細的討論：

- 心肌缺血、心肌梗塞[參見5.1警語/注意事項]
- 出血[參見5.1警語/注意事項]
- 高血壓[參見5.1警語/注意事項]
- 手足皮膚反應、皮疹、史蒂芬強森症候群及毒性表皮溶解症[參見5.1警語/注意事項]
- 胃腸道穿孔[參見5.1警語/注意事項]
- QT間隔的延長[參見5.1警語/注意事項]
- 減少DTC病患的TSH抑制的作用[參見5.1警語/注意事項]
- 血栓栓塞

此外，下列醫療上顯著的不良反應於臨床試驗中不常見：暫時性腦缺血發作、心律不整、血栓栓塞。這些不良反應與Nexavar的因果關係，尚未確立。

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，某項藥物臨床試驗所觀察的不良反應率，無法與其他藥物臨床試驗的不良反應率直接比較，亦不能反映實際臨床觀察到的不良反應率。

第8.2節中提出的資料，反映出針對肝細胞癌(n = 297)、晚期腎細胞癌(n = 451)或分化型甲狀腺癌(n = 207)的安慰劑對照試驗中，955位參與試驗的病患曝露於Nexavar的情形。

在HCC、RCC或DTC病患中最常見且被認為與Nexavar相關的不良反應(≥ 20%)有：疲倦、感染、體重減輕、食慾減退、皮疹、手足皮膚反應、掉髮、腹瀉、噁心、胃腸道及腹部疼痛、高血壓和出血。

從多個臨床試驗或上市後使用所獲得的資訊

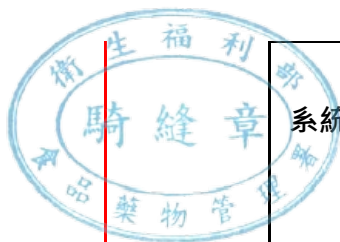
最重要的嚴重不良反應為心肌梗塞/心肌缺氧、胃腸穿孔、藥物誘發性肝炎、出血和高血壓/高血壓危象。最常見的不良反應為腹瀉、疲倦、皮疹、禿髮、感染以及手足皮膚反應(相對應於MedDRA的肢端紅腫症)

在多個臨床試驗或上市後經驗所通報的不良反應依照系統器官分類(in MedDRA)及發生頻率表示在下表4。

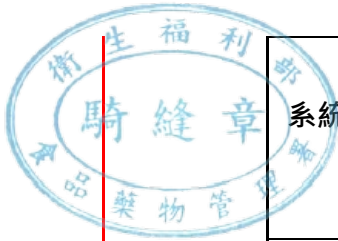
發生頻率定義為:非常常見(≥ 1/10)，常見(≥ 1/100 to < 1/10)，不常見(≥ 1/1,000 to < 1/100)，罕見(≥ 1/10,000 to < 1/1,000)以及未知(無法由所得的資料估計)。

在每個發生頻率的組別，不良反應依嚴重程度遞減呈現。

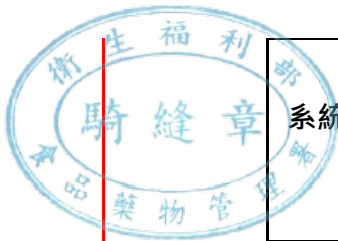
表4: 在多個臨床試驗或上市後經驗所通報的所有不良反應



系統器官分類	非常常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 to < 1/10	不常見 ≥ 1/1,000 to < 1/100	罕見 ≥ 1/10,000 to < 1/1000	未知
感染和寄生蟲感染	感染	毛囊炎			
血液和淋巴系統失調	淋巴球減少	白血球減少、嗜中性白血球減少、貧血、血小板減少			
免疫系統失調	-		過敏性休克 反應過敏性反應 (包括皮膚反應和蕁麻疹)		血管性血腫
內分泌失調		甲狀腺機能減退	甲狀腺機能亢進		
代謝及營養失調	食慾減退 低磷酸鹽血症	低血鈣 低血鉀 低血鈉症	脫水		
精神狀態失調	-	憂鬱症			
神經系統失調	-	週邊感覺神經病變、味覺改變	可逆性後腦白質病變*		
耳朵和內耳失調		耳鳴			
心臟功能失調		鬱血性心衰竭* 心肌缺血且/ 或心肌梗塞*		QT延長	
血管功能失調	出血 (包括腸胃道*、呼吸道*及腦出	潮紅	高血壓危象*		



系統器官分類	非常常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 to < 1/10	不常見 ≥ 1/1,000 to < 1/100	罕見 ≥ 1/10,000 to < 1/1000	未知
	血 [*])、高血壓				
呼吸道、喉部及縱膈失調	-	發聲困難 流鼻水	類間質性肺炎事件*[放射線性肺炎、急性呼吸窘迫、間質性肺炎、肺部發炎 (pneumonitis, pulmonitis and lung inflammation)等]		
胃腸道失調	腹瀉、噁心、嘔吐、便秘	口腔炎 (包括口乾和舌痛)、消化不良、吞嚥困難、胃食道逆流症	胰臟炎、胃炎、腸胃道穿孔 [*]		
肝膽系統失調			膽紅素升高及黃疸、膽囊炎、膽管炎	藥物誘發性肝炎 [*]	
皮膚及皮下組織失調	皮膚乾燥、皮疹、禿髮、手足皮膚反應 ^{**} 搔癢、紅斑	角質棘皮瘤/皮膚鱗狀細胞癌、剝落性皮膚炎、面皰、皮膚脫屑、角化過度症	濕疹、多形性紅斑		毒性表皮壞死溶解症 [*] 放射線回憶性皮膚炎 (radiation recall dermatitis)、白細胞破碎性血管炎 (leukocytoc



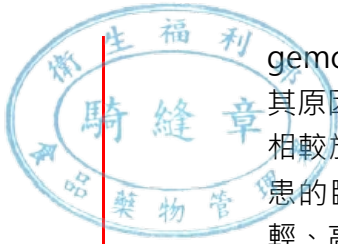
系統器官分類	非常常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 to < 1/10	不常見 ≥ 1/1,000 to < 1/100	罕見 ≥ 1/10,000 to < 1/1000	未知
					lastic vasculitis)、史蒂芬強森症候群
肌肉骨骼、結締組織及骨骼失調	關節痛	肌肉痛 肌肉痙攣			橫紋肌溶解症
腎臟和泌尿系統的失調		腎衰竭、蛋白尿		腎病症候群	
生殖系統和乳房異常	-	勃起功能障礙	男性女乳症		
全身性失調及投與部位狀況	疲倦、疼痛（包括嘴痛、腹痛、骨頭痛、腫瘤痛、頭痛）、發燒	無力衰弱、類流感之不適、黏膜發炎			
實驗室檢查	脂肪酶升高、澱粉酶升高、體重減輕	轉胺酶短暫性升高	鹼性磷酸酶短暫性升高、INR值異常、凝血酶原值異常		

*這些不良反應可能會造成威脅生命或致命的結果。這些事件是不常見或較不常見

**在MedDRA稱為肢端紅腫症(Palmar-Plantar erythrodysesthesia syndrome)

特殊族群的不良反應

在兩項隨機分配對照試驗中，比較sorafenib併用兩個platinum-based化療製劑(carboplatin/paclitaxel及另外的gemcitabine/cisplatin)以及單用兩個platinum-based化療製劑作為晚期非小細胞肺癌(NSCLC)患者第一線治療的安全性及療效，未達預期改善整體存活期的主要療效指標。發生的安全性事件主要都和之前通報過的一致。然而在這兩個試驗中在鱗狀細胞肺癌病患次族群中，都曾觀察到接受sorafenib併用兩個platinum-based化療製劑者死亡率較只接受兩個platinum-based化療製劑者為高的現象(paclitaxel/carboplatin:風險比[HR] 1.81，95%信賴區間[CI] 1.19-2.74;



gemcitabine/cisplatin:風險比[HR] 1.22，95%信賴區間[CI] 0.82 – 1.80)。並未確認其原因為何。

相較於腎性癌病患或肝細胞癌病患的試驗，某些藥物不良反應在分化型甲狀腺癌病患的臨床試驗中有實質較高的發生頻率，例如手足皮膚反應、腹瀉、禿髮、體重減輕、高血壓、低血鈣、角質棘皮瘤/皮膚鱗狀細胞癌。

