

核准日期：XXXX年XX月XX日

修改日期：

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。

【药品名称】

通用名称：瑞戈非尼片

商品名称：Stivarga 拜万戈

英文名称：Regorafenib Tablets

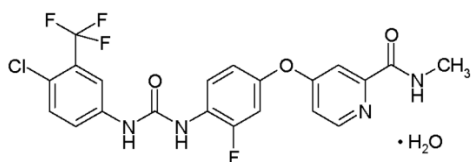
汉语拼音：Ruigefeini Pian

【成份】

主要成份：瑞戈非尼

化学名称：4-[4-{3-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3-氟苯氧基}-N2-甲基吡啶-2-咪唑羧酰胺一水合物

化学结构式：



分子式： $C_{21}H_{15}ClF_4N_4O_3 \cdot H_2O$

分子量：500.83

本品辅料有：微晶纤维素，交联羧甲基纤维素钠，聚维酮，硬脂酸镁，二氧化硅和薄膜包衣剂。

【性状】

本品为浅粉色椭圆形薄膜衣片。

【适应症】

1. 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合接受抗VEGF治疗、抗EGFR治疗（RAS野生型）的转移性结直肠癌（mCRC）患者。
2. 既往接受过甲磺酸伊马替尼及苹果酸舒尼替尼治疗的局部晚期的、无法手术切除的或转移性的胃肠道间质瘤（GIST）患者。

【规格】

40mg

【用法用量】

瑞戈非尼应由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

应持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。 允许根据主治医生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。 允许根据主治医生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。 允许根据主治医生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。 允许根据主治医生的判断重新增加剂量。

皮肤毒性级别	发生	建议的剂量调整及措施
	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。

被认为与治疗有关的肝功能检查结果恶化时的建议措施及剂量调整请参见表 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脏毒性的风险，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 升高的建议管理。

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”）。

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

在临床研究中，轻度肾损伤（估计的肾小球滤过率 [eGFR] 60–89 mL/min/1.73 m²）患者与肾

功能正常患者间在暴露量、安全性或有效性方面无相关差异。有限的药代动力学数据表明，中度肾损伤（eGFR 30–59 mL/min/1.73m²）患者暴露量没有差异。

轻度或中度肾损伤患者不必调整剂量。没有重度肾损伤（eGFR < 30 mL/min/1.73m²）患者的数据。

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。不必根据性别调整剂量。

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，不必根据种族调整剂量。

【不良反应】

安全性特征总结

瑞戈非尼的总体安全性特征基于来自1200多名在临床研究中接受治疗的患者的数据，包括500名转移性结直肠癌（mCRC）患者以及132名胃肠道间质瘤（GIST）患者的安慰剂对照III期研究数据。

在接受瑞戈非尼治疗的患者中**最常见**的药物不良反应（≥30%）为无力/疲乏、手足皮肤反应、腹泻、食欲下降及进食减少、高血压、发声困难及感染。

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。

不良反应列表

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相关病情。

临床研究中的药物不良反应根据它们的发生率分组。发生率分组根据以下规范定义：非常常见：≥1/10；常见：≥ 1/100 至 < 1/10；少见：≥ 1/1000至 <1/100；罕见：≥ 1/10000至 < 1/1000。

在每个发生率组中，按照严重程度降序的顺序列示不良反应。

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)	非常常见	常见	少见	罕见
感染及侵染类疾病	感染			
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）				角化棘皮瘤/ 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			超敏反应	
内分泌系统疾病		甲状腺功能减退		

系统器官分类 (MedDRA)	非常常见	常见	少见	罕见
代谢及营养类疾病	食欲下降及进食减少	低钾血症 低磷酸血症 低钙血症 低钠血症 低镁血症 高尿酸血症		
各类精神系统疾病	头痛	震颤		可逆性后部脑病综合征 (PRES)
心脏器官疾病			心肌梗死 心肌缺血	
血管与淋巴管类疾病	出血* 高血压		高血压危象	
呼吸系统、胸及纵膈疾病	发声困难			
胃肠系统疾病	腹泻 口腔黏膜炎 呕吐 恶心	味觉异常 口干 胃食管反流 胃肠炎	胃肠道穿孔* 胃肠道瘘	
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	指甲病变 多形性红斑	Stevens-Johnson 综合征 中毒性表皮坏死溶解
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		骨骼肌肉强直		
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 粘膜炎症			
各类检查	体重下降	淀粉酶升高		

系统器官分类 (MedDRA)	非常常见	常见	少见	罕见
		脂肪酶升高 国际标准化比值 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(DILI)标准

特定的不良反应描述

在所有参与临床研究的 1,200 多名瑞戈非尼治疗的患者中, 3 名患者出现具有致命性结局的重度药物诱导性肝损伤 (DILI) (0.25%)。其中 2 名患者有肝转移。这些患者的肝功能障碍发生于治疗的前 2 个月, 其特征为肝细胞性损伤, 转氨酶升高 > 20 倍 ULN, 然后胆红素升高。2 名患者的肝脏活检显示肝细胞坏死伴炎症性细胞浸润。

在两项安慰剂对照的全球 III 期研究 (mCRC 及 GIST) 中, 瑞戈非尼治疗组患者出血事件的总发生率为 19.3%。瑞戈非尼治疗组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: 16.9%), 大多数为明显的鼻出血 (7.6%)。瑞戈非尼治疗组患者出现的致命事件为少见 (0.6%), 涉及呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道。

在两项安慰剂对照的全球 III 期研究 (mCRC 及 GIST) 中, 感染在瑞戈非尼治疗组患者中比安慰剂组患者中更常见 (所有级别: 31.0%和 14.4%)。瑞戈非尼治疗组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: 22.9%), 包括尿道感染 (6.8%)、鼻咽炎 (4.2%) 以及黏膜皮肤感染和全身性真菌感染 (2.4%)。各治疗组间在与感染相关的致命结局方面未见差异 (瑞戈非尼组 0.6%和安慰剂组 0.6%)。

