

## 裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：余小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23607

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人\*

發文日期：中華民國111年10月04日

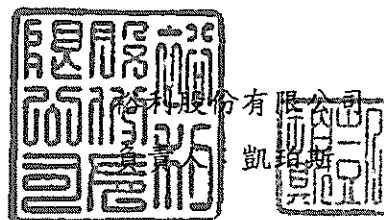
發文字號：111 裕字-第001514號

主旨：本公司銷售法商益普生股份有限公司台灣分公司之產品「CABOMETYX film-coated tablet 20mg/40mg/60mg (癌必定膜衣錠 20 毫克/40毫克/60毫克)」適應症、用法用量及仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售法商益普生股份有限公司台灣分公司之產品「CABOMETYX film-coated tablet 20mg/40mg/60mg (癌必定膜衣錠 20 毫克/40毫克/60毫克) (衛部藥輸字第027511號/027512號/027513號)」承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品適應症、用法用量及仿單變更，說明如下：(詳如附件)
  - (一)適應症變更：
    - 1、腎細胞癌：CABOMETYX單一療法適用於：
      - (1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。
      - (2) 先前經抗血管新生療法治療 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。CABOMETYX與nivolumab合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。
    - 2、肝細胞癌：CABOMETYX適用於曾接受sorafenib治療之肝細胞癌病人。
    - 3、分化型甲狀腺癌：適用於治療成人及12歲以上孩童曾接受VEGFR標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。
  - (二)用法用量及仿單變更：詳如附件
- 三、此變更案於111年7月11日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第1106035892、1106035893、1106035894號。
- 四、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、衛福部核准函、許可證、仿單、仿單比對表



法商益普生股份有限公司台灣分公司 函

地 址：台北市信義區松仁路 89 號 13 樓 D 室

聯絡人：龔郁婷

電 話：(02)2722-6009 分機：1908

e-mail：yu.ting.kung@ipsen.com

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國111年09月30日

發文字號：20220815IRA395

附件：一、衛授食字第 1106035892 號、1106035893 號、1106035894 號核准函影本

二、癌必定膜衣錠 20 毫克、40 毫克、60 毫克（衛部藥輸字第 027511 號、027512 號、027513 號）藥品許可證影本

三、蓋有騎縫章之核定本影本

四、更新之中文仿單

五、仿單變更前後比對表

主旨：關於本公司「癌必定膜衣錠 20 毫克、40 毫克、60 毫克(CABOMETYX film-coated tablet 20mg, 40mg, 60mg)」(衛部藥輸字第 027511 號、027512 號、027513 號)之適應症、用法用量及仿單變更事宜通知，請協助發函通知相關醫療院所。

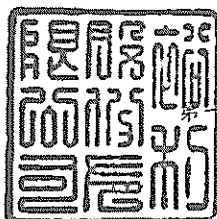
說明：

一、本公司旨揭藥品於111年7月11日經 衛生福利部核准適應症、用法用量及仿單變更如下：（詳見附件一及附件二）。

(一)適應症變更：

1. 腎細胞癌：CABOMETYX單一療法適用於：(1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2) 先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。CABOMETYX與nivolumab合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。
2. 肝細胞癌：CABOMETYX適用於曾接受sorafenib治療之肝細胞癌病人。
3. 分化型甲狀腺癌：適用於治療成人及12歲以上孩童曾接受VEGFR標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。

(二)用法用量及仿單變更：詳如核定本



頁



二、即日起旨揭藥品之中文仿單更新為 衛福部核准版本（詳見附件三至五）。

申請商：法商益普生股份有限公司台灣分公司

負責人：Andrew Adams



裝

訂

線

正本

實際領證日期 111.7.14

檔 號：  
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(02)2787-7421

傳真：

電子郵件：

110



台北市信義區松仁路89號13樓(D室)

受文者：法商益普生股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國111年7月11日

發文字號：衛授食字第1106035893號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本、資料專屬期及國內外臨床試驗資料表各1份

主旨：貴公司申請「癌必定膜衣錠 20毫克 (CABOMETYX film-coated tablet 20mg)」(衛部藥輸字第027511號)適應症、用法用量及仿單變更一案(案號：1106035893)，本部同意，請於111年10月9日前持本通知來部辦理領證手續，逾期視同自願放棄，請查照。

說明：

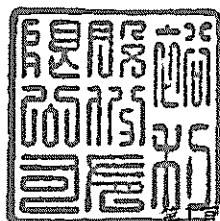
一、復貴公司110年12月20日20211220IRA341號變更登記申請書。

二、核准變更項目：

(一)適應症：

1、腎細胞癌：單一療法適用於：(1)未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2)先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。本品與nivolumab合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。

2、肝細胞癌：適用於曾接受sorafenib治療之肝細胞癌病人。



3、分化型甲狀腺癌：適用於治療成人及12歲以上孩童曾接受VEGFR標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。

(二)用法用量及仿單變更，詳如核定本。

三、本案新增適應症「分化型甲狀腺癌：適用於治療成人及12歲以上孩童曾接受VEGFR標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。」適用於藥事法第40條之3規定，給予資料專屬期間自核准日起共3年。

四、檢還資料專屬期及國內外臨床試驗資料表一份。

五、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

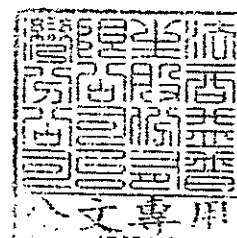
六、請備齊下列資料辦理領證手續：申請人私章及公司行號圖章。【請於本函用印，無須攜帶至本部】

七、對上述內容如有疑義，請與承辦人汪廷耀聯絡，電話：(02)8170-6000 分機 518，電子郵件信箱：tywang997@cde.org.tw。

正本：法商益普生股份有限公司台灣分公司

副本：

部長陳時中



正本

實際領證日期 111.11.14

檔 號：  
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(02)2787-7421

傳真：

電子郵件：

110



台北市信義區松仁路89號13樓(D室)

受文者：法商益普生股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國111年7月11日

發文字號：衛授食字第1106035892號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本、資料專屬期及國內外臨床試驗資料表各1份

主旨：貴公司申請「癌必定膜衣錠 40毫克 (CABOMETYX film-coated tablet 40mg)」(衛部藥輸字第027512號)適應症、用法用量及仿單變更一案(案號：1106035892)，本部同意，請於111年10月9日前持本通知來部辦理領證手續，逾期視同自願放棄，請查照。

