

欣銳擇®注射劑

CYRAMZA® injection (Ramucirumab)

1 適應症

1.1 胃癌

- Ramucirumab 併用 paclitaxel 適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)。
- Ramucirumab 單一藥物適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療仍疾病惡化，且不適合接受含 paclitaxel 藥物治療之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)。

1.2 非小細胞肺癌 (NSCLC)

- Ramucirumab 併用 erlotinib 適用於第一線治療具有表皮生長因子受體(EGFR) 突變之轉移性非小細胞肺癌。
- Ramucirumab 併用 docetaxel 適用於治療正接受或接受過含 platinum 化學治療仍疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

1.3 大腸直腸癌

Ramucirumab 併用 FOLFIRI (irinotecan、葉酸及 5-fluorouracil)適用於治療正接受或接受過 bevacizumab、oxaliplatin 及 fluoropyrimidine 治療仍疾病惡化之轉移性大腸直腸癌(mCRC)。

1.4 肝細胞癌 (HCC)

Ramucirumab 單一療法適用於治療接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein (AFP)≥400 ng/mL 之肝細胞癌病人。

2 用法用量

2.1 預防用藥

- 每次輸注 CYRAMZA 前，所有病人應靜脈注射給予 histamine H₁拮抗劑(如: diphenhydramine hydrochloride) [請見警語和注意事項(5.6)]。
- 針對曾經發生第 1 級或第 2 級輸注反應的病人，也請在每次輸注 CYRAMZA 前預先給予 histamine H₁拮抗劑、dexamethasone (或同類藥物)與 acetaminophen [請見用法用量(2.6)]。

2.2 胃癌建議劑量

- CYRAMZA 與 paclitaxel 併用治療：CYRAMZA 的建議劑量為 8 mg/kg，於 28 天治療週期的第 1 天與第 15 天輸注 paclitaxel 前，靜脈輸注約 60 分鐘。在 28 天週期的第 1、8 及 15 天，靜脈輸注投予 paclitaxel 80mg/m²，輸注時間約 60 分鐘。持續使用 CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。
- CYRAMZA 單一藥物治療：CYRAMZA 的建議劑量為 8 mg/kg，每兩週一次，每次靜脈輸注時間約 60 分鐘。持續使用 CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。
- Paclitaxel 的劑量資訊請參見其仿單。

2.3 非小細胞肺癌建議劑量

第一線治療具有 EGFR 突變之非小細胞肺癌 - CYRAMZA 併用 Erlotinib

- CYRAMZA 的建議劑量為 10 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次，每次輸注約 60 分鐘。持續使用 CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。
- Erlotinib 的劑量資訊請參見其仿單。

接受含 platinum 化療後之非小細胞肺癌治療 - CYRAMZA 併用 Docetaxel

- CYRAMZA 的建議劑量為 10 mg/kg，於 21 天治療週期的第 1 天輸注 docetaxel 前，靜脈輸注時間約 60 分鐘。持續使用 CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。
- Docetaxel 的劑量資訊請參見其仿單。

2.4 大腸直腸癌建議劑量

- CYRAMZA 的建議劑量為 8 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次，每次輸注約 60 分鐘，在投予 FOLFIRI 之前給藥。持續使用 CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。
- Fluorouracil, leucovorin 及 irinotecan 的劑量資訊請參見其仿單。

2.5 肝細胞癌建議劑量

- CYRAMZA 的建議劑量為 8 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次，每次輸注約 60 分鐘。持續使用 CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。

2.6 不良反應的劑量調整

請依表一針對不良反應來降低劑量、暫停劑量或停用 CYRAMZA

表一、CYRAMZA 的劑量調整

不良反應	嚴重度 ^a	劑量調整
出血 [請見警語和注意事項(5.1)]	第 3 級或第 4 級	永久停用 CYRAMZA
胃腸穿孔 [請見警語和注意事項(5.2)]	所有等級	永久停用 CYRAMZA
傷口癒合併發症 [請見警語和注意事項(5.3)]	所有等級	<ul style="list-style-type: none"> • 請於排定的手術前 28 天暫停使用 CYRAMZA。手術 28 天後且傷口完全癒合時再繼續使用 CYRAMZA • 發生需要醫療介入的傷口癒合併發症應停用 CYRAMZA
動脈血栓栓塞事件 [請見警語和注意事項(5.4)]	所有等級	永久停用 CYRAMZA
高血壓 [請見警語和注意事項(5.5)]	嚴重高血壓	暫停使用 CYRAMZA，直到高血壓被藥物控制
	無法以降血壓療法控制的嚴重高血壓	永久停用 CYRAMZA
輸注相關反應(IRR) [請見用法用量(2.1)，警語和注意事項(5.6)]	第 1 級或第 2 級	將 CYRAMZA 的輸注速度減慢 50%
	第 3 級或第 4 級	永久停用 CYRAMZA
可逆性後腦病變症候群(PRES) [請見警語和注意事項(5.8)]	所有等級	永久停用 CYRAMZA
蛋白尿 [請見警語和注意事項(5.9)]	第一次發生尿蛋白增加 ≥ 2g/24 小時	<ul style="list-style-type: none"> • 暫停使用 CYRAMZA 直到尿蛋白恢復至 < 2g/24 小時 • 以調降後的劑量再次使用 CYRAMZA： <ul style="list-style-type: none"> • 將劑量 8mg 降至 6mg • 將劑量 10mg 降至 8mg
	依原劑量調降後，若尿蛋白再次出現 ≥	<ul style="list-style-type: none"> • 暫停使用 CYRAMZA 直到尿蛋白恢復至 < 2g/24 小時 • 以調降後的劑量再次使用 CYRAMZA：

	2g/24 小時	<ul style="list-style-type: none"> 將劑量 6mg 降至 5mg 將劑量 8mg 降至 6mg
	尿蛋白 > 3g/24 小時 或出現腎病症候群時	永久停用 CYRAMZA

^a 依 NCI CTCAE 4.0 將不良反應分級

2.7 配製與給予

配製

- 請目視檢查藥瓶內是否有異物或變色現象。若發現異物或變色現象，請棄用該藥瓶。
- 根據劑量計算所需的 CYRAMZA 劑量與溶液體積。
- 抽取所需的 CYRAMZA 溶液，進一步以 0.9%生理食鹽水注射液在靜脈輸注容器內稀釋至總體積 250 mL。**不可使用含葡萄糖的溶液。**
- 請勿搖晃。**輕輕倒置容器，確保充分混合。
- 請勿使用其他溶液稀釋，或與其他電解質或藥物同時輸注。
- 請勿冷凍。**請勿將稀釋後的輸注溶液儲存於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)下超過 24 小時，或儲存在室溫下(低於 25°C [77°F])超過 4 小時。
- 未用完的 CYRAMZA 應丟棄。

給予

- 給予藥物前，請目視檢查稀釋後的溶液是否有異物或變色現象。若有異物或變色現象，請棄用該溶液。
- 請勿以靜脈推注(intravenous push)或快速靜脈注射(intravenous bolus)方式給予 CYRAMZA。
- 藉由輸注幫浦與獨立的輸注管路，以約 60 分鐘靜脈輸注給予稀釋後的 CYRAMZA 溶液。建議使用能避免吸附蛋白質(protein-sparing)的 0.22 微米過濾器。
- 輸注結束時，使用無菌生理食鹽水注射液(0.9%)沖洗管路。

3 劑型與含量

注射劑：100 mg/10 mL (10mg/mL)或 500 mg/50 mL (10mg/mL)，澄清至微乳白、無色至微黃色的溶液，單次劑量藥瓶

4 禁忌

無

5 警語和注意事項

5.1 出血

CYRAMZA 會增加出血及胃腸出血的風險，包括≥第 3 級的出血事件。六個臨床試驗，共收納 2137 位不同癌症且接受 CYRAMZA 治療的病人，其中所有等級出血的發生率為 13-55%，第 3-5 級出血的發生率為 2-5%*[請見不良反應(6.1)]*。

罹患胃癌且正在接受非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)治療的病人並未納入 REGARD 試驗與 RAINBOW 試驗；因此，罹患胃部腫瘤且使用 NSAIDs 治療的病人接受 CYRAMZA 治療發生胃部出血的風險不得而知。

接受治療用抗凝血劑或有癌症侵犯主要呼吸道證據的非小細胞肺癌病人並未納入 REVEL 試驗。此外，最近有嚴重咳血病史、長期使用 NSAIDs 或其他抗血小板療法(不包含一天一次 aspirin)、放射影像學證實主要血管浸潤或腫瘤產生空洞化的非小細胞肺癌病人並未納入 REVEL 和 RELAY 試驗，因此這群病人肺出血的風險不得而知。

發生嚴重出血(第 3 級或第 4 級)的病人應永久停用 CYRAMZA[請見用法用量(2.6)]。

5.2 胃腸穿孔

CYRAMZA 可能增加胃腸穿孔的風險，此事件可能致命。六個臨床試驗，共收納 2137 位不同癌症且接受 CYRAMZA 治療的病人，其中所有等級及第 3-5 級胃腸穿孔的發生率 <1-2%[請見不良反應(6.1)]。

發生胃腸穿孔的病人應永久停用 CYRAMZA[請見用法用量(2.6)]。

5.3 傷口癒合不全

病人接受抑制 VEGF 或 VEGFR 路徑的藥物可能會發生傷口癒合不全。CYRAMZA 是一種 VEGFR 2 抑制藥物，可能對傷口癒合產生不良影響。CYRAMZA 未曾針對有嚴重傷口或傷口尚未癒合的病人進行研究。

請於排定的手術 28 天前停用 CYRAMZA。接受重大手術 28 天後且傷口已完全癒合時再繼續使用 CYRAMZA。若病人在接受治療期間出現傷口癒合併發症且需要醫療介入，請停用 CYRAMZA[請見用法用量(2.6)]。

5.4 動脈血栓栓塞事件(Arterial Thromboembolic Events, ATE)

臨床試驗中曾出現嚴重，有時甚至致命的動脈血栓栓塞事件，包括心肌梗塞、心搏停止、腦血管意外與腦部缺血事件等。六個臨床試驗，共收納 2137 位不同癌症且接受 CYRAMZA 治療的病人，其中所有等級動脈血栓栓塞事件的發生率為 1-3%，第 3-5 級動脈血栓栓塞事件的發生率為 <1-2%[請見不良反應(6.1)]。