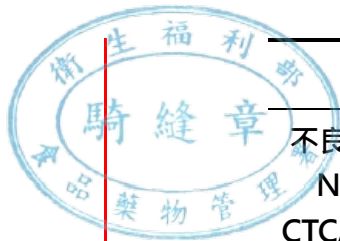
8.2 臨床試驗經驗

HCC試驗中的不良反應

表4和表6顯示HCC病患發生的不良反應，表中為至少有10%病患通報且Nexavar治療組發生率高於安慰劑組的不良反應。有39%接受Nexavar治療的病患以及24%接受安慰劑治療的病患通報發生CTCAE第3級的不良反應。有6%接受Nexavar治療的病患以及8%接受安慰劑治療的病患通報發生CTCAE第4級的不良反應。

表5：至少有10%病患通報且Nexavar治療組發生率高於安慰劑組的不良反應 - HCC試驗1 (試驗100554)[參見10.3臨床前安全性資料]

不良事件 NCI- CTCAE v3 分類/專業 用語	Nexavar (N = 297)			安慰劑(N = 302)		
	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第3級 %	第4級 %
所有事件	98	39	6	96	24	8
身體症狀						
疲倦	46	9	1	45	12	2
體重減輕	30	2	0	10	1	0
皮膚						
皮疹/鱗狀 脫皮	19	1	0	14	0	0
搔癢	14	<1	0	11	<1	0
手足皮膚 反應	21	8	0	3	<1	0
皮膚乾燥	10	0	0	6	0	0
禿頭症	14	0	0	2	0	0
胃腸道						
腹瀉	55	10	<1	25	2	0
厭食症	29	3	0	18	3	<1
噁心	24	1	0	20	3	0



不良事件 NCI- CTCAE v3 分類/專業 用語	Nexavar (N = 297)			安慰劑(N = 302)		
	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第3級 %	第4級 %
嘔吐	15	2	0	11	2	0
便秘	14	0	0	10	0	0
肝膽/胰臟						
肝功能異常	11	2	1	8	2	1
疼痛						
疼痛，腹部	31	9	0	26	5	1

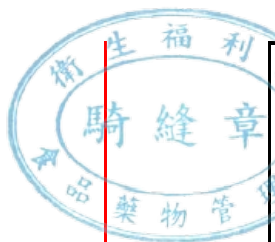
9%接受 Nexavar治療的病患通報發生高血壓，安慰劑組則有4%。

4%接受Nexavar治療的病患通報發生CTCAE第3級高血壓，安慰劑組則有1%。兩治療組均無CTCAE第4級通報案例。18%接受Nexavar治療的病患通報發生出血，安慰劑組則有20%。在安慰劑組的CTCAE第3級和第4級出血比率均較高(CTCAE第3級 - Nexavar組3%，安慰劑組5%；CTCAE第4級 - Nexavar組2%，安慰劑組4%)。接受Nexavar治療病患通報發生食道靜脈曲張出血占2.4%，安慰劑組為4%。

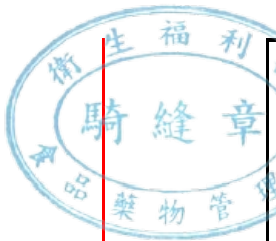
< 1%接受Nexavar治療的病患通報發生腎衰竭，安慰劑組則為3%。不良反應(包括與疾病惡化相關的不良反應)在Nexavar治療組及安慰劑組造成永久停藥的比率類似(Nexavar治療組為32%而安慰劑組為35%)。

表6：至少有10%病患通報且Nexavar治療組發生率高於安慰劑組的不良反應 - HCC試驗2 (試驗11849) [參見12臨床試驗資料]

NCI- CTCAE v3 系統器官 分類/常用 詞	Nexavar (N = 149)			安慰劑 (N = 75)		
	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第3級 %	第4級 %
所有不良反應	98	36	9	95	31	7
血液/骨髓						
血紅蛋白	20	4	4	15	0	0
白血球	11	1	0	8	4	0
血小板	22	4	2	13	1	0



NCI-CTCAE v3 系統器官 分類/常用 詞	Nexavar (N = 149)			安慰劑 (N = 75)		
	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第3級 %	第4級 %
心臟・全 身性						
高血壓	22	3	0	5	1	0
身體症狀						
疲倦	34	5	0	20	4	0
發燒	26	2	0	11	3	0
體重減輕	42	3	0	17	1	0
皮膚						
禿頭症	27	0	0	1	0	0
手足皮膚 反應	46	11	0	3	0	0
搔癢	12	0	0	12	1	0
皮疹/鱗狀 脫皮	22	1	0	9	0	0
胃腸道						
厭食症	31	3	0	17	3	0
腹水	26	7	0	17	9	0
腹瀉	42	7	0	16	0	0
代謝/實驗 室檢驗						
鹼性磷酸 酶	26	4	0	19	1	0
丙胺酸轉 胺酶(ALT)	32	5	1	24	7	0
天門冬胺 酸轉胺酶 (AST)	41	18	1	31	15	4
膽紅素	36	12	5	32	7	11



NCI-CTCAE v3 系統器官 分類/常用 詞	Nexavar (N = 149)			安慰劑 (N = 75)		
	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第3級 %	第4級 %
低白蛋白血症	22	0	0	21	0	0
低血鈉症	15	8	1	13	8	0
血磷酸鹽減少症	11	3	0	5	1	0
脂肪酶	13	2	0	5	0	0
疼痛						
疼痛・腹部 - 未細分	35	7	0	20	4	0
疼痛・背部	15	3	0	12	1	0
肺部/上呼吸道						
咳嗽	18	1	0	15	0	0

HCC病患實驗室檢驗異常(study 100554)

下列是在HCC病患所觀察到的實驗室檢驗異常：

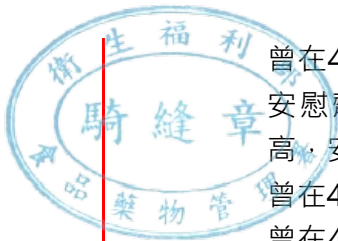
實驗室檢驗中常發現低磷酸鹽血症，曾在35%接受Nexavar治療的病患中觀察到，安慰劑組則為11%；11%的Nexavar組病患發生CTCAE第3級的低磷酸鹽血症(1-2 mg/dL)，安慰劑組則為2%；曾有1例來自安慰劑組的CTCAE第4級低磷酸鹽血症(< 1 mg/dL)通報案例。低磷酸鹽血症的病因學以及其與Nexavar的相關性目前未明。

曾在40%接受Nexavar治療的病患中觀察到脂肪酶升高，安慰劑組則為37%。兩組各有9%病患發生CTCAE第3級和第4級脂肪酶升高。

曾在34%接受Nexavar治療的病患中觀察到澱粉酶升高，安慰劑組則為29%。兩組各有2%病患通報發生CTCAE第3級和第4級澱粉酶升高。多數脂肪酶和澱粉酶升高現象均為暫時性，且大部份的案例均未中斷Nexavar治療。

297位接受Nexavar治療的病患中有1位通報發生臨床胰臟炎(CTCAE第2級)。

試驗中兩治療組的肝功能檢測值升高情形類似。曾在59%接受Nexavar治療的病患中觀察到低白蛋白血症，安慰劑組病患則為47%；在兩組中均未觀察到CTCAE第3級和第4級的低白蛋白血症。