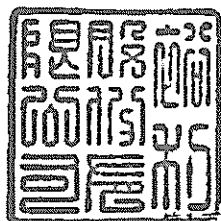
說明：

一、復貴公司110年12月20日20211220IRA342號變更登記申請書。

二、核准變更項目：

(一)適應症：

- 1、腎細胞癌：單一療法適用於：(1)未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2)先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。本品與nivolumab合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。
- 2、肝細胞癌：適用於曾接受sorafenib治療之肝細胞癌病人。



3、分化型甲狀腺癌：適用於治療成人及12歲以上孩童曾接受VEGFR標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。

(二)用法用量及仿單變更，詳如核定本。

三、本案新增適應症「分化型甲狀腺癌：適用於治療成人及12歲以上孩童曾接受VEGFR標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。」適用於藥事法第40條之3規定，給予資料專屬期間自核准日起共3年。

四、檢還資料專屬期及國內外臨床試驗資料表一份。

五、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

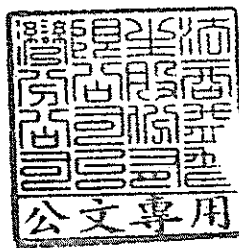
六、請備齊下列資料辦理領證手續：申請人私章及公司行號圖章。【請於本函用印，無須攜帶至本部】

七、對上述內容如有疑義，請與承辦人汪廷耀聯絡，電話：(02)8170-6000 分機 518，電子郵件信箱：tywang997@cde.org.tw。

正本：法商益普生股份有限公司台灣分公司

副本：

部長陳時中



正本

領證日期

111.7.14

檔 號：  
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(02)2787-7421

傳真：

電子郵件：

110



台北市信義區松仁路89號13樓(D室)

受文者：法商益普生股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國111年7月11日

發文字號：衛授食字第1106035894號

類別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本、資料專屬期及國內外臨床試驗資料表各1份

主旨：貴公司申請「癌必定膜衣錠 60毫克 (CABOMETYX film-coated tablet 60mg)」(衛部藥輸字第027513號)適應症、用法用量及仿單變更一案(案號：1106035894)，本部同意，請於111年10月9日前持本通知來部辦理領證手續，逾期視同自願放棄，請查照。

說明：

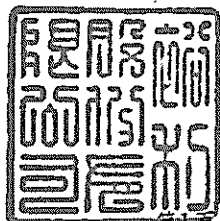
一、復貴公司110年12月20日20211220IRA343號變更登記申請書。

二、核准變更項目：

(一)適應症：

1、腎細胞癌：單一療法適用於：(1)未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2)先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。本品與nivolumab合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。

2、肝細胞癌：適用於曾接受sorafenib治療之肝細胞癌病



人。

3、分化型甲狀腺癌：適用於治療成人及12歲以上孩童曾接受VEGFR標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。

(二)用法用量及仿單變更，詳如核定本。

三、本案新增適應症「分化型甲狀腺癌：適用於治療成人及12歲以上孩童曾接受VEGFR標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。」適用於藥事法第40條之3規定，給予資料專屬期間自核准日起共3年。

四、檢還資料專屬期及國內外臨床試驗資料表一份。

五、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

六、請備齊下列資料辦理領證手續：申請人私章及公司行號圖章。【請於本函用印，無須攜帶至本部】

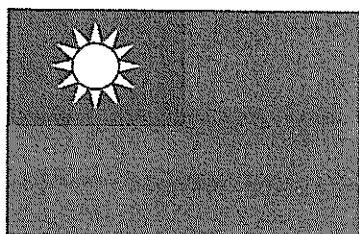
七、對上述內容如有疑義，請與承辦人汪廷耀聯絡，電話：(02)8170-6000 分機 518，電子郵件信箱：tywang997@cde.org.tw。

正本：法商益普生股份有限公司台灣分公司

副本：

部長陳時中





# 衛生福利部藥品許可證

衛部藥輸字第 027511 號

簽審文件號碼：DHA05202751106

中文名稱：癌必定膜衣錠 20 毫克

英文名稱：CABOMETYX film-coated tablet 20mg

類別：須由醫師處方使用

藥商名稱：法商益普生股份有限公司台灣分公司

劑型：膜衣錠

製造廠名稱：PATHEON INC.

包裝種類：每瓶 30 錠塑膠瓶裝  
(HDPE)

製造廠地址：2100 SYNTEX COURT  
MISSISSAUGA, ONTARIO,  
CANADA L5N 7K9

處方：

Each tablet contains:

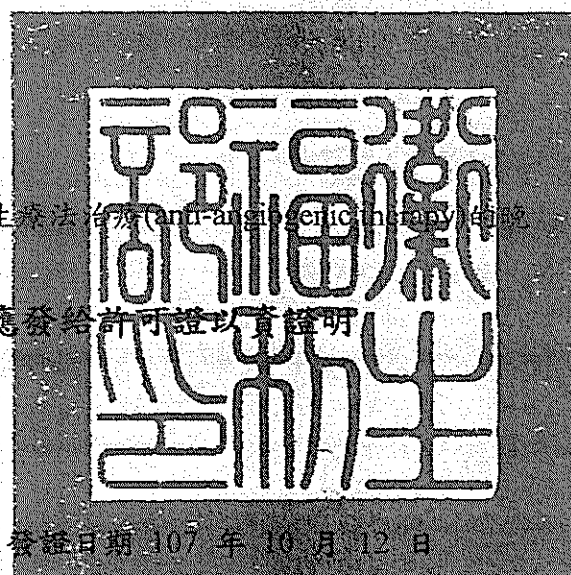
Cabozantinib (S)-malate.....25.34 MG

適應症：Cabometyx 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。

前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部部長

陳時中

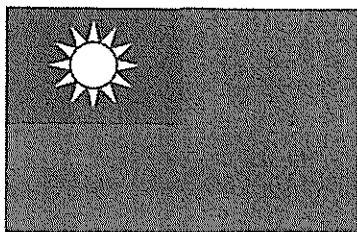


有效日期 112 年 10 月 12 日

|               |       |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|
| 核准<br>展延<br>至 | 年 月 日 | 年 月 日 | 年 月 日 | 年 月 日 |
| 文號            |       |       |       |       |

