



晴万瑞®

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

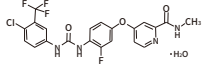
- 在临床研究中发生了严重的、有时是致命性的肝毒性；
- 在治疗前及治疗中进行肝功能监测；
- 在使用瑞戈非尼片治疗中,可根据肝功能检测或肝细胞坏死所表现出来的肝毒性的严重程度和持续性,暂停后降低剂量或停药。

【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]吡啶-2-甲酰胺-1-水合物。
化学结构式:
分子式: C₁₄H₁₀ClF₃N₂O₂·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与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肾细胞癌(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】)。
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。
性别
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期临床研究中的636名转移性结直肠癌(mCRC)患者,132名肾细胞癌(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根据其发生率分组。发生率分组根据以下规范定义:十分常见:≥1/10;常见:≥1/100至<1/100;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)	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		可逆性后部脑病综合征(PRES)	
各类神经系统疾病		头痛 头痛 周围神经病			
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 危险	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* 胃肠道痿 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 剥脱性皮疹		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

特有的不良反应描述

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,瑞戈非尼治疗组患者出血事件的总发生率为18.2%,安慰剂治疗组患者相应的总发生率为9.5%。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:15.2%),大多数为明显的鼻出血(6.1%)。瑞戈非尼治疗组患者出现的致命性事件为少见(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组患者中比安慰剂组患者中更常见(所有级别:31.6%和17.2%)。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:23.0%),包括呼吸道感染(5.7%)、鼻窦炎(4.2%)、粘膜炎和感染和全身性真菌感染(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组患者中(1.0%)比安慰剂组患者中(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,瑞戈非尼治疗组患者手足皮肤反应的总发生率高于安慰剂组患者,所有等级:RCR 51.4%vs.6.5%;GIST,66.7%vs.15.2%;HCC,51.6%vs.7.3%。瑞戈非尼治疗组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:RCR 34.4%和GIST 44.7%和HCC 39.3%)。3级手足皮肤反应的发生率为17.1%(CRC)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(RCR 74.8%,GIST 88.2%和HCC 67.1%)。亚洲患者3级手足皮肤反应的发生率为20.5%(CRC)和23.5%(GIST)以及13.5%(HCC)。

在安慰剂对照的III期研究中,瑞戈非尼治疗组患者中高血压的总发生率高于安慰剂组患者发生率(CRC,29.6%vs.7.5%;GIST,60.6%vs.25.8%;HCC,31.0%vs.6.2%)。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,严重程度为轻度至中度(1级和2级:RCR 20.9%,GIST 31.8%和HCC 15.8%)。3级高血压的发生率为8.7%(CRC)和28.0%(GIST)以及15.2%(HCC),在GIST研究报告中例举高血压。
在安慰剂对照的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9.1%,而安慰剂组患者的总发生率为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%的患者报告为未恢复或未痊愈。
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组患者(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)		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=132)	安慰剂+BSC(n=66)	瑞戈非尼+BSC(n=374)	安慰剂+BSC(n=193)	瑞戈非尼+BSC(n=374)	安慰剂+BSC(n=193)	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*	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	3.0	1.5	72.5	71.3	6.0	4.8
血小板计数降低	40.5	16.8	2.8	0.4	12.9	1.5	0.8	1.5	63.1	50.0	5.4	0
中性粒细胞计数降低	2.8	0	0.6	0	15.9	12.1	3.1	3.0	13.6	14.9	3.0	1.0
淋巴细胞计数降低	54.1	34.8	9.3	4.0	29.9	24.2	7.6	3.0	67.8	58.5	17.4	11.7
代谢及营养性疾病												
钾降低	59.3	18.3	1.2	1.2	16.7	4.5	1.5	0	23.4	10.1	0.3	0
钾降低	25.7	8.3	4.3	0.4	20.5	3.0	3.0	0	30.7	9.0	4.3	2.1
磷酸盐降低	57.4	11.1	31.1	3.6	54.5	3.1	21.2	1.5	70.4	31.4	33.9	6.9
肝胆系统疾病												
胆红素升高	44.6	17.1	12.2	8.4	33.3	12.1	3.8	1.5	78.2	54.5	15.9	15.7
AST升高	65.0	45.6	5.9	5.2	58.3	47.0	3.8	3.0	92.7	84.3	17.8	19.9
ALT升高	45.2	29.8	5.5	3.2	39.4	39.4	4.6	1.5	70.4	58.6	6.2	4.7
肾脏及泌尿系统疾病												
蛋白尿	83.6	61.0	1.8	0.8	59.2	52.5	3.1	3.4	51.0	36.5	16.7	3.1
各类检查												
INR升高*	23.7	16.6	4.2	1.6	9.3	12.5	1.6	4.7	44.4	35.4	0.7	2.1
脂肪酶升高	46.0	18.7	11.4	4.4	14.4	4.6	0.8	0	40.5	27.0	14.2	8.7
淀粉酶升高	25.5	16.7	2.6	2.4	-	-	-	-	23.0	19.0	2.8	2.7