曾在42%接受Nexavar治療的病患中觀察到國際標準化凝血酶原時間比值(INR)升高，安慰劑組病患則為34%；4%接受Nexavar治療病患通報發生CTCAE第3級的INR升高，安慰劑組病患則為2%；兩組均無CTCAE第4級INR升高。

曾在47%接受Nexavar治療的病患中觀察到淋巴球減少，安慰劑組病患則為42%。

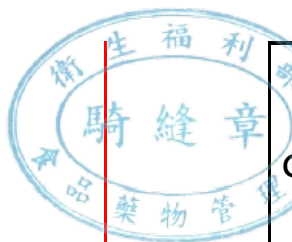
曾在46%接受Nexavar治療的病患中觀察到血小板減少，安慰劑組病患則為41%；4%接受Nexavar治療病患通報發生在CTCAE第3或4級血小板減少，而安慰劑組病患少於1%。

RCC試驗1 (試驗11213)中的不良反應

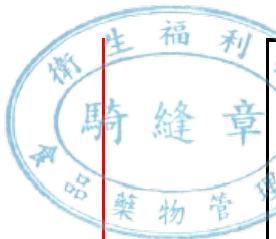
表7記載在試驗11213中發生不良反應的RCC病患百分比，表中為至少10%病患通報且Nexavar治療組發生率高於安慰劑組的不良反應。報告為CTCAE第3級的不良事件在Nexavar治療組有31%，而在安慰劑組則有22%。報告為CTCAE第4級的不良事件在Nexavar治療組有7%，而在安慰劑組則有6%。

表7：至少有10%病患通報且Nexavar治療組發生率高於安慰劑組的不良反應 - RCC試驗1 (試驗11213)

不良事件 NCI- CTCAE v3 分類 / 專 業用語	Nexavar (N = 451)			安慰劑 (N = 451)		
	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第3級 %	第4級%
所有事件	95	31	7	86	22	6
心血管， 全身性						
高血壓	17	3	< 1	2	< 1	0
體質性症 狀						
疲倦	37	5	< 1	28	3	< 1
體重減 輕	10	< 1	0	6	0	0
皮膚						
出疹 / 鱗狀脫皮	40	< 1	0	16	< 1	0
手足皮 膚反應	30	6	0	7	0	0



不良事件 NCI- CTCAE v3 分類 / 專 業用語	Nexavar (N = 451)			安慰劑 (N = 451)		
	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第3級 %	第4級%
掉髮	27	< 1	0	3	0	0
搔癢	19	< 1	0	6	0	0
皮膚乾 燥	11	0	0	4	0	0
胃腸症狀						
腹瀉	43	2	0	13	< 1	0
噁心	23	< 1	0	19	< 1	0
食慾不 振	16	< 1	0	13	1	0
嘔吐	16	< 1	0	12	1	0
便秘	15	< 1	0	11	< 1	0
出血						
出血－ 所有部位	15	2	0	8	1	< 1
神經						
感覺神 經病變	13	< 1	0	6	< 1	0
疼痛						
疼痛－ 腹部	11	2	0	9	2	0
疼痛－ 關節	10	2	0	6	< 1	0
疼痛－ 頭痛	10	< 1	0	6	< 1	0



不良事件 NCI- CTCAE v3 分類 / 專業用語	Nexavar (N = 451)			安慰劑 (N = 451)		
	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第3級 %	第4級 %
肺部 呼吸困難	14	3	< 1	12	2	< 1

不良事件（包括與疾病惡化相關的事件）造成永久停藥的比例在Nexavar治療組及安慰劑組是相近的（Nexavar治療組是10%而安慰劑組是8%）。

實驗室檢驗異常

下列是在RCC試驗1(試驗11213)中 RCC病患所觀察到的實驗室檢驗異常：

實驗室檢查中常發現低磷酸鹽血症，觀察到Nexavar治療組有45%病患，相較於安慰劑組為11%病患有此現象。13%的Nexavar組病患發生CTCAE第3級的低磷酸鹽血症(1-2 mg/dl)，安慰劑組則為3%。Nexavar組或安慰劑組皆未報告有CTCAE第4級的低磷酸鹽血症(< 1 mg/dl)。低磷酸鹽血症的病因學與Nexavar的相關性尚未知。

41%的Nexavar組病患發生脂肪酶升高，相較於安慰劑組為30%。有12%的Nexavar組病患發生CTCAE第3或4級的脂肪酶升高，相較於安慰劑組為7%。30%的Nexavar組病患發生澱粉酶升高，相較於安慰劑組為23%。有1%的Nexavar組病患報告有CTCAE第3或4級的澱粉酶升高，相較於安慰劑組為3%。很多脂肪酶和澱粉酶值升高都是短暫的且大部份的案例都沒有中斷Nexavar治療。451名Nexavar治療組病患中有3人報告臨床胰臟炎（1個CTCAE第2級和2個CTCAE第4級），而451名安慰劑組病患中則有1人（CTCAE第2級）。

有23%的Nexavar組病患發現淋巴球減少，相較於安慰劑組為13%，CTCAE第3或第4級的淋巴球減少在Nexavar組病患報告有13%，安慰劑組則為7%。嗜中性白血球減少在Nexavar組病患報告有18%，安慰劑組則為10%，CTCAE第3或第4級的嗜中性白血球減少在Nexavar組病患報告有5%，安慰劑組則為2%。

貧血在Nexavar組病患報告有44%，安慰劑組則為49%，CTCAE第3或第4級的貧血在Nexavar組病患報告有2%，安慰劑組則為4%。

血小板減少在Nexavar組病患報告有12%，安慰劑組則為5%，CTCAE第3或第4級的血小板減少在Nexavar組病患報告有1%，安慰劑組則無。

DTC試驗中的不良反應

Nexavar的安全性藉由一項雙盲試驗，評估416位病患具局部復發或轉移、進行性且放射性碘治療無效的分化型甲狀腺癌，這些病患經隨機分配接受每天兩次400 毫克Nexavar (n=207)或安慰劑組(n=209)，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止[參見12臨床試驗資料]。下述資料反映Nexavar暴露期中位數46週(範圍為0.3至135週)。接受Nexavar治療的族群中有50%為男性，年齡中位數為63歲。

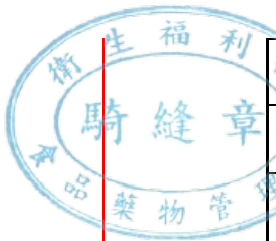


接受Nexavar的病患，66%因不良反應而必須中斷用藥，且64%的病患須降低劑量。Nexavar組通報發生與藥物相關的不良反應而導致治療中止的病患為14%，安慰劑組則為1.4%。

表8為DTC試驗於雙盲階段中，DTC病患接受Nexavar治療組發生不良反應比例高於安慰劑組之不良反應的百分比。Nexavar組有53%發生CTCAE第3級不良反應，安慰劑組則為23%；接受Nexavar組有12%發生TCAE第4級不良反應，安慰劑組患則為7%。

表8 病患發生特定不良反應的比例，Nexavar組具較高的發生率[組間差異 $\geq 5\%$ (所有等級)¹或 $\geq 2\%$ (第3和第4級)]