| 變更事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 核准文號 | 核准日期 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| <p>108. 7. 04</p> <p>【適應症變更】</p> <p>CABOMETYX 適用於</p> <p>(1)未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2)先前經抗血管新生療法(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(3)曾接受過 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。</p> <p>1076041877</p> <p>新增二級包裝廠(委託貼標及置換仿單)</p> <p>裕利股份有限公司(廠址:桃園市大園區和平里1鄰開和路91號)</p> <p>1086026962</p> <p>108. 12. 30</p> <p>新增國外許可證持有者:</p> <p>名稱: IPSEN PHARMA</p> <p>地址: 65 QUAI GEORGES GORSE, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FRANCE</p> |      |      |
| <p>適應症變更:</p> <p>1. 腎細胞癌</p> <p>CABOMETYX 單一療法適用於:(1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2) 先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>2. 肝細胞癌</p> <p>CABOMETYX 適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。</p>                                                                                                                                                      |      |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>DMF(07)2825</p> <p>成分: CABOZANTINIB (S)-MALATE</p> <p>廠名: PIRAMAL HEALTHCARE (CANADA) LIMITED</p> <p>廠址: 110 INDUSTRIAL PARKWAY NORTH, AURORA, ONTARIO, CANADA L4G 3H4</p> <p>107. 10. 15</p> <p>109047</p> <p>【適應症變更】</p> <p>1. 腎細胞癌: 單一療法適用於:</p> <p>(1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。</p> <p>(2) 先前經抗血管新生療法治療 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>本品與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>2. 肝細胞癌: 適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。</p> <p>3. 分化型甲狀腺癌: 適用於治療成人及 12 歲以上孩童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。</p> <p>111. 7. 11</p> <p>1106035893</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



# 衛生福利部藥品許可證

衛部藥輸字第 027512 號

簽審文件號碼：DHA05202751208

中文名稱：癌必定膜衣錠 40 毫克

英文名稱：CABOMETYX film-coated tablet 40mg

類別：須由醫師處方使用

藥商名稱：法商益普生股份有限公司台灣分公司

劑型：膜衣錠

製造廠名稱：PATHEON INC.

包裝種類：每瓶 30 錠塑膠瓶裝  
(HDPE)

製造廠地址：2100 SYNTEX COURT  
MISSISSAUGA, ONTARIO,  
CANADA L5N 7K9

處方：

Each tablet contains:

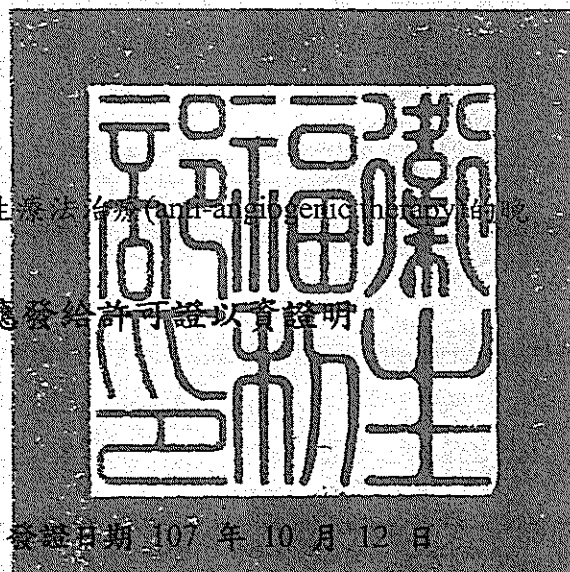
Cabozantinib (S)-malate.....50.69 MG

適應症：Cabometyx 適用於先前經抗血管新生療法治療 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。

前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

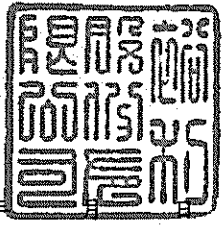
衛生福利部部長

陳時中



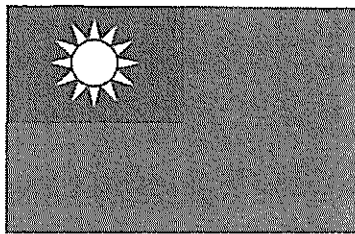
發證日期 107 年 10 月 12 日

有效日期 112 年 10 月 12 日

|               |       |       |                                                                                      |                                                                                       |
|---------------|-------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 核准<br>展延<br>至 | 年 月 日 | 年 月 日 |  |  |
| 文號            |       |       |                                                                                      |                                                                                       |

|   | 變更事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 核准文號 | 核准日期       | 變更事項 | 核准文號 | 核准日期 |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|------|------|------|
| 其 | <p>108. 7. 04</p> <p>【適應症變更】</p> <p>CABOMETYX 適用於</p> <p>(1)未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2)先前經抗血管新生療法(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>(3)曾接受過 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。</p> <p>1076041878</p> <p>新增二級包裝廠(委託貼標及置換仿單)</p> <p>裕利股份有限公司(廠址:桃園市大園區和平里1鄰開和路91號)</p> <p>1086026962</p> <p>108. 12. 30</p> <p>新增國外許可證持有者:</p> <p>名稱: IPSEN PHARMA</p> <p>地址: 65 QUAI GEORGES GORSE, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FRANCE</p> |      |            |      |      |      |
| 他 | <p>適應症變更:</p> <p>1. 腎細胞癌</p> <p>CABOMETYX 單一療法適用於:(1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2) 先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>2. 肝細胞癌</p> <p>CABOMETYX 適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。</p>                                                                                                                                                              |      | 110. 7. 14 |      |      |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| DMF(07)2825<br>成分: CABOZANTINIB (S)-MALATE<br>廠名: PIRAMAL HEALTHCARE (CANADA) LIMITED<br>廠址: 110 INDUSTRIAL PARKWAY NORTH, MISSISSAUGA, ONTARIO, CANADA L4G 3H4                                                                                                                                                            | 107. 10. 10<br>1071469046 |
| <p>【適應症變更】</p> <p>1. 腎細胞癌: 單一療法適用於:</p> <p>(1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。</p> <p>(2) 先前經抗血管新生療法治療 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>本品與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>2. 肝細胞癌: 適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。</p> <p>3. 分化型甲狀腺癌: 適用於治療成人及 12 歲以上孩童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。</p> |                           |
| 1106035892                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                           |



# 衛生福利部藥品許可證

衛部藥輸字第 027513 號

簽審文件號碼：DHA05202751300

中文名稱：癌必定膜衣錠 60 毫克

英文名稱：CABOMETYX film-coated tablet 60mg

類別：須由醫師處方使用

藥商名稱：法商益普生股份有限公司台灣分公司

劑型：膜衣錠

製造廠名稱：PATHEON INC.