在安慰剂对照的全球 mCRC III 期研究中, 瑞戈非尼治疗组患者手足皮肤反应的总发生率为 45.2%, 与之相比, 安慰剂组患者发生率为 7.1%。在安慰剂对照的全球 GIST III 期研究中, 瑞戈非尼治疗组患者手足皮肤反应的总发生率为 66.7%, 与之相比, 安慰剂组患者发生率为 15.2%。在这两项研究中, 瑞戈非尼治疗组患者发生的多数手足皮肤反应病例出现于治疗第一周期, 严重程度为轻度至中度 (1 级和 2 级: CRC 28.6%和 GIST 44.7%)。3 级手足皮肤反应的发生率为 16.6% (CRC) 和 22.0% (GIST)。在这两项研究中, 瑞戈非尼治疗组亚洲患者手足皮肤反应的总发生率 (CRC 78.4%和 GIST 88.2%) 高于其他种族。亚洲患者 3 级手足皮肤反应的发生率为 28.4% (CRC) 和 23.5% (GIST)。

在安慰剂对照的全球 mCRC III 期研究中, 瑞戈非尼治疗组患者高血压的总发生率为 30.4%, 与之相比, 安慰剂组患者发生率为 7.9%。在安慰剂对照的全球 GIST III 期研究中, 瑞戈非尼治疗组患者高血压的总发生率为 59.1%, 与之相比, 安慰剂组患者中发生率为 27.3%。在这两项研究中, 瑞戈非尼治疗组患者发生的

多数高血压病例出现于治疗第一周期，严重程度为轻度至中度（1级和2级：CRC 22.8%和GIST 31.1%）。3级高血压的发生率为7.6%（CRC）和27.3%（GIST）。在GIST研究报告1例4级高血压。

在安慰剂对照的全球mCRC III期研究中，瑞戈非尼治疗组患者治疗中出现的蛋白尿的总发生率为7.4%，安慰剂组患者发生率为2.4%。在这些事件中，瑞戈非尼组和安慰剂组报告为未恢复或未痊愈的比例分别为40.5%和66.7%。在安慰剂对照的全球GIST III期研究中，瑞戈非尼治疗组患者蛋白尿的总发生率为6.8%，安慰剂组患者发生率为1.5%。

在所有临床研究中，心脏疾病事件（所有级别）在75岁或75岁以上的瑞戈非尼治疗组患者（N=78）中比在75岁以下的瑞戈非尼治疗的患者（N=995）中更常见（20.5%和10.4%）。

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及表5。

表4：在转移性CRC患者中进行的安慰剂对照III期研究(CORRECT)中报告的治疗期实验室检查异常

实验室参数 (用实验样本的百分数表示，%)	瑞戈非尼加最佳支持治疗 (N=500)			安慰剂加最佳支持治疗 (N=253)		
	所有级别 *	3级*	4级*	所有级别 *	3级*	4级*
血液及淋巴系统疾病						
血红蛋白降低	78.5	4.7	0.6	66.3	2.8	0
血小板计数降低	40.5	2.4	0.4	16.8	0.4	0
中性粒细胞计数降低	2.8	0.6	0	0	0	0
淋巴细胞计数降低	54.1	9.3	0	34.4	3.2	0
代谢及营养类疾病						
钙降低	59.3	1.0	0.2	18.3	1.2	0

钾降低	25.7	4.3	0	8.3	0.4	0
磷酸盐降低	57.4	30.5	0.6	11.1	3.6	0
肝胆系统疾病						
胆红素升高	44.6	9.6	2.6	17.1	5.2	3.2
AST 升高	65.0	5.3	0.6	45.6	4.4	0.8
ALT 升高	45.2	4.9	0.6	29.8	2.8	0.4
肾脏及泌尿系统疾病						
蛋白尿	59.7	0.4	0	34.1	0.4	0
各类检查						
INR 升高**	23.7	4.2	— [#]	16.6	1.6	— [#]
脂肪酶升高	46.0	9.4	2.0	18.7	2.8	1.6
转氨酶升高	25.5	2.2	0.4	16.7	2.0	0.4

* 不良事件通用术语标准（CTCAE），3.0 版

** 国际标准化比值

[#] 在 CTCAE 3.0 版中未显示 4 级

与入选患者主要（约 80%）为高加索人的全球 III 期 CRC 研究（CORRECT）相比，入选患者主要（>90%）为东亚人的亚洲 III 期 CRC 研究（CONCUR）中瑞戈非尼治疗组患者亚洲肝酶升高的发生率更高。

表 4a: 安慰剂对照 III 期研究（CONCUR）中转移性 CRC 亚洲患者报告的治疗中出现的肝酶检查异常

实验室参数 (用实验样本的百分数表示, %)	瑞戈非尼加最佳支持治疗 (N=136)			安慰剂加最佳支持治疗 (N=68)		
	所有级别 *	3 级*	4 级*	所有级别 *	3 级*	4 级*
胆红素升高	66.7	7.4	4.4	32.8	4.5	0.0
AST 升高	69.6	10.4	0.7	47.8	3.0	0.0

ALT 升高	54.1	8.9	0.0	29.9	1.5	0.0
--------	------	-----	-----	------	-----	-----

* 不良事件通用术语标准（CTCAE），4.0版

表5：在GIST患者中进行的安慰剂对照III期研究（GRID）（双盲阶段）中报告的治疗期实验室检查异常

实验室参数	瑞戈非尼加最佳支持治疗 (N=132)			安慰剂加最佳支持治疗 (N=66)		
	所有等级*	3级*	4级*	所有等级*	3级*	4级*
血液及淋巴系统疾病						
血红蛋白降低	75.0	3.0	0	72.7	1.5	0
血小板计数降低	12.9	0.8	0	1.5	0	1.5
中性粒细胞计数降低	15.9	2.3	0	12.1	3.0	0
淋巴细胞计数降低	29.5	7.6	0	24.2	3.0	0
代谢及营养类疾病						
钙降低	16.7	1.5	0	4.5	0	0
钾降低	20.5	3.0	0	3.0	0	0
磷酸盐降低	54.5	19.7	1.5	3.1	1.5	0
肝胆系统疾病						
胆红素升高	33.3	3.0	0.8	12.1	1.5	0
AST升高	58.3	3.0	0.8	47.0	3.0	0
ALT升高	39.4	3.8	0.8	39.4	1.5	0
肾脏及泌尿系统疾病						
蛋白尿	38.5	1.5	—	39.0	1.7	—
各类检查						
INR升高**	9.3	1.6	—	12.5	4.7	—
脂肪酶升高	14.4	0	0.8	4.6	0	0

