

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

警告：肝毒性
• 在臨床試驗中曾出現重度且有時致命的肝中毒現象*[請參閱警語與注意事項(5.1)]*。
• 請在治療之前和治療期間監測肝功能*[請參閱警語與注意事項(5.1)]*。
• 藉由肝功能檢測的數值上升程度與肝細胞壞死情形，可了解肝中毒程度，再依據其嚴重程度及持續時間來決定中斷使用STIVARGA後，接下來應該降低藥量或中止使用STIVARGA*[請參閱用法用量(2.2)]*。

1 適應症與使用方式

1.1 大腸直腸癌

Regorafenib適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者。包含含fluoropyrimidine、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)則須接受抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。

1.2 腸胃道間質腫瘤

適用於治療先前曾接受imatinib mesylate與sunitinib malate患者之局部晚期、無法切除或轉移性的腸胃道間質腫瘤患者。

1.3 肝細胞癌

STIVARGA適用於治療曾接受sorafenib治療的肝細胞癌(HCC)病患。

2 用法用量

2.1 建議劑量

一個服藥週期為28天，建議劑量為每個週期的前21天，每日一次口服160 mg STIVARGA (四顆40 mg藥錠)，持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。

請於每日同一時間服用STIVARGA。請在食用一份所含熱量不到600卡路里的且所含脂肪不到30%的低脂餐點後，配水吞服整顆藥錠*[請參閱臨床藥理學(12.3)]*。請勿為了彌補前一日的劑量，而在一日內服用兩份劑量的STIVARGA。

2.2 劑量修正

如果需要調整劑量，請以40 mg（一顆藥錠）的變化量調降劑量；STIVARGA的最低建議每日劑量為每日80 mg

若出現以下情形，請中斷STIVARGA治療：

- 屬於復發狀況或調降劑量後7天內仍未改善的第2級手足皮膚反應(HFSR) [肢端紅腫症候群(PPEs)]，第3級的HFSR需中斷治療至少7天
- 第2級高血壓症狀
- 任何第3或4級的不良反應
- 任何級別의 感染惡化
- 降低STIVARGA劑量至120 mg；
- 任何時期第一次發生第2級HFSR
- 任何第3或4級不良反應(不含感染)恢復後
- 針對第3級天门冬氨酸轉胺酶(AST)/丙氨酸轉胺酶(ALT)量上升，只有當潛在效益大於肝中毒風險時才會繼續治療

降低STIVARGA劑量至80 mg；

• 服用120 mg劑量時再度發生第2級HFSR

• 服用120 mg劑量期間，自任何第3或4級不良反應(肝中毒或感染除外)恢復後

若有下列情形，請永久停用STIVARGA：

- 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
- 針對任何第4級不良反應，只有當潛在效益大於風險時才會繼續治療

3 劑型與劑量

STIVARGA為40 mg、淡粉紅色、卵圓型膜衣錠，一面刻有「BAYER」字樣，而另一面則刻有「40」字樣。

4 禁忌症

無

5 警語及注意事項

5.1 肝毒性

在臨床試驗中，接受STIVARGA治療的病患曾發生最終致死的重度藥物誘發性肝臟傷害。在多數案例中，肝功能障礙部是在治療最初2個月內發生，且特徵為肝細胞層級的損傷型態。

在CORRECT試驗中，致命性肝衰竭在regorafenib組患者中有1.6%發生，在安慰劑組患者中有0.4%發生。在GRID試驗中，致命性肝衰竭在regorafenib組患者中有0.8%發生。在RESORCE試驗中，致命性肝衰竭的發生率與安慰劑相比並未上升*[請參閱不良反應(6.1)]*。

在開始STIVARGA治療之前須進行肝功能檢測(ALT、AST與膽紅素)，且在治療的前2個月，至少每兩週要監測一次；接下來，依照臨床指示，每月至少須監測一次。肝功能檢測數值升高的患者，須每週進行肝功能檢測，直到數值低於正常值上限或基期的三倍。

藉由肝功能檢測的數值上升程度與肝細胞壞死情形，可了解肝中毒的嚴重性與持續時間，進而決定暫停使用STIVARGA後，接下來應該暫時降低藥量或永久停用*[請參閱用法用量(2.2)與使用於特殊族群(8.6)]*。

5.2 感染

STIVARGA曾提高感染風險。在隨機分配、安慰劑對照試驗中，感染的整體發生率(第1 - 5級)是以1142位接受STIVARGA治療的病患高於對照組(32%比17%)。第3級以上感染的發生率在接受STIVARGA治療的病患中為9%。最常見的感染是泌尿道感染(5.7%)、鼻咽喉炎(4.0%)、黏膜皮膚相全身性真菌感染(3.3%)以及肺炎(2.6%)。感染造成的致命結果，在接受STIVARGA治療的病患中1(0.0%)比在接受安慰劑的病患中常見(0.3%)；最常見的致命性感染是呼吸道感染(接受STIVARGA治療的病患中為0.6%，接受安慰劑治療的病患中為0.2%)。

若發生第3或4級感染，或任何級別의 感染惡化，請暫停使用STIVARGA。感染緩解後，請以相同劑量重新啟用STIVARGA*[請參閱用法用量(2.2)]*。

5.3 出血

STIVARGA會提高出血機率。在隨機分配、安慰劑對照試驗中，整體發生

率(第1 - 5級)在1142位接受STIVARGA治療的病患中為18.2%，在接受安慰劑的病患中則為9.5%。第3級以上出血的發生率，在接受STIVARGA治療的病患中為3.0%。致命性出血事件的發生率為0.7%，且涉及中樞神經系統或呼吸道、腸胃道或生殖泌尿道

出現重度或具生命威脅性出血症狀的患者，請永久停用STIVARGA。接受warfarin的患者須更頻繁偵測其INR值*[請參閱臨床藥理學(12.3)]*。

5.4 胃腸穿孔或梗塞

在所有單用STIVARGA的臨床試驗中，胃腸穿孔在4518位接受STIVARGA治療的病患中發生率為0.6%；這包括8起致命事件。

在各個隨機分配、安慰劑對照試驗中，胃腸道癒管在接受STIVARGA治療的病患中發生率為0.8%，在安慰劑組病患中則為0.2%。出現胃腸穿孔或癒管的患者，請永久停用STIVARGA。