*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。

BSC-最佳支持治疗

上述患者主要(约90%)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)中瑞戈非尼转移性患者肝脑瘤的发生率更高。

实验室参数(用实验样本的百分数表示,%)	瑞戈非尼最佳支持治疗(N=136)			安慰剂最佳支持治疗(N=68)		
	所有级别 ^a	3级 ^b	4级 ^c	所有级别 ^a	3级 ^b	4级 ^c
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

^a 不良事件通用术语标准(CTCAE),4.0版

在安慰剂对照的全球III期研究中,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34.6%,安慰剂组患者比例为17.2%。报告基线后TSH≥4倍ULN的瑞戈非尼治疗组患者比例为5.5%,安慰剂组患者比例为1.3%。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29.2%,安慰剂组患者比例为24.0%。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1.9%,安慰剂组患者比例为5.6%。总体上约4.6%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】

肝损害性

肝功能检查(ALT、AST及胆红素)异常常见于瑞戈非尼治疗患者,少部分患者中报告了重度肝功能障碍异常(≥3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,在临床研究接受瑞戈非尼治疗的患者(尤其是日本)患者重度肝功能障碍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(至少每周一次),此后,应至少每2个月定期监测或有临床症状时监测。

瑞戈非尼是一种原药—磷酸葡萄糖转移酶抑制剂(UGT1A1)抑制剂**【见(药物相互作用)】**。Gilbert综合征患者可能出现黄疸症状(未结合+高胆红素血症)。

接受瑞戈非尼治疗的患者应认识到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策略。

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Child-Pugh C患者进行研究,因此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。

感染

研究表明,瑞戈非尼与感染事件发生率升高相关,其中一些事件是致命的**【见(不良反应)】**。

在出现感染恶化的情况下,应考虑中断瑞戈非尼治疗。

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)】**。对患有出血性疾病的患者,使用抗凝药(如华法林和苯并菲基肝素)或其他由于伴随用药增加出血风险的患者,应监测出血症状和实验室参数,开始瑞戈非尼治疗前,肝硬化的患者食管静脉曲张筛查和后续治疗应根据标准治疗实践进行。如果出现需要紧急医疗干预的严重出血,应考虑永久停用瑞戈非尼。

胃肠道穿孔及食管瘘

瑞戈非尼治疗的患者报告出现胃肠道穿孔(包括结肠穿孔)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。

心脑缺血及猝死

研究表明,瑞戈非尼与心脑缺血和心脑猝死发生率升高相关**【见(不良反应)】**。不稳定性心绞痛或新发心绞痛(开始瑞戈非尼治疗之前3个月内、近期心肌梗死(开始瑞戈非尼治疗之前6个月内)的患者和纽约心脏病协会(NYHA)II级或以上的心力衰竭患者)。

对于患有心脏病史的患者应监测心脑缺血的症状和体征。对于出现心脑缺血和(或)梗死的患者,建议中断瑞戈非尼直至恢复。对个别患者在获益和风险评估进行仔细考虑后,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。

可逆性后脑病综合征(PRES)

接受PRES与瑞戈非尼治疗相关**【见(不良反应)】**。PRES的体征和症状包括头痛、头痛、精神症状改变、视力障碍或盲点,伴随或不伴有高血压。PRES的诊断需要排除其他原因。对于患PRES的患者,建议停用瑞戈非尼,并控制高血压,对其他危险因素采取支持性医学管理。

控制高血压

研究表明,瑞戈非尼可导致收缩压和舒张压发生率升高**【见(不良反应)】**。开始瑞戈非尼治疗之前应控制血压。建议监测并应根据标准治疗实践控制高血压。如果未能采取足够的医学管理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(或)减少剂量。如果出现高血压危象,应终止瑞戈非尼治疗。