*不良事件通用术语标准（CTCAE），第4.0版

** 国际标准化比值

—在CTCAE 4.0版中未显示4级

在两项安慰剂对照的全球III期研究（mCRC及GIST）中，促甲状腺激素（TSH）检查显示，基线后TSH>ULN的接受瑞戈非尼治疗组患者比例为26.1%，安慰剂组患者比例为15.1%。报告基线后TSH > 4倍ULN的瑞戈非尼治疗组患者比例为6.9%，安慰剂组患者比例为0.7%。报告基线后游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）

浓度低于正常值下限（<LLN）的瑞戈非尼治疗组患者比例为25.6%，安慰剂组患者比例为20.9%。报告基线后游离甲状腺素（FT4）浓度<LLN的瑞戈非尼治疗组患者比例为8.0%，安慰剂组患者比例为6.6%。总体上约7%的瑞戈非尼治疗组患者出现甲状腺机能减退，需要激素替代治疗。

【禁忌】

对活性物质或辅料有超敏反应的患者。

【注意事项】

肝脏毒性

在瑞戈非尼治疗组患者中，频繁观察到肝功能检查（ALT、AST及胆红素）异常。少部分患者中报告了重度肝功能检查异常（3至4级）和伴有临床表现（包括致命结局）的肝功能障碍（见“不良反应”）。与高加索人相比，在临床研究中接受瑞戈非尼治疗的亚洲（尤其是日本）患者重度肝功能检查异常以及肝功能障碍的发生率较高。

建议在开始瑞戈非尼治疗之前进行肝功能检查（ALT、AST及胆红素），并在治疗开始的2月内严密监测（至少两周一次）。此后，应至少每月定期监测或根据临床指征调整监测次数。

瑞戈非尼是一种尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（UGT）1A1抑制剂（见“药物相互作用”）。Gilbert综合征患者可能出现轻度间接（未结合）高胆红素血症。

观察到肝功能检查恶化且认为与瑞戈非尼治疗有关的患者（即没有明显的其他原因，如肝后胆汁淤积或疾病进展），应采取表2中的剂量改变和监测建议。

瑞戈非尼主要经肝脏途径消除。建议对轻度或中度肝损伤患者严密监测总体安全性（见“用法用量”和“药代动力学”）。由于尚未对瑞戈非尼治疗肝功能Child-Pugh C患者进行研究，并且此类患者体内暴露量可能增加，因此不建议瑞戈非尼用于此类人群。

皮肤毒性

手足皮肤反应（HFSR）或掌跖红肿疼痛综合征和皮疹是瑞戈非尼治疗时最常见的皮肤不良反应（见“不良反应”）。与高加索人比，在临床研究中接受瑞戈非尼治疗的亚洲（尤其是日本）患者HFSR的发生率更高。预防HFSR的措施包括控制胼胝，使用鞋垫和手套，防止对足底和手掌的压迫。HFSR的管理可能包括使用角质层分离剂乳剂（如含尿素、水杨酸或 α 羟基酸的乳剂，仅局部涂覆于受累区域）和保湿霜（随意涂覆）缓解症状。如果出现不良反应，应考虑减少剂量或暂时中断瑞戈非尼，如果不良反应是重度或持续性的，应考虑永久停用瑞戈非尼（见“用法用量”）。

出血

研究表明，瑞戈非尼与出血事件发生率升高相关，其中一些事件是致命的（见“不良反应”）。对患诱发出血疾病的患者，使用抗凝药（如华法林和苯并羟基香豆素）或其他由于伴随用药增加出血风险的患者，应监测血细胞计数和凝血参数。如果出现需要紧急医学干预的重度出血，应考虑永久停用瑞戈非尼。

动脉高血压

研究表明，瑞戈非尼可导致动脉高血压发生率升高（见“不良反应”）。开始瑞戈非尼治疗之前应控制血压。建议监测血压并依照标准医疗实践处置高血压。如果尽管采取足够的医学管理仍出现重度或持久性高血压，经临床医生同意，应暂时中断治疗和（或）减少剂量。如果出现高血压危象，应终止瑞戈非尼治疗。

心肌缺血及梗死

研究表明，瑞戈非尼与心肌缺血和心肌梗死发生率升高相关（见“不良反应”）。不稳定型心绞痛或新发心绞痛（开始瑞戈非尼治疗后3个月内）、近期心肌梗死（开始瑞戈非尼治疗后6个月内）的患者和纽约心脏病协会（NYHA）2级或以上的心力衰竭患者均未被纳入临床研究。

有缺血性心脏病史的患者应监测心肌缺血的临床体征和症状。对于出现心肌缺血和（或）梗死的患者，建议中断瑞戈非尼直至恢复。对个别患者潜在获益和风险进行仔细考虑后，可做出重新开始瑞戈非尼治疗的决定。如果未恢复，应永久停用瑞戈非尼。

可逆性后部脑病综合征（PRES）

据报告PRES与瑞戈非尼治疗相关（见“不良反应”）。PRES的体征和症状包括癫痫发作、头痛、精神状态改变、视力障碍或皮质盲，伴随或不伴随有高血压。PRES的诊断需要脑成像证实。对于患PRES的患者，建议停用瑞戈非尼，并控制高血压，对其他症状采取支持性医学管理。

胃肠道穿孔及瘘管

据报告瑞戈非尼治疗的患者出现胃肠道穿孔（包括致命结局）和瘘（见“不良反应”）。这些事件也是腹腔内恶性肿瘤患者常见的与疾病有关的并发症。建议对出现胃肠道穿孔或瘘的患者停用瑞戈非尼。

生化及代谢实验室检查异常

研究表明，瑞戈非尼与电解质异常（包括低磷酸血症、低钙血症、低钠血症及低钾血症）及代谢异常（包括促甲状腺激素、脂肪酶及淀粉酶升高）的发生率升高有关。这些异常一般为轻度至中度，并无临床表现，且通常不需要中断给药或降低剂量。建议在瑞戈非尼治疗期间监测生化及代谢参数，并在需要时根据标准临床实践开始适当的替代疗法。如果出现持续或反复的显著异常，应考