出現嚴重動脈血栓栓塞事件的病人應永久停用 CYRAMZA[請見用法用量(2.6)]。

5.5 高血壓

使用 CYRAMZA 的病人會增加嚴重高血壓發生率。六個臨床試驗，共收納 2137 位不同癌症且接受 CYRAMZA 治療的病人，其中所有等級高血壓的發生率為 11-45%，第 3-5 級高血壓的發生率為 6-24%[請見不良反應(6.1)]。

開始接受 CYRAMZA 治療前，請先控制已存在的高血壓。治療期間請依指示每兩週或更頻繁的監測血壓。出現嚴重高血壓時，請暫時停用 CYRAMZA，直到病情獲得控制為止。若出現臨床上重大的高血壓無法以降血壓療法進行控制，或病人有高血壓危象(hypertensive crisis)或高血壓性腦病變(hypertensive encephalopathy)，應永久停用 CYRAMZA[請見用法用量(2.6)]。

5.6 輸注相關反應(Infusion Related Reactions, IRR)

CYRAMZA 臨床試驗中有出現過輸注相關反應，包含嚴重及致命輸注相關反應。試驗中大多數的輸注相關反應都是在第 1 次或第 2 次輸注 CYRAMZA 期間或之後發生。輸注相關反應的症狀包括僵直/顫抖、背部疼痛/痙攣、胸痛及/或胸悶、冷顫、潮紅、呼吸困難、喘鳴、缺氧及感覺異常。嚴重的案例會出現支氣管痙攣、心室上心搏過速(supra-ventricular tachycardia)與低血壓等症狀。

六個臨床試驗，共收納 2137 位不同癌症且接受 CYRAMZA 治療的病人，這些病人均依建議或需要給予預防用藥，其中所有等級輸注相關反應的發生率 <1-9%，第 3-5 級輸注相關反應的發生率 <1%[請見不良反應(6.1)]。

在給予 CYRAMZA 前先給予預防用藥[請見用法用量(2.1)]。輸注期間，請在具醫療急救設備的環境，監測病人是否出現輸注相關反應的徵候和症狀。出現第 1-2 級輸注相關反應時，將 CYRAMZA 的輸注速度減慢 50%。出現第 3-4 級輸注相關反應的病人應永久停用 CYRAMZA[請見用法用量(2.6)]。

5.7 原有的肝功能不全惡化

Child-Pugh B 或 C 級肝硬化的病人接受 CYRAMZA 單一藥物治療，會有新出現或既有的腦病變、腹水或肝腎症候群惡化等臨床惡化事件的通報。針對 Child-Pugh B 或 C 級肝硬化的病人，只有當潛在治療效益高於臨床惡化風險時，才予以使用 CYRAMZA。

依據 REACH-2 試驗的安全性資料，於 Child-Pugh A 級肝硬化病人中發現肝性腦病變及肝腎症候群的總體機率，於接受 CYRAMZA(6%)的病人高於安慰劑組(0%)*[請見不良反應(6.1)]*。

5.8 可逆性後腦病變症候群(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

六個 CYRAMZA 臨床試驗，共收納 2137 位病人，其中曾有 < 0.1% 通報發生過可逆性後腦病變症候群(也稱為可逆性後腦部白質病變症候群(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS))。可逆性後腦病變症候群的症狀包括癲癇、頭痛、噁心/嘔吐、視力喪失或意識障礙、有或無伴隨相關的高血壓。

請使用核磁共振確診是否發生可逆性後腦病變症候群，發生可逆性後腦病變症候群的病人應永久停用 CYRAMZA。症狀可能在幾天內消失或改善，但有些發生可逆性後腦病變症候群的病人可能持續有神經系統方面的後遺症甚至死亡*[請見用法用量(2.6)]*。

5.9 蛋白尿包含腎病症候群

六個臨床試驗，共收納 2137 位不同癌症且接受 CYRAMZA 治療的病人，其中所有等級蛋白尿的發生率為 3-34%，≥ 第 3 級蛋白尿(包含四位有腎病症候群的病人)的發生率 < 1-3%*[請見不良反應(6.1)]*。

藉由尿液試紙及/或尿蛋白肌酸酐的比例來監測蛋白尿。如果尿液試紙的結果 ≥ 2+，應收集尿液 24 小時以測量尿蛋白。當尿蛋白 ≥ 2 g/24 小時，請暫停使用 CYRAMZA。

一旦尿蛋白恢復至 < 2 g/24 小時，以調降後的劑量重新開始治療。當尿蛋白 > 3 g/24 小時或出現腎病症候群時，應永久停用 CYRAMZA*[請見用法用量(2.6)]*。

5.10 甲狀腺功能惡化

六個臨床試驗，共收納 2137 位不同癌症且接受 CYRAMZA 治療的病人，其中第 1-2 級甲狀腺機能低下的發生率 < 1-3%，沒有第 3-5 級甲狀腺機能低下的報告*[請見不良反應(6.1)]*。

使用 CYRAMZA 的治療期間應監測甲狀腺功能。

5.11 胚胎毒性

依據藥物的作用機轉，對懷孕婦女投予 CYRAMZA 可能會造成胎兒傷害。動物試驗發現血管新生、血管內皮生長因子(VEGF)及第二型血管內皮生長因子受體(VEGFR2)與女性生育力、胚胎發展及產後發展相關。告知懷孕婦女藥物可能對胎兒造成之潛在危害。告知具有生育能力的女性在接受 CYRAMZA 治療期間至最後一劑治療後 3 個月內應採用適當的避孕措施以避免懷孕*[請見特殊族群用藥(8.1、8.3)]*。

5.12 東亞族群病人

在一個胃癌臨床試驗中，發現東亞族群病人接受 CYRAMZA 與 paclitaxel 治療發生出血、蛋白尿或骨髓功能抑制(特別是血小板降低與嗜中性白血球減少)的發生率較高*[請見臨床試驗經驗(6.1)]*。

6 不良反應

下列嚴重不良反應於仿單其他部分詳細說明：

- 出血*[請見警語和注意事項(5.1)]*。
- 胃腸穿孔*[請見警語和注意事項(5.2)]*。
- 傷口癒合不全*[請見警語和注意事項(5.3)]*。
- 動脈血栓栓塞事件*[請見警語和注意事項(5.4)]*。

- 高血壓[請見警語和注意事項(5.5)]。
- 輸注相關反應[請見警語和注意事項(5.6)]。
- 原有的肝臟受損惡化[請見警語和注意事項(5.7)]。
- 可逆性後腦病變症候群[請見警語和注意事項(5.8)]。
- 蛋白尿包含腎病症候群[請見警語和注意事項(5.9)]。
- 甲狀腺功能惡化[請見警語和注意事項(5.10)]。

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件變異很大，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率無法直接與另一種藥物的臨床試驗中的不良反應發生率相比較，亦可能無法反映出實際用藥時的情況。

警語和注意事項段落描述的資料來自於 REGARD，RAINBOW，RAISE，REVEL，REACH-2 及 RELAY 六個臨床試驗中曾接受過 CYRAMZA 的 2137 位病人。

胃癌

CYRAMZA 的安全性在 REGARD 及 RAINBOW 試驗中被評估[請見臨床試驗(14.1)]。兩個試驗的病人為局部晚期或轉移性胃癌(含胃食道接合處腺癌)且曾接受過 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療。病人的 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 日常體能狀態為 0 或 1。兩個試驗皆排除高血壓控制不佳、28 天內動過大型手術或長期接受抗血小板療法(不包含一天一次 aspirin)的病人。REGARD 試驗排除膽紅素 ≥ 1.5 mg/dL 的病人，而 RAINBOW 試驗排除膽紅素 > 1.5 倍正常值上限(ULN)的病人。

CYRAMZA 單一藥物治療 (REGARD)

病人每兩週一次靜脈輸注給予 CYRAMZA 8mg/kg 或安慰劑，隨機分配接受 CYRAMZA 的病人之投予劑量數的中位數為 4，暴露期間中位數為 8 週，有 32 位病人(236 位的 14%)接受 CYRAMZA 治療至少達 6 個月。

使用 CYRAMZA 常見的嚴重不良反應為貧血(3.8%)與腸阻塞(2.1%)。需接受紅血球輸血的病人在 CYRAMZA 治療組為 11%，安慰劑治療組為 8.7%。

接受 CYRAMZA 治療的病人中觀察到發生率 $\geq 10\%$ 且高於安慰劑 $\geq 2\%$ 最常見的不良反應(所有等級)為高血壓與腹瀉。表 2 列出 REGARD 試驗中不良反應的發生率與嚴重性(CTCAE 第 4.0 版)。

表 2：REGARD 試驗病人發生率 $\geq 5\%$ 且兩組之間差異 $\geq 2\%$ 的不良反應

不良反應	CYRAMZA (N=236)		安慰劑 (N=115)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
血管異常				
高血壓 ^a	16	8	8	3
胃腸道異常				
腹瀉	14	1	9	2
神經系統異常				
頭痛	9	0	3	0
新陳代謝與營養異常				
低血鈉症	6	3	2	1

^a 高血壓為綜合名詞

REGARD 試驗中，接受 CYRAMZA 治療病人通報 $\geq 1\%$ 且 $< 5\%$ 的臨床相關不良反應包括：

- 嗜中性白血球減少症(4.7%)
- 流鼻血(4.7%)
- 紅疹(4.2%)
- 腸阻塞(2.1%)
- 動脈血栓栓塞事件(1.7%)

使用 CYRAMZA 單一藥物治療的臨床試驗中，接受 CYRAMZA 治療病人通報的臨床相關不良反應(含 ≥ 3 級)包括蛋白尿、胃腸穿孔及輸注相關反應。REGARD 試驗中，根據實驗室評估，接受 CYRAMZA 治療與安慰劑治療的病人發生蛋白尿的發生率分別為 8%與 3%。有 2 位病人因為蛋白尿而停用 CYRAMZA。REGARD 試驗中胃腸穿孔的發生率為 0.8%，輸注相關反應的發生率為 0.4%。

CYRAMZA 與 Paclitaxel 併用 (RAINBOW)

病人在 28 天週期的第 1、8 及 15 天，靜脈輸注投予 paclitaxel 80mg/m²，並每兩週一次靜脈輸注給予 CYRAMZA 8mg/kg 或安慰劑。隨機分配接受 CYRAMZA 病人之投予劑量數的中位數為 9，暴露期間中位數為 18 週，有 93 位病人(327 位的 28%)接受 CYRAMZA 治療至少達 6 個月。