动脉缺血及动脉炎

患者使用VEGF通路抑制剂可能促动脉瘤破裂和动脉夹层层的形成。在开始瑞戈非尼治疗前,对于有高血压或动脉瘤病史等危险因素的患者,应仔细考虑这种风险。

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的措施包括控制湿度,使用鞋垫和手套,防止对鞋底和手套的压迫。HFSR的管理可能包括使用角质分离剂(如尿素霜、水杨酸或α-羟基酸)的剂型,仅局部涂覆于受累区域和保湿霜(例如含神经)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)】**。

生化及实验室检查异常

研究表明,瑞戈非尼与电解质异常(包括低磷血症、低钾血症、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,且通常不需要中断药物或降低剂量。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治疗。如果出现持续或反复的显著异常,应考虑中断药物降低剂量,或永久性终止瑞戈非尼治疗。

伤口愈合不良

由于具有创面生成性物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,未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。

手术器械重量

每160克的贝理鲁含2.427mmol(或55.8毫克)的钠。患者应考虑在饮食中控制钠的摄入量。

对驾驶和使用机械能力的影响

没有关于瑞戈非尼对于驾驶和使用机械的能力影响的研究。应考虑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械。

疾病特异性注意事项

妊娠期及哺乳期

在关键性女性生殖系统III期研究中,患者既往接受过索拉非尼治疗。因索拉非尼相关毒性或仅耐受低剂量(每日<400 mg)而中止索拉非尼治疗的患者数据不足。尚未确定瑞戈非尼在这些患者中的耐受性。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇妇女/男性女性备孕

必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后还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)】**。

妊娠期不得使服用瑞戈非尼,除非非常明显,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。

在人体体内,瑞戈非尼及其代谢产物经乳汁排泄。不能排除对母乳喂养婴儿的风险。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,瑞戈非尼可能损害雄性和女性生育力**【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患者的数据。

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。无相关数据。

没有瑞戈非尼用于患肝细胞癌的成人人群的相关数据。

【老年药】

在临床试验中,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和同工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(400mg,给药18天)联合单剂量瑞戈非尼(160mg,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(如克霉唑、氟康唑、氟尿嘧啶、伊曲康唑、酮康唑、沙泊瑞、泰利罗素和伏立康唑)对瑞戈非尼及其代谢产物的暴露量的影响,建议避免同时使用这些药物。

由于尚未研究UGT1A9抑制剂(如甲氧萘-二氮杂柳和尼莫唑)对瑞戈非尼及其代谢产物的稳态暴露量的影响,建议避免同时服用这些药物。

利福平是一种强CYP3A4诱导剂,该药(600mg,给药5天)联合单剂量瑞戈非尼(160mg,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(如奈妥英、卡马西平、苯巴比妥和贯叶连翘)可能也会促进瑞戈非尼的代谢。应避免同时服用强CYP3A4诱导剂,或者应考虑选择强CYP3A4可逆性诱导剂可能性低的替代合并用药。

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介导的葡萄糖苷酸苷化,而M-5仅在体内达稳态时的浓度下才抑制UGT1A1。瑞戈非尼给药时中断5天后给予立替鲁,导致SN-38(一种UGT1A1的底物和立替鲁的活性代谢产物)的AUC增加约44%。同时,也观察到立替鲁的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。

肾脏损害患者(BCRP)和肝损害患者

瑞戈非他丁(Smg)(BCRP的一种底物)单次给药前给予瑞戈非尼(160mg,共14日),可导致瑞戈非他丁的暴露量(AUC)均值升高3.8倍,Cmax升高4.6倍。

此结果表明,瑞戈非尼合并用药可能会增加其他BCRP底物合并用药(如甲氨蝶呤、氟伐他汀和阿托伐他汀)的血浆浓度。因此,建议密切监测患者因BCRP药物暴露量增加而出现的相关症状及体征。

临床数据表明,瑞戈非尼对于地高辛的药代动力学性质没有影响,因此本品可与地高辛等P-糖蛋白底物合并用药,不会出现具有临床意义的药物相互作用。

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、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的暴露量,这些发现无临床意义不明。

CYP2E1选择性抑制剂

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160mg给药14天对CYP2C8(罗格列酮)、CYP2C9(5型华法林)、CYP2C19(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肝肠循环**【见(药代动力学)】**。在与新霉素联合使用的情况下,由于新霉素是一种体内吸收较差,用于根除胃肠道微生物群群的抗菌药物(可能会干扰瑞戈非尼的肝肠循环),尽管瑞戈非尼的暴露量没有受到影响,但是与瑞戈非尼具有类似体内外作用活性的活性代谢产物M-2和M-5的暴露量则下降了约30%。与新霉素这种相互作用与临床意义仍有待明确,但是可能会降低瑞戈非尼的有效性。目前尚不清楚其他抗生素在药代动力学方面的相互作用进行研究。