考虑中断给药或降低剂量，或永久性停止瑞戈非尼治疗。

伤口愈合并发症

由于具有抗血管生成性质的药品可能抑制或妨碍伤口愈合，为预防起见，建议对接受大手术的患者暂时中断瑞戈非尼。在大手术后，只有经临床判断伤口愈合充分，可做出恢复瑞戈非尼治疗的决定。

关于辅料的重要信息

每个 160 mg 的日剂量含 2.427 mmol（或 55.8 mg）的钠。患者应考虑在饮食中控制钠的摄入量。每个 160 mg 的日剂量含 1.68 mg 的卵磷脂（来源于大豆）。

对驾驶和使用机器能力的影响

没有关于瑞戈非尼对驾驶或使用机器的能力影响的研究。如果患者在瑞戈非尼治疗期间出现影响其注意力和反应的症状，建议其在影响消除后再驾驶或使用机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女/男性与女性避孕

必须告知育龄妇女瑞戈非尼可能伤害胎儿。

育龄妇女和男性应在治疗期间和治疗后达8周内确保有效避孕。

妊娠

没有关于瑞戈非尼用于孕妇的数据。

根据作用机制，妊娠期间服用瑞戈非尼疑似伤害胎儿。动物研究显示出生殖毒性（见“药理毒理”）。

妊娠期间不得使用瑞戈非尼，除非明显必要，并且经过仔细考虑对母亲的获益和对胎儿的风险之后，方可使用。

哺乳

目前不清楚瑞戈非尼或其代谢产物是否经人乳排泄。

在大鼠体内，瑞戈非尼或其代谢产物经乳汁排泄。不能排除对母乳喂养婴幼儿的风险。瑞戈非尼可能损害婴儿生长和发育（见“药理毒理”）。

瑞戈非尼治疗期间必须停止哺乳。

生育力

没有关于瑞戈非尼对人类生育力影响的数据。动物研究的结果表明，瑞戈非尼可损害男性和女性生育力（见“药理毒理”）。

【儿童用药】

没有瑞戈非尼用于患转移性结直肠癌的儿童人群的相关数据。

尚未确定瑞戈非尼在18岁以下胃肠道间质瘤（GIST）患者中的安全性和有效性。无可用数据。

【老年用药】

在临床研究中，老年患者（年龄在65岁及以上）与青年患者间在暴露量、安全性或有效性方面无相关差异。

【药物相互作用】

CYP3A4和UGT1A9的抑制剂或CYP3A4的诱导剂

体外数据表明，瑞戈非尼由细胞色素CYP3A4和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶UGT1A9代谢。

酮康唑是一种强CYP3A4抑制剂，该药（400 mg，给药18天）联合单剂量瑞戈非尼（160 mg，第5天给药）给药，导致瑞戈非尼的平均暴露量（AUC）增加约33%，活性代谢产物M-2（氮氧化物）和M5（氮氧化物和N-去甲基）的平均暴露量减少约90%。由于尚未研究CYP3A4活性的强抑制剂（如克林霉素、葡萄柚汁、伊曲康唑、酮康唑、泊沙康唑、泰利霉素和伏立康唑）对瑞戈非尼及其代谢产物的稳态暴露量的影响，建议避免同时使用这些药物。

由于尚未研究强UGT1A9抑制剂（如甲灭酸、二氟尼柳和尼氟酸）对瑞戈非尼及其代谢产物的稳态暴露量的影响，建议瑞戈非尼治疗期间应避免同时给药。

利福平是一种强CYP3A4诱导剂，该药（600 mg，给药9天）联合单剂量瑞戈非尼（160 mg，第7天给药）给药，导致瑞戈非尼的AUC减少约50%，活性代谢产物M-5的平均暴露量增加3至4倍，活性代谢产物M-2的暴露量没有变化。其他强CYP3A4诱导剂（如苯妥英、卡马西平、苯巴比妥和贯叶连翘）可能也促进瑞戈非尼的代谢。应避免同时服用强CYP3A4诱导剂，或者应考虑选择无诱导CYP3A4可能性或诱导可能性极小的替代合并用药。

UGT1A1和UGT1A9底物

体外数据表明，瑞戈非尼及其活性代谢产物M-2抑制UGT1A1和UGT1A9介导的葡萄糖醛酸苷化，而M-5仅在体内达到稳态时的浓度下才抑制UGT1A1。瑞戈非尼给药中断5天后给予伊立替康，导致SN-38（一种UGT1A1的底物和伊立替康的活性代谢产物）的AUC增加约44%。同时，也观察到伊立替康的AUC增加约28%。这表明联合使用瑞戈非尼可能增加UGT1A1和UGT1A9底物的全身暴露量。

乳腺癌耐药蛋白（BCRP）和P-糖蛋白底物

体外数据表明，瑞戈非尼、M-2和M-5是BCRP（IC₅₀值约40至70纳摩尔[瑞戈非尼]、390纳摩尔[M-2代谢产物]和150纳摩尔[M-5代谢产物]）的抑制剂，而瑞戈非尼和M-2为P-糖蛋白（IC₅₀值约2微摩尔[瑞戈非尼]和1.5微摩尔[M-2代谢产物]）的抑制剂，体内稳态时可达上述浓度。联合使用瑞戈

非尼可能升高同服的BCRP底物（如甲氨喋呤）或P-糖蛋白底物（如地高辛）的血浆浓度。

P-糖蛋白和BCRP的抑制剂或P-糖蛋白的诱导剂

体外研究表明活性代谢产物M-2和M-5是P-糖蛋白和BCRP的底物。BCRP和P-糖蛋白的抑制剂和诱导剂可能妨碍M-2和M-5的暴露。这些发现的临床意义不明。

CYP亚型选择性底物

体外数据表明，在体内达到稳态（峰浓度8.1微摩尔）的浓度下，瑞戈非尼是细胞色素CYP2C8（Ki值0.6微摩尔）、CYP2C9（Ki值4.7微摩尔）、CYP2B6（Ki值5.2微摩尔）的竞争性抑制剂。对CYP3A4（Ki值11.1微摩尔）和CYP2C19（Ki值16.4微摩尔）的体外抑制效力不太显著。

为评价瑞戈非尼160 mg给药14天对CYP2C8（罗格列酮）、CYP2C9（S型华法林）、CYP 2C19（奥美拉唑）和CYP3A4（咪达唑仑）的探针底物的药代动力学影响，实施了一项探针底物临床研究。