包裝種類：每瓶 30 錠塑膠瓶裝  
(HDPE)

製造廠地址：2100 SYNTEX COURT  
MISSISSAUGA, ONTARIO,  
CANADA L5N 7K9

處方：

Each tablet contains:

Cabozantinib (S)-malate.....76.03 MG

適應症：Cabometyx 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。

前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部部長

陳時中



發證日期 107 年 10 月 12 日

有效日期 112 年 10 月 12 日

|       |       |       |  |  |
|-------|-------|-------|--|--|
| 核准展延至 | 年 月 日 | 年 月 日 |  |  |
| 文號    |       |       |  |  |

| 變更事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 核准文號 | 核准日期 | 核准文號 | 核准日期 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|
| <p>108. 7. 04</p> <p>【適應症變更】</p> <p>CABOMETYX 適用於</p> <p>(1) 未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2) 先前經抗血管新生療法(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(3) 曾接受過 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。</p> <p>1076041879</p> <p>新增二級包裝廠(委託貼標及置換仿單)</p> <p>裕利股份有限公司(廠址: 桃園市大園區和平里1鄰開和路91號)</p> <p>1086026962</p> <p>108. 12. 30</p> <p>新增國外許可證持有者: 1096036893</p> <p>名稱: IPSEN PHARMA</p> <p>地址: 65 QUAI GEORGES GORSE, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FRANCE</p> <p>110. 7. 14</p> <p>適應症變更:</p> <p>1. 腎細胞癌</p> <p>CABOMETYX 單一療法適用於:(1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2) 先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>2. 肝細胞癌</p> <p>CABOMETYX 適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。</p> |      |      |      |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| <p>DMF(07)2825</p> <p>成分: CABOZANTINIB (S)-MALATE</p> <p>廠名: PIRAMAL HEALTHCARE (CANADA) LIMITED</p> <p>廠址: 110 INDUSTRIAL PARKWAY NORTH AURORA, ONTARIO, CANADA L4G 3H4</p> <p>107. 10. 10</p> <p>1096035894</p> <p>【適應症變更】</p> <p>1. 腎細胞癌: 單一療法適用於:</p> <p>(1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。</p> <p>(2) 先前經抗血管新生療法治療 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>本品與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>2. 肝細胞癌: 適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。</p> <p>3. 分化型甲狀腺癌: 適用於治療成人及 12 歲以上孩童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射線治療無效或不適用放射線治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。</p> <p>111. 7. 11</p> <p>1106035894</p> |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|

1096036893 1106035894

實際領證日期 111. 7. 14

癌必定膜衣錠 20 毫克 CABOMETYX film-coated tablet 20 mg 衛部藥輸字第 027511 號  
癌必定膜衣錠 40 毫克 CABOMETYX film-coated tablet 40 mg 衛部藥輸字第 027512 號  
癌必定膜衣錠 60 毫克 CABOMETYX film-coated tablet 60 mg 衛部藥輸字第 027513 號

本藥須由醫師處方使用

## 1. 性狀

### 1.1 有效成分及含量

CABOMETYX 是 cabozantinib 的蘋果酸鹽，為一種激酶抑制劑。Cabozantinib (S)-malate 之化學式為 N-(4-(6,7-dimethoxyquinolin-4-yloxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide, (2S)-hydroxybutanedioate，其分子式為  $C_{28}H_{24}FN_3O_5 \cdot C_4H_6O_5$ 。

口服用之 CABOMETYX(cabozantinib) 藥錠為含有 20mg、40mg 或 60mg cabozantinib 的膜衣錠，分別相當於含有 25mg、51mg 或 76mg 之 cabozantinib (S)-malate。

### 1.2 賦形劑

藥錠所含之賦形劑

Microcrystalline cellulose、Anhydrous lactose、Hydroxypropyl cellulose、Croscarmellose sodium、Colloidal anhydrous silica、Magnesium stearate

膜衣所含之賦形劑

Hypromellose 2910、Titanium dioxide (E171)、Triacetin、Iron oxide yellow (E172)

### 1.3 劑型

膜衣錠

### 1.4 藥品外觀

60 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色橢圓形

40 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色三角形

20 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色圓形

## 2. 適應症

### 2.1 腎細胞癌

單一療法適用於：

(1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。

(2) 先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。

本品與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。

### 2.2 肝細胞癌

適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。

### 2.3 分化型甲狀腺癌

適用於治療成人及 12 歲以上孩童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。

## 3. 用法用量

### 3.1 用法用量

#### 3.1.1 重要劑量資訊

- 安排進行外科手術(包括牙科手術)前至少 28 天應停用 CABOMETYX[請參閱警語/注意事項(5.1.1、5.1.11、5.1.12)]。
- 請勿以 cabozantinib 膠囊取代 CABOMETYX 錠劑。
- CABOMETYX 不可和食物同時服用。給藥時間應於進食前至少 1 小時或進食後至少 2 小時[請參閱藥物動力學特性(11)]。
- CABOMETYX 錠劑應整粒吞服。不可將 CABOMETYX 錠劑粉碎。
- 距離下次給藥 12 小時內，不可補漏掉的劑量。
- 對於中度肝功能不全病人及正在使用已知強效誘導或抑制 CYP450 藥物的病人，本品劑量應調整[請參閱用法用量(3.1.6、3.1.7、3.3)]。

#### 3.1.2 腎細胞癌之建議劑量

CABOMETYX 作為單一療法的建議劑量為 60 mg 每日一次，依據建議給藥直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止[請參閱重要劑量資訊(3.1.1)]。

下表提供 CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法的建議劑量：

| 表 1. CABOMETYX 與 Nivolumab 合併療法之建議劑量 |                            |
|--------------------------------------|----------------------------|
| 建議劑量                                 | 治療時間                       |
| CABOMETYX 40 mg，每日一次，不得與食物併服         | 至疾病惡化或出現無法接受之毒性            |
| Nivolumab 每 2 週 240 mg (靜脈輸注 30 分鐘)  | 至疾病惡化或發生無法接受之毒性反應，最長使用 2 年 |