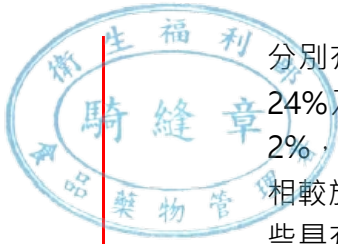
MedDRA主要系統器官分類 & 常用詞	NEXAVAR (N= 207)		安慰劑(N=209)	
	所有等級(%)	第3和第4級(%)	所有等級(%)	第3和第4級(%)
Gastrointestinal disorders 胃腸消化系統異常				
腹瀉	68	6	15	1
噁心	21	0	12	0
腹部疼痛 ²	20	1	7	1
便秘	16	0	8	0.5
口腔炎 ³	24	2	3	0
嘔吐	11	0.5	6	0
口腔疼痛 ⁴	14	0	3	0
全身性異常與投藥部位狀況				
疲倦	41	5	20	1
全身無力	12	0	7	0
發燒	11	1	5	0
檢查				
體重減輕	49	6	14	1
代謝與營養異常				
食慾降低	30	2	5	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
四肢疼痛	15	1	7	0



肌肉痙攣	10	0	3	0
良性、惡性與性質不明的腫瘤				
皮膚鱗狀細胞癌	3	3	0	0
神經系統異常				
頭痛	17	0	6	0
味覺異常	6	0	0	0
呼吸道、胸部與縱膈異常				
發生困難	13	0.5	3	0
鼻出血	7	0	1	0
皮膚與皮下組織異常				
PPES ⁵	69	19	8	0
掉髮	67	0	8	0
紅疹	35	5	7	0
搔癢	20	0.5	11	0
皮膚乾燥	13	0.5	5	0
紅斑	10	0	0.5	0
過度角化症	7	0	0	0
血管異常				
高血壓 ⁶	41	10	12	2
1 美國國家癌症研究院常見不良事件評價標準第3.0版(CTCAE 3.0) 2 包括下列用詞：腹部疼痛、腹部不適、肝臟疼痛、食道疼痛、食道不適、下腹部疼痛、上腹部疼痛、腹部壓痛、腹部僵硬 3 包括下列用詞：口腔炎、口瘡性口腔炎、口腔潰瘍、黏膜發炎 4 包括下列用詞：口腔疼痛、口咽不適、舌炎、灼口症候群、舌痛 5 肢端紅腫症(手足皮膚反應) 6 包括下列用詞：高血壓、血壓上升、收縮壓上升				

實驗室檢驗異常

本仿單中討論了TSH濃度升高的相關資訊[參見5.1警語/注意事項]。相較於安慰劑組，Nexavar組DTC病患觀察到下列的實驗室檢查異常，在RCC和HCC試驗中也觀察到類似現象：脂肪酶、澱粉酶、低鉀血、低磷酸血、嗜中性白血球減少、淋巴球減少、貧血以及血小板減少[參見不良反應(7.1、7.2)]。



分別有59%及54%的Nexavar組病患發現血清ALT及AST升高，而安慰劑組則分別為24%及15%，其中高程度(>3級)的ALT及AST上升，在Nexavar組病患分別為4%及2%，而於安慰劑組為無。

相較於RCC 或HCC的病患，DTC病患較高頻率及較嚴重的低血鈣發生，特別是在那些具有副甲狀腺功能減退病史的患者。有36%的Nexavar治療組的DTC病患發生低血鈣情形(Grade 3以上有10%)，而安慰劑組為11%(Grade 3以上有3%)。在DTC試驗中，血清鈣的數值為每個月監測。

8.3 上市後經驗

動脈剝離、動脈瘤(含破裂)：曾有病人(無論是否具有高血壓病史)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。

9 過量

Nexavar藥物過量沒有特別的治療。

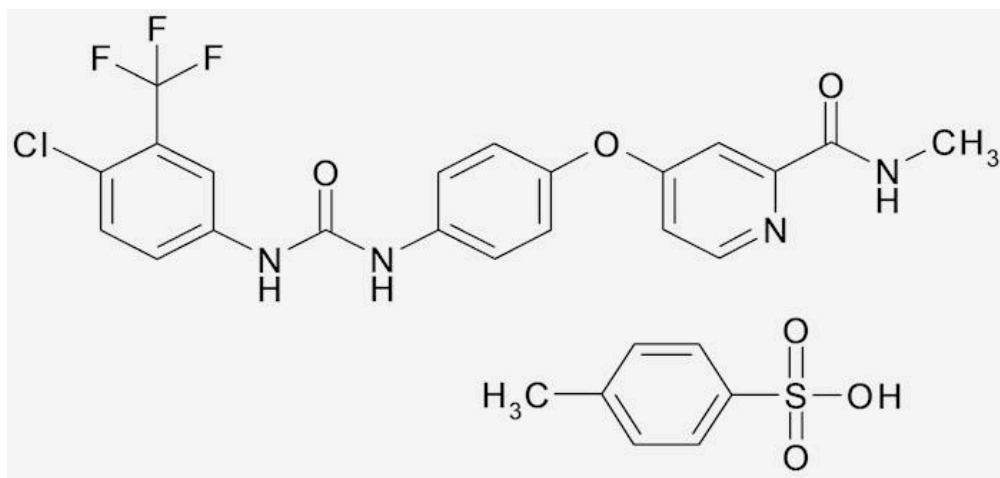
臨床試驗中Nexavar最高劑量為每次800毫克，每天2次。此劑量下觀察到的不良反應主要是腹瀉和皮膚事件。因為在動物的口服急性毒性試驗中藥物的飽和吸收，並未有動物急性過量症狀的相關資料。

若懷疑有藥物過量的情形，應停止服用Nexavar並給予支持性治療。

10 藥理特性

Nexavar膜衣錠200毫克是一種激酶抑制劑 (kinase inhibitor)，主成分是sorafenib的甲苯磺酸 (tosylate) 鹽類。

Sorafenib tosylate的化學名為4-(4-{3-[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-ureido}phenoxy)-N2-methylpyridine-2-carboxamide 4-methylbenzenesulfonate.而結構式為



Sorafenib tosylate是白色到淡黃或淡褐色固體，分子式為C₂₁H₁₆ClF₃N₄O₃ x C₇H₈O₃S，分子量為637.0 g/mole. Sorafenib tosylate幾乎不溶於水溶液中，微溶於乙醇及PEG400。

10.1 作用機轉



Sorafenib為激酶的抑制劑，在體外試驗中可降低腫瘤細胞增生。Sorafenib被證實可抑制多種細胞內(CRAF、BRAF和突變型BRAF)及細胞表面激酶(KIT, FLT-3、RET、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3和PDGFR-β)反應。目前認為這些激酶中有數種與腫瘤細胞的訊息傳遞、血管增生和細胞凋亡有關。Sorafenib抑制人類肝細胞癌、腎細胞癌的腫瘤生長及血管增生，在免疫功能缺損小鼠中數種人類腫瘤異體移植的模式上也觀察到相同效果。Sorafenib亦抑制分化型甲狀腺癌的腫瘤生長。

10.2 藥效藥理特性

QT間隔延長

在一個臨床藥理學試驗中，記錄31位病患於基準線(治療前)與治療後之QT/QTc測量值。在一個28天治療週期後，與安慰劑組於基準線相比較，sorafenib達到最高濃度時，QTcB延長了 4 ± 19 msec，QTcF則延長了 9 ± 18 msec。治療後之心電圖監測沒有病患顯示QTcB或QTcF大於500 msec[參見5.1警語/注意事項]。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性，致突變性，生育力損害

未曾對sorafenib進行致癌性研究。

Sorafenib的臨床前安全性資訊評估在小鼠、大鼠、狗及兔子。重覆劑量的毒性試驗顯示，許多器官暴露在低於臨床劑量下(依據AUC的比較)，會有輕微到中度改變(退化和新生)。給予未成年及發育中的狗重覆劑量後，在低於臨床暴露值下，觀察到對骨頭和牙齒的影響。其變化包括在股骨的生長板有不規則的增厚，鄰近被改變生長板旁的骨髓細胞不足，以及改變了象牙質的組成。成年的狗沒有相類似的影響。