胆盐螯合剂

瑞戈非尼、M-2和M-5可能经肝肠循环。考来烯胺和考来替醇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,这可能会影响吸收(或再吸收),从而可能导致暴露量减少。这些潜在相互作用的有效性不明,但可能導致瑞戈非尼有效性降低。

【药物过量】

临床研究中的瑞戈非尼的最高剂量为每天220mg。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、口干、食欲下降、高血压和疲乏。

瑞戈非尼服用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,并应对其观察,直至临床稳定。

【药理毒理】

药理学作用

瑞戈非尼是细胞膜结合的和胞内的多种细胞的小分子抑制剂,这些细胞参与正常的细胞功能以及肿瘤发生、肿瘤血管生成、肿瘤转移和肿瘤免疫等病理过程。体外试验中,瑞戈非尼及其母体主要的活性代谢产物M-2和M-5在临床使用浓度下均可抑制RET、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、KIT、PDGFR-α、PDGFR-β、FGFR1、FGFR2、TIE2、DDR2、TrkA、EphA2、RAF-1、BRAF、BRAF600G、SAPK2、PTK5、Abi1和CSF1R等酪氨酸激酶。瑞戈非尼抑制大量肿瘤细胞血管生成,抑制肿瘤异种移植人结肠癌转移。人胃肠道间质瘤和肝细胞癌的肿瘤生长,瑞戈非尼可能抑制小细胞异种移植和原位移植人鼠肾癌模型中的肿瘤转移。

毒理学研究

重复给药：重复给药：在大型2周重复给药毒性试验中可见剂量依赖性房室瘤增厚,瑞戈非尼在相当于人临床推荐剂量时暴露量12%的浓度下,50%的给药组出现房室瘤增厚。

妊娠大鼠重复给药试验显示,瑞戈非尼4mg/kg(按AUC计算约为人临床推荐剂量的25%)可见可观察到发育及血管扩张。大鼠3周重复给药试验中,瑞戈非尼20mg/kg(按AUC计算约为人临床推荐剂量的43%)可见明显的牙质发育。瑞戈非尼可引起动物胎母生长和青春期生长并增厚。幼龄动物给药后可见更明显的牙齿、骨龄、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,瑞戈非尼人体主要代谢产物M-2中国仓鼠V30细胞染色体畸变试验结果阴性。

生殖毒性：瑞戈非尼在低于人预期暴露量(临床推荐剂量)时,引起大鼠、兔的胚胎死亡,并有致畸作用,如泌尿系、心脏与心血管、肾脏的畸形发生增加。妊娠大鼠每次给药的天数中,瑞戈非尼给药组胎母降通过率高于母体,妊娠胎仔存活率毒性试验中,大鼠中瑞戈非尼1mg/kg(按体表面积计算约为人临床推荐剂量的6%)可见100%吸收丢失(100%重吸收),免中1.6mg/kg(按AUC计算约为人临床推荐剂量的25%)可见胚胎完全丢失(100%重吸收)。

妊娠大鼠器官形成期给予瑞戈非尼,≥0.8mg/kg(按体表面积计算约为人临床推荐剂量的5%)可引起胎仔的骨化延迟及骨骺融合(如股跗),发生率呈剂量依赖性增加;≥1mg/kg(按AUC计算约为人临床推荐剂量的10%)胎仔的肛门发育;≥1.6mg/kg(按体表面积计算约为人临床推荐剂量的5%)胎仔心血管畸形、外观异常、肾脏、肾盂扩张的发生率呈剂量依赖性增加。

妊娠小鼠器官形成期给予瑞戈非尼,最低剂量0.4mg/kg(按AUC计算约为人临床推荐剂量的7%)可见至中隔缺陷;≥0.8mg/kg(按AUC计算约为人临床推荐剂量的15%)可见心血管畸形、骨骼异常发生率增加,并可引起泌尿系、心脏及肾脏/输尿管畸形、肾脏畸形、畸形及耳异常,肾盂积水,两项兔胎前胎-胎仔发育毒性试验中,存活胎仔中存活胎仔的比例随剂量增加而增加。