药代动力学数据表明，瑞戈非尼可以与CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4和CYP2C19底物同时给药，而不会发生有临床意义的药物相互作用（见“注意事项”）。

抗生素

浓度时间曲线显示，瑞戈非尼及其代谢产物可能经历肝肠循环（见“药代动力学”）。与影响胃肠道菌丛的抗生素同时给药，可能干扰瑞戈非尼的肝肠循环，并可能导致瑞戈非尼暴露量减少。这些潜在相互作用的临床意义不明，但可能导致瑞戈非尼有效性降低。

胆盐螯合剂

瑞戈非尼、M-2和M-5可能经历肝肠循环。考来烯胺和考来胶等胆盐螯合剂可能通过形成不溶性复合物与瑞戈非尼发生相互作用，这种复合物可能影响吸收（或再吸收），从而可能导致暴露量减少。这些潜在相互作用的临床意义不明，但可能导致瑞戈非尼有效性降低。

【药物过量】

临床研究的瑞戈非尼的最高剂量为每天220 mg。此剂量下最常见的药物不良反应为皮肤病学事件、发声困难、腹泻、粘膜炎症、口干、食欲下降、高血压和疲乏。

瑞戈非尼用药过量没有专门的解毒药。如果出现疑似用药过量，应立即停用瑞戈非尼，由医学专业人士采取最佳支持治疗，并应对患者观察，直至临床稳定。

【临床研究】

转移性结直肠癌（mCRC）

在标准治疗失败后疾病进展的760例转移性结直肠癌患者中进行的一项国际、多中心、随机（2：1）、双盲、安慰剂对照III期研究（CORRECT）中，评估了瑞戈非尼的临床有效性及安全性。

主要有效性终点为总生存期（OS）。次要终点为无进展生存期（PFS）、客观肿瘤应答率和疾病

控制率。

患者随机口服160mg的瑞戈非尼，每日一次加最佳支持治疗（N=505），或匹配安慰剂加最佳支持治疗（N=255），28天为一疗程，每一疗程的前21天予以治疗。患者持续治疗直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

在760例随机化的患者中，中位年龄61岁，61%为男性，78%为高加索人，所有患者ECOG基线体力状态为0或1分。在瑞戈非尼治疗期间11.4%的患者报告PS \geq 2。中位治疗时间和日剂量以及剂量改变和剂量减少率与接受安慰剂PS \geq 2的患者（8.3%）的报告相似。大多数PS \geq 2的患者因疾病进展停止治疗。疾病的原发部位为结肠（65%）、盲肠（29%）或两者皆有（6%）。

多数患者（52%）因转移性疾病接受过3线或更少线的治疗。治疗包括氟嘧啶化疗治疗、一种抗VEGF治疗和一种抗EGFR治疗（如果患者为KRAS野生型）。

瑞戈非尼加最佳支持治疗对比安慰剂加最佳支持治疗的总生存期显著延长，风险比0.774（ $p=0.005178$ ，分层对数秩检验），中位OS分别为6.4个月和5.0个月[95% CI 0.636, 0.942]（见表6和图1）。接受瑞戈非尼加最佳支持治疗治疗的患者PFS显著增长（风险比：0.494， $p<0.000001$ ，见表6）。瑞戈非尼和安慰剂治疗的患者缓解率（完全缓解或部分缓解）分别为1%和0.4%（ $p=0.188432$ ，单侧）。瑞戈非尼治疗的患者疾病控制率（完全缓解或部分缓解或疾病稳定）显著提高（41.0%和14.9%， $p<0.000001$ ，单侧）。

表 6：CORRECT 研究的有效性结果

有效性参数	风险比* (95% CI)	p 值（单侧）	中位数 (95% CI)	
			瑞戈非尼+最佳支持治疗 (N=505)	安慰剂+最佳支持治疗 (N=255)
总生存期	0.774 (0.636, 0.942)	0.005178	6.4 个月 (5.9, 7.3)	5.0 个月 (4.4, 5.8)
无进展生存期**	0.494 (0.419, 0.582)	<0.000001	1.9 个月 (1.9, 2.1)	1.7 个月 (1.7, 1.7)

* 风险比<1 有利于瑞戈非尼

** 根据研究者的肿瘤缓解评估

另一项III期、国际、多中心、随机化、双盲、安慰剂对照研究（CONCUR）在 204 例以前接受氟嘧啶化疗失败后出现进展的转移性结直肠癌亚洲患者（84.3%为中国患者）中评价瑞戈非尼的有效性和安全性。CONCUR 研究中，59.5 % 的患者以前曾接受过 VEGF 和/或 EGFR 靶向药物治疗。主要有效性终点是 OS。与安慰剂加最佳支持治疗相比，瑞戈非尼加最佳支持治疗的生存期显著延长，风险比 0.550（ $p=0.000159$ ，分层对数秩检验），中位 OS 分别为 8.8 个月和 6.3 个月[95% CI 0.395, 0.765]。接受瑞戈非尼加最佳支持治疗的患者的 PFS 显著延长（风险比：0.311， $p<0.000001$ ），瑞戈非尼组和安慰剂组的中位 PFS 分别为 3.2 个月和 1.7 个月。CONCUR 研究中，瑞戈非尼加最佳支持治疗的安全性特征与 CORRECT 研究中观察到的安全性特征一致。在中国患者中未观察到新的、非预期的安全性问题。