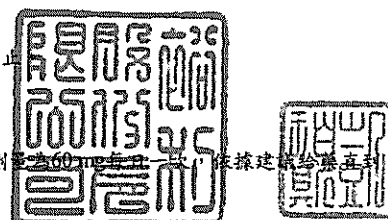
#### 3.1.3 肝細胞癌之建議劑量

CABOMETYX 建議劑量為 60 mg 每日一次，不得與食物併服，應給藥至疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。

#### 3.1.4 分化型甲狀腺癌之建議劑量

針對成人及體表面積 (BSA) 大於或等於  $1.2 m^2$  的 12 歲以上孩童病人，CABOMETYX 作為單一療法的建議劑量為 60 mg 每日一次，依據建議給藥直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止[請參閱重要劑量資訊(3.1.1)、藥物動力學特性(11)]。

針對體表面積 (BSA) 小於  $1.2 m^2$  的 12 歲以上孩童病人，CABOMETYX 作為單一療法的建議劑量為 40 mg 每日一次，依據建議給藥直到疾病惡化或出



現無法接受之毒性為止[請參閱重要劑量資訊(3.1.1)、藥物動力學特性(11)]。

### 3.1.5 不良反應之劑量調整

下列情形應暫停使用 CABOMETYX：

- 無法耐受之第2級不良反應
- 第3級或第4級不良反應
- 下顎骨壞死

不良反應緩解/改善(意即，恢復至基期或緩解至第1級)後，應降低劑量如下：

表2. 出現不良反應時之CABOMETYX劑量調降建議

| 建議劑量                                                          | 第一次調降劑量至   | 第二次調降劑量至      |
|---------------------------------------------------------------|------------|---------------|
| 成人及體表面積大於或等於1.2 m <sup>2</sup> 的孩童病人，<br>CABOMETYX 60 mg，每日一次 | 40 mg，每日一次 | 20 mg，每日一次*   |
| 體表面積小於1.2 m <sup>2</sup> 的孩童病人，<br>CABOMETYX 40 mg，每日一次       | 20 mg，每日一次 | 20 mg，每隔一日一次* |
| CABOMETYX 40 mg，每日一次，與nivolumab<br>併用                         | 20 mg，每日一次 | 20 mg，每隔一日一次* |

\*如果先前曾接受最低劑量治療，請以相同劑量繼續服用。如果無法耐受最低劑量，請停止使用 CABOMETYX。

表3：CABOMETYX 不良反應的建議劑量調整

| 不良反應                             | 嚴重度*                                                          | CABOMETYX 劑量調整                                                                     |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 出血<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]        | 第3級或第4級                                                       | • 永久停用 CABOMETYX                                                                   |
| 穿孔及瘻管[請參閱警語及注意事項<br>(5.1.3)]     | 任何等級的胃腸道穿孔，或<br>第4級瘻管                                         | • 永久停用 CABOMETYX                                                                   |
| 血栓事件<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.4)]      | 任何等級的急性心肌梗塞，或<br>第2級或以上的腦梗塞，或<br>第3級或第4級動脈血栓事件，或<br>第4級靜脈血栓事件 | • 永久停用 CABOMETYX                                                                   |
| 高血壓及高血壓危象<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.5)] | 第3級                                                           | • 暫時停用 CABOMETYX，直到高血壓適當控制到<br>≤第2級<br>• 以降低的劑量恢復給藥<br>• 對於無法控制的高血壓，永久停用 CABOMETYX |
|                                  | 第4級                                                           | • 永久停用 CABOMETYX                                                                   |
| 腹瀉<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.6)]        | 第2級、第3級或第4級                                                   | • 暫時停用 CABOMETYX，直到≤第1級<br>• 以降低的劑量恢復給藥                                            |
| 肢端紅腫症<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.7)]     | 無法耐受的2級或第3級                                                   | • 暫時停用 CABOMETYX，直到≤第1級<br>• 以降低的劑量恢復給藥                                            |

|                                      |                 |                                                                                                                                   |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 蛋白尿<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.10)]          | 第2級或第3級         | <ul style="list-style-type: none"> <li>暫時停用 CABOMETYX，直到改善至≤第1級蛋白尿</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> <li>對於腎病症候群，永久停用 CABOMETYX</li> </ul> |
| 下顎骨壞死 (ONJ)<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.11)]  | 任何等級            | <ul style="list-style-type: none"> <li>發生下顎骨壞死(ONJ)，應停用 CABOMETYX，直到症狀完全緩解</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> </ul>                         |
| 可逆性後腦白質病變症候群<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.13)] | 任何等級            | <ul style="list-style-type: none"> <li>永久停用 CABOMETYX</li> </ul>                                                                  |
| 其他不良反應<br>[請參閱副作用/不良反應(8.2)]         | 無法耐受第2級、第3級或第4級 | <ul style="list-style-type: none"> <li>暫停使用 CABOMETYX，直到改善至基期或≤第1級</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> </ul>                                 |

\* 係根據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (NCI CTCAE 5.0 版) 分級。

下表提供上述情形外之不良反應，CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法的調整建議：

| 表4. CABOMETYX與nivolumab合併療法出現肝臟不良反應時之使用調整建議 |                                               |                                                                       |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| CABOMETYX與nivolumab合併療法                     | ALT或AST>正常值上限的3倍、但≤正常值上限的10倍，且同時總膽紅素<正常值上限的2倍 | 應暫時停用 <sup>a</sup> CABOMETYX和nivolumab，直到這些不良反應恢復 <sup>b</sup> 至0-1級。 |
|                                             | ALT或AST>正常值上限的10倍、或>正常值上限的3倍且同時總膽紅素≥正常值上限的2倍  | 應永久停用 CABOMETYX 和 nivolumab                                           |

<sup>a</sup> 可考慮使用皮質類固醇治療。

<sup>b</sup> 測量值恢復正常後可考慮重新使用一種藥物或同時使用兩種藥物。若重新使用 nivolumab 是否併用 CABOMETYX，請參閱 nivolumab 仿單。

晚期腎細胞癌病人使用 CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法，請參閱 nivolumab 仿單。

### 3.1.6 併用 CYP3A4 強效抑制劑之劑量調整

CABOMETYX 以 20 mg 為單位降低每日劑量 (例如：從每日 60mg 降至每日 40mg 或從每日 40mg 降至每日 20mg、或在體表面積小於 1.2 m<sup>2</sup> 的孩童病人從每日 20 mg 降至每隔一日 20 mg)。在停用強效抑制劑二至三天後，重新給予 CYP3A4 抑制劑開始使用前的 CABOMETYX 劑量 [請參閱交互作用 (7) 及藥物動力學特性 (11)]。