5.5 皮膚毒性

在隨機分配、安慰劑對照試驗中，皮膚不良反應在regorafenib組病患中的發生率為71.9%，在安慰劑組病患中則為25.5%，包含手足皮膚反應(HFSR)；也稱為肢端紅腫症(PPEs))以及需要調整劑量的重度皮疹。

在隨機分配、安慰劑對照試驗中，HFSR的整體發生率是以1142位接受STIVARGA治療的病患(53%)高於安慰劑治療組病患(8%)。在接受STIVARGA治療的病患中，多數HFSR案例都發生在第一個治療週期內。第3級HFSR (46%比< 1%)、第3級及皮疹(3%比< 1%)、多型性紅斑(< 0.1%比1.0%)和Stevens-Johnson症候群(< 0.1%比0%)等嚴重不良反應的發生率，也都是以接受STIVARGA治療的病患比較高*[請參閱不良反應(6.1)]*。在所有試驗中，都在接受STIVARGA治療的亞洲病患中觀察到較高的HFSR發生率(所有級別：72%；第3級：18%)*[請參閱使用於特殊族群(8.8)]*。

在所有單用STIVARGA的臨床試驗中，毒性表皮溶解症在4518位接受STIVARGA治療的病患中發生率為0.02%。

暫停使用STIVARGA後，接下來應該降低藥量或是永久停藥，取決於皮膚毒性的嚴重性及持續時間*[請參閱用法用量(2.2)]*。請進行輔助性醫療措施以緩解症狀。

5.6 高血壓

在隨機分配、安慰劑對照試驗中，高血壓危象在regorafenib組病患中發生率為0.2%。在安慰劑組內則無病患發生。STIVARGA提升了高血壓的發生率在CORRECT中為30%比8%，在GRID中為59%比27%，在RESORCE中為31%比6%)*[請參閱不良反應(6.1)]*。大多數發生高血壓的患者，最早發生高血壓的時機都是在第一個治療週期(在隨機分配、安慰劑對照試驗中為67%)。

除非有效控制血壓，否則不得使用STIVARGA。治療的前6週內，每週須測一次血壓，接下來依照臨床指示，每個週期至少須測一次血壓。重度或無法控制的高血壓須暫時或永久停用STIVARGA*[請參閱用法用量(2.2)]*。

5.7 心臟缺血與梗塞

在隨機分配、安慰劑對照試驗中，STIVARGA提高了心肌缺血和梗塞的發生率(0.9%比1.0.2%)*[請參閱不良反應(6.1)]*。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STIVARGA，解決了急性心臟缺血症狀後，只有當潛在效益大於後續心臟缺血風險時，才可再度使用STIVARGA。

5.8 可逆性後腦白質病變症候群

所有臨床試驗中，計4800位接受STIVARGA治療的患者，有1位發生可逆性後腦白質病變症候群(RPLS)。這是一種腦白質、血管性水腫的症候群，通常經由核磁共振造影(MRI)診斷出來。患者若出現癱瘓、重度頭痛、視覺障礙、意識模糊、心智狀態改變等現象，應進行RPLS評估。經診斷出RPLS之患者，須停止使用STIVARGA。

5.9 傷口癒合併發症

先前未曾在regorafenib對傷口癒合的影響上進行過正式的試驗。血管內皮生長因子受體(VEGFR)抑制劑(例如STIVARGA)會妨礙傷口癒合，因此在排定手術的至少前兩週就須停止使用STIVARGA治療。手術後須根據臨床上海口癒合情形來判斷是否再度使用STIVARGA。傷口裂開的病患停用STIVARGA。

5.10 胎胎-胎兒毒性

根據動物研究及STIVARGA的作用機制，若懷孕婦女使用STIVARGA，會對胎兒造成傷害。尚無足夠的相關資料得以了解懷孕婦女使用STIVARGA的情形。在regorafenib暴露量低於人類建議暴露量的大鼠及兔子中，發現regorafenib具胚胎致命性及致畸性，且會增加心血管、生殖泌尿系統及骨骼的發育不全率。請告知懷孕女性可能對胎兒造成的風險。

請建議有生育能力的女性，在STIVARGA治療期間及施用最後一劑後2個月內，實施有效避孕。請建議女性伴侶具有生育能力的男性，在STIVARGA治療期間及施用最後一劑後2個月內，實施有效避孕*[請參閱使用於特殊族群(8.1)、(8.3)]*。

6 不良反應

在產品說明中有下列嚴重不良反應的相關資訊：

• 肝中毒*[請參閱警語與注意事項(5.1)]*

• 感染*[請參閱警語與注意事項(5.2)]*

• 出血*[請參閱警語與注意事項(5.3)]*

• 胃腸穿孔或癒管*[請參閱警語與注意事項(5.4)]*

• 皮膚毒性*[請參閱警語與注意事項(5.5)]*

• 高血壓*[請參閱警語與注意事項(5.6)]*

• 心臟缺血與梗塞*[請參閱警語與注意事項(5.7)]*

• 可逆性後腦白質病變症候群(RPLS)*[請參閱警語與注意事項(5.8)]*

6.1 臨床試驗經驗

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到的不良反應率，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。

警語與注意事項一節描述的資料，反映出四項隨機分配、安慰劑對照試驗(n = 1142)、一項擴大用藥計畫(CONSIGN，n = 2864)或單組臨床試驗(單用或併用其他藥物)所納入的超過4800位病患中的STIVARGA暴露情形。有4518位病患單用STIVARGA；潛在惡性腫瘤的分配情形為80% CRC、4% GIST、10% HCC、6%其他實體腫瘤；且74%為白人、11%亞洲人、15%人種未知。在這4518位病患中，有83%使用STIVARGA的時間至少達21天，有20%使用STIVARGA的時間達到6個月以上。