CYRAMZA 併用 paclitaxel 最常見的嚴重不良反應為嗜中性白血球減少症(3.7%)與伴隨發燒的嗜中性白血球減少症(2.4%)；接受 CYRAMZA 併用 paclitaxel 治療的病人中有 19%使用白血球生長激素(granulocyte colony-stimulating factors)。

RAINBOW 試驗中導致 $\geq 2\%$ 的受試者停用 CYRAMZA 與 paclitaxel 併用治療的其中任一個藥物的不良反應為嗜中性白血球減少症(4%)與血小板減少症(3%)。

接受 CYRAMZA 併用 paclitaxel 治療的病人中觀察到發生率 $\geq 30\%$ 且高於安慰劑併用 paclitaxel 治療 $\geq 2\%$ 的最常見不良反應(所有等級)為疲勞/無力、嗜中性白血球減少症、腹瀉與流鼻血。表 3 列出 RAINBOW 試驗中不良反應的發生率與嚴重性(CTCAE 第 4.0 版)。

表 3：RAINBOW 試驗中病人發生率 $\geq 5\%$ 且兩組之間差異 $\geq 2\%$ 的不良反應

不良反應	CYRAMZA 併用 Paclitaxel (N = 327)		安慰劑併用 Paclitaxel (N = 329)	
	所有等級 (%)	≥ 3 級 (%)	所有等級 (%)	≥ 3 級 (%)
全身疾患				
疲勞/無力	57	12	44	6
周邊水腫	25	2	14	1
血液學異常				
嗜中性白血球減少症 ^a	54	41	31	19
血小板減少症	13	2	6	2
胃腸道異常				
腹瀉	32	4	23	2
口腔炎	20	1	7	1
胃腸出血事件 ^{a,b}	10	4	6	2

呼吸、胸腔與縱膈異常				
流鼻血	31	0	7	0
血管異常				
高血壓 ^a	25	15	6	3
腎臟與泌尿系統異常				
蛋白尿 ^a	17	1	6	0
新陳代謝與營養異常				
低白蛋白血症 ^a	11	1	5	1

^a 嗜中性白血球減少症、胃腸出血事件、高血壓、蛋白尿及低白蛋白血症為綜合名詞

^b CYRAMZA 治療組中有 1 個致命事件

接受 CYRAMZA 併用 paclitaxel 治療病人通報≥1%且<5%的臨床相關藥物不良反應包括：

- 敗血症(3.1%)，含 5 個致命事件
- 胃腸穿孔(1.2%)，含 1 個致命事件

在此試驗中，發現東亞族群病人接受 CYRAMZA 與 paclitaxel 治療發生出血、蛋白尿或骨髓功能抑制(特別是血小板降低與嗜中性白血球減少)的發生率較高。表 4 列出該試驗中東亞族群病人不良反應發生率。

• 表 4：RAINBOW 試驗中接受 CYRAMZA 併用 Paclitaxel 治療東亞族群病人不良反應發生率

不良反應	東亞族群				非東亞族群			
	CYRAMZA 併用 Paclitaxel (N=108)		安慰劑併用 Paclitaxel (N=112)		CYRAMZA 併用 Paclitaxel (N=219)		安慰劑併用 Paclitaxel (N=217)	
	所有等級	≥第 3 級	所有等級	≥第 3 級	所有等級	≥第 3 級	所有等級	≥第 3 級
出血	59 (55)	5 (5)	28 (25)	4 (4)	78 (36)	9 (4)	31 (14)	4 (2)
蛋白尿	29 (27)	4 (4)	8 (7)	0	26 (12)	0	12 (6)	0
嗜中性白血球減少	84 (78)	65 (60)	52 (46)	31 (28)	94 (43)	68 (31)	50 (23)	31 (14)
白血球減少	63 (58)	37 (34)	47 (42)	14 (13)	48 (22)	20 (9)	22 (10)	8 (4)
貧血	43 (40)	13 (12)	45 (40)	18 (16)	71 (32)	17 (8)	74 (34)	16 (7)
血小板減少	20 (19)	4 (4)	6 (5)	3 (3)	23 (11)	1 (<1)	14 (6)	3 (1)

非小細胞肺癌

CYRAMZA 與 Erlotinib 併用 (RELAY)

CYRAMZA 的安全性在 RELAY 試驗中被評估[請見臨床試驗(14.2)]。病人為 EGFR exon 19 缺失或 exon 21 (L858R)取代突變陽性之轉移性非小細胞肺癌且之前未接受過治療，ECOG 日常體能狀態為 0 或 1。RELAY 試驗排除膽紅素大於正常值上限(ULN)、中樞神經系統轉移、臨床活動性間質性肺疾病(ILD)、高血壓控制不佳、28 天內動過大型手術、有主要血管受癌症侵犯或浸潤或腫瘤內空洞化的放射影像證據、或 2 個月內曾發生嚴重咳血的病人。該試驗亦排除長期使用非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)或抗血小板治療(不包含一天一次 aspirin)的病人。

病人每 2 週靜脈輸注給予 CYRAMZA 10 mg/kg 或安慰劑，且併用 erlotinib 150 mg，每天口服一次。接受 CYRAMZA 病人之授予劑量數的中位數為 21(範圍 1-69)；暴露期間中位數為 11 個月，且有 90 位病人(221 位的 40.7%)接受 CYRAMZA 治療至少達 12 個月。

CYRAMZA 併用 erlotinib 病人最常見的嚴重不良反應為肺炎(3.2%)、蜂窩性組織炎(1.8%)及氣胸(1.8%)。

CYRAMZA 併用 erlotinib 治療的病人中有 13% 因為發生不良反應而中止所有試驗藥物治療，丙胺酸轉胺酶增加(1.4%)及甲溝炎(1.4%)為最常見的原因。最常導致 CYRAMZA 治療中斷的不良反應為蛋白尿(8.6%)及高膽紅素血症(5.9%)。

接受 CYRAMZA 併用 erlotinib 治療的病人中觀察到發生率≥30%且高於安慰劑併用 erlotinib 治療≥2%之最常見的不良反應(所有等級)為感染、高血壓、口腔炎、蛋白尿、禿髮及流鼻血。發生率≥30%且高於安慰劑組≥2%之最常見的實驗室檢驗值異常為丙胺酸轉胺酶增加、天門冬胺酸轉胺酶增加、貧血、血小板減少症及嗜中性白血球減少症。表 5 列出 RELAY 試驗中不良反應的頻率與嚴重度(CTCAE 第 4.0 版)，表 6 列出 RELAY 試驗中實驗室檢驗值異常的發生率與嚴重度。

表 5：RELAY 試驗中病人發生率≥5%且兩組之間差異≥2%的不良反應

不良反應	CYRAMZA 併用 erlotinib (N=221)		安慰劑併用 erlotinib (N=225)	
	所有等級 (頻率%)	≥第 3 級 (頻率%)	所有等級 (頻率%)	≥第 3 級 (頻率%)
感染與寄生蟲感染				
感染 ^{a,b}	81	17	76	7
血管異常				
高血壓	45	24	12	5
胃腸道異常				
腹瀉	70	7	71	1
口腔炎	42	2	36	1
胃腸道出血事件 ^c	10	1	3	<1
牙齦出血	9	0	1	0
腎臟與泌尿系統異常				
蛋白尿 ^c	34	3	8	0
皮膚與皮下組織異常				
禿髮 ^d	34	N/A	20	N/A
呼吸、胸腔與縱膈異常				
流鼻血	34	0	12	0
肺出血事件 ^{c,e}	7	<1	2	<1
全身疾患				
周邊水腫	23	<1	4	0
神經系統異常				
頭痛	15	<1	7	0

縮寫：N/A =不適用。

^a 包含系統器官分類感染與寄生蟲感染中的所有常用詞。最常見(≥1%)的≥第 3 級感染包括肺炎、蜂窩性組織炎、甲溝炎、皮膚感染及泌尿道感染。

^b CYRAMZA 組有 3 個致命事件。

^c 胃腸道出血事件、蛋白尿及肺出血事件為綜合名詞。

- d CTCAE 不存在≥第 3 級。
- e CYRAMZA 組有 1 個致命事件。

表 6：RELAY 試驗中接受 CYRAMZA 併用 Erlotinib 治療病人發生率≥20% (所有等級)且兩組間差異≥2%且較基礎期惡化之實驗室檢驗值異常

實驗室檢驗值異常	CYRAMZA 併用 Erlotinib ^a		安慰劑併用 Erlotinib ^a	
	所有等級 (%)	≥第 3 級 (%)	所有等級 (%)	≥第 3 級 (%)
生化檢查值異常				
丙胺酸轉胺酶增加	74	11	60	13
天門冬胺酸轉胺酶增加	71	6	47	4
鹼性磷酸酶增加	25	<1	16	1
低血鉀症	24	5	18	2
血液學異常				
貧血	42	5	25	2
血小板減少症	41	3	12	3
嗜中性白血球減少症	33	7	21	4

- a 計算發生率變化所用的分母是以具有基礎期檢驗值及至少一次試驗中實驗室檢查值的病人人數：CYRAMZA 治療病人(範圍 215-218 位病人)和安慰劑治療病人(範圍 224-225 位病人)

CYRAMZA 與 Docetaxel 併用 (REVEL)

CYRAMZA 的安全性在 REVEL 試驗中被評估[請見臨床試驗(14.2)]。病人為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌，正接受或接受過含 platinum 化學治療後仍疾病惡化， ECOG 日常體能狀態為 0 或 1。REVEL 試驗排除膽紅素大於正常值上限(ULN)、高血壓控制不佳、28 天內動過大型手術、有主呼吸道或血管遭癌症侵犯的放射影像證據、有腫瘤內空洞化的放射影像證據或前 2 個月內發生嚴重咳血，及接受治療用抗凝血劑或長期接受抗血小板治療(不包含一天一次 aspirin)的病人。

每 3 週靜脈輸注給予病人 CYRAMZA 10 mg/kg 及 docetaxel 75 mg/m²，或每 3 週靜脈輸注給予病人安慰劑及 docetaxel 75 mg/m²。由於東亞試驗中心收納的病人嗜中性白血球減少症和伴隨發燒的嗜中性白血球減少症發生率增加，故變更 REVEL 試驗東亞試驗中心 24 位病人(11 位為 CYRAMZA 併用 docetaxel，13 位為安慰劑併用 docetaxel)之 docetaxel 起始劑量為 60 mg/m²，每 3 週一次。隨機分配接受 CYRAMZA 病人之投予劑量數的中位數為 4.5；暴露期間中位數為 3.5 個月，且有 195 位病人(627 位的 31%)接受 CYRAMZA 治療至少達 6 個月。