成年大鼠重复给药非生殖毒性影响试验,瑞戈非尼在与人临床推荐剂量有相似暴露量(AUC)的剂量中,可见雄性大鼠肾小管萎缩、睾丸退化、精囊萎缩,伴随出现细胞坏死、精子减少,雌性大鼠黄体期延长增加。大剂量给药试验中,瑞戈非尼在相当于人临床推荐剂量的暴露量(BCRP)的83%剂量时,雌雄大鼠与大鼠相似的变化。

致畸性：尚未进行瑞戈非尼致畸性试验。

【药代动力学】

吸收

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

与随餐早餐或空腹给药相比,低脂早餐后瑞戈非尼及其主要的药理活性的代谢产物(M-2和M-5)的浓度最高,与空腹相比,随餐早餐后给予瑞戈非尼可增加48%。低脂早餐后给药可增加36%。另外与空腹相比,瑞戈非尼随餐后早餐给药后,代谢产物M-2(氮氧化物)和M-5(氮氧化物和N-去甲基)的暴露量较高,而随高脂饮食给药后则较低。

分布

瑞戈非尼及其主要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峰,瑞戈非尼与人血浆蛋白的体外蛋白结合率高达99(50%)。M-2和M-5的体外蛋白结合率(分别为99.8%和99.5%)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。研究表明,在体内中瑞戈非尼的代谢途径主要和六种主要的代谢产物,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),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)。

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小时内范围内。M-5的平均消除半衰期约60分钟(在42至100分钟)的范围内。

在给药后12天内回收了约90%的放射性物质,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,葡萄糖醛酸苷的排泄率在稳态条件下下降至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

在低至60mg剂量下,瑞戈非尼的稳态全身暴露量呈剂量比例性增加,在大至60mg剂量下,升高于剂量比例性。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,160mg瑞戈非尼口服给药后,瑞戈非尼达到约3.9mg/L(8.1微摩尔)的平均峰血浆水平,平均血浆浓度的峰谷比为1.2。

两次给药时,瑞戈非尼(M-2和M-5)表现出非线性累积,可能是由于肝肠循环或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的血浆浓度显著低于母体化合物浓度,但M-2和M-5的稳态血浆浓度仍与瑞戈非尼有可比性。

肝损伤后

在临床研究时,肝功能Child-PughA患者与肝功能正常患者在瑞戈非尼及其代谢产物M-2和M-5的暴露量方面没有可比性。

肝功能Child-Pugh B患者的有限数据表明,单次100mg剂量的瑞戈非尼给药后,其暴露量与肝功能正常患者相似。没有关于肝功能障碍Child-Pugh C患者暴露量的数据。瑞戈非尼主要经肝脏消除,因此患者人群体内的暴露量可能增加。

肾损伤后

可用临床数据和基于生理学的药代动力学模型表明,轻度或中度肾功能损害患者与肾功能正常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。在重度肾功能损害中,瑞戈非尼暴露量与肾功能正常者相似,但稳态条件下M-2和M-5的暴露量较药物正常患者降低约30%,认为该结果无意义。尚不清楚瑞戈非尼在重度肾功能损害患者体内的药代动力学结果,基于生理学的药代动力学建模预测这些患者体内的暴露量没有任何显著变化。

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

与高加索人相比,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分布在相同范围内。心血管生理学或QT延长

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

【配伍】密封保存。

请将药品放置在儿童及不到的地方,瓶中有干燥剂,防止误食。请保存在原始包装中,并拧紧瓶盖,避免受热及潮湿。

打开瓶盖后本品在7天内可保持稳定,此后若有未取用的药品必须丢弃。

【包装】(1)口服固体药用高密度聚乙烯瓶及聚丙烯内衬儿童安全组合瓶盖系统;28片/瓶,1瓶/盒;

(2)口服固体药用高密度聚乙烯瓶及口服固体药用高密度聚乙烯瓶盖;28片/瓶,1瓶/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准YB0800E0223

【批准文号】国药准字H20233172

【上市许可持有人】

总公司地址:南京正大天晴制药有限公司

注册地址:南京经济技术开发区惠康路9号

邮编:0210038

联系电话:025-85109999

传真号码:025-8503122

网 址:www.njctc.com

【生产企业】

企业名称:南京正大天晴制药有限公司

生产地址:南京经济技术开发区惠康路9号

邮编:0210038

联系电话:025-85109999

传真号码:025-8503122

网 址:www.njctc.com