在一項體外哺乳類細胞(中國倉鼠卵巢)研究中，在代謝活化的狀態下具有致染色體變異性(染色體變異)而得到sorafenib的基因毒性陽性反應。在一項體外細菌細胞研究(Ames測試)中sorafenib沒有基因毒性或在一項體內鼠微細胞核研究中顯示sorafenib沒致染色體變異性。製程中的一個中間產物，在最終主成分中也有少許存在(< 0.15%)，單獨的體外細菌細胞研究(Ames測試)中，它顯示致基因突變性。

尚未有專門的動物試驗評估sorafenib對生育力的影響。然而，可以預期對雄性及雌性的生育力有不良影響，因為在動物的重覆劑量毒性試驗顯示對於雄性和雌性生殖器官有改變。大鼠的典型變化包括睪丸、副睪丸、前列腺及精囊萎縮或退化。雌性大鼠觀察到黃體的中心性壞死及卵巢濾泡的停止發展。狗在劑量600 mg/m²/day觀察到睪丸曲細精管的退化而在Sorafenib 1200 mg/m²/day時則觀察到精子過少。

當給予大鼠和兔子低於臨床暴露值的Sorafenib，會有胚胎毒性及致畸胎性。觀察到的影響包括母體及胎兒的體重減輕、增加胎兒吸收次數，以及增加外部和內臟畸形的數目。

治療期間及療程完成後至少2週應採取適當的避孕措施。

11 藥物動力學特性

投與Nexavar錠劑後，與口服溶液比較，其平均相對生體可用率為38-49%。Sorafenib的清除半衰期約為25-48小時。多次投與sorafenib連續7天後所造成的累積量為單次投藥的2.5到7倍。Sorafenib血漿濃度在7天內達到穩定狀態，平均濃度的峰谷值比小於2。

評估DTC、RCC和HCC病患投與Nexavar 400mg一天2次後的Sorafenib穩定狀態濃度，DTC病患的平均穩定狀態濃度為HCC病患的1.8倍和RCC病患的2.3倍，DTC病患其Sorafenib濃度增加的原因仍不清楚。

吸收與分布

口服投與後，sorafenib約在3小時達到最高值血漿濃度。當與含中度脂肪餐食(30%脂肪；熱量700卡)服用時，生體可用率與空腹時相似。如果與高脂肪餐食(50%脂肪；熱量900卡)服用，sorafenib的生體可用率會比空腹時減少29%。建議Nexavar不與食物一起服用[參見3.1用法用量]。

口服投與劑量超過400毫克每天2次時，平均C_{max}和AUC的上升低於正比關係。

體外試驗中sorafenib與人類血漿蛋白的結合率為99.5%。

代謝與清除

Sorafenib主要在肝臟中藉由CYP3A4氧化代謝，以及藉由UGT1A9醛糖酸作用(glucuronidation)進行代謝。Sorafenib共軛物會由胃腸道的細菌葡萄糖醛酸酶活性分解，進行未共軛化藥物的再吸收作用。與neomycin併用會干擾此過程，降低54%的sorafenib平均生體可用率。

在穩定狀態時約有70-85%的sorafenib分解物在血漿中循環。已確認的sorafenib代謝物有8個，其中有5個在血漿中發現。sorafenib主要的代謝物(pyridine N-oxide)於體外試驗中發現其與sorafenib有相似的效價，而約佔穩定狀態時循環分解物的9-16%。

口服100mg sorafenib溶液後，14天時有96%劑量的回收，77%於糞便中排除，19%於尿液中以醛糖酸化後的代謝物排除。約有51%為未代謝的sorafenib於糞便中發現，但未於尿液中發現。

年齡、性別及種族的影響：一項sorafenib的藥動學試驗顯示，亞洲人(n = 78) sorafenib的平均AUC較西方人(n = 40)低30%，性別和年齡對sorafenib的藥動學沒有臨床上有意義的影響。

兒科病患

沒有兒科病患的藥物動力學資料。

肝功能受損

Sorafenib主要經由肝臟清除。在輕度肝功能受損(Child-Pugh A級)或中度肝功能受損(Child-Pugh B級)的肝細胞癌病患其藥物曝露量範圍和沒有肝功能受損的病患相似。Sorafenib的藥物動力學在非肝細胞癌的Child-Pugh A級及Child-Pugh B級肝功能受損病患和健康的自願者相似。

目前尚未針對重度 (Child-Pugh C級) 肝功能受損病患進行sorafenib的藥物動力學試驗[參見5.1警語/注意事項和6.6肝功能不全]。

腎功能受損

在健康受試者口服單次劑量輻射標幟sorafenib的藥物清除試驗中，有19% sorafenib劑量從尿液中排除。

在一項臨床藥理學試驗中，評估腎功能正常、輕度腎功能受損(CrCl > 50-80 ml/min)、中度腎功能受損(CrCl 30-50 ml/min)或嚴重腎功能受損(CrCl < 30 ml/min)且未進行透析的受試者，服用單次400 mg劑量後的sorafenib藥動性質。未觀察到sorafenib曝露量和腎功能之間的關係。有輕度、中度或嚴重腎功能受損但未進行透析的病患，不需調整劑量[參見6.7腎功能不全]。

12 臨床試驗資料

目前已針對肝細胞癌(HCC)、腎細胞癌(RCC)和分化型甲狀腺癌(DTC)病患進行Nexavar的臨床安全性和療效試驗。

肝細胞癌(Hepatocellular Carcinoma)

HCC試驗1 (試驗100554)為針對無法手術切除之肝細胞癌病患的一項全球、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、第3期臨床試驗。整體存活期為主要療效終點。共有602位病患接受隨機分配，299位被分配至每日兩次Nexavar 400 mg組，303位則被分配至對應之安慰劑組。

Nexavar組和安慰劑組有關年齡、性別、種族、表現狀態、病因學(包括B型肝炎、C型肝炎和酒精性肝臟疾病)、TNM疾病分期(第I期：< 1%及< 1%；第II期：10.4%及8.3%；第III期：37.8%及43.6%；第IV期：50.8%及46.9%)、無肉眼可見的血管侵犯和肝外腫瘤擴散(30.1%及30.0%)和巴賽隆納肝癌治療準則分期(B期：18.1%及16.8%；C期：81.6%及83.2%；D期：< 1%及0%)的人口統計資料和基線疾病特性均相似。Nexavar組和安慰劑組在以Child-Pugh評分的肝功能受損程度上亦相似(A級：95%及98%；B級：5%及2%)。只有1位Child-Pugh C級病患參與試驗。曾接受之治療包括手術切除治療(19.1%及20.5%)、局部區域療法(包括肝腫瘤射頻燒灼術、肝腫瘤內酒精注射和動脈栓塞化學療法；38.8%及40.6%)、放射線療法(4.3%及5.0%)和全身性療法(3.0%及5.0%) (參見表9)。

於預訂之第二次存活期中分析後即中止試驗，因證實在整體存活期方面，Nexavar組較安慰劑組具統計顯著效益(HR：0.69， $p = 0.00058$) (參見表10和圖1)。次族群分析均有一致的優異表現。

使用於較早時間點(獨立的放射影像評估)取得的數據進行分析的結果顯示，Nexavar治療組的疾病無惡化時間(TTP)顯著較長(HR：0.58， $p = 0.000007$) (參見表10)。

表9： 基線病人特性；受試者為符合意向治療族群者

	安慰劑 (n=303)	Nexavar (n=299)
Child-Pugh狀態n (%)		
A	297 (98%)	284 (95%)
B	6 (2%)	14 (5%)
C	0 (0%)	1 (0.3%)
實驗室檢測出肝炎n (%)		
僅C型肝炎	81 (27%)	86 (29%)
僅B型肝炎	28 (9%)	32 (11%)
B型及C型肝炎	3 (1%)	7 (2%)
C型肝炎抗體或B型肝炎表面 抗原	165 (55%)	149 (50%)
血清學檢測陰性		
無資料	26 (9%)	25 (8%)

