



瑞药瑞®

瑞戈非尼片 说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告

肝毒性

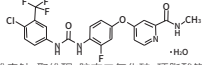
- 在临床研究中发生了严重的、有时是致命性的肝毒性；
- 在治疗前及治疗中进行肝功能监测；
- 在使用瑞戈非尼片治疗中,可根据肝功能检测或肝细胞坏死所表现出来的肝毒性的严重程度和持续性,暂停后降低剂量或停药。

【药品名称】

通用名称:瑞戈非尼片
英文名称:Regorafenib Tablets
汉语拼音:Ruigeifeini Pian

【成份】

主要成份:瑞戈非尼
化学名称:4-[4-[(4-氯-3-(三氟甲基)氨基)苯基]氨基甲酰]氨基-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺一水合物。
化学结构式:
分子式: C₁₈H₁₄ClF₄N₂O₂·H₂O
分子量:500.83



辅料:微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁及薄膜包衣预混剂(胃溶型)。

【性状】

本品为薄膜衣片,除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

- 适用于治疗既往接受过以氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗,以及既往接受过或不适接受抗VEGF治疗、抗EGFR治疗(RAS野生型)的转移性结直肠癌(mCRC)患者。
- 既往接受过甲磺酸伊马替尼及索拉非尼治疗的局部晚期的、无法手术切除的或转移性的肾癌间质瘤(GIST)患者。
- 既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌(HCC)患者。

【规格】

40mg

【用法用量】

瑞戈非尼片应在抗癌治疗给药方面有经验的医生开具。
推荐剂量
推荐剂量为160mg(4片,每片含40mg瑞戈非尼),每日一次,于每一疗程的前21天口服,28天为一疗程。
服用方法
瑞戈非尼片应在每天同一时间,在低脂早餐(脂肪含量30%)后随水整片吞服。患者不得在同一天服用两剂药物以弥补(前一天)漏服的剂量。如果服用瑞戈非尼后出现呕吐,同一天内患者不得再次服药。
治疗时间
应继续治疗直至患者不能临床受益或出现不可耐受的毒性反应。
剂量调整及特殊使用说明
基于个人的安全性及耐受性考虑,可能需要中断给药或降低剂量。应采用每次40mg(一片)的剂量调整,建议每日最低剂量为80mg,每日最高剂量为160mg。
发生手足皮肤反应(HFSR/PPE(掌跖红肿疼痛综合征))时的剂量调整及措施请参见表1。
表1:对于手足皮肤反应的剂量调整及措施

皮肤毒性级别	发生	建议的剂量调整及措施
1级	任何次数	维持剂量水平,并立即开始支持性措施以缓解症状。
2级	第1次发生	降低40mg(一片)的剂量,并立即开始支持性治疗。 如果降低剂量仍未改善,则中断治疗至少7天,直至毒性级别降至0-1级。 允许根据主治医师的判断重新增加剂量。
	在7天内未改善或第2次发生	中断治疗直至毒性级别降至0-1级。 在继续治疗时,降低40mg(一片)的剂量。 允许根据主治医师的判断重新增加剂量。
	第3次发生	中断治疗直至毒性级别降至0-1级。 在继续治疗时,降低40mg(一片)的剂量。 允许根据主治医师的判断重新增加剂量。
	第4次发生	永久性停止治疗。
3级	第1次发生	立即开始支持性治疗。中断治疗至少7天,直至毒性级别降至0-1级。 在继续治疗时,降低40mg(一片)的剂量。 允许根据主治医师的判断重新增加剂量。
	第2次发生	立即开始支持性治疗。中断治疗至少7天,直至毒性级别降至0-1级。 在继续治疗时,降低40mg(一片)的剂量。
	第3次发生	永久性停止治疗。

如果肝功能检查结果恶化并认为与瑞戈非尼治疗有关,建议的措施和剂量调整见表2(同时请参见【注意事项】)。

表2:发生药物相关的肝功能检查异常时的建议措施及剂量调整

观察到的丙氨酸转氨酶(ALT)及/或天冬氨酸转氨酶(AST)升高	发生	建议的措施及剂量调整
≤5倍正常值上限(ULN)(最高2级)	任何次数	继续治疗。 每周监测肝功能,直至转氨酶恢复至<3倍ULN(1级)或基线水平。
>5倍ULN至≤20倍ULN(3级)	第1次发生	中断治疗。 每周监测转氨酶,直至恢复至<3倍ULN(1级)或基线水平。 重新开始治疗:如果潜在获益高于肝毒性风险,则重新开始治疗,降低40mg(一片)的剂量,并至少持续4周每周监测肝功能。
	重复发生	永久性停止治疗。
>20倍ULN(4级)	任何次数	永久性停止治疗。
>3倍ULN(2级或更高)伴发胆红素>2倍ULN	任何次数	永久性停止治疗。 每周监测肝功能,直至消退或恢复至基线水平。 例外情况:发生转氨酶升高的Gilbert综合征患者必须根据以上所列的对于观察到的相应ALT及/或AST升高的建议措施。