图 1：总生存期的 Kaplan-Meier 曲线（CORRECT）

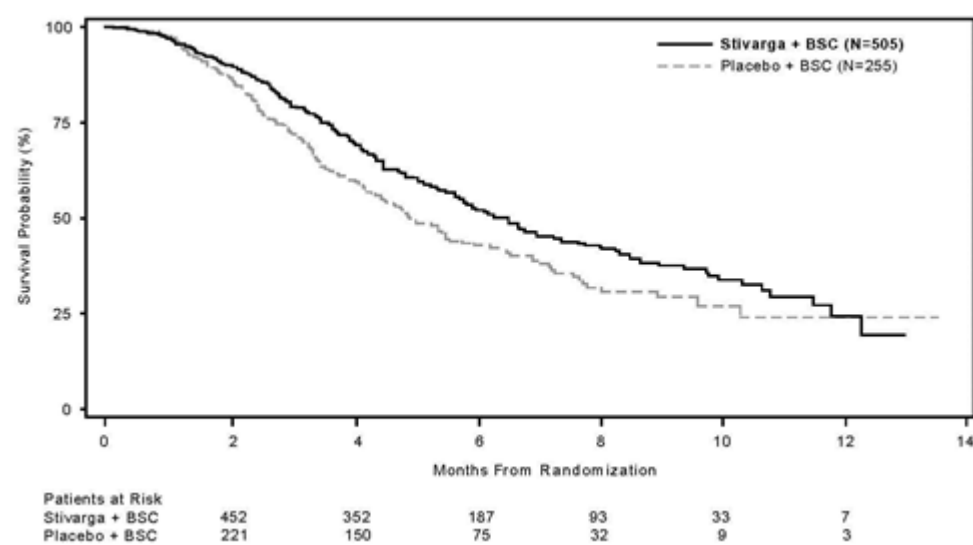
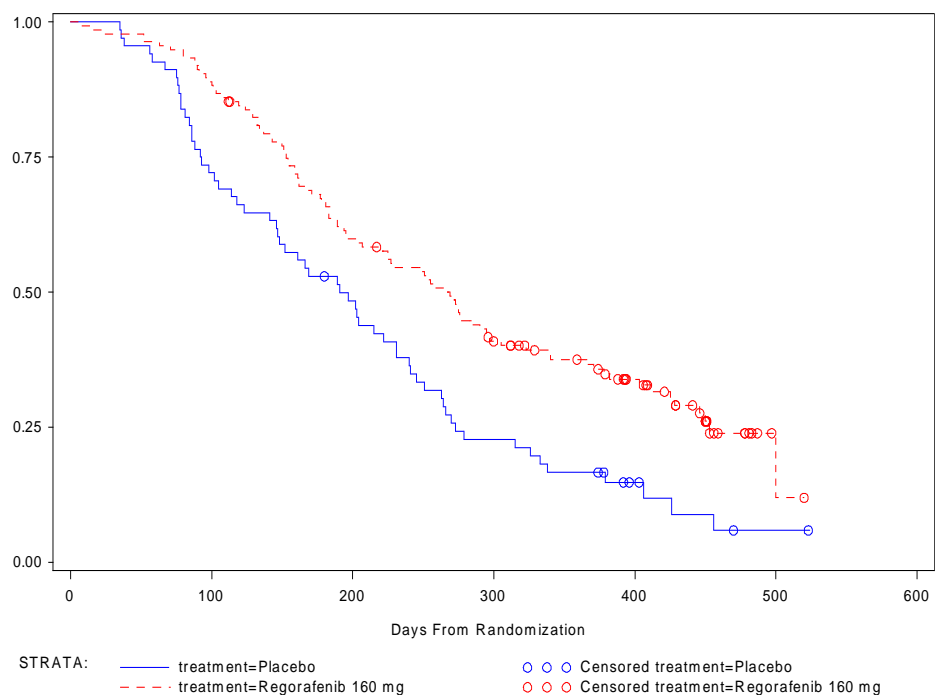


图2：总生存期的Kaplan-Meier曲线（CONCUR）



胃肠道间质瘤（GIST）

在一项国际、多中心、随机化、双盲、安慰剂对照III期研究（GRID）中评价了瑞戈非尼的临床有效性和安全性，研究对象是经2种酪氨酸激酶抑制剂（伊马替尼和舒尼替尼）既往治疗过的胃肠道间质瘤（GIST）患者。

在144例PFS事件后进行了主要有效性终点无进展生存期的分析（中心设盲评估）。也评估了次要终点，包括进展时间（TTP）和总生存期（OS）（中期分析）。

共199例GIST患者以2:1的比例随机接受160 mg瑞戈非尼加最佳支持治疗（N=133）口服一天一次或匹配安慰剂加最佳支持治疗（N=66）治疗3周，然后停止治疗1周。接受瑞戈非尼的平均日剂量为140 mg。

患者持续治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。向出现疾病进展的接受安慰剂的患者提供开放性的瑞戈非尼治疗（交叉选择）。接受瑞戈非尼的患者如果出现疾病进展并且研究者认为患者接受瑞戈非尼治疗仍然有临床获益，则提供继续服用开放性的瑞戈非尼的机会。

在199例随机化的患者中，平均年龄58岁，64%为男性，68%为白种人，所有患者ECOG基线体力状态为0或1分。从最近进展或复发至随机化的总中位时间为6周。

瑞戈非尼加最佳支持治疗的 PFS 比安慰剂加最佳支持治疗要显著延长，风险比 0.268[95% CI 0.185, 0.388]，中位 PFS 分别为 4.8 个月和 0.9 个月 ($p<0.000001$)。瑞戈非尼治疗的患者疾病进展或死亡的相对风险比安慰剂治疗的患者下降约 73.2% (见表 7、图 3)。PFS 延长具有一致性，与年龄、性别、地区、既往治疗线数、ECOG PS 无关。

瑞戈非尼加最佳支持治疗导致 TTP 显著长于安慰剂加最佳支持治疗，风险比 0.248[95% CI 0.170, 0.364]，中位 TTP 分别为 5.4 个月和 0.9 个月 ($p<0.000001$) (见表 7)。

OS 的 HR 为 0.772 (95% CI, 0.423, 1.408; $p=0.199$ ；两组均未达到中位 OS)；85%的初始随机至安慰剂组的患者接受进展后瑞戈非尼治疗 (见表 7)。