CYRAMZA 併用 docetaxel 病人最常見的嚴重不良反應為伴隨發燒的嗜中性白血球減少症(14%)、肺炎(6%)和嗜中性白血球減少症(5%)。CYRAMZA 併用 docetaxel 治療的病人中有 42%使用白血球生長激素，而安慰劑併用 docetaxel 的病人則有 37%。

最常導致 CYRAMZA 治療中斷的不良反應為輸注相關反應(0.5%)和流鼻血(0.3%)。非鱗狀細胞癌病人中，CYRAMZA 併用 docetaxel 組肺出血整體發生率為 7%，≥第 3 級肺出血發生率為 1%，而安慰劑併用 docetaxel 組肺出血整體發生率為 6%，≥第 3 級肺出血發生率為 1%。鱗狀細胞癌病人中，CYRAMZA 併用 docetaxel 組肺出血整體發生率為 10%，≥第 3 級肺出血發生率為 2%，而安慰劑併用 docetaxel 組肺出血整體發生率為 12%，≥第 3 級肺出血整體發生率為 2%。因為發生不良反應而中斷治療的病人比例於 CYRAMZA 併用 docetaxel 組(9%)高於安慰劑併用 docetaxel 組(5%)。

接受 CYRAMZA 併用 docetaxel 治療的病人中觀察到發生率≥30%且高於安慰劑併用 docetaxel 治療≥2%的最常見的不良反應(所有等級)為嗜中性白血球減少症、疲勞/無力和口腔炎/黏膜發炎。表 7 列出 REVEL 試驗中不良反應的發生率與嚴重性(CTCAE 第 4.0 版)。

表 7：REVEL 試驗中病人發生率≥5%且兩組之間差異≥2%的不良反應

不良反應	CYRAMZA 併用 docetaxel (N=627)		安慰劑併用 docetaxel (N=618)	
	所有等級 (%)	第 3 - 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 - 4 級 (%)
血液學異常				
嗜中性白血球減少症 ^a	55	49	46	40
伴隨發燒的嗜中性白血球減少症	16	16	10	10
血小板減少症 ^a	13	3	5	<1
全身疾患				
疲勞/無力	55	14	50	11
周邊水腫	16	0	9	<1
胃腸道異常				
口腔炎/黏膜發炎	37	7	19	2
呼吸、胸腔與縱膈異常				
流鼻血	19	<1	7	<1
眼部異常				
淚液分泌增加	13	<1	5	0
血管異常				
高血壓 ^a	11	6	5	2

^a 嗜中性白血球減少症、血小板減少症及高血壓為綜合名詞

REVEL 試驗中，接受 CYRAMZA 併用 docetaxel 治療病人通報發生≥1%且<5%的臨床相關藥物不良反應包括：

- 低血鈉症(4.8%)
- 蛋白尿(3.3%)

大腸直腸癌

CYRAMZA 的安全性在 RAISE 試驗中被評估[請見臨床試驗(14.3)]。病人為轉移性大腸直腸癌，正接受或接受過含 bevacizumab、oxaliplatin 及 fluoropyrimidine 治療後仍疾病惡化，ECOG 日常體能狀態為 0 或 1。RAISE 試驗排除高血壓控制不佳、28 天內動過大型手術的病人及第一線治療接受含 bevacizumab 療程期間發生下列任一情形的病人：動脈血栓/血栓栓塞事件；第 4 級高血壓；第 3 級蛋白尿；第 3 - 4 級出血事件；腸穿孔。

病人每兩週靜脈輸注給予 CYRAMZA 8 mg/kg 及 FOLFIRI，或是每兩週靜脈輸注給予安慰劑及 FOLFIRI。隨機分配接受 CYRAMZA 病人之投予劑量數的中位數為 8(範圍 1 - 68)；暴露期間中位數為 4.4 個月，且有 169 位病人(529 位的 32%)接受 CYRAMZA 治療至少達六個月。

CYRAMZA 併用 FOLFIRI 病人最常見的嚴重不良反應為腹瀉(3.6%)、腸道阻塞(3.0%)與伴隨發燒的嗜中性白血球減少症(2.8%)。

因為發生不良反應而中斷治療的病人比例於 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 組(29%)高於接受安慰劑併用 FOLFIRI 組(13%)。與安慰劑併用 FOLFIRI 治療相比，最常導致中斷 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療中任何藥物的不良反應為嗜中性白血球減少症(5.3% v.s. 12.5%)及血小板減少症(0.8% v.s. 4.2%)。最常導致 CYRAMZA 治療中斷的不良反應為蛋白尿(1.5%)及胃腸穿孔(1.7%)。

接受 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療的病人中，觀察到發生率≥30%且高於安慰劑併用 FOLFIRI 治療≥2%的最常見不良反應(所有等級)為腹瀉、嗜中性白血球減少症、食慾減低、流鼻血及口腔炎。CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療的病人中，有 20%接受顆粒性白血球群落刺激因子。表 8 列出 RAISE 試驗中不良反應的發生率與嚴重性(CTCAE 第 4.0 版)。

表 8：RAISE 試驗中病人發生率≥5%且兩組之間差異≥2%的不良反應

不良反應	CYRAMZA 併用 FOLFIRI (N=529)		安慰劑併用 FOLFIRI (N=528)	
	所有等級 (%)	≥第 3 級 (%)	所有等級 (%)	≥第 3 級 (%)
胃腸道異常				
腹瀉	60	11	51	10
食慾減低	37	2	27	2
口腔炎	31	4	21	2
胃腸出血事件 ^{a,b}	12	2	7	1
血液學異常				
嗜中性白血球減少症 ^a	59	38	46	23
血小板減少症 ^a	28	3	14	<1
呼吸、胸腔與縱隔異常				
流鼻血	33	0	15	0
血管異常				
高血壓 ^a	26	11	9	3
全身疾患				
周邊水腫	20	<1	9	0
腎臟與泌尿系統異常				
蛋白尿 ^{a,c}	17	3	5	<1
皮膚與皮下組織異常				
肢端紅腫症候群	13	1	5	<1
新陳代謝與營養異常				
低白蛋白血症 ^a	6	1	2	0

^a 胃腸出血事件、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、高血壓、蛋白尿及低白蛋白血症為綜合名詞

^b CYRAMZA 治療組中有 3 個致命事件

^c CYRAMZA 治療組中有 3 位病人發生腎病症候群

RAISE 試驗中，接受 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療病人通報發生≥1%至<5%的臨床相關之不良反應包括：

- 胃腸道穿孔(1.7%)，含 4 個致命事件

評估在基礎期甲狀腺刺激素(TSH)濃度正常的 224 位病人(115 位接受 CYRAMZA 併用 FOLFIRI , 109 位接受安慰劑併用 FOLFIRI)的 TSH 濃度。病人定期接受 TSH 實驗室評估,直到接受最後一劑試驗藥物後 30 天為止。接受 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療的病人有 53 位(46%)觀察到 TSH 濃度增加,接受安慰劑併用 FOLFIRI 治療的病人則有 4 位(4%)。

肝細胞癌

CYRAMZA 的安全性在 REACH-2 試驗中被評估[請見臨床試驗(14.4)]。病人為巴塞隆納臨床肝癌分期 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)B 期的肝細胞癌且不能再以局部區域性療法改善、或 BCLC 為 C 期的肝細胞癌, Child-Pugh A 級且基礎期 AFP \geq 400 ng/mL。病人的 ECOG 日常體能狀態為 0 或 1。

REACH-2 試驗排除有臨床意義腹水、目前患有肝性腦病變或有其病史、高血壓控制不佳、28 天內動過重大手術、膽紅素高於 1.5 倍正常值上限(ULN)、治療前 3 個月發生嚴重靜脈曲張破裂出血或出血風險高之靜脈曲張、及正接受抗凝血治療或長期接受抗血小板療法(不包含一天一次 aspirin)的病人。

病人每兩週靜脈輸注一次 CYRAMZA 8 mg/kg 或安慰劑。病人接受 CYRAMZA 投予劑量數的中位數為 6(範圍:1 至 51), 曝露時間中位數為 12 週(範圍:2 至 107 週), 且有 48 位病人(197 位的 24%)接受 CYRAMZA 治療至少達六個月。

接受 CYRAMZA 治療最常見的嚴重不良反應為腹水(3%)及肺炎(3%)。

有 18%接受 CYRAMZA 治療的病人因不良反應而停止治療, 發生率最高者為蛋白尿(2%)。

接受 CYRAMZA 治療的病人中, 觀察到發生率 \geq 15%且高於安慰劑 2%以上最常見的不良反應為疲勞、周邊水腫、高血壓、腹痛、食慾減低、蛋白尿、嘔吐及腹水。接受 CYRAMZA 治療的病人中, 觀察到發生率 \geq 30%且高於安慰劑 2%以上最常見的實驗室檢驗值異常為血小板減少症、低白蛋白血症及低血鈉症。表 9 列出 REACH-2 試驗中不良反應的發生率與嚴重性(CTCAE 第 4.0 版)。表 10 列出 REACH-2 試驗中實驗室檢驗值異常的發生率與嚴重性(CTCAE 第 4.0 版)。

表 9 : REACH-2 試驗中病人發生率 \geq 10%且兩組之間差異 \geq 2%的不良反應

不良反應	CYRAMZA (N = 197)		安慰劑 (N = 95)	
	所有等級 (%)	\geq 第 3 級 (%)	所有等級 (%)	\geq 第 3 級 (%)
全身疾患				
疲勞 ^a	36	5	20	3
周邊水腫	25	2	14	0
食慾減低	23	2	20	1
失眠	11	0	6	1
發燒	10	0	3	0
血管異常				
高血壓 ^a	25	13	13	5
胃腸道異常				
腹痛 ^a	25	2	16	2
噁心	19	0	12	0
腹水 ^b	18	4	7	1

嘔吐	10	0	7	0
腎臟與泌尿系統異常				
蛋白尿 ^{a,c}	20	2	4	0
神經系統異常				
頭痛	14	0	5	1
呼吸、胸腔與縱膈異常				
流鼻血	14	<1	3	0
肌肉骨骼異常				
背痛	10	<1	7	1