特殊人群

肝损伤患者
在临床研究中,肝功能Child-Pugh A患者不必调整剂量。由于肝功能Child-Pugh B患者数据有限,因此不能提供剂量调整建议。建议对此类患者严密监测总体安全性(见【注意事项】)。
肾功能不全患者
由于尚未对瑞戈非尼治疗肝功能Child-Pugh C患者进行研究,因此不建议瑞戈非尼用于此类人群。
肾损伤患者
现有临床数据表明,轻度、中度或重度肾损伤患者与肾功能正常患者相比,瑞戈非尼及其代谢产物M-2和M-5的暴露量相似。轻度、中度或重度肾损伤患者不必调整剂量(见【药代动力学】肾损伤)。
性别
在临床研究中,男性患者与女性患者间在暴露量、安全性或有效性方面无相关差异。无需根据性别调整剂量。
种族差异
在临床研究中,不同种族患者在暴露量或有效性方面无相关差异,无需根据种族调整剂量。

【不良反应】

安全性特征总结
瑞戈非尼的总体安全性特征来自于来自4800多名在临床研究中接受过治疗的患者数据,其中包括来自安慰剂对照的III期临床研究的636名转移性结直肠癌(mCRC)患者,132名肾癌间质瘤(GIST)患者以及374名肝细胞癌(HCC)患者。
在接受瑞戈非尼治疗的患者中最常见的药物不良反应(≥30%)为疼痛、手足皮肤反应、无力/疲乏、腹泻、食欲下降及进食减少、高血压及感染。
在接受瑞戈非尼治疗的患者中最严重的药物不良反应为重度肝损伤、出血及胃肠道穿孔及感染。
瑞戈非尼在上述研究中的安全性与一项在2872名标准治疗后发生疾病进展的转移性结直肠癌患者中开展的III期研究的安全性结果一致。
不良反应列表
在临床研究中接受瑞戈非尼治疗的患者中报告的药物不良反应见表3。根据系统器官分类对这些反应进行了分类,并采用最合适的MedDRA术语,以描述一种特定的反应及其症状和体征。
临床研究中报告的药物不良反应按其发生率分组。发生率分组根据以下规范定义:十分常见:≥1/10;常见:≥1/100至<1/10;偶见:≥1/1000至<1/100;罕见:≥1/10000至<1/1000;发生率未知(根据现有数据无法评估)。
在每个发生率组中,按照严重程度降序排列不良反应。
表3:临床研究中接受瑞戈非尼治疗的患者中报告的药物不良反应

系统器官分类(MedDRA)	十分常见	常见	偶见	罕见	发生率未知
感染及侵袭性疾病	感染*				

系统器官分类(MedDRA)	十分常见	常见	偶见	罕见	发生率未知
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)				角化棘皮病/皮肤鳞状细胞癌	
血液及淋巴系统疾病	血小板减少 贫血	白细胞减少			
免疫系统疾病			过敏反应		
内分泌系统疾病		甲状腺功能减退			
代谢及营养性疾病	食欲下降及 进食减少	低钾血症 低磷血症 低钙血症 低钠血症 低镁血症 高尿酸血症 脱水			
各类神经系统疾病		头痛 震颤 周围神经病		可逆性后部脑病综合征(PRES)	
心脏器管疾病				心肌梗死 心绞痛	
血管与淋巴管类疾病	出血* 高血压			高血压 危急	动脉瘤和 动脉夹层
呼吸系统、胸及纵膈疾病	发声困难				
胃肠道系统疾病	腹泻 口腔黏膜炎 呕吐 恶心	味觉异常 口干 胃食管反流 胃炎		胃肠道穿孔* 胃肠道瘘 胰腺炎	
肝胆系统疾病	高胆红素血症 转氨酶升高			重度肝损伤* #	
皮肤及皮下组织类疾病	手足皮肤反应** 皮疹	脱发 皮肤干燥 剥脱性皮炎		指甲疾病 多形性红斑	史蒂文斯-约翰逊 综合征中毒性表皮 坏死脱落症
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		肌痉挛			
肾脏及泌尿系统疾病				蛋白尿	
全身性疾病及给药部位 各种反应		无力/疲乏 疼痛 发热 粘膜炎			
各类检查		体重下降		淀粉酶升高 脂肪酶升高 国际标准化比率 异常	

*已报告了致死性病例

#MedDRA术语中的掌跖红肿疼痛综合征

根据国际药物诱导性肝损伤(DILI)专家工作组的DILI标准

确定的不良反应描述

对于多数重度肝损伤病例,肝功能障碍发生在治疗两个月内,其特征在肝细胞损伤模式、转氨酶升高>20倍ULN,随后出现胆红素升高。在临床试验中,日本患者在瑞戈非尼治疗期间出现致命性的重度肝损伤事件的发生率(约1.5%)高于非日本患者(<0.1%)。
在安慰剂对照的全球III期研究中,瑞戈非尼治疗患者出血事件的总发生率为18.2%,安慰剂治疗患者相应的总发生率为9.5%。瑞戈非尼治疗患者发生的大多数出血事件的严重程度为轻度至中度(1级和2级:15.2%),大多数为明显的鼻出血(6.1%)。瑞戈非尼治疗患者出现的致命事件为少见(0.7%),包括脑、呼吸道、胃肠道和泌尿系统。