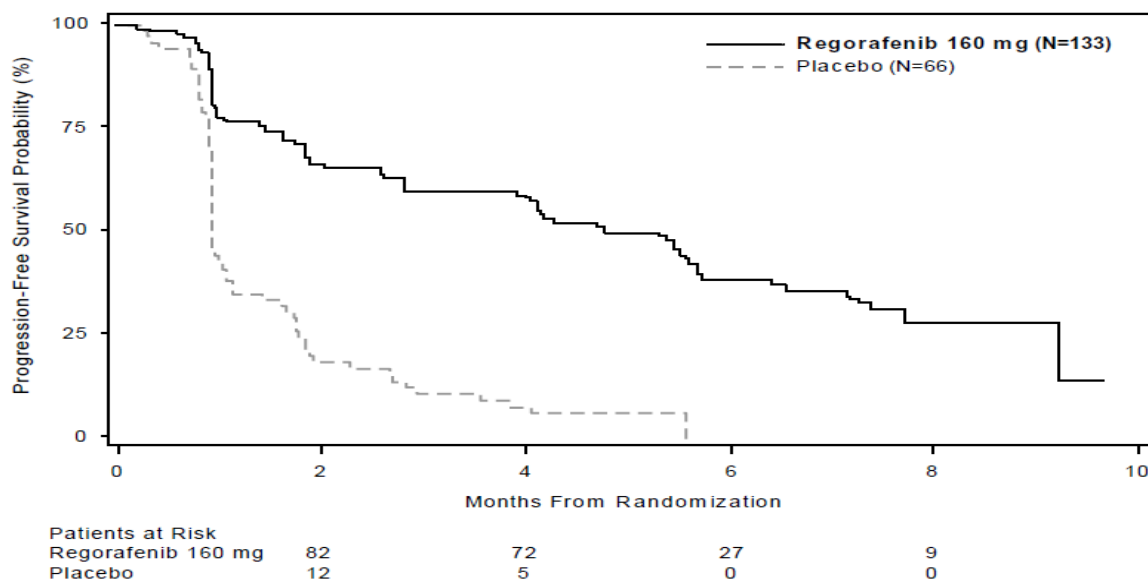
表 7：GRID 研究的有效性结果

有效性参数	风险比* (95% CI)	p 值 (单侧)	中位数 (95% CI)	
			瑞戈非尼加最佳支持治疗 (N=133)	安慰剂加最佳支持治疗 (N=66)
无进展生存期	0.268(0.185, 0.388)	<0.000001	4.8 个月 (4.0, 5.7)	0.9 个月 (0.9, 1.1)
进展时间	0.248(0.170, 0.364)	<0.000001	5.4 个月 (4.1, 5.7)	0.9 个月 (0.9, 1.1)
总生存期	0.772(0.423, 1.408)	0.199	NR**	NR**

* 风险比<1 有利于瑞戈非尼

** NR: 未报告

图3：无进展生存期的Kaplan-Meier曲线



此外，56 例安慰剂加最佳支持治疗患者在疾病进展后接受开放性的瑞戈非尼治疗，41 例瑞戈非尼加最佳支持治疗患者疾病进展后继续瑞戈非尼治疗。中位 PFS（由研究者评估测量）分别为 5.0 和 4.5 个月。

【药理毒理】

药理作用

瑞戈非尼是多种激酶的小分子抑制剂，这些激酶包括与细胞膜结合的激酶和胞内激酶，并且参与正常的细胞功能，以及肿瘤发生、肿瘤血管生成和肿瘤微环境维护等病理过程。在临床使用浓度下，瑞戈非尼及其人体内主要的活性代谢物 M-2 和 M-5 均可体外抑制 RET、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、KIT、PDGFR- α 、PDGFR- β 、FGFR1、FGFR2、TIE2、DDR2、TrkA、Eph2A、RAF-1、BRAF、BRAFV600E、SAPK2、PTK5 和 Ab 等激酶的活性。瑞戈非尼抑制大鼠肿瘤组织的血管生成，抑制小鼠异种移植人结直肠癌、人胃肠道间质瘤的肿瘤生长及肿瘤转移。

毒理研究

一般毒性：在小鼠、大鼠、犬重复给药毒性试验中，瑞戈非尼的主要毒性靶器官为肾脏、肝脏、消化道、甲状腺、淋巴系统、造血系统、内分泌系统、生殖系统和皮肤。在大鼠 26 周的重复给药毒性试验中出现剂量依赖性的房室瓣增厚，相当于 12% 的人临床推荐剂量的瑞戈非尼引起 50% 的动物出现房室瓣增厚。处在生长期的年幼动物及幼年大鼠出现更明显的牙齿、骨骼、生殖系统的毒性反应，提示瑞戈非尼对儿童和青少年有潜在的安全风险。

遗传毒性：瑞戈非尼体外和体内遗传毒性试验结果阴性，但瑞戈非尼在人体内的主要代谢产物 M-2 中国仓鼠 V9 细胞染色体畸变试验结果阳性。

生殖毒性：瑞戈非尼在低于人预期暴露量（临床推荐剂量时）时，引起大鼠、家兔的胚胎死亡，并有致畸作用，如泌尿系统、心脏与大血管、骨骼的畸形发生率增加。妊娠大鼠单次给药的分布试验中，瑞戈非尼的胎仔血脑屏障的通过率高于母体。在瑞戈非尼的胚胎-胎仔发育试验中，1mg/kg（根据体表面积换算约为人临床推荐剂量的6%）引起大鼠胚胎完全丢失（100%重吸收），1.6mg/kg（按AUC计算约为人临床推荐剂量的25%）引起家兔胚胎完全丢失（100%重吸收）。妊娠大鼠在器官形成期每天重复给予瑞戈非尼， $\geq 0.8\text{mg/kg}$ 组（约为人临床推荐剂量的5%，根据体表面积换算）的胎仔骨化延迟及骨骼畸形（如腭裂）呈剂量依赖性增加， $\geq 1\text{mg/kg}$ 组（按AUC计算约为人临床推荐剂量的10%），胎仔的囟门变大， $\geq 1.6\text{mg/kg}$ 组（根据体表面积换算约为人临床推荐剂量的5%）胎仔的心血管畸形、外观异常、膈疝、肾盂扩张的发生率呈剂量依赖性增加。妊娠家兔在器官形成期每天重复给予瑞戈非尼，0.4mg/kg组（按AUC计算约为人临床推荐剂量的7%）作为最低剂量组，出现室中隔缺陷， $\geq 0.8\text{mg/kg}$ 组（按AUC计算约为人临床推荐剂量的15%）的心血管畸形、骨骼异常的发生率增加，并出现泌尿系统副反应，如肾脏/输尿管丢失，肾脏偏小、畸形、位置不正，肾盂积水。在两个家兔胚胎-胎仔发育试验中，成活的胚胎中雄性的比例随剂量的增加而降低。