### 3.1.7 併用 CYP3A4 強效誘導劑之劑量調整

在病人可耐受的前提下，CABOMETYX 以 20 mg 為單位增加每日劑量 (例如：從每日 60mg 增加至每日 80mg 或是從每日 40mg 增加至每日 60mg)。在停用強效誘導劑二至三天後，重新給予 CYP3A4 誘導劑開始使用前的 CABOMETYX 劑量。CABOMETYX 的每日劑量不可超過 80mg [請參閱交互作用 (7) 及藥物動力學特性 (11)]。

### 3.3 特殊族群用法用量

#### 中度及重度肝功能不全病人之劑量調整

中度肝功能不全 (Child-Pugh B) 病人的 CABOMETYX 起始劑量，建議從每日 60 mg 降低至每日 40 mg、或每日 40 mg 降低至每日 20 mg (對於體表面積小於 1.2 m<sup>2</sup> 的孩童病人) [請參閱特殊族群注意事項 (6) 及藥物動力學特性 (11)]。

## 4. 禁忌

無。

## 5. 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

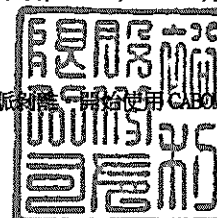
#### 5.1.1 出血

使用 CABOMETYX 曾發生嚴重及致死性的出血 [請參閱副作用/不良反應 (8.2)]。在 RCC、HCC 及 DTC 試驗中接受 CABOMETYX 治療的病人發生 3-5 級出血事件的機率為 5.1 %

依據建議，若發生第3級或第4級出血及手術前應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量 (3.1.5)，警語及注意事項 (5.1.11, 5.1.12)]。最近曾有出血病史 (包括咯血、吐血及黑便) 的病人不可服用 CABOMETYX。

#### 5.1.2 動脈瘤與動脈剝離：

病人使用血管內皮生長因子 (VEGF) 路徑抑制的治療時伴隨/不伴隨高血壓可能促使動脈瘤的形成與/或動脈剝離。開始使用 CABOMETYX 之前，對於病人有危險因子例如高血壓與動脈瘤病史，應被仔細考量其風險。



### 5.1.3 穿孔及瘻管

接受 CABOMETYX 治療的病人有 1.5 %發生瘻管(包括致死性個案) [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。腸胃(GI)穿孔發生於 1% 接受 CABOMETYX 治療的病人。

應監測病人的瘻管及穿孔徵兆及症狀，包括膿瘍及敗血症。當病人出現無法妥善處理的瘻管或腸胃穿孔時，必須停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

### 5.1.4 血栓事件

使用 CABOMETYX 治療會增加血栓事件的風險 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。接受 CABOMETYX 治療的病人有 3.1% 發生靜脈血栓栓塞(包括 2.7%肺栓塞)。0.8%發生動脈血栓栓塞，其中 0.6%為心血管事件，0.2%為急性心肌梗塞。接受 CABOMETYX 治療的病人曾發生致死性栓塞事件。

若病人發生急性心肌梗塞或嚴重動脈或靜脈血栓栓塞事件，應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

### 5.1.5 高血壓及高血壓危象

CABOMETYX 會引發高血壓，包括高血壓危象[請參閱副作用/不良反應(8.2)]。接受 CABOMETYX 治療的病人有 36%出現高血壓 (第 3 級 17%和第 4 級 <1%)。

若病人有無法控制的高血壓，則不應使用 CABOMETYX。CABOMETYX 治療期間應及早及定期監測血壓。若高血壓經醫療處理仍未妥善控制，應暫停使用 CABOMETYX；待高血壓獲得控制後，可重新給予降低劑量之 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。若出現降血壓治療無法控制的嚴重高血壓或高血壓危象應永久停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

### 5.1.6 腹瀉

接受 CABOMETYX 治療的病人有 63%發生腹瀉。接受 CABOMETYX 治療的病人有 10%發生第 3 級之腹瀉[請參閱副作用/不良反應(8.2)]。

監測並依適用情形使用止瀉劑處置病人，暫停使用 CABOMETYX 直到症狀改善至第 1 級以下 後，可重新給予降低劑量之 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

### 5.1.7 肢端紅腫症

接受 CABOMETYX 治療的病人有 46%發生肢端紅腫症 [PPE] ) [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。接受 CABOMETYX 治療的病人有 13% 發生第 3 級之 PPE。

當病人出現無法耐受之第 2 級 PPE 或第 3 級 PPE 時，應暫停使用 CABOMETYX 直到症狀改善至第 1 級 後，可重新給予降低劑量之 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

### 5.1.8 肝毒性

CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法可能導致肝毒性，其第 3 級和第 4 級 ALT 和 AST 增加的發生率高於單獨使用 CABOMETYX 時。

開始治療之前及整個治療期間皆應定期監測肝臟酵素。相對於單獨使用 CABOMETYX，應考慮更頻繁地監測肝臟酵素。對肝臟酵素升高者，應中斷 CABOMETYX 和 nivolumab 治療，並視需要考慮使用皮質類固醇 [請參閱用法用量(3.1.5)]。

使用 CABOMETYX 和 nivolumab 合併療法時，病人有 11%曾出現第 3 級和第 4 級 ALT 或 AST 增加 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。在 83 位曾出現 ALT 或 AST 上升>正常值上限的 3 倍(2 級以上)病人中，有 23 位 (28%) 接受皮質類固醇治療；有 74 位 (89%) 緩解至 0-1 級。在原發生 2 級以上 ALT 或 AST 上升的 44 名病人在重新接受 CABOMETYX (n=9) 或 nivolumab (n=11) 單方療法或同時接受兩種藥物 (n=24) 中，發生 2 級以上 ALT 或 AST 上升的復發分別有 2 位接受 CABOMETYX 單方療法、2 位接受 nivolumab 單方療法與 7 位同時接受兩種藥物，暫停使用並依據嚴重度以降低的劑量恢復給藥 [請參閱用法用量(3.1.5)]。

### 5.1.9 腎上腺機能不全

CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法可能導致原發性或繼發性腎上腺機能不全。對於 2 級以上腎上腺機能不全，初始症狀治療包括依臨床指示之賀爾蒙替代療法。視疾病嚴重度，考慮暫停使用 CABOMETYX 或 nivolumab 任一藥物或兩種藥物，及以降低的劑量恢復 CABOMETYX 給藥 [請參閱用法用量(3.1.5)]。