在隨機分配、安慰劑對照試驗中(CORRECT、GRID、RESORCE和CONCUR)，在使用STIVARGA的病患中最常見的藥物不良反應(≥20%)為疼痛(包括胃腸疼痛和腹痛)、HFSR、無力/疲累、腹瀉、食慾減退/食量減少、高血壓、感染、聲音困難、高膽紅素血症、發燒、黏膜炎、體重減輕、皮疹以及噁心。

大腸直腸癌

下述安全性資料(除了額外註明處)出自自一項隨機分配(2:1)、雙盲、以安慰劑為對照組的試驗(CORRECT)，此試驗中有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(CRC)的患者，他們以STIVARGA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藥物，另外有253位患者接受安慰劑治療(年齡中位數為61歲；男性佔60%)。接受STIVARGA治療的患者，其治療期中位數為1.7個月(範圍為2天至10.8個月)。由於發生不良反應，接受STIVARGA的患者中，61%須中斷服藥，38%須降低劑量。在接受STIVARGA治療的患者中，經通報出現導致治療中止之不良反應的患者佔8.2%，而在接受安慰劑治療的患者中則佔1.2%。導致永久停用STIVARGA的最常見原因為手足皮膚反應(HFSR)與皮疹。

表1 提供在CORRECT中患者的不良反應(≥ 10%)發生率。
表1：在CORRECT試驗中，經通報出現於≥ 10%接受STIVARGA治療的患者身上，且較接受安慰劑患者常見的不良藥物反應^a

不良反應	STIVARGA (N = 500)		安慰劑 (N = 253)	
	級數 ^b		級數 ^b	
	所有 %	≥ 3 %	所有 %	≥ 3 %
全身性異常與用藥部位症狀				
全身無力/疲倦	64	15	46	9
疼痛	59	9	48	7
發燒	28	2	15	0
新陳代謝與營養異常				
食慾降低及食物攝取減少	47	5	28	4
皮膚與皮下組織異常				
手足皮膚反應/肢端紅腫症候群	45	17	7	0
皮疹 ^c	26	6	4	<1
胃腸不適				
腹瀉	43	8	17	2
嘔心	33	4	5	0
檢查				
體重減輕	32	<1	10	0
感染與寄生蟲感染				
感染 ^d	31	9	17	6
血管異常				
高血壓	30	8	8	<1
出血 ^e	21	2	8	<1
呼吸道、胸腔與縱膈膜異常				
聲音困難	30	0	6	0
神經系統失調				
頭痛	10	<1	7	0

^a 根據美國國家癌症研究院常見不良事件評價標準第3.0版(NCI CTCAE v3.0)

分級的不良反應。

^b 於臨床通報中，皮疹泛指藥物疹、皮疹、紅疹、全身性皮疹、斑疹、斑性丘狀疹、丘疹及搔癢性皮疹。

^c 有觀察到致命現象。

表2 提供在CORRECT中觀察到的實驗室異常。

表2：CORRECT所通報的實驗室檢測異常

實驗室參數	STIVARGA (N = 500) ^a			安慰劑 (N = 253) ^b		
	級數 ^b			Grade ^b		
	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	35	4	<1
新陳代謝與營養異常						
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升高	65	5	1	46	4	1
ALT升高	45	5	1	30	3	<1
腎臟與泌尿異常						
蛋白尿 ^c	84	2	0	61	1	0
檢查						
INR升高 ^d	24	4	不適用	17	2	不適用
脂肪酶升高	46	9	2	19	3	2
澱粉酶升高	26	2	<1	17	2	<1

^a %根據基期後檢體的患者數目，可能少於500 (regorafenib)或253 (安慰劑)位。

^b 美國國家癌症研究院(NCI)常見不良事件評價標準(CTCAE)第3.0版。

^c 以尿中蛋白質/肌酸酐比資料為依據。

^d 國際標準化比值；無NCI CTCAE第3.0版中指明的第4級情況。

腸胃道間質腫瘤

下述安全性資料出自一項隨機分配(2:1)、雙盲、以安慰劑為對照組的試驗(GRID)，共計132位(年齡中位數為60歲；男性佔64%)曾治療過GIST的患者，以STIVARGA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藥物，另有66位患者接受安慰劑治療(年齡中位數為61歲；男性佔64%)。接受STIVARGA治療的患者，其治療期中位數為5.7個月(範圍為1天至11.7個月)。接受STIVARGA治療而產生不良反應的患者中，58%須中斷服藥，50%須降低劑量。在接受STIVARGA治療的患者中，經通報出現導致治療中止之不良反應的患者佔2.3%，而在接受安慰劑治療的患者中則佔1.5%。

表3 提供在GRID中患者的不良反應(≥ 10%)發生率。

表3：在GRID試驗中，經通報出現於≥ 10%接受STIVARGA治療的患者身上，且較接受安慰劑患者常見的不良反應^a

不良反應	STIVARGA (N = 132)		安慰劑 (N = 66)	
	級數 ^b		級數 ^b	
	所有 %	≥ 3 %	所有 %	≥ 3 %
皮膚與皮下組織異常				
手足皮膚反應/肢端紅腫症	67	22	12	2
皮疹 ^c	42	7	3	0
癢癢	20	2	2	0
全身性異常與用藥部位症狀				
全身無力/疲倦	52	4	39	2
發燒	21	0	11	2
血管異常				
高血壓	59	28	27	5
出血 ^e	11	4	3	0
胃腸不適				
疼痛	60	8	55	14
腹瀉	47	8	9	0
黏膜炎	40	2	8	2
噁心	20	2	12	2
嘔吐	17	<1	8	0
呼吸道、胸腔與縱膈膜異常				
聲音困難	39	0	9	0
感染與寄生蟲感染				
感染 ^d	32	5	5	0
新陳代謝與營養異常				
食慾降低及食物攝取減少	31	<1	21	3
甲狀腺功能低下 ^e	18	0	6	0
神經系統失調				
頭痛	16	0	9	0
檢查				
體重減輕	14	0	8	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉痠痛	14	0	3	0