表 10：HCC試驗1 (試驗100554)的療效結果

療效參數	Nexavar (N=299)	安慰劑 (N=303)	風險比 ¹ (95% CI)	P值(log rank test ²)
整體存活期 中位數・月數 (95% CI) 事件數	10.7 (9.4, 13.3) 143	7.9 (6.8, 9.1) 178	0.69 (0.55, 0.87)	0.00058
疾病無惡化時間 ³ 中位數・月數 (95% CI) 事件數	5.5 (4.1, 6.9) 107	2.8 (2.7, 3.9) 156	0.58 (0.45, 0.74)	0.000007

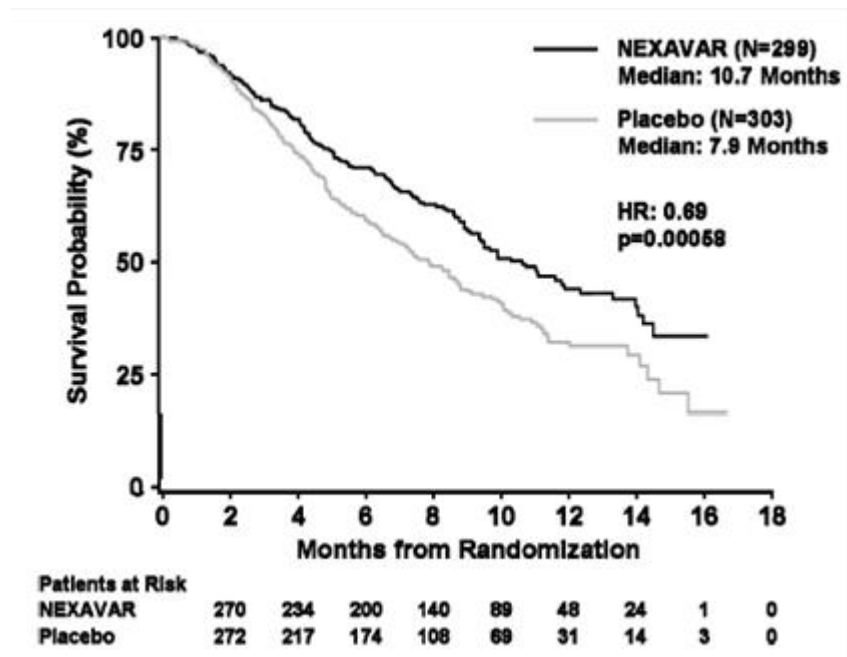
CI = 信賴區間

1. 風險比・Nexavar/安慰劑・Cox分層模型

2. Stratified log rank test(針對存活時間之期中分析・試驗停止條件為單尾alpha值= 0.0077)

3. 以獨立放射影像評估進行之疾病無惡化時間(TTP)分析・使用在存活率分析之前取得的數據進行

圖1：HCC試驗1 (試驗100554) (意向治療族群)的整體存活期Kaplan-Meier曲線



試驗100554中共納入602位病患・其中有168位病患(28%)從Child Pugh A級惡化至Child Pugh B級或C級・Nexavar組病患從Child Pugh A級惡化至基線後測得Child Pugh B級或C級的時間・較安慰劑組短(47天及84天)・最重要的療效指標中位數整體存活 (257天及171天)及疾病無惡化時間 (126天及80天)・Nexavar組仍比安慰劑組長(參見表11)・由Albou-Alfa報告得知・Child-Pugh B之病人使用Nexavar有較多的hyperbilirubinemia、encephalopathy及ascites・詳情請見references (G. K. Albou-Alfa et al. Is sorafenib safe and effective in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (CPB) cirrhosis? Journal of Clinical Oncology. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S (May 20 Supplement) 2008: 4518

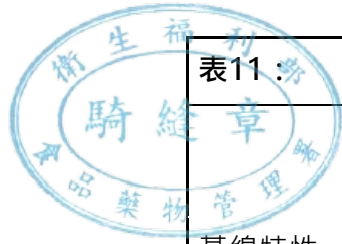


表11：基線後受試者Child-Pugh B級或C級情況

	安慰劑 (n=73)	Nexavar (n=95)
基線特性		
Child-Pugh狀態(n)		
A	72	85
B	1	10
病因學(n)		
酒精	17	31
僅B型肝炎	12	14
僅C型肝炎	19	26
其他	11	8
不明	14	16
達Child Pugh B級之人數(n)	71	88
達Child Pugh C級之人數(n)	2	7
從基線至測得Child Pugh B級 或C級的時間中位數	84天	47天
達Child Pugh B級或C級狀態 後的治療時間中位數	22天	48天
此類受試者的整體存活(OS) 中位數	171天	257天
疾病無惡化時間(TTP) (根據 獨立評估結果)	80天	126天
6個月OS率	46%	62%
第3個月放射影像評估無疾病 惡化率	38%	60%
第6個月放射影像評估無疾病 惡化率	13%	41%

HCC試驗2 (試驗11849)是一項納入226位肝細胞癌病患於中國、台灣和韓國進行的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、第3期臨床試驗。所有接受隨機分配的226位受試者皆為亞洲人。接受隨機分配的226位受試者中，分配至安慰劑組的有76位，至Nexavar組的有150位。

療效分析結果顯示Nexavar在延長整體存活方面，顯著優於安慰劑(HR : 0.68，p = 0.014)。疾病無惡化時間結果分析也顯示Nexavar顯著優於安慰劑。安慰劑組之疾病無惡化時間中位數為

41.5天，而Nexavar組為84天(HR：0.57， $p < 0.001$) (參見表12)。

表12：HCC試驗2 (試驗11849)的療效結果

療效參數	Nexavar (N=150)	安慰劑 (N=76)	P值	HR (95% CI)
整體存活期 (OS) [中位 數，日數 (95% CI)]	198 (169, 230)	127 (114, 166)	0.014	0.68 (0.50, 0.93)
疾病無惡化時 間(TTP) [中位 數，日數 (95% CI)]	84 (80, 109)	41.5 (41, 47)	< 0.001	0.57 (0.42, 0.79)

CI = 信賴區間，HR = 風險比(Nexavar比安慰劑)

腎細胞癌(Renal Cell Carcinoma)

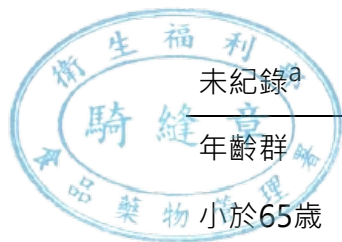
下面二個隨機對照的臨床試驗研究Nexavar治療晚期腎細胞癌(RCC)的安全性及療效。

RCC試驗1 (試驗11213)是一個針對曾接受一種全身性治療的晚期腎細胞癌病患所進行全球多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗。主要療效指標為總存活期(overall survival, OS)及無疾病惡化存活期(progression-free survival, PFS)，次要的療效指標為腫瘤反應率(tumor response rate)。依MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)預後風險程度(low or intermediate)及國家分組且隨機分配至每日兩次Nexavar 400mg組(N=384)或安慰劑組(N=385)的769名病患進行無疾病惡化存活期(PFS)的分析。

表13為研究試驗族群人口統計資料及疾病特性之摘要。兩個治療組的基線人口統計資料及疾病特性相當平均，Nexavar組及安慰劑組其從最初診斷為RCC到隨機分配所經歷時間的中位數分別為1.6年及1.9年。

表13：RCC試驗1 (試驗11213)的人口統計資料及疾病特性

特性	Nexavar組 N=384		安慰劑組 N=385	
	n	(%)	n	(%)
性別				
男性	267	(70)	287	(75)
女性	116	(30)	98	(25)
種族				
白人	276	(72)	278	(73)
黑人/亞洲人/ 西班牙人/其 他	11	(3)	10	(2)