^a 疲勞、高血壓、腹痛及蛋白尿為綜合名詞

^b CYRAMZA 治療組中有 1 個致命事件

^c 包括 CYRAMZA 治療組中有 1 位病人發生腎病症候群

REACH-2 試驗中，接受 CYRAMZA 治療病人通報發生 $\geq 1\%$ 且 $< 10\%$ 的臨床相關之不良反應包括：

- 輸注相關反應(9%)
- 肝性腦病變(5%)，含 1 個致命事件
- 肝腎症候群(2%)，含 1 個致命事件

表 10：REACH-2 試驗中接受 CYRAMZA 治療病人發生率 $\geq 15\%$ 且兩組之間差異 $\geq 2\%$ 且較基礎期惡化之實驗室檢驗值異常

實驗室檢驗值異常 ^a	CYRAMZA ^b		安慰劑 ^b	
	所有等級 (%)	\geq 第 3 級 (%)	所有等級 (%)	\geq 第 3 級 (%)
血液學異常				
血小板減少症	46	8	15	1
嗜中性白血球減少症	24	8	12	3
生化檢查值異常				
低蛋白血症	33	<1	16	0
低血鈉症	32	16	25	5
低血鈣症	16	2	5	0

^a未納入 \geq 第 3 級的發生率低於安慰劑治療病人之實驗室檢驗值異常

^b計算發生率變化的分母是以有基礎期檢驗值及至少一次試驗中實驗室檢查值的病人：接受 CYRAMZA 治療病人(範圍 179-193 位病人)，接受安慰劑治療病人(範圍 84-92 位病人)

6.2 免疫原性

和所有的治療用蛋白質一樣，CYRAMZA 可能會具有免疫原性。能否偵測到抗體的形成取決於分析方法的敏感度與專一性。此外，分析中觀察到抗體(含中和抗體)陽性發生率可能受到許多因素影響，包括分析方法、檢體處理方式、檢體採集的時間、併用藥物與潛在疾病。因此，直接比較使用 CYRAMZA 產生抗體的發生率及其他藥物產生抗體的發生率可能有誤導的效果。

臨床試驗中，利用酵素結合免疫吸附分析(ELISA)測量治療引起抗 ramucirumab 抗體時，86/2890(3%)接受 CYRAMZA 治療的病人血清檢體為陽性。86 位發生治療引起抗 ramucirumab 抗體為陽性的病人中，有 14 位偵測到中和抗體。

6.3 上市後經驗

下列為 CYRAMZA 上市後使用藥物所發現的不良反應。因為這些不良反應乃自發性的回報自用藥人數未明的族群，無法確實估計這些不良反應的發生頻率，或建立與用藥的因果關係。

- 血液和淋巴系統異常：血栓性微血管病(Thrombotic microangiopathy)
- 良性、惡性及未明示性質之腫瘤：血管瘤(Hemangioma)

8 特殊族群用藥

8.1 懷孕

風險摘要

依據藥物的作用機轉[請見臨床藥理學(12.1)]，給予懷孕婦女 CYRAMZA 可能會傷害其胎兒。目前沒有 CYRAMZA 用於懷孕婦女的資料。動物試驗發現血管新生、血管內皮生長因子(VEGF)及血管內皮生長因子受體 2 (VEGFR2)與女性生育力、胚胎發展及產後發展相關。目前尚未執行動物試驗來評估 ramucirumab 對於生育力以及胎兒發展的影響。告知懷孕婦女藥物可能對胎兒造成之潛在危害。

資料

動物資料

目前尚未執行特定的動物試驗來評估 ramucirumab 對於生育力以及胎兒發展的影響。在小鼠中，喪失 VEGFR2 基因會導致胚胎死亡及這些胎兒的卵黃囊缺乏有組織的血管與血島。其他試驗中，VEGFR2 訊息傳遞過程與啮齒動物和人類以外的靈長類動物子宮內膜及胎盤血管功能的形成與維持、胚胎成功著床、母體與胎兒-胎盤血管分化以及懷孕早期的發展有關。中斷 VEGF 訊息傳遞也與發育異常有關，包括頭顱區、前肢、前腦、心臟與血管的發育不良。

8.2 授乳

風險摘要

目前沒有 CYRAMZA 是否會分泌到人類乳汁中、或其對於授乳嬰兒的影響或是否會影響乳汁分泌的資訊。人類的 IgG 會分泌到乳汁中，但是公開的資料顯示乳汁內的抗體並不會大量進入新生兒或嬰兒體內。因為考量 ramucirumab 對授乳中的嬰兒可能有嚴重不良反應的潛在風險，建議婦女在使用 CYRAMZA 治療期間及接受最後一劑治療 2 個月內不要授乳。

8.3 具有生育能力的男性與女性

懷孕檢測

開始 CYRAMZA 治療前應確認有生育能力的女性之懷孕狀態[請見特殊族群用藥(8.1)]。

避孕

根據藥物的作用機轉，給予懷孕婦女 CYRAMZA 可能會傷害其胎兒[請見特殊族群用藥(8.1)]。

女性

告知具有生育能力的女性，在接受 CYRAMZA 治療期間及接受最後一劑治療後 3 個月內避免懷孕。

不孕

女性

告知具有生育能力的女性，動物資料顯示 CYRAMZA 可能讓生育力受損[請見臨床前毒理學(13.1)]。

8.4 孩童用藥

CYRAMZA 對於孩童病人的安全性與有效性尚未確立。

幼年動物毒性資料

動物試驗發現 CYRAMZA 會影響骺生長板。獼猴(cynomolgus monkey)的解剖病理學發現所有劑量(5-50 mg/kg)都會對骺生長板產生不良影響(使其變厚且出現骨軟骨病)。獼猴試驗使用 ramucirumab 的最低週劑量，其暴露量為 ramucirumab 單一藥物治療時人類建議劑量的 0.2 倍。

8.5 老年人用藥

REGARD 及 RAINBOW 試驗中接受 CYRAMZA 治療的 563 位病人，有 205 位(36%)年滿或超過 65 歲，41 位(7%)年滿或超過 75 歲。這些受試者和年輕的受試者中並未觀察到安全性或有效性的整體差異。

RELAY 試驗中接受 CYRAMZA 併用 erlotinib 治療的 221 位病人中，有 119 位(54%)年滿或超過 65 歲，29 位(13%)年滿或超過 75 歲。整體而言，並未觀察到這些受試者和年輕的受試者於安全性或有效性具臨床有意義的差異。

REVEL 試驗的 1253 位病人，有 455 位(36%)年滿或超過 65 歲，84 位(7%)年滿或超過 75 歲。REVEL 試驗接受 CYRAMZA 併用 docetaxel 治療的 627 位病人中，有 237 位(38%)年滿或超過 65 歲，45 位(7%)年滿或超過 75 歲。REVEL 試驗的亞族群探索分析結果為，未滿 65 歲病人整體存活期的危險比(Hazard Ratio)為 0.74 (95%信賴區間：0.62, 0.87)，年滿或超過 65 歲病人整體存活期的危險比(Hazard Ratio)為 1.10 (95%信賴區間：0.89, 1.36)。

RAISE 試驗中接受 CYRAMZA 併用 FOLFIRI 治療的 529 位病人，有 209 位(40%)年滿或超過 65 歲，51 位(10%)年滿或超過 75 歲。整體而言，這些受試者與較年輕的受試者中並未觀察到安全性或有效性的整體差異。

REACH-2 試驗接受 CYRAMZA 治療的 197 位病人，有 95 位(48%)年滿或超過 65 歲，37 位(19%)年滿或超過 75 歲。整體而言，這些受試者與較年輕的受試者中並未觀察到有效性的差異。

8.6 肝臟功能不全病人

輕度肝功能不全(總膽紅素在正常值上限[ULN]內且 AST 大於 ULN 或總膽紅素大於 1.0-1.5 倍 ULN，AST 為任意數值)或中度肝功能不全(總膽紅素大於 1.5-3.0 倍 ULN，AST 為任意數值)的病人，不需調整劑量。曾經有使用 CYRAMZA 單一藥物治療且併有 Child-Pugh B 或 C 級肝硬化的病人，發生臨床惡化的報告[請見警語和注意事項(5.7)和臨床藥理學(12.3)]。

11 概說

Ramucirumab 是人類血管內皮生長因子受體 2(VEGFR 2)抑制劑，為結合之人類重組 IgG1 單株抗體。Ramucirumab 的分子量大約是 147 kDa。Ramucirumab 由基因工程哺乳動物 NS0 細胞生產。

CYRAMZA (ramucirumab)靜脈用注射劑是無菌，不含防腐劑，澄清至微乳白、無色至微黃色的溶液。CYRAMZA 以濃度為 10 mg/mL 的 100 mg (10 mL)或 500 mg (50 mL)單次使用藥瓶供應。CYRAMZA 的配方包括 glycine(9.98 mg/mL)、histidine(0.65 mg/mL)、histidine monohydrochloride(1.22 mg/mL)、polysorbate 80 (0.1 mg/mL)、sodium chloride(4.383 mg/mL)、water for injection, USP, pH 6.0。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Ramucirumab 是血管內皮生長因子受體 2 (VEGFR 2)拮抗劑，與 VEGFR 2 結合並阻斷其與 VEGFR 配體 (ligand)-VEGF-A、VEGF-C 及 VEGF-D 的結合。因此，ramucirumab 能抑制配體刺激 VEGFR 2 活化，進而抑制配體誘發的增生活動及人類內皮細胞的移動。Ramucirumab 在體內動物試驗中顯現抑制血管新生作用。

12.3 藥物動力學

Ramucirumab 的藥物動力學在不同癌症病人，每兩週或三週給予劑量範圍 6-12mg/kg 的狀況下進行研究。族群藥動分析顯示，ramucirumab 的藥物動力學參數在不同癌症的病人均相似。當劑量大於 8mg/kg 時，ramucirumab 的全身暴露量成比例增加，約 12 週達到穩定狀態濃度。

分佈

Ramucirumab 穩定狀態下的平均分佈體積 (V_{ss})(% 變異係數[CV%])為 5.4L(15%)。

排除

Ramucirumab 的平均清除率(變異係數[CV%])為 0.015 L/hour (30%)，平均排除半衰期為 14 天(20%)。

特殊族群

年齡(19-88 歲)，性別(68%男性)，種族(70%白種人，24%亞洲人)，腎功能不全(計算出的肌酸酐清除率[CLCr] 15-89mL/min)，輕度肝功能不全(總膽紅素在正常值上限[ULN]內且 AST 大於 ULN 或總膽紅素大於 1.0 - 1.5 倍 ULN，AST 為任意數值)或中度肝功能不全(總膽紅素大於 1.5 - 3.0 倍 ULN)對 ramucirumab 的藥物動力學不具臨床意義的影響。沒有重度肝功能不全(總膽紅素大於 3.0 倍 ULN，AST 為任意數值)的藥物動力學資料。