尚未进行瑞戈非尼对生育力影响的针对性研究。然而，瑞戈非尼在与人（临床推荐剂量时）有相似暴露量（按AUC计算）的剂量时，引起雄性大鼠的肾小管萎缩、睾丸退化、精囊萎缩、附睾出现细胞碎片、精子减少，引起雌性大鼠黄体坏死增加。在犬重复给药试验中，瑞戈非尼在相当于83%人（临床推荐剂量时）暴露量（按AUC计算）的剂量时，引起雌雄犬出现与大鼠相似的变化。

致癌性：尚未进行瑞戈非尼致癌性的研究。

【药代动力学】

吸收

以4片40 mg的片剂给予单次口服剂量160 mg后，瑞戈非尼在约3至4小时达到约2.5 mg/L的平均峰血浆水平。60 mg或100 mg单剂量给药后，片剂与口服液的平均相对生物利用度分别为69%和83%。

与高脂早餐或空腹条件相比，低脂早餐后瑞戈非尼及其主要有药理活性的代谢产物（M-2和M-5）的浓度最高。与空腹相比，随高脂早餐给药后瑞戈非尼的暴露量增加48%，随低脂早餐给药后增加36%。另外与空腹相比，瑞戈非尼随低脂早餐给药后，代谢产物M-2（氮氧化物）和M-5（氮氧化物和N-去甲基化）的暴露量较高，而随高脂饮食给药后较低。

分布

瑞戈非尼及其主要循环代谢产物的血浆浓度曲线显示，由于肝肠循环在24小时给药间隔内有多个峰。瑞戈非尼与人血浆蛋白的体外蛋白结合率高（99.5%）。M-2和M-5的体外蛋白结合率（分别

为99.8%和99.95%)高于瑞戈非尼。代谢产物M-2和M-5是P-gp的弱底物。代谢产物M-5是弱BCRP底物。

生物转化

瑞戈非尼主要在肝脏中经受CYP3A4介导的氧化代谢途径代谢,并经UGT1A9介导的葡萄糖醛酸苷化代谢。研究鉴定出血浆中瑞戈非尼的两种主要的和六种次要的代谢产物。人血浆中瑞戈非尼的主要循环代谢产物为M-2(氮氧化物)和M-5(氮氧化物和N-去甲基化),有药理活性,稳态浓度与瑞戈非尼相似。M-2进一步受CYP3A4介导的氧化代谢途径代谢,并经UGT1A9介导的葡萄糖醛酸苷化代谢。

代谢产物在胃肠道中可能由微生物菌丛还原或水解,使未结合的活性物质和代谢产物再吸收(肝肠循环)。

消除

口服后,在不同研究中,瑞戈非尼及其代谢产物M-2的平均消除半衰期在20至30小时的范围内。M-5的平均消除半衰期约60小时(在40至100小时的范围内)

在给药后12天内回收了约90%的放射性剂量,约71%的剂量经粪便排泄(47%作为母体化合物,24%作为代谢产物),约19%的剂量作为葡萄糖醛酸苷经尿液排泄。葡萄糖醛酸苷的尿排泄在稳态条件下降至10%以下。在粪便中发现的母体化合物可能来源于葡萄糖醛酸苷的肠降解或代谢产物M-2(氮氧化物)的还原以及未吸收的瑞戈非尼。

M-5在胃肠道中可能由微生物菌丛还原成M-4,使M-4再吸收(肝肠循环)。M-5主要经M-4作为M-6(羧酸)经粪便排泄。

线性或非线性

在直至60 mg剂量下,瑞戈非尼的稳态全身暴露量呈剂量比例性增加,在大于60 mg剂量下,升高小于剂量比例性。瑞戈非尼的稳态累积导致血浆浓度升高约2倍,与消除半衰期和给药频率一致。稳态时,160 mg瑞戈非尼口服给药后,瑞戈非尼达到约3.9 mg/L(8.1微摩尔)的平均峰血浆水平,平均血浆浓度的峰谷比小于2。

两种代谢产物(M-2和M-5)表现出非线性累积,可能是由肝肠循环或UGT1A9途径饱和造成的。尽管单剂量瑞戈非尼给药后M-2和M-5的血浆浓度比母体化合物低得多,但M-2和M-5的稳态血浆浓度仍与瑞戈非尼有可比性。

肝损伤

在临床研究中,肝功能 Child-Pugh A患者与肝功能正常患者间在瑞戈非尼及其代谢产物M-2和M-5的暴露量方面有可比性。

肝功能 Child-Pugh B患者的有限数据表明,单次100 mg剂量的瑞戈非尼给药后,其暴露量与

肝功能正常患者相似。没有关于肝功能 Child-Pugh C肝损伤患者的数据。瑞戈非尼主要经肝脏消除，此类患者人群体内的暴露量可能增加。

肾损伤

可用临床数据和基于生理学的药代动力学模型表明，轻度和中度肾损伤患者与肾功能正常患者间在瑞戈非尼及其代谢产物M-2和M-5的稳态暴露量相似。

尚未研究瑞戈非尼在重度肾损伤或晚期肾病患者体内的药代动力学。然而，基于生理学的药代动力学建模不预测这些患者体内的暴露量的任何相关变化。

老年人

在29至85岁的研究年龄范围内年龄不影响瑞戈非尼的药代动力学。

性别

瑞戈非尼的药代动力学不受性别影响。

种族差异

不同亚洲人群（中国人、日本人、韩国人）体内的瑞戈非尼暴露量位于与高加索人相同的范围内。

心电生理学或QT延长

在一项专门的男性和女性癌症患者QT研究中，160 mg瑞戈非尼给药后，在稳态时未见QTc延长效应。

【贮藏】

低于25℃密封保存。请将药品放置在儿童触及不到的地方。瓶盖中有干燥剂，防止误食。请保持瓶盖紧闭，避免受热及潮湿。

【包装】

28片/瓶/盒。白色不透明HDPE瓶，用PP/PP（聚丙烯）螺旋盖密封，带有干燥剂。

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准JX20130334

【进口药品注册证号】

【生产企业】

生产企业: Bayer Pharma AG

地址: **Kaiser-Wilhelm-Allee**, 51368 Leverkusen, Germany

电话号码: +49 (0) 21430/57430

传真号码: +49 (0) 214309657430

【国内联系单位】

拜耳医药保健有限公司

北京市北京经济技术开发区荣京东街7号

邮政编码: 100176

电话号码: 01059218282

传真号码: 01059218181

【热线】

400-810-0360