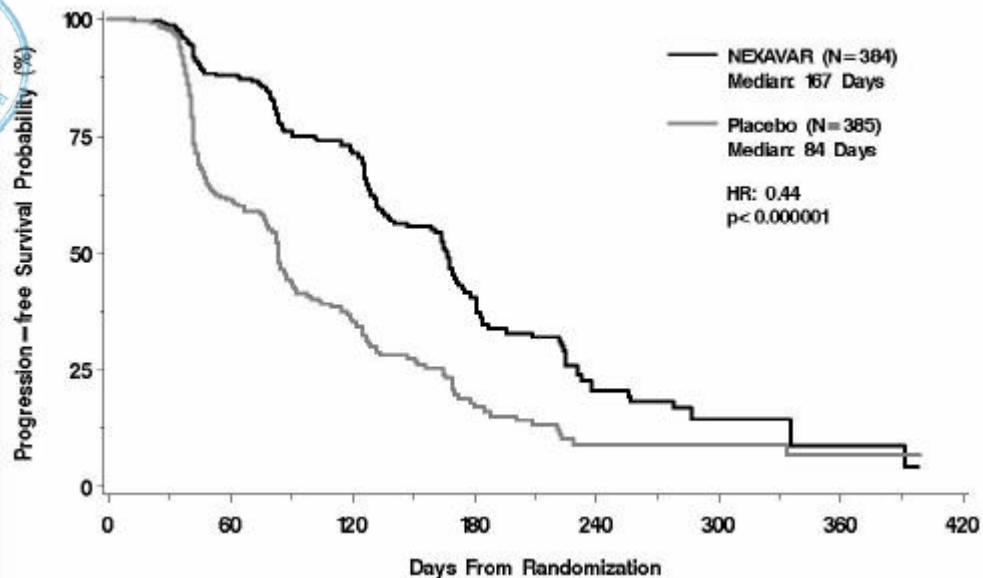
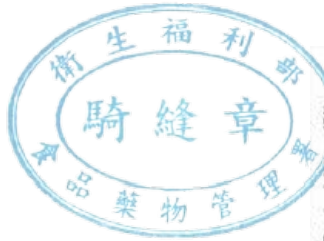


未紀錄 ^a	97	(25)	97	(25)
年齡群				
小於65歲	255	(67)	280	(73)
65歲以上 (包括65歲)	127	(33)	103	(27)
基線ECOG評估身體狀況等級				
0	184	(48)	180	(47)
1	191	(50)	201	(52)
2	6	(2)	1	(< 1)
未紀錄	3	(< 1)	3	(< 1)
MSKCC預後風險分級				
低	200	(52)	194	(50)
中度	184	(48)	191	(50)
曾IL-2及/或干擾素治療				
是	319	(83)	313	(81)
否	65	(17)	72	(19)

^a於法國納入的168名病患依當地法規並未紀錄其種族，另8名病患於分析時並未知道其種族。

PFS的定義是從隨機分配開始到任何原因的惡化或死亡（較早發生者），並藉由盲性且獨立放射性影像檢查並依腫瘤測量標準(RECIST)來評斷。圖2表示PFS的Kaplan-Meier曲線。PFS是依預後風險及國家分組的雙邊對數系列檢定 (Log-Rank Test) 來分析。

圖2：RCC試驗1 (試驗11213)的無疾病惡化存活期Kaplan-Meier曲線



註：HR是來自涵蓋下列共變數的Cox迴歸分析（Cox regression model）：MSKCC預後風險分級及國家。P值是來自依預後風險及國家分組的雙邊對數系列檢定來分析。

Nexavar組的無疾病惡化存活期中位數是167天，比較安慰劑組是84天。估計危險比例

（hazard ratio，Nexavar相對於安慰劑的死亡風險程度）為0.44（95% CI: 0.35, 0.55）。

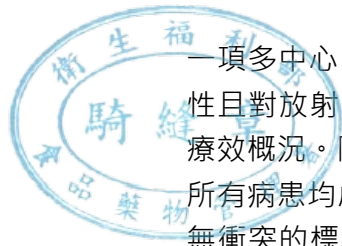
無疾病惡化存活期(PFS)以探索性統計方式分析在不同病患群中研究，包括年齡大於或小於65歲、ECOG評估身體狀況等級為0或1、MSKCC預後風險分級、是否曾因轉移性疾病惡化或在疾病早期有做治療、預後時間短於或長於1.5年。在這些分群中Nexavar對無疾病惡化存活期的影響是一致的，包括之前未曾接受IL-2或干擾素治療的病患（n = 137; Nexavar組有65名而安慰劑組有72名），而其無疾病惡化存活期中位數在Nexavar組為172天而安慰劑組為85天。

腫瘤反應是藉由獨立醫師檢查放射性影像並依腫瘤測量標準(RECIST)來評斷。整體而言可以分析反應的672名病患中，7名Nexavar病患(0.2%)有經確認的局部反應；而無一安慰劑組病患經確認的局部反應。因此Nexavar治療組病患PFS的延長主要反應在穩定疾病族群。

於220個死亡案例時的期中存活率分析，相較於安慰劑組，Nexavar組在總存活期較長，危險比例(hazard ratio)估計為0.72。此分析結果並未符合預先定義的顯著統計標準，計劃在存活資料齊全時再完成更多的分析。

RCC試驗2（試驗100391）是一個以轉移性惡性腫瘤病患（包括腎細胞癌）進行隨機停藥的第二期臨床試驗，主要療效指標為在24個星期後病患仍無疾病惡化的比例。前12個星期所有病患皆以Nexavar治療。在第12週做放射性影像檢查，以二維法測量腫瘤大小其變化小於25%之病患則再隨機分配至Nexavar組或安慰劑組進行再12個星期的試驗，隨機分配至安慰劑組的病患若有惡化情形則允許改以Nexavar治療，腫瘤縮小25%以上的病患持續以Nexavar治療，腫瘤增大25%以上的病患則停止治療。202位晚期腎細胞癌病患納入試驗2，其中包括先前未曾接受任何治療的病患，或非cancer cell carcinoma的病患。前12個星期的Nexavar治療後，有79位RCC病患持續Nexavar治療而有65位被隨機分配至Nexavar組或安慰劑組。在另一個12個星期後，也就是第24週，隨機分配的65病患中，隨機分配至Nexavar組的病患其無疾病惡化率（16/32, 50%）明顯地大於安慰劑組（6/33, 18%）（p=0.0077）。Nexavar組的無疾病惡化存活期（163天）明顯地多於安慰劑組（41天）（p = 0.0001, HR=0.29）。

分化型甲狀腺癌



一項多中心、隨機分配(1:1)、雙盲及安慰劑對照的試驗，評估417位具局部復發或轉移、進行性且對放射性碘(RAI)治療具有抗性的分化型甲狀腺癌(DTC)病患，建立了Nexavar的安全性及療效概況。隨機分配的分層依據為年齡(< 60歲及≥ 60歲)以及地理區域(北美洲、歐洲及亞洲)。所有病患均處於惡化活性期，其定義為疾病於納入14個月內出現惡化。RAI抗性定義有4個相互無衝突的標準。所有的RAI治療及診斷性掃描，均在低碘飲食和適當的TSH刺激狀態下進行。下列為RAI抗性標準和試驗中符合該標準的受試者比例：RAI掃描時，發現有一個目標病灶未攝入碘(68%)；在納入的16個月內，有攝入碘的腫瘤在RAI治療後惡化(12%)；腫瘤可攝入碘且經過複數次RAI治療，最後一次治療時間為納入前的16個月以上，且在相隔16個月之內的兩次RAI治療後疾病均惡化(7%)；所累積的RAI投予劑量≥ 600 mCi (34%)。治療成效的主要度量標準為無疾病惡化存活期(PFS)，PFS的判定是根據調整後的實體腫瘤反應評估標準第1.0版(RECIST)，進行盲性且獨立的放射學審核。RECIST的調整之處為包括了骨骼病灶出現臨床性惡化，其判斷依據為需要進行體外放射治療(佔惡化事件的4.4%)。其他的治療成效度量標準包括總存活期(OS)、腫瘤反應率以及反應持續時間。