^a 根據NCI CTCAE第4.0版分級的不良反應。

^b 於臨床通報中，及皮疹泛指皮疹、紅疹、斑疹、斑性丘狀疹、丘疹及搔癢性皮疹。

^c 有觀察到致命現象。

^d 甲狀腺功能低下之發生率，是以能正常分泌甲狀腺激素(TSH)且基期時未使用任何甲狀腺補充劑的患者次族群為依據計算。

表4 提供在GRID中觀察到的實驗室異常。

表4：GRID所通報的實驗室檢測異常

實驗室參數	STIVARGA (N = 132) ^a			安慰劑 (N = 66) ^b		
	級數 ^b			級數 ^b		
	所有 %	3 %	4 %	所有 %	3 %	4 %
血液與淋巴系統異常						
血小板減少症	13	1	0	2	0	2
嗜中性白血球減少症	16	2	1	12	3	0
淋巴球減少症	30	8	0	24	3	0
新陳代謝與營養異常						
低鈣血症	17	2	0	5	0	0
低鉀血症	21	3	0	3	0	0
低磷血症	55	20	2	3	2	0
肝膽異常						
高膽紅素血症	33	3	1	12	2	0
AST升高	58	3	1	47	3	0
ALT升高	39	4	1	39	2	0
腎臟與泌尿異常						
蛋白尿 ^c	59	3	- ^d	53	3	- ^d
檢查						
脂肪酶升高	14	0	1	5	0	0

8 使用於特殊族群

8.1 懷孕

風險摘要

根據動物研究及STIVARGA的作用機制，若懷孕婦女使用STIVARGA，會對胎兒造成傷害。尚無足夠的相關資料得以了解懷孕婦女使用STIVARGA的情形。在授予regorafenib暴露量低於建議劑量產生之人體暴露量的大鼠及小鼠中，發現regorafenib其胚胎致命性致畸性，且會增加心血管、生殖泌尿系統及骨質畸形的發生率*[請參閱資料]*。請告知懷孕女性可能對胎兒造成的危險。

在適應症族群中，重大先天缺陷和流產的估計背景風險仍未知。在美國一般族群中，臨床懷孕的重大先天缺陷和流產估計背景風險分別為2 - 4%和15 - 20%。

資料

動物實驗數據

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

在懷孕大鼠身上所進行的單劑藥物分佈實驗中，發現藥物在胎兒體內的血腦障壁穿透量較母體高。研究人員在胚胎的器官生成期每天給予懷孕大鼠regorafenib，研究發現劑量> 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，且隨著劑量增加，骨質畸形的現象也隨之增加，例如當劑量≥ 1 mg/kg (根據AUC計算，約臨床暴露量的10%)出現包括了顎裂及胸門擴張的現象。劑量≥ 1.6 mg/kg (根據體表面積計算，約11%的人類建議劑量)時，隨著藥物劑量增加，心血管發育不全、外觀異常、橫膈痛裂與腎盂擴張的發生率也隨之增加。

在胚胎的器官生成期每天給予懷孕母兔regorafenib，在最低測試劑量0.4 mg/kg (其AUC約為人類建議劑量下產生之AUC的7%)組別，發現心室中隔缺損的現象。當regorafenib劑量≥ 0.8 mg/kg (根據AUC來計算，其暴露量約為人類在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腎臟異常現象，且對泌尿系統有顯著的不良影響(包括缺少腎臟/輸尿管；腎臟變小、畸形與易位；以及腎水腫)，以上現象的發生率與藥物劑量成正比相關。在兩項兔子胚胎-胎兒的毒性研究中，出生且存活的胎兒比例明顯隨著劑量增加而減少。

8.2 泌乳

風險摘要

關於regorafenib或其代謝物在乳乳中的含量，regorafenib對哺育母乳嬰兒的影響，或對乳汁生成的影響，目前並無相關資料。不過在大鼠中，regorafenib與其代謝藥物會被分泌到乳汁裡。由於STIVARGA可能在哺育母乳嬰兒中引起嚴重不良反應，在STIVARGA治療期間及施用最後一劑後2週內請勿哺喂母乳。

8.3 具有生育能力的女性與男性

避孕

女性

治療期間及治療完成後2個月內，須採取有效的避孕措施。

男性
建議女性伴侶具有生育能力的男性病患，在STIVARGA治療期間及施用最後一劑後2個月內實施有效避孕*[請參閱非臨床毒性試驗(13.1)]*。

避孕

目前並無STIVARGA是否會影響人類生殖力資料，動物試驗得到的結果顯示regorafenib會使雄性及雌性的生殖力受損*[請參閱非臨床毒性試驗(13.1)]*。

8.4 兒童使用

目前尚未建立STIVARGA對低於18歲小兒患者的安全性及療效。

動物實驗數據

在一項28天重複給藥的大鼠實驗中，發現牙齒象牙質改變及血管擴張現象與藥物劑量成正比相關。當regorafenib劑量只有4 mg/kg (其AUC約為人類建議劑量下產生之AUC的25%)時，曾出現這些現象。在13週重複給藥的狗類實驗中也有類似的發現，當劑量僅有20 mg/kg (其AUC約為人類建議劑量下產生之AUC的43%)時，已出現牙齒象牙質改變的情形。給予regorafenib之後，這些動物也出現股骨骨髓生長板持續生長並增厚的現象。

8.5 老年人使用

隨機分配，安慰劑對照試驗中合計有1142位接受STIVARGA治療之患者，其中40%年齡為65歲(含)以上，10%年齡為75歲(含)以上。這些患者與較年輕的患者相比，整體而言其療效沒有差異。在安慰劑對照試驗中，接受STIVARGA治療的病患，第4級高血壓的發生率與相較於9%，65歲(含)以上病患高於較年輕病患。此外，65歲(含)以上年齡組中曾通報一起第4級高血壓事件，而較年輕年齡組中則無。

8.6 肝損傷

在輕度(總膽紅素≤ ULN和AST> ULN，或總膽紅素> ULN至≤ 1.5倍ULN)或中度(總膽紅素>1.5至≤ 3倍ULN及任何AST)肝功能受損的病患中，未建議調整劑量*[請參閱臨床藥理學(12.3)]*。對肝功能受損的患者須嚴密監控其不良反應*[請參閱警告語與注意事項(5.1)]*。