藥物交互作用試驗

在有固態腫瘤的病人中，並未觀察到 ramucirumab 或其核准之併用藥物，包括 paclitaxel, docetaxel, irinotecan (或其活性代謝物 SN-38) 及 erlotinib 之暴露量發生臨床有意義的變化。

13 臨床前毒理學

13.1 致癌性、突變性、生殖損害

目前沒有動物試驗來研究 ramucirumab 潛在的致癌性或基因毒性。

動物試驗顯示，抑制 VEGFR2 訊息傳遞會導致懷孕關鍵的荷爾蒙濃度改變，且在猴子觀察到濾泡期的延長。一個為期 39 週的動物試驗中，接受 ramucirumab 治療的母猴發生與劑量相關的卵巢濾泡礦化。

13.2 動物毒理學及/或藥理學

猴子在 16 - 50 mg/kg 的劑量下(暴露量為人類使用 ramucirumab 單一藥物建議劑量的 0.7 - 5.5 倍)發生腎臟不良作用(腎絲球腎炎)。

在全層切口的猴子試驗中，給予單次劑量 ramucirumab (暴露量大約為人類使用 ramucirumab 單一藥物建議劑量的 10 倍)不會明顯影響傷口癒合。

14 臨床試驗

14.1 胃癌

REGARD

CYRAMZA 的療效在 REGARD (NCT00917384)，一個多國、隨機分配、雙盲、多中心，針對罹患局部晚期或轉移性胃癌(含胃食道接合處腺癌)且先前接受過 platinum 或 fluoropyrimidine 化學治療的病人的試驗中被評估。病人必須在接受第一線治療局部晚期或轉移性疾病化療最後一劑後 4 個月內或輔助療法最後一劑後 6 個月內病情惡化。病人 ECOG 日常體能狀態必須為 0 或 1。病人隨機分配(2:1)至每兩週以靜脈輸注給予 CYRAMZA 8 mg/kg 或

安慰劑。隨機分配是根據前 3 個月內體重減少幅度($\geq 10\%$ 與 $< 10\%$)、地理區域及原發腫瘤部位(胃與胃食道接合處腺癌)進行分層。試驗主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期。

共 355 位病人隨機分配至 CYRAMZA 治療組(238 位)及安慰劑治療組(117 位)。兩治療組間病人的基本資料與疾病特徵類似。病人年齡中位數為 60 歲(範圍 24-87)；70%為男性；77%為白人，16%為亞洲人；28%的病人 ECOG 日常體能狀態為 0，72%為 1；91%有可測量病灶；75%罹患胃癌，25%罹患胃食道接合處腺癌。大多數的病人(85%)在針對轉移性疾病接受第一線治療期間或之後病情惡化。先前接受的胃癌化學治療包括 platinum/fluoropyrimidine 併用療法(81%)、只含 fluoropyrimidine 不含 platinum 的療法(15%)及只含 platinum 但不含 fluoropyrimidine 的療法(4%)。病人接受 CYRAMZA 投予劑量數的中位數為 4 (範圍:1-34)，接受安慰劑的劑量投與次數中位數為 3 (範圍:1-30)。

療效結果歸納如表 11 與圖 1。

表 11：REGARD 試驗療效結果

	CYRAMZA+BSC N=238	安慰劑+BSC N=117
整體存活期		
死亡人數 (%)	179 (75%)	99 (85%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	5.2 (4.4, 5.7)	3.8 (2.8, 4.7)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.78 (0.60, 0.998)	
Stratified Log-rank p 值	0.047	
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	199 (84%)	108 (92%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	2.1 (1.5, 2.7)	1.3 (1.3, 1.4)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.48 (0.38, 0.62)	
Stratified Log-rank p 值	<0.001	

縮寫：BSC=最佳支持性照顧 best supportive care

^a CYRAMZA 治療病人的 199 個事件中有 65 個為死亡，安慰劑治療病人的 108 個事件中有 31 個為死亡

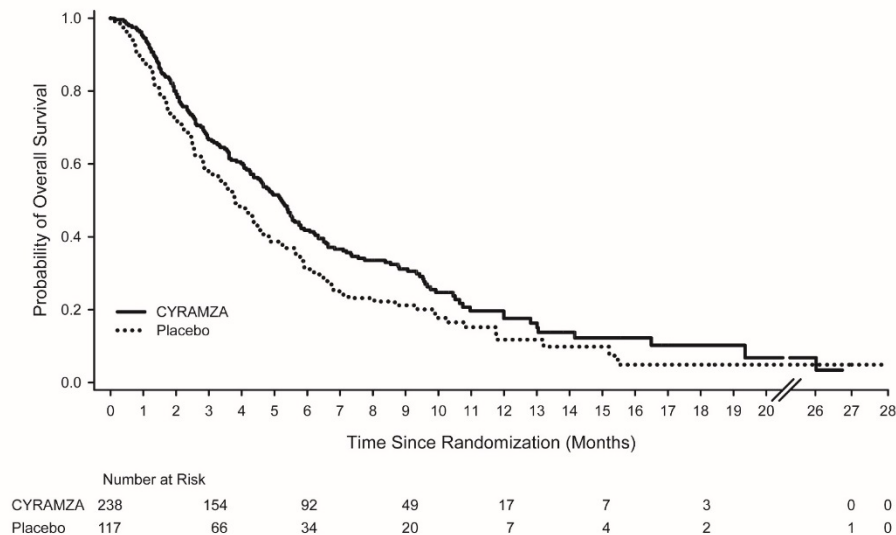


圖 1：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 REGARD 試驗之整體存活期

RAINBOW

CYRAMZA 的療效在 RAINBOW (NCT01170663)，一個多國、隨機分配、雙盲，針對罹患局部晚期或轉移性胃癌(含胃食道接合處腺癌)且先前接受過 platinum 與 fluoropyrimidine 化學治療的病人的試驗中被評估。病人必須在接受第一線化療期間或最後一劑結束後 4 個月內病情惡化。病人 ECOG 日常體能狀態必須為 0 或 1。以 28 天為一治療週期，病人隨機分配(1:1)至每兩週(第 1 天與第 15 天)靜脈輸注給予 CYRAMZA 8 mg/kg 或安慰劑。28 天週期的第 1、8 與 15 天，兩組病人皆以靜脈輸注給予 paclitaxel 80 mg/m²。每次給予 paclitaxel 前，病人皆需具備充足的造血功能和肝功能。對於第四級血液毒性或第三級與 paclitaxel 相關的非血液毒性，paclitaxel 劑量永久性的以每 10mg/m²為單位劑量減少，最多減少兩個單位劑量。隨機分配是根據地理區域、開始第一線化療至病情惡化時間(<6 個月和≥6 個月)與病情可測量性進行分層。主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期與整體反應率(ORR)。

共 665 位病人隨機分配至 CYRAMZA 治療組(330 位)及安慰劑治療組(335 位)。兩治療組間病人的基本資料與疾病特徵類似。病人年齡中位數為 61 歲(範圍：24-84)；71%為男性；61%為白人，35%為亞洲人；39% ECOG 日常體能狀態為 0，61%為 1；78%有可測量病灶；79%罹患胃癌，21%罹患胃食道接合處腺癌。三分之二(67%)的病人在接受第一線治療期間病情惡化。25%的病人接受 anthracycline 併用 platinum/fluoropyrimidine 的療法。

療效結果歸納於表 12 及圖 2。

表 12：RAINBOW 試驗療效結果

	CYRAMZA + paclitaxel N=330	安慰劑 + paclitaxel N=335
整體存活期		
死亡人數 (%)	256 (78%)	260 (78%)
中位數 - 月 (95%信賴區間)	9.6 (8.5, 10.8)	7.4 (6.3, 8.4)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.81 (0.68, 0.96)	
Stratified Log-rank p 值	0.017	
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	279 (85%)	296 (88%)
中位數 - 月 (95%信賴區間)	4.4 (4.2, 5.3)	2.9 (2.8, 3.0)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.64 (0.54, 0.75)	
Stratified Log-rank p 值	<0.001	
整體反應率^b		
反應率-百分比 (95%信賴區間)	28% (23, 33)	16% (13, 20)
Stratified CMH p 值	<0.001	

縮寫：CMH=Cochran-Mantel-Haenszel

^a CYRAMZA 治療病人的 279 個事件中有 56 個為死亡，安慰劑治療病人的 296 個事件中有 55 個為死亡

^b CYRAMZA 治療病人有 2 個完全反應，安慰劑治療病人有 1 個完全反應

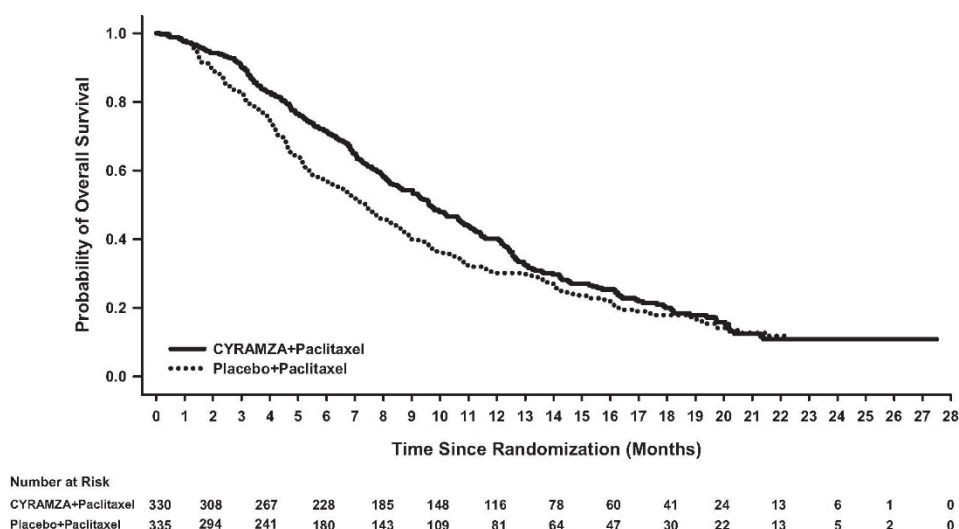


圖 2: 以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 RAINBOW 試驗之整體存活期

14.2 非小細胞肺癌

RELAY

CYRAMZA 的療效在 RELAY 試驗 (NCT02411448)，一個多國、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗，針對先前未接受治療之 EGFR exon 19 缺失或 exon 21 (L858R) 取代突變陽性之轉移性非小細胞肺癌病人的試驗中被評估。RELAY 試驗中的病人必須有可測量的病灶、ECOG 日常體能狀態為 0 或 1、無中樞神經系統轉移，且在基礎期時沒有 EGFR T790M 突變。病人隨機分配(1:1)至每兩週靜脈輸注給予 CYRAMZA 10 mg/kg 或安慰劑，且併用 erlotinib 150 mg，每日口服一次，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。隨機分配是根據地理區域 (東亞與其他地區)、性別、EGFR 突變(exon 19 缺失與 exon 21 [L858R] 取代突變)、當地 EGFR 檢驗方法 (*therascreen*[®] 和 *cobas*[®] 與其他聚合酶連鎖反應 [PCR] 和以定序為基礎的方法)。以次世代定序在血漿檢體中評估惡化後的 EGFR T790M 突變狀態。主要療效指標為試驗主持人評估的無惡化存活期 (PFS) (RECIST v1.1)。其他療效指標包括整體存活期 (OS)、整體反應率 (ORR)、反應持續時間 (DoR)。