使用 CABOMETYX 和 nivolumab 合併療法時，有 4.7% (15/320) 晚期腎細胞癌病人曾出現腎上腺機能不全，其中包括第 3 級(2.2%) 與第 2 級(1.9%) 不良反應。晚期腎細胞癌病人因腎上腺機能不全停用 CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法中，有 0.9% 病人永遠停用，2.8%病人暫停使用。

出現腎上腺機能不全病人中，約有 80% (12/15) 接受賀爾蒙替代療法，包括全身性皮質類固醇。此 15 位病人中，有 27% (n=4) 恢復正常。其中 9 位因腎上腺機能不全暫停使用 CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法病人中，有 6 位症狀改善後重新使用合併療法，這些病人 (n=6) 皆有接受賀爾蒙替代療法，重新使用合併療法後，有 2 人發生腎上腺機能不全復發。

### 5.1.10 蛋白尿

接受 CABOMETYX 治療的病人有 9.7%出現蛋白尿 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。

CABOMETYX 治療期間應定期監測蛋白尿。對於第 2 級或第 3 級蛋白尿，暫停使用 CABOMETYX，直到改善至≤第 1 級蛋白尿，以降低的劑量恢復 CABOMETYX 給藥。若病人出現腎病症候群，應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

### 5.1.11 下顎骨壞死

接受 CABOMETYX 治療的病人有<1%出現下顎骨壞死(ONJ) [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。

下顎骨壞死(ONJ)的特徵為下顎疼痛、骨髓炎、骨炎、骨質侵蝕、牙齒或牙周感染、牙痛、牙齦潰瘍或糜爛、下顎持續疼痛，或牙科手術後口腔或下顎癒合減緩。CABOMETYX 開始治療前及治療期間應定期作口腔檢查。應告訴病人養成良好的口腔衛生習慣。如果可以，應於預定進行牙科手術或侵入性牙科處置前至少 28 天暫停使用 CABOMETYX。若出現下顎骨壞死(ONJ)，CABOMETYX 應暫停使用直到狀況完全解除為止，以減少的劑量恢復給藥 [請參閱用法用量(3.1.5)]。

### 5.1.12 傷口併發症

使用 CABOMETYX 曾有引起傷口併發症的報告 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。預定進行手術前至少 28 天應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.1)]。手術後可視傷口適當癒合情況之臨床判斷，重啟 CABOMETYX 治療。若病人傷口裂開或出現傷口癒合併發症而需要醫療介入處理時，應暫停使用 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

#### 5.1.13 可逆性後腦白質病變症候群

使用 CABOMETYX 曾發生可逆性後腦白質病變症候群(RPLS) 此為經核磁共振影像(MRI)診斷之皮質下血管性腦水腫的症候。凡出現癲癇、頭痛、視力障礙、意識混亂或心智功能改變的病人，皆應進行 RPLS 評估。當病人出現 RPLS 時，應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

#### 5.1.14 甲狀腺功能異常

使用 CABOMETYX 已被觀察到有發生甲狀腺功能異常，主要為甲狀腺功能低下。依據安全性族群[請參閱副作用/不良反應(8.2)]，有 18%接受 CABOMETYX 治療的病人發生甲狀腺功能異常，包括 0.4%病人為第 3 級。

開始 CABOMETYX 治療前應先評估病人的甲狀腺功能異常徵象，並在 CABOMETYX 治療期間監測甲狀腺功能異常的徵象和症狀。甲狀腺功能檢測和功能異常的處置應依臨床表徵來進行[請參閱用法用量(3.1.5)]。

#### 5.1.15 低血鈣症

CABOMETYX 可能會造成低血鈣症。依據安全性族群[請參閱副作用/不良反應(8.2)]，有 8.9%接受 CABOMETYX 治療的病人發生低血鈣症，包括 2.5%為第 3-4 級(包含 0.6%為第 4 級)。試驗 CABOSUN 中未收集到實驗室檢測異常資料。

在試驗 COSMIC-311 中[請參閱臨床試驗資料(12.3)]，有 25%接受 CABOMETYX 治療的病人發生低血鈣症，包括 7.6%為第 3-4 級(包含 2.9%為第 4 級)。

治療期間監測血鈣濃度且視需要補充鈣。依據嚴重程度暫停使用及在復原後以減少的劑量恢復給藥或永久停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。

#### 5.1.16 胚胎—胎兒毒性

根據動物試驗數據及 CABOMETYX 藥物本身的作用機轉，孕婦服用 CABOMETYX 會對胎兒產生傷害。在器官形成期間對懷孕動物投與低於臨床治療建議劑量之 cabozantinib 時，會導致胚胎死亡並增加大鼠骨骼變異與兔子內臟變異及畸形的發生率。

應告知孕婦本品對胎兒的潛在風險。應告知有生育能力的女性於接受 CABOMETYX 治療期間及最後一次服藥後四個月內，應採取有效的避孕措施[請參閱特殊族群注意事項之(6.1, 6.3)、藥理特性之(10.1)]。

### 6. 特殊族群注意事項

#### 6.1 懷孕

##### 風險概述

根據動物試驗結果及 CABOMETYX 的作用機轉[請參閱藥理特性(10.1)]，投與孕婦 CABOMETYX 會對胎兒產生傷害。目前沒有針對懷孕婦女的研究數據可以提供藥物相關風險的資訊。在動物的發育及生殖毒性試驗中發現，於器官形成期間投與懷孕大鼠及兔子的曝藥量低於臨床治療建議劑量之 cabozantinib 時，會導致胚胎-胎兒死亡及構造異常[請參閱數據資料]。應告知孕婦關於 CABOMETYX 對胎兒之潛在風險。

在美國一般族群人口中，針對臨床上認定之懷孕，其重大先天缺陷和流產的背景風險估計值分別為 2-4%和 15-20%。

##### 數據資料

##### 動物數據

在一項對懷孕大鼠進行的胚胎-胎兒發育試驗中發現，在整個器官發育期間，每日口服投與 0.03 mg/kg cabozantinib (約為人類使用建議劑量之濃度曲線下面積[AUC] 的 0.12 倍)，與對照組相較之下，造成較多的胚胎-胎兒死亡。在每日投與 0.01 mg/kg cabozantinib 的情況下(約為人類使用建議劑量之 AUC 的 0.04 倍)，則造成鈣化延遲及骨骼變異。