由於未曾針對重度肝功能受損(總膽紅素> 3倍ULN)的患者進行STIVARGA相關試驗，因此不建議這一類的患者接受STIVARGA治療。

8.7 腎損傷

因此，不建議為腎功能受損的患者調整劑量。未曾在接受透析治療的病患中研究regorafenib的藥物動力學特性，因此沒有該病患族群的建議劑量*[請參閱臨床藥理學(12.3)]*。

8.8 人種

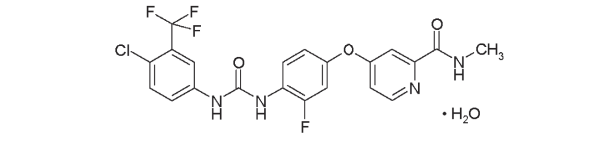
根據三項安慰劑對照試驗(CORRECT、GRID和CONCUR)的彙整資料，HFSR和肝功能檢測異常的發生率足以接受STIVARGA治療的亞洲患者高於白人*[請參閱警告語與注意事項(5.1, 5.5)]*。不需根據人種調整起始劑量。

10 過量

臨床試驗中測試過最高的STIVARGA劑量為每天220 mg。此劑量下最常觀察到的藥物不良反應為皮膚問題、喉音異常、腹瀉、黏膜發炎、口乾、食慾降低、高血壓及疲倦。STIVARGA過量並無已知的解毒劑。若疑似藥物過量，請中止服用STIVARGA，進行支持性醫療，並持續觀察直到臨床跡象穩定。

11 藥物說明

STIVARGA (regorafenib) 是一種多激酶抑制劑，其化學名為4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]脲基甲脲]脲基]-3-氯苯氧基]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺的單水化合物。Regorafenib的結構式如下：



Regorafenib為含有單一水分子的水合物，其分子式為C₂₁H₁₅ClF₄NaO₃·H₂O，分子重量為500.83。Regorafenib幾乎不溶於水，微溶於乙醇、甲醇、乙醇及乙酸乙酯，且略溶於丙酮。

STIVARGA錠劑為口服用藥，設計為淡粉紅色的橢圓型錠劑，一面刻有「BAYER」字樣，而另一面則刻有「40」字樣。每錠含有40 mg的無水狀態regorafenib，相當於41.49 mg含單一水分子的regorafenib，並含有下列非活性成分：微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鈣、交聯聚維酮與聚乙二醇。膜衣則含有下列非活性成分：三氧化二鐵紅、三氧化二鐵黃、卵磷脂(大豆)、聚乙二醇、聚乙二醇醇、滑石粉與二氧化鈦。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Regorafenib是多種膜上激酶及細胞內激酶的小分子抑制劑，這些激酶參與了正常的細胞功能，也涉及許多病理過程，包括腫瘤發生、腫瘤血管新生、轉移以及腫瘤免疫。在生化或細胞的活體外分析中，當regorafenib達到臨床濃度時，regorafenib或其人體中的主要活性代謝物M-2與M-5抑制了RET、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、KIT、PDGFR-alpha、PDGFR-beta、FGFR1、FGFR2、TIE2、DDR2、TrkA、TrkB、BRAF、RAF1、V600E、SAPK2、PIK3、Akt與CSF1R的活性。在體內模型中，regorafenib曾在大鼠腫瘤模型中展現出抗血管新生作用，並於多個小鼠異體移植模型中展現出抑制腫瘤生長的作用，包括人類大腸直腸癌、胃腸道癌和肝細胞癌。Regorafenib也曾在大人類大腸直腸癌的一個小鼠異體移植模型及兩個小鼠原位移植模型中，展現出抗轉移作用。

12.2 藥效學

心臟電生理學

施用多劑STIVARGA (160 mg/每天一次，持續21天)對QTc間期的影響，曾在一項針對25位晚期實體腫瘤患者進行的開放標示、單組試驗中接受評估。該試驗中，並未偵測到平均QTc間期有大幅的變化(即> 20 msec)。

12.3 藥物毒性

吸收

給予罹患晚期實體腫瘤的患者單次160 mg的STIVARGA後，regorafenib達到血中濃度的幾何平均值高峰(C_{max})的中位數時間為4小時，高峰值為2.5 µg/mL，而血中濃度對時間曲線的幾何平均值下面積(AUC)為70.4 µg•h/mL。Regorafenib劑量大於60 mg後，其AUC就處於穩定狀態，此時AUC的增加幅度小於劑量的增加比例。穩定狀態時，regorafenib幾何平均值的C_{max}為3.9 µg/mL，幾何平均值的AUC為58.3 µg•h/mL。AUC與C_{max}的變異係數落在35%至44%之間。錠劑相較於口服溶液的平均相對生體可用率為69%、83%。

在一項食物效應試驗中，24位健康的男性接受單次160 mg劑量的STIVARGA，按時間分為三種，處於空腹狀態、搭配高脂餐點或搭配低脂餐點。與空腹狀態相比，高脂餐點組(945卡路里及54.6 g脂肪)其regorafenib的平均AUC增加48%，而M-2與M-5代謝物的平均AUC分別下降了20%與51%。與空腹狀態相比，低脂餐點組319卡路里與8.2 g脂肪)其regorafenib、M-2與M-5代謝物的平均AUC分別增加了36%、40%與23%。CORRECT和GRID試驗中，授予STIVARGA時，均係以低脂餐點*[請參閱用法用量(2.1)]*。持續接受治療直到30%的低化或發生無法接受的毒性。

基期人口統計學特性為：年齡中位數為61歲，有61%為男性，78%為白人，且所有患者的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)日常體能狀態均為0或1分。疾病的原發部位為結腸(65%)、直腸(29%)或兩者均是(6%)。評估了729位(96%)患者的KRAS史；其中通報有430位(59%)患者的KRAS有突變情形。患者先期接受轉移性疾病療法的大數中位數為3，所有患者之前均接受過以fluoropyrimidine、oxaliplatin-與irinotecan-為主的化學治療，也使用過bevacizumab。腫瘤中沒有KRAS突變情形的所有患者(除了一位之外)均接受了panitumumab或cetuximab。