共 449 位病人隨機分配至 CYRAMZA 治療組 (224 位) 及安慰劑治療組 (225 位)。兩治療組間的基本資料與疾病特徵相似。病人年齡中位數為 65 歲 (範圍 23-89)；63% 為女性；77% 為亞洲人，22% 為白人；52% ECOG 日常體能狀態為 0；61% 未曾吸菸；54% 有 exon 19 缺失突變，45% 有 exon 21 (L858R) 取代突變。

療效結果歸納如表 13 及圖 3。

表 13 : RELAY 試驗的療效結果

	CYRAMZA + erlotinib N=224	安慰劑+ erlotinib N=225
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	122 (55%)	158 (70%)
中位數 – 月 (95% 信賴區間)	19.4 (15.4, 21.6)	12.4 (11.0, 13.5)
危險比 (Hazard Ratio) (95% 信賴區間)	0.59 (0.46, 0.76)	
Stratified Log-rank p 值	<0.0001	
期中整體存活期		
死亡人數 (%)	37 (17%)	42 (19%)

中位數 – 月(95%信賴區間)	NR	NR
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.83 (0.53, 1.30)	
Stratified Log-rank p 值	0.4209	
整體反應率 (完全反應+部分反應)		
反應率 – 百分比 (95%信賴區間)	76.3% (70.8, 81.9)	74.7% (69.0, 80.3)
完全反應, n (%)	3 (1.3)	2 (0.9)
部分反應, n (%)	168 (75.0)	166 (73.8)
反應持續時間 (DoR)	N=171	N=168
事件數 (%)	101 (59%)	128 (76%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	18.0 (13.9, 19.8)	11.1 (9.7, 12.3)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.62 (0.48, 0.81)	
Unstratified Log-rank p 值	0.0003	

縮寫：ITT =意圖治療病人、NR =未達到

a CYRAMZA 治療病人的 122 個事件中有 4 個為死亡，安慰劑治療病人的 158 個事件中有 1 個為死亡

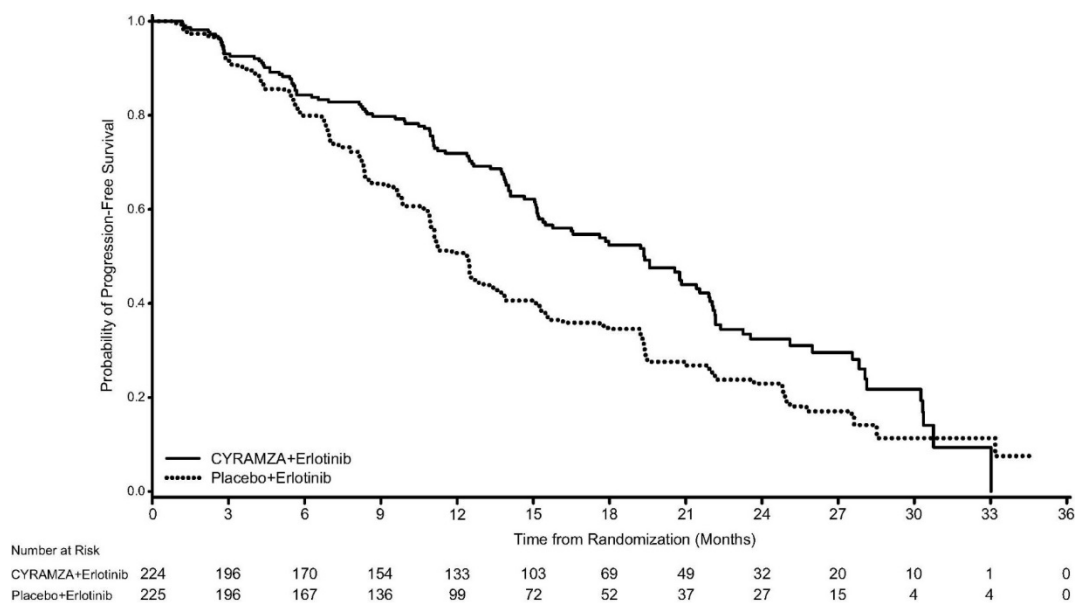


圖 3：以 Kaplan-Meier 曲線表示 RELAY 試驗中由試驗主持人評估之無惡化存活期

REVEL

CYRAMZA 的療效在 REVEL 試驗 (NCT01168973)，一個多國、隨機分配、雙盲，針對正接受或接受過一次含 platinum 化學治療仍疾病惡化的局部惡化或轉移性非小細胞肺癌病人的試驗中被評估。病人 ECOG 日常體能狀態必須為 0 或 1。病人隨機分配(1:1)至每 21 天以靜脈輸注給予 10 mg/kg CYRAMZA 或安慰劑，且併用 75 mg/m² docetaxel。東亞試驗中心給予調降劑量 docetaxel 60 mg/m²，每 21 天一次。因為 CYRAMZA/安慰劑或 docetaxel 導致的不良反應而中斷合併治療的病人可繼續接受其他治療藥物的單一療法直到疾病惡化或發生不可耐受的毒性。隨機分配是根據地理區域、性別、曾接受的維持療法及 ECOG 日常體能狀態進行分層。主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期和整體反應率。

共 1253 位病人隨機分配至 CYRAMZA 治療組(628 位)及安慰劑治療組(625 位)。兩治療組間的基本資料和疾病特徵類似。病人年齡中位數為 62 歲(範圍：21-86)；67%為男性；82%為白人，13%為亞洲人；32%的病人 ECOG 日常體能狀態為 0；73%為非鱗狀細胞癌，26%為鱗狀細胞癌。除了含 platinum 化學治療(99%)，曾接受過的治療中最常見的有 pemetrexed (38%)、gemcitabine (25%)、taxane (24%)和 bevacizumab (14%)。22%的病人曾接受過維持療法。大多數病人腫瘤 EGFR 狀態不明(65%)。已知腫瘤 EGFR 狀態(n=445)中有 7.4%的 EGFR 突變為陽性(n=33)。未收集關於腫瘤 ALK 基因重組狀態資料。

CYRAMZA 併用 docetaxel 組的整體反應率(完全反應+部分反應)為 23% (95%信賴區: 20, 26)，安慰劑併用 docetaxel 組則為 14% (95%信賴區:11, 17) (p<0.001)。療效結果歸納如表 14 和圖 4。

表 14：REVEL 試驗療效結果

	CYRAMZA 併用 docetaxel N=628	安慰劑併用 docetaxel N=625
整體存活期		
死亡人數 (%)	428 (68%)	456 (73%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	10.5 (9.5, 11.2)	9.1 (8.4, 10.0)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.86 (0.75, 0.98)	
Stratified Log-rank p 值	0.024	
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	558 (89%)	583 (93%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	4.5 (4.2, 5.4)	3.0 (2.8, 3.9)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.76 (0.68, 0.86)	
Stratified Log-rank p 值	<0.001	

^a CYRAMZA 治療病人的 558 個事件中有 126 個為死亡，安慰劑治療病人的 583 個事件中有 109 個為死亡

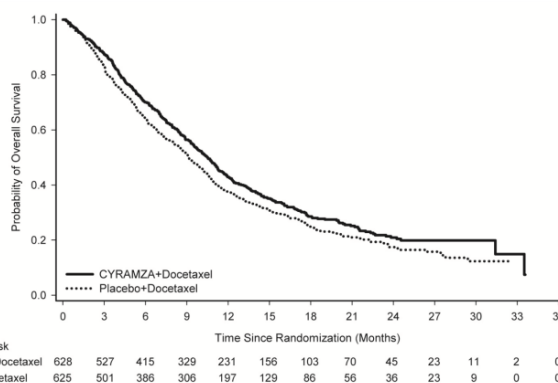


圖 4：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 REVEL 試驗之整體存活期

14.3 大腸直腸癌

CYRAMZA 的療效在 RAISE 試驗 (NCT01183780)，一個多國、隨機分配、雙盲，針對正接受或接受過含 bevacizumab、oxaliplatin 以及 fluoropyrimidine 治療仍疾病惡化的轉移性大腸直腸癌病人的試驗中被評估。RAISE 試驗的病人 ECOG 日常體能狀態必須為 0 或 1，且在接受最後一劑第一線治療後 6 個月內疾病惡化。病人隨機分配(1:1)至靜脈輸注 CYRAMZA 8 mg/kg 或安慰劑，兩組均併用 FOLFIRI：靜脈輸注 irinotecan 180

mg/m²約 90 分鐘，並同時輸注葉酸 400 mg/m²約 120 分鐘，之後快速靜脈注射(intravenous bolus) fluorouracil 400 mg/m²約 2 至 4 分鐘，再靜脈持續輸注 2400 mg/m² fluorouracil 約 46 至 48 小時。兩組的治療週期均為每 2 週重複一次。因為其中一個或更多治療藥物發生不良反應而停用該藥物的病人，可繼續接受其他治療藥物，直到疾病惡化或發生不可耐受的毒性。隨機分配是根據地理區域、腫瘤基因 KRAS 突變狀態及開始第一線治療後直到出現疾病惡化的時間(<6 個月 v.s.≥6 個月) 進行分層。主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為無惡化存活期。

共 1072 位病人隨機分配至 CYRAMZA 治療組(536 位)及安慰劑治療組(536 位)。兩治療組間的基本資料和疾病特徵類似。病人年齡中位數為 62 歲(範圍：21-87)；57%為男性；76%為白人，20%為亞洲人；49% ECOG 日常體能狀態為 0；49%帶有 KRAS 突變基因腫瘤；24%開始第一線治療後直到出現疾病惡化的時間< 6 個月。