在安慰剂对照的全球III期研究中,感染在瑞戈非尼治疗患者中比安慰剂患者中更常见(所有级别:31.6%和17.2%)。瑞戈非尼治疗患者发生的大多数感染严重程度为轻度至中度(1级和2级:23.0%),包括呼吸道感染(5.7%)、鼻窦炎(4.2%)、粘膜炎和感染性真菌感染(3.3%)及肺炎(2.6%)。与感染相关的致命结局方面瑞戈非尼治疗患者中(1.0%)比安慰剂患者中(0.3%)更常见,并且以呼吸事件为主。

在安慰剂对照的全球III期研究中,瑞戈非尼治疗患者手足皮肤反应的总发生率高于安慰剂患者。所有等级:RCR,51.4%vs.6.5%;GIST,66.7%vs.15.2%;HCC,51.6%vs.7.3%。瑞戈非尼治疗患者发生的多数手足皮肤反应病例出现于治疗第一周,严重程度为轻度至中度(1级和2级:RCR34.4%和GIST44.7%和HCC39.3%)。3级手足皮肤反应的发生率为17.1%(RCR)和22.0%(GIST)和12.3%(HCC)。瑞戈非尼治疗组亚洲患者手足皮肤反应的总发生率高于其他种族(RCR74.8%,GIST88.2%和HCC67.1%)。亚洲患者3级手足皮肤反应的发生率为20.5%(RCR)和23.5%(GIST)以及13.5%(HCC)。

在安慰剂对照的III期研究中,瑞戈非尼治疗患者中高血压的总发生率高于安慰剂患者。发生率(RCR,29.6%vs.7.5%;GIST,60.6%vs.25.8%;HCC,31.0%vs.6.2%)。瑞戈非尼治疗患者发生的多数高血压病例出现于治疗第一周,严重程度为轻度至中度(1级和2级:RCR20.9%,GIST31.8%和HCC15.8%)。3级高血压的发生率为8.7%(RCR)和28.0%(GIST)以及15.2%(HCC)。在GIST研究报告中,4例高血压。
在安慰剂对照的III期研究中,瑞戈非尼治疗患者治疗中出现的蛋白尿的总发生率为9.1%,而安慰剂患者的总发生率为1.9%。在这些事件中,瑞戈非尼组35.6%的患者和安慰剂组54.5%的患者报告为未复查或未监测。
在所有临床研究中,心脏病事件(所有级别)在75岁或75岁以下的瑞戈非尼治疗患者(N=410)中比在75岁以下的瑞戈非尼治疗的患者(N=4108)中更常见(13.7%和6.5%)。

实验室检查异常

在安慰剂对照的III期研究中观察到的治疗期实验室异常见表4,4a。

表4:在转移性CRC(CORRECT)、GIST(GRID)和HCC(RESORCE)患者中开展的安慰剂对照III期试验中报告的治疗中出现的实验室检查异常

实验室参数	mCRC(CORRECT)		GIST(GRID)		HCC(RESORCE)	
	瑞戈非尼+BSC(n=500)	安慰剂+BSC(n=253)	瑞戈非尼+BSC(n=500)	安慰剂+BSC(n=253)	瑞戈非尼+BSC(n=374)	安慰剂+BSC(n=193)
	所有等级*	3/4级*	所有等级*	3/4级*	所有等级*	3/4级*
血液及淋巴系统疾病						
血红蛋白降低	78.5	66.3	5.3	2.8	75.0	72.7
血小板计数降低	40.5	16.8	2.8	0.4	12.9	1.5
中性粒细胞计数降低	2.8	0	0.6	0	15.9	12.1
淋巴细胞计数降低	54.1	34.8	9.3	4.0	29.9	24.2
代谢及营养类疾病						
钾降低	59.3	18.3	1.2	1.2	16.7	4.5
钾降低	25.7	8.3	4.3	0.4	20.5	3.0
磷酸盐降低	57.4	11.1	31.1	3.6	54.5	3.1
肝胆系统疾病						
胆红素升高	44.6	17.1	12.2	8.4	33.3	12.1
AST升高	65.0	45.6	5.9	5.2	58.3	47.0
ALT升高	45.2	29.8	5.5	3.2	39.4	39.4
肾脏及泌尿系统疾病						
蛋白尿	83.6	61.0	1.8	0.8	59.2	52.5
各类检查						
INR升高*	23.7	16.6	4.2	1.6	9.3	12.5
脂肪酶升高	46.0	18.7	11.4	4.4	14.4	4.6
淀粉酶升高	25.5	16.7	2.6	2.4	-	-

*不良事件通用术语标准(CTCAE),3.0版;#不良事件通用术语标准(CTCAE),4.0版;#国际标准化比值。