在24小時的劑量間隔中，regorafenib進行腸肝循環時，出現多次血中濃度高峰。Regorafenib與人類血漿蛋白的結合度很高(99.5%)。
排除
給予單次160 mg口服劑量的STIVARGA後，regorafenib與M-2代謝物其血中排除半衰期的幾何平均值(最小值到最大值)分別為28小時(14至58小時)與25小時(14至32小時)。M-5則有較高的平均排除半衰期(最小值到最大值)，為51小時(32至70小時)。

代謝

體內代謝regorafenib的酵素為CYP3A4與UGT1A9。穩定態下於人類血漿中測得的regorafenib主要循環代謝物為M-2 (N-氧化物)和M-5 (N-氧化物和N-去甲基)。這兩種代謝物的體外藥理活性及穩定態濃度都與regorafenib相近。M-2與M-5高度的蛋白結合率(分別為99.8%與99.95%)。

排除

給予放射線標定的口服液體(120 mg)後12天內，將近71%的放射線標定物經由糞便排出(47%為原本化合物、24%為代謝物)，而有19%的藥物經由尿液排出(17%為葡萄糖醛酸化物)。

特殊族群

年齡、性別、人種和體重，對於regorafenib的藥物學特性沒有具臨床意義的影響。

肝損傷

根據一項族群藥動學分析，在肝功能正常(總膽紅素和AST≤ ULN，n = 744)、輕度肝功能受損(總膽紅素 ≤ ULN且AST > ULN或總膽紅素>ULN至≤ 1.5倍ULN，n = 437)及中度肝功能受損(總膽紅素>1.5倍至≤ 3倍ULN及任何AST，n = 36)的病患之間，並未觀察到regorafenib (包括M-2與M-5)在平均總暴露量方面有臨床上的重要差異。這項整合分析包含391位HCC患者，其中分別有116、249和26人被歸類為肝功能正常、有輕度和中度肝功能受損。Regorafenib的藥物學特性，未曾在重度肝功能受損(總膽紅素> 3倍ULN)病患中接受評估。

研究人員藉由6位重度腎功能受損(C_{cr} 15 - 29 mL/min)的患者以及18位腎功能正常/有輕度腎功能受損(C_{cr} ≥ 60 mL/min)的患者，每天授予160 mg的STIVARGA持續21天後，評估regorafenib、M-2及M-5的藥物學情形。重度腎功能受損的患者，其regorafenib、M-2或M-5的平均穩定狀態暴露量，與腎功能正常的患者相比不分上下。過去未曾在接受透析治療的末期腎病患者中進行過regorafenib的藥動學試驗。

藥物交互作用試驗
Regorafenib對細胞色素P450受質的影響：體外研究顯示，regorafenib是CYP2C8、CYP2C9、CYP2A6、CYP3A4和CYP2C19的抑制劑；M-2是CYP2C9、CYP2C8、CYP2C8、CYP3A4和CYP2D6的抑制劑，而M-5是CYP2C8的抑制劑。體外研究顯示，regorafenib不是CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19和CYP3A4誘表作用的誘導劑。

晚期實體腫瘤患者曾在160 mg/每天一次的劑量下施用STIVARGA的一週前和兩週後，口服單劑CYP受質，即2 mg的midazolam (CYP3A4)、40 mg的omeprazole (CYP2C19)和10 mg的warfarin (CYP2C9)或4 mg的rosiglitazone (CYP2C8)。結果在用藥6小時後測得的平均rosiglitazone AUC (N = 12)或平均omeprazole (N = 11)血漿濃度，或平均midazolam AUC (N = 15)方面，並未觀察到具有臨床意義的影響。Warfarin (N = 8)的平均AUC增加了25%*[請參閱警告語與注意事項(5.2)]*

CYP3A4強效型誘導劑對Regorafenib的影響：22位健康男性在開始使用rifampin的7天後，接受單次160 mg劑量的STIVARGA。Rifampin是一種強效CYP3A4誘導劑，此試驗給予的劑量為每天600 mg持續9天。Regorafenib的平均AUC下降了50%，而M-5的平均AUC增加了264%，沒有觀察到M-2的平均AUC有任何變化*[請參閱藥物交互作用(7.1)]*。

CYP3A4 強效型抑制劑對 Regorafenib 的影響：18 位健康男性在開始使用 ketoconazole 的5 天後，接受單次160 mg劑量的STIVARGA。Ketoconazole 是一種強效CYP3A4抑制劑，此試驗給予的劑量為每天400 mg持續18天。Regorafenib 的平均AUC增加了33%，而M-2與M-5的平均AUC下降了93% *[請參閱藥物交互作用(7.2)]*。

Neomycin對Regorafenib的影響：27位健康男性在開始使用neomycin的5天後，接受單次160 mg劑量的STIVARGA。Neomycin (一種不可吸收的抗生素)是在1克每天三次的略高劑量下施用5天。結果未觀察到regorafenib的平均AUC產生有臨床意義的影響；不過，M-2的平均AUC下降了76%，且M-5的平均AUC下降了86%。M2和M-5暴露量的下降，可能導致STIVARGA療效減弱。其他抗生素對regorafenib及其活性代謝物暴露量的影響，尚無相關研究。

Regorafenib對UGT1A1受質的影響：體外研究顯示在有治療意義的濃度下，regorafenib、M-2與M-5會以競爭方式抑制UGT1A9及UGT1A1。11位患者接受irinotecan的合併治療並使用160 mg劑量的STIVARGA。持續給予STIVARGA 7天之後，過了5天再給予irinotecan，irinotecan的平均AUC增加了28%，SN-38的平均AUC則增加了44%。

Regorafenib對BCRP受質的影響：在施用單劑rosuvastatin (5 mg；一種BCRP受質)前施用regorafenib (160 mg，持續14天)，曾導致rosuvastatin的平均暴露量(AUC)升至3.8倍，而C_{max}升至4.6倍*[請參閱藥物交互作用(7.3)]*。

13 非臨床毒性試驗

13.1 致癌性、致突變性、對生殖力的損害

目前未曾針對regorafenib的致癌可能性進行試驗。在活體外或活體內的分析實驗中均未法證實regorafenib本身具有基因毒性；不過regorafenib在人體中的其中一種主要活性代謝物(M-2)曾導致染色體碎裂，造成中國倉鼠V79細胞的染色體異常。