病患經隨機分配接受Nexavar 400毫克，每天兩次(n=207)或安慰劑(n=210)。417位隨機分配病患，有48%為男性、年齡中位數為63歲、61%為60歲以上、60%為白人、62%病患其ECOG日常體能狀態為0分和及99%曾接受甲狀腺切除術。組織學診斷的結果，乳突癌佔試驗族群57%、濾泡癌(包括Hürthle細胞)為25%、分化不良型的癌症為10%、其他則為8%。96%的病患出現轉移現象：86%的病患轉移至肺、淋巴結為51%、骨骼為27%。進入試驗前，RAI活性的投予累積量中位數為400 mCi。

統計結果顯示Nexavar組，其PFS顯著大於安慰劑組。經試驗主持人認定為疾病惡化後，157位(75%)經隨機分配至安慰劑組安慰劑治療的病患，改以開放性接受Nexavar治療，另外61(30%)位經隨機分配至Nexavar組改以開放性Nexavar治療。這兩個治療組的總存活期並無統計上的顯著差異(參見表14及圖3)。

表14：分化型甲狀腺癌試驗的療效結果

	Nexavar組(N=207)	Placebo組(N=210)
無疾病惡化存活期 ¹		
死亡或惡化的人數	113 (55%)	136 (65%)
PFS中位數(月) (95% CI)	10.8 (9.1, 12.9)	5.8 (5.3, 7.8)
風險比(95% CI)	0.59 (0.46, 0.76)	
P值 ²	<0.001	
總存活期 ³		
死亡人數	66 (32%)	72 (34%)
OS中位數(月) (95% CI)	NR	36.5 (32.2, NR)
風險比(95% CI)	0.88 (0.63, 1.24)	
P值 ²	0.47	

目標反應

具目標反應的人數 ⁴	24 (12%)	1 (0.5%)
(95%CI)	(7.6%, 16.8%)	(0.01%, 2.7%)
反應持續時間中位數(月) (95% CI)	10.2 (7.4, 16.6)	NE

1 獨立放射學審核

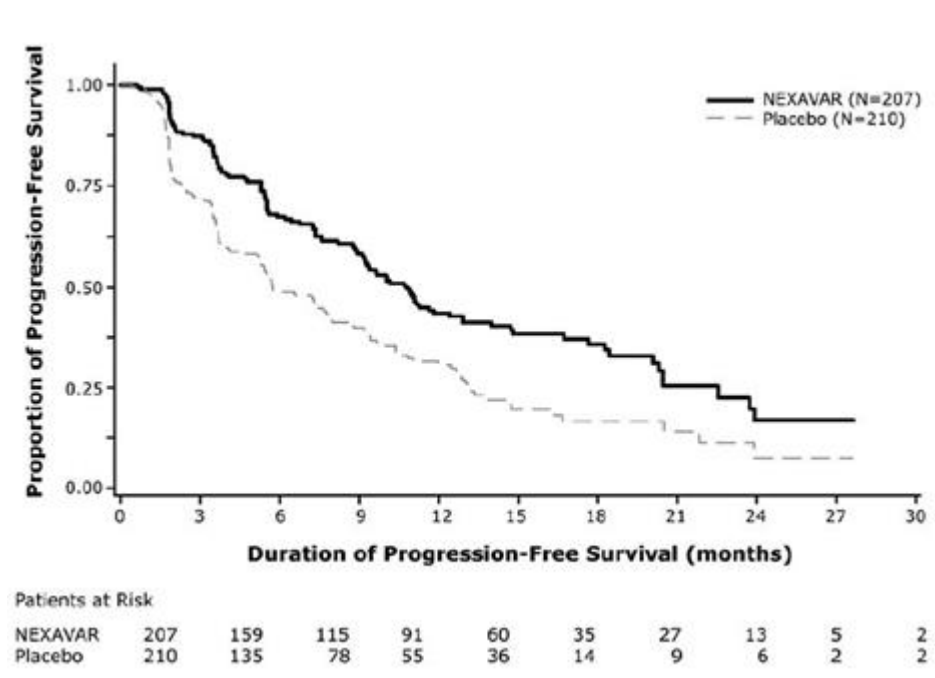
2 雙邊對數等級檢定的分層依據為年齡(< 60歲、≥ 60歲)以及地理區域(北美洲、歐洲、亞洲)

3 於進行最終PFS分析而中止收集數據後的9個月進行

4 所有目標反應皆為部份反應

NR = 未達到 · CI = 信賴區間 · NE = 無法評估

圖3：DTC試驗之無疾病惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



13 包裝及儲存

13.1 包裝

8-1000錠鋁箔盒裝。

13.2 效期

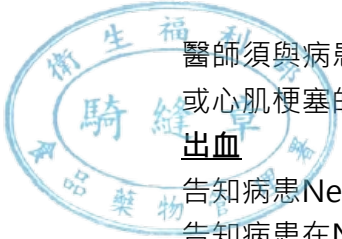
如外包裝所示。

13.3 儲存條件

30°C以下乾燥處儲存。藥品必須置於兒童無法觸及之處。

14 病人使用須知

心缺血；心肌梗塞



醫師須與病患討論在Nexavar治療時曾有心缺血和/或心肌梗塞的案例，發生胸痛或心缺血和/或心肌梗塞的其他症狀時須立即通報[參見5.1警語/注意事項]。

出血

告知病患Nexavar會增加出血危險性且必須及時報告出血事件。

告知病患在Nexavar治療期間同時服用warfarin的患者中，曾有出血或國際標準凝血時間比(INR)升高的案例通報。這些病患應該定期監測INR值[參見5.1警語/注意事項]。

高血壓

告知病患在Nexavar治療期間可能會發生高血壓，尤其在前六週治療期，治療期間都應定期監測血壓[參見5.1警語/注意事項]。

皮膚反應

告知病患在Nexavar治療期間可能發生手足皮膚反應與出疹及適當的對策。

腸胃道穿孔

告知曾有Nexavar治療的病患發生腸胃道穿孔案例[參見5.1警語/注意事項]。

傷口癒合併發症

告知病患若接受大型外科手術，建議暫時中斷Nexavar[參見5.1警語/注意事項]。

QT間隔的延長

告知有QT間隔延長病史的患者，Nexavar會惡化狀況[參見5.1警語/注意事項]。

生產缺陷和失去胎兒

告知女性病患Nexavar會造成生產缺陷或失去胎兒。建議男性和女性患者在Nexavar治療期間及停止治療至少2個星期皆採用有效的生育節制措施。告知女性患者若在服用Nexavar期間懷孕，要聯繫主治醫師[參見5.1警語/注意事項及6.1懷孕]。

授乳婦女

建議服用Nexavar期間不要餵哺母乳[參見6.2哺乳]。

漏服藥物

指導患者若漏服一個劑量的Nexavar，於下個正常服藥的期間服用原本的劑量，不要將劑量加倍。指導患者若服用過多的Nexavar要聯繫主治醫師。

15 其他

版本：USPI2013Nov_CCDS21TWPI 3Oct2024 / TW13

製造廠

分/包裝廠：Bayer AG

Kaiser Wilhelm Allee, 51368 Leverkusen, Germany

製造廠：Patheon France S.A.S.

40 Boulevard de Champaret, 38300 Bourgoin-Jallieu, France

藥商

電話：(02) 81011000

台灣拜耳股份有限公司

臺北市信義區信義路5段7號53樓