療效結果歸納如表 15 與圖 5。

表 15：RAISE 試驗療效結果

	CYRAMZA 併用 FOLFIRI N=536	安慰劑併用 FOLFIRI N=536
整體存活期		
死亡人數 (%)	372 (69%)	397 (74%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	13.3 (12.4, 14.5)	11.7 (10.8, 12.7)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.85 (0.73, 0.98)	
Stratified Log-rank p 值	0.023	
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	476 (89%)	494 (92%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	5.7 (5.5, 6.2)	4.5 (4.2, 5.4)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.79 (0.70, 0.90)	
Stratified Log-rank p 值	<0.001	

^a CYRAMZA 治療病人的 476 個事件中有 73 個為死亡，安慰劑治療病人的 494 個事件中有 64 個為死亡

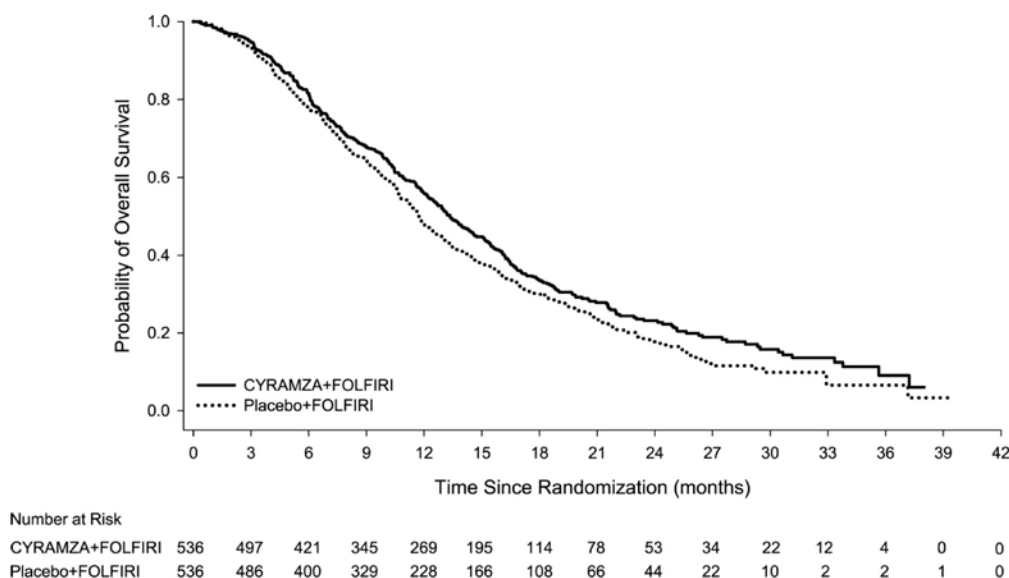


圖 5：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 RAISE 試驗之整體存活期

14.4 肝細胞癌

CYRAMZA 的療效在 REACH-2 (NCT02435433) ，一個多國、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心，針對正接受或接受過 sorafenib 治療後疾病惡化、或無法耐受 sorafenib，AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝細胞癌病人的試驗中被評估。REACH-2 試驗的病人必須為 ECOG 日常體能狀態 0 或 1，Child Pugh A 級，BCLC 為 B 期且不能再以局部區域性療法改善、或 BCLC 為 C 期。病人隨機分配(2:1)至每兩週靜脈輸注 CYRAMZA 8 mg/kg 或安慰劑，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。隨機分配是依據地理區域、大血管侵犯(有或無)與 ECOG 日常體能狀態 (0 或 1)進行分層。主要療效指標為整體存活期，支持性療效指標為試驗主持人評估的無惡化存活期和整體反應率。

共 292 位病人隨機分配至 CYRAMZA 治療組(197 位)及安慰劑治療組(95 位)。兩治療組間的基本資料和疾病特徵類似。病人年齡中位數為 64 歲(範圍：26-88)；80%為男性；50%為亞洲人；58%ECOG 日常體能狀態為 0；35%有大血管侵犯；72%有肝外擴散；17%無法耐受 sorafenib；37%感染 B 型肝炎、26%感染 C 型肝炎、24%先前曾顯著使用酒精及 64%先前曾接受局部區域性治療。

接受 CYRAMZA 治療病人的整體存活期與對照組相比有統計上顯著的改善(HR=0.710；95% CI：0.531-0.949；p=0.0199，CYRAMZA 治療組整體存活期中位數為 8.51 個月，對照組為 7.29 個月)，將 REACH-2 及 REACH 中 AFP \geq 400 ng/ml 的病人一起分析也觀察到相同的結果(HR=0.694，95% CI：0.571-0.842；CYRAMZA 治療組整體存活期中位數為 8.08 個月，對照組為 5.03 個月)。接受 CYRAMZA 治療的病人與對照組相比在無惡化存活期有統計上顯著改善，支持 REACH-2 的主要療效結果。

療效結果歸納於表 16 與圖 6。

表 16：REACH-2 試驗的療效結果

	CYRAMZA+BSC N=197	安慰劑+BSC N=95
整體存活期		
死亡人數 (%)	147 (75%)	74 (78%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	8.5 (7.0, 10.6)	7.3 (5.4, 9.1)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.71 (0.53, 0.95)	
Stratified Log-rank p 值	0.020	
無惡化存活期		
事件數 (%) ^a	172 (87%)	86 (91%)
中位數 – 月 (95%信賴區間)	2.8 (2.8, 4.1)	1.6 (1.5, 2.7)
危險比(Hazard Ratio) (95%信賴區間)	0.45 (0.34, 0.60)	
Stratified Log-rank p 值	<0.001	
整體反應率^b		
整體反應率 (95%信賴區間)	4.6% (1.7, 7.5)	1.1% (0.0, 3.1)

縮寫：BSC=最佳支持性照顧 best supportive care

^a CYRAMZA 治療病人的 172 個事件中有 26 個為死亡，安慰劑治療病人的 86 個事件中有 9 個為死亡

^b 所有反應均為部分反應

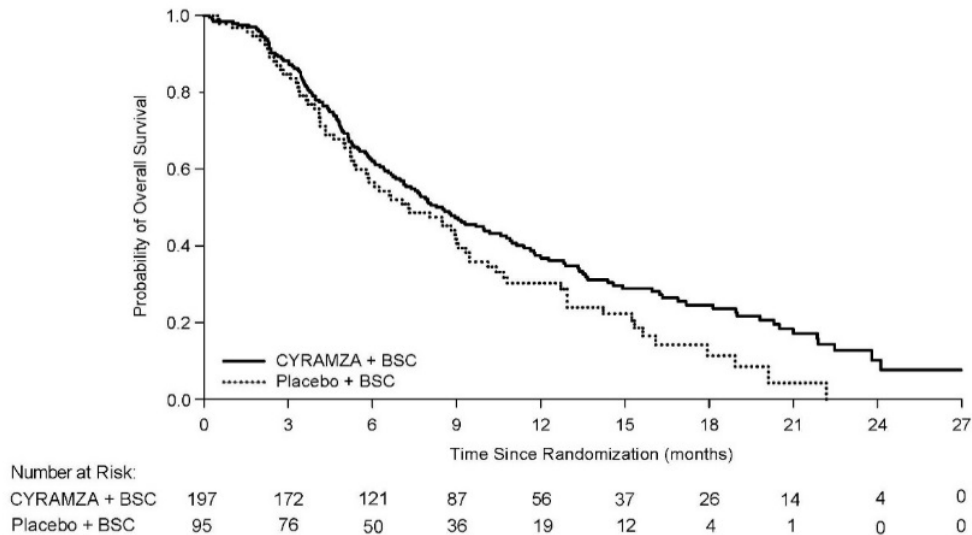


圖 6：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 REACH-2 試驗之整體存活期

16 包裝與儲存

CYRAMZA(ramucirumab)注射劑為澄清至微乳白、無色至微黃色，無菌、不含防腐劑的溶液，單次使用小瓶裝。

10 毫升 (100 毫克，10 毫克/毫升)、50 毫升 (500 毫克，10 毫克/毫升)小瓶裝，單支單盒裝。

使用前請將藥瓶存放在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)的冰箱內並保存在原外盒包裝內以避光。請勿冷凍或搖晃藥瓶。

17 病人教育資訊

出血

告知病人 CYRAMZA 可能導致嚴重出血。告知病人，若發生出血或出血症狀(含頭昏眼花)，應與醫療人員聯絡[請見警語和注意事項(5.1)]。

胃腸穿孔

告知病人若發生嚴重腹瀉、嘔吐或嚴重腹痛時應通知醫療人員[請見警語和注意事項(5.2)]。

傷口癒合不全

告知病人 CYRAMZA 可能會影響傷口癒合。指示病人，在未與醫療人員討論這項潛在風險之前，請勿接受手術[請見警語和注意事項(5.3)]。

動脈血栓栓塞事件

告知病人可能會增加動脈血栓栓塞事件的風險[請見警語和注意事項(5.4)]。

高血壓

告知病人需進行例行的血壓監測，如果血壓升高或出現高血壓症狀(含嚴重頭痛、頭昏眼花或神經症狀)應與醫療人員聯絡[請見警語和注意事項(5.5)]。

可逆性後腦病變症候群

告知病人，若發生和可逆性後腦病變症候群一致的神經症狀(癲癇、頭痛、噁心/嘔吐、視力喪失或意識障礙)應通知醫療人員[請見警語和注意事項(5.8)]。

懷孕及胎兒傷害

告知具有生育能力的女性病人可能對胎兒造成危害的風險。告知女性病人若已懷孕或疑似懷孕應告知醫療人員，在接受 CYRAMZA 治療期間或治療之後 3 個月應採用適當的避孕措施 [請見警語和注意事項(5.11)與特殊族群用藥(8.1、8.3)]。

授乳

告知婦女在接受 CYRAMZA 治療期間及接受最後一劑治療 2 個月內應停止授乳[請見特殊族群用藥(8.2)]。

不孕

告知具有生育能力的女性病人，CYRAMZA 可能導致不孕[請見特殊族群用藥(8.3)]。

本藥須由醫師處方使用

欣銳擇®注射劑 衛部菌疫輸字第 000999 號

製造廠：Eli Lilly and Company

廠址：Indianapolis IN 46285 USA

藥商：台灣禮來股份有限公司

住址：台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature revised 15APR, 2020