目前尚未有專門的試驗來評估regorafenib對生育能力的影響：不過雌性大鼠授予相似於人類臨床建議劑量(根據AUC來計算)的regorafenib後，經由組織學檢驗在睾丸中發現細精管萎縮與退化的現象，且剖割中出現細胞碎片並有精蟲稀少的的情形。雌性大鼠在相同的暴露量下，另外發現卵巢中出現退化的黃體。在公狗與母狗的多次給藥試驗中也有類似的發現，其藥物暴露量根據AUC來計算，相當於人類建議劑量之暴露量的83%。這些發現顯示regorafenib可能對人類的生育能力有不良影響。

13.2 動物毒性/或藥理學

在一項重複給藥26週的長期大鼠實驗中，發現房室瓣的增厚現象與藥物劑量成正比相關。當藥物暴露量相當於人類建議劑量之暴露量的12%時，接受此藥物劑量的動物中，有半数出現了房室瓣增厚情形。

14 臨床試驗

14.1 大腸直腸癌

STIVARGA的臨床療效及安全性，曾在一項針對760位曾治療之轉移性大腸直腸癌患者進行的跨國、多中心、隨機分配(2:1)、雙盲、安慰劑對照試驗[「使用標準療法失敗後，以Regorafenib或安慰劑治療轉移性大腸直腸癌患者」(CORRECT)試驗；NCT 0103323]中進行評估。以整體存活期(OS)評估主要療效，以疾病無惡化之存活期(PFS)及整體腫瘤的反應率來評估其他療效。

治療方式以28天為一個週期，患者經隨機分配而在每一個週期的前21天接受每日一次口服160 mg的regorafenib (N = 505)，外加最佳支持性照護(BSC)或者接受安慰劑(N = 255)外加BSC。服用STIVARGA須搭配脂肪含量低於30%的低脂早餐*[請參閱用法用量(2.1)]*、臨床藥理學*(12.3)]*。持續接受治療直到30%的低化或發生無法接受的毒性。

基期人口統計學特性為：年齡中位數為61歲，有61%為男性，78%為白人，且所有患者的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)日常體能狀態均為0或1分。疾病的原發部位為結腸(65%)、直腸(29%)或兩者均是(6%)。評估了729位(96%)患者的KRAS史；其中通報有430位(59%)患者的KRAS有突變情形。患者先期接受轉移性疾病療法的大數中位數為3，所有患者之前均接受過以fluoropyrimidine、oxaliplatin-與irinotecan-為主的化學治療，也使用過bevacizumab。腫瘤中沒有KRAS突變情形的所有患者(除了一位之外)均接受了panitumumab或cetuximab。統計結果顯示STIVARGA外加BSC與安慰劑外加BSC相比，顯著改善了患者存活情形*(請參閱表7與圖1)*。

表7：CORRECT的療效結果

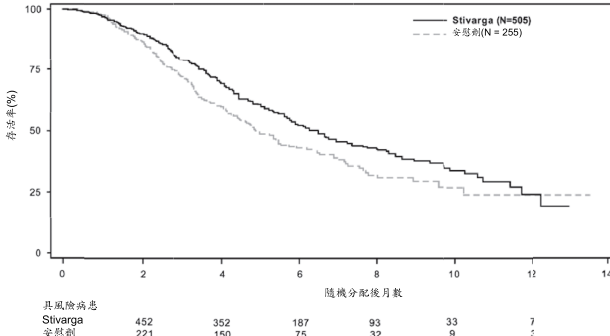
	STIVARGA (N=505)	安慰劑 (N = 255)
整體存活期		
死亡數(%)	275 (55%)	157 (62%)
整體存活期中位數(月)	6.4	5.0
95% CI ^a	(5.8, 7.3)	(4.4, 5.8)
HR (95% CI)	0.77 (0.64, 0.94)	
分層時序檢定p值 ^{b,c}	0.0102	
疾病之無惡化存活期		
死亡或惡化的人數(%)	417 (83%)	231 (91%)
無惡化存活期之中位數(月)	2.0	1.7
95% CI	(1.9, 2.3)	(1.7, 1.8)
HR (95% CI)	0.49 (0.42, 0.58)	
分層時序檢定p值 ^c	<0.0001	
整體反應率		
整體反應，N (%)	5 (1%)	1 (0.4%)
95% CI	0.3%, 2.3%	0%, 2.2%

^a CI = 信賴區間。

^b 分層因素為地理區域及診斷出轉移性疾病的時間。

^c 在第二次期中分析時，越過了O'Brien-Fleming界值(雙尾p值 < 0.018)。

圖1：整體存活期的Kaplan-Meier曲線



14.2 腸胃道間質腫瘤

在一項跨國、多中心、隨機分配(2:1)、雙盲、以安慰劑為對照組試驗[「以regorafenib治療GIST的進行性疾病」；GIST Regorafenib In progressive Disease」(GRID)試驗；NCT 01271712]，共計199位曾接受imatinib mesylate或sunitinib malate治療的無法手術切除、局部晚期或轉移性的腸胃道惡性瘤(GIST)患者中，評估STIVARGA的療效與安全性。患者族群的隨機分配，是依照治療層級(第三級vs.第四級或以上)和地理位置(亞洲vs.亞洲以外地區)進行分層。

GRID評估主要療效結果的方式，為根據修訂後的實體腫瘤反應評估標準(RECIST1.1)版所規範之獨立放射學檢查，以評估疾病之無惡化存活期(PFS)為指標，包括淋巴結與骨轉移病灶並非目標灶，以及原腫瘤位置出現任何新的惡化腫瘤結節即為惡化。第二項主要評估方式為整體存活期。

治療方式以28天為一個週期，患者經隨機分配而在每一個週期的前21天接受每日一次口服160 mg的regorafenib (N = 133)，外加最佳支持性照護(BSC)或者接受安慰劑(N = 66)外加BSC。持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。在GRID的患患者族群，年齡中位數為60歲，64%為男性，68%為白人，且所有患者在基期時於美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)評估量表之功能狀態均為0分(55%)或1分(45%)。中央審查評估疾病惡化後，該試驗將解盲，且所有患者在試驗主持人審核考量後，均能獲得STIVARGA治療機會。隨機分配56位(85%)患者接受安慰劑治療，41位(31%)患者以隨機分配至STIVARGA組。接受開放性STIVARGA治療。

與安慰劑相較，STIVARGA於統計上顯著改善患者的PFS (請參閱表8與圖2)。依20%的試驗最終分析總事件數顯示，於計畫的期中分析期間，患者的整體存活期並無統計上之顯著差異。

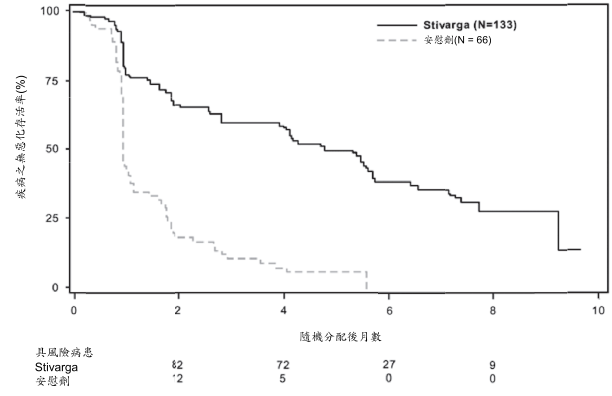
表8：GRID的療效結果

	STIVARGA (N=133)	安慰劑 (N = 66)
疾病之無惡化存活期		
死亡或惡化的人數(%)	82 (62%)	63 (96%)
無惡化存活期之中位數(月)	4.8	0.9
95% CI	(3.9, 5.7)	(0.9, 1.1)
HR (95% CI)	0.27 (0.19, 0.39)	
分層時序檢定p值 ^a	<0.0001	
整體存活期		
死亡數(%)	29 (22%)	17 (26%)
整體存活期中位數(月)	NR ^b	NR ^b
HR (95% CI)	0.77 (0.42, 1.41)	
分層時序檢定p值 ^{b,c}	0.2	

^a 依照治療層級和地理位置作為分配依據。

^b NR = 未達分析標準。

圖2：GRID中，無惡化存活期的Kaplan-Meier曲線



14.3 肝細胞癌(HCC)

一項跨國性、多中心、隨機分配(2:1)、雙盲、安慰劑對照的試驗[「在曾使用sorafenib的肝細胞癌患者中施用regorafenib；REgorafenib after SORafenib in patients with hepatocellular carcinoma」(RESORCE)試驗；NCT 01774344]，評估STIVARGA的臨床療效及安全性。該試驗納入Child-Pugh A級、罹患巴塞隆納臨床肝癌分級B或C級肝細胞癌，且有證據顯示在使用sorafenib後疾病惡化的成年人。先前的sorafenib治療持續時間中位數為7.8個月；因毒性永久停用sorafenib或無法耐受400 mg每天一次之sorafenib劑量的病患，不具受試資格。

病患接受隨機分配，開始在每個28天週期的最初21天，每天口服一次160 mg regorafenib加上最佳支持性照護(BSC)或使用外觀相仿之安慰劑加上BSC，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。隨機分配時，以地理區域(區分亞洲和世界上其他地區)、ECOG日常體能狀態(區分0和1)、α-胎兒蛋白濃度(區分<400 ng/mL和≥ 400 ng/mL)、肝外疾病(區分有無)和大血管侵犯(區分有無)進行分層。評估主要療效結果的方式為整體存活期(OS)，額外的結果指標為無惡化存活期(PFS)、整體腫瘤反應率(ORR)，以及反應持續時間(由試驗主持人利用RECIST 1.1和針對HCC之修訂版RECIST [mRECIST]進行評估)。病患持續接受STIVARGA治療直到發生臨床或放射學疾病惡化或無法接受的毒性為止。

試驗族群的特性如下：年齡中位數為63歲(範圍：19到85歲)；88%為男性；41%為亞洲人、36%為白人，21%未報告；66%的ECOG日常體能狀態(PS)為0分，34%的ECOG PS為1分；98%為Child-Pugh A級，2%為Child-Pugh B級。潛在肝硬化的危險因子包括B型肝炎(38%)、喝酒(25%)、C型肝炎(21%)及非酒精性脂肪肝炎(7%)。81%的病患有大血管侵犯或肝外腫瘤擴散現象。87%的病患為巴塞隆納臨床肝癌(BCLC) C期，13%為B期。所有病患先期都曾接受sorafenib，而有61%先前曾接受局部區域性經動脈栓塞或化學藥物輸注程序。

療效結果已摘要於下方表9和圖3。

表9：RESORCE試驗的療效結果

	STIVARGA n=379	安慰劑 n=194
整體存活期		
死亡數(%)	233 (62)	140 (72)
OS中位數，月數(95% CI ^a)	10.6 (9.1, 12.1)	7.8 (6.3, 8.8)
危險比 ^b (95% CI ^a)	0.63 (0.50, 0.79)	
P值 ^c	<0.0001	

無惡化存活期(mRECIST)		
事件數(%)	293 (77)	181(93)
疾病惡化	274 (72)	173 (89)
死亡	19 (5)	8 (4)
PFS中位數，月數(95% CI ^a)	3.1 (2.8, 4.2)	1.5 (1.4, 1.6)
危險比b (95% CI ^a)	0.46 (0.37, 0.56)	
P值 ^c	<0.0001	
無惡化存活期(RECIST 1.1)		
事件數(%)	288 (76)	184 (95)
疾病惡化	270 (71)	175 (90)
死亡	18 (5)	9 (5)
PFS中位數，月數(95% CI ^a)	3.4 (2.9, 4.2)	1.5 (1.4, 1.5)
危險比 ^b (95% CI ^a)	0.43 (0.35, 0.52)	
整體反應(mRECIST)		
整體反應率	11%	4%
95% CI ^a	(8%, 14%)	(2%, 8%)
完全反應	0.5%	0
部分反應	10%	4%
整體反應(RECIST 1.1)		
整體反應率	7%	3%
95% CI ^a	(4%, 10%)	(1%, 6%)
完全反應	0	0
部分反應	7%	3%