在懷孕兔子進行的試驗中發現，在整個器官發育期間，每日口服投與 3 mg/kg cabozantinib (約為人類使用建議劑量之 AUC 的 1.1 倍)，胎兒出現內臟畸形與變異，其中包括脾臟縮小及肺葉缺失。

在一項對產前及產後大鼠進行的試驗中，從懷孕期第 10 天開始至產後第 20 天，每日口服投與最高達 0.3 mg/kg cabozantinib (約為最高臨床建議劑量的 0.05 倍)，結果顯示 cabozantinib 沒有產生不良的母體毒性，或對雌鼠的懷孕、分娩或泌乳造成影響，對其下一代之存活、生長或產後發育亦無造成影響。

#### 6.2 哺乳

##### 風險概述

目前沒有關於 cabozantinib 及其代謝產物存在於人類母乳，或影響吸吮母乳之嬰兒或母乳產出的相關資訊。由於 CABOMETYX 有可能使吸吮母乳之嬰兒產生嚴重不良反應，應告知婦女於接受 CABOMETYX 治療期間及最後一劑給藥後 4 個月內，不要哺餵母乳。

#### 6.3 有生育能力的女性與男性

##### 懷孕檢測

CABOMETYX 開始給藥前，應先確認具生育能力的婦女之懷孕狀態[請參閱特殊族群注意事項(6.1)]。

##### 避孕

孕婦服用 CABOMETYX 會對胎兒造成傷害[請參閱特殊族群注意事項(6.1)]。

##### 女性

應告知具生育能力的婦女在 CABOMETYX 治療期間及最後一劑給藥後 4 個月內採取有效避孕方式。

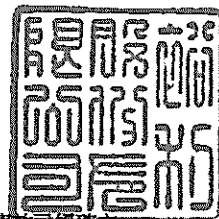
##### 不孕

##### 女性及男性

根據動物試驗結果發現，CABOMETYX 會損害女性及男性的生育能力[請參閱臨床前安全性資料(10.3)]。

#### 6.4 小兒

CABOMETYX 用於治療分化型甲狀腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC) 12 歲以上孩童病人的安全性及療效已經確立。



由充分且有良好對照的 CABOMETYX 使用於成人的臨床試驗，額外進行群體藥物動力學分析，顯示在建議劑量下成人和 12 歲以上孩童病人的 cabozantinib 暴露量在相同範圍內，以支持罹患 DTC 的 12 歲以上孩童病人使用 CABOMETYX。[請參閱用法用量(3.1.5)、副作用/不良反應(8.2)、藥物動力學特性(11)及臨床試驗資料(12.3)]。

CABOMETYX 使用於未滿 12 歲孩童病人的安全性及有效性尚未被建立。

#### 幼齡動物毒性資料

從出生後第 12 天（相當於人類小於 2 歲）開始至出生後第 35 天或第 70 天，投與幼齡大鼠每日 1 或 2 mg/kg cabozantinib。當劑量 $\geq$ 1 mg/kg/day(依據體表面積換算，約為臨床使用劑量 60mg/day 的 0.16 倍)，受試動物出現死亡。在出生後第 22 天進行檢測時，兩組劑量的受試動物皆出現活動減退的情形。兩組劑量受試動物受影響的部位與對成年動物進行試驗時大致相似，包括腎臟（腎病變及腎絲球腎炎）、生殖器官、胃腸道（十二指腸 Brunner 腺體囊狀擴張及增生、十二指腸發炎、結腸及盲腸上皮增生）、骨髓（低細胞性及淋巴流失）及肝臟。所有劑量試驗組別皆出現牙齒發育異常與牙齒白化及對骨骼造成影響，包括骨礦物質含量及密度減少、骨質肥大及皮質骨減少。由於每日 2 mg/kg cabozantinib(依據體表面積換算，約為臨床使用劑量 60mg 的 0.32 倍)的劑量造成高死亡率，因此沒有對該組受試動物的恢復進行評估。在較低劑量的試驗組別，當停止投與 cabozantinib 後，其對骨骼參數的影響有部分解除，但對腎臟及睪丸/卵巢的影響仍持續。

#### 6.5 老年人

在試驗 CABOSUN 和試驗 METEOR 中，409 名接受 CABOMETYX 治療的病人有 41%為 65 歲(含)以上，8%為 75 歲(含)以上。在試驗 CELESTIAL 中，467 名接受 CABOMETYX 治療的病人有 49%為 65 歲(含)以上，15%為 75 歲(含)以上，在試驗 COSMIC-311 中，125 名接受 CABOMETYX 治療的病人中有 50%為 65 歲以上，12%為 75 歲以上[請參閱臨床試驗資料(12)]。

這些病人及較年輕病人在使用 CABOMETYX 的安全性及療效上，整體而言並無差異。

在試驗 CHECKMATE-9ER 中隨機分配至 CABOMETYX 和 nivolumab 組的 320 名病人中，41%為 65 歲以上、9%為 75 歲以上。整體而言，老年病人和年輕病人的安全性狀況並無差異。

#### 6.6 肝功能不全

中度肝功能不全(Child-Pugh B)病人的 cabozantinib 曝藥量會增加。中度肝功能不全病人應降低 CABOMETYX 的劑量。因為不曾針對重度肝功能不全(Child-Pugh C)病人做過研究，因此這類病人應避免使用 CABOMETYX [請參閱特殊族群用法用量(3.3)及藥物動力學特性(11)]。

#### 6.7 腎功能不全

輕度或中度腎功能不全病人無需調整 CABOMETYX 劑量。目前沒有重度腎功能不全病人使用 CABOMETYX 的相關經驗[請參閱藥物動力學特性(11)]。

### 7. 交互作用

#### 7.1 其他藥物對 CABOMETYX 的影響

##### 強效 CYP3A4 抑制劑

Cabozantinib 膠囊配方與強效 CYP3A4 抑制劑併用會增加 cabozantinib 的曝藥量，因此會增加曝藥相關的不良反應風險[請參閱藥物動力學特性(11)]。CABOMETYX 應避免與強效 CYP3A4 抑制劑併用。當無法避免併用強效 CYP3A4 抑制劑時，CABOMETYX 應降低劑量[請參閱用法用量(3.1.6)]。應避免食用葡萄柚或飲用葡萄柚汁，因為可能會增加 cabozantinib 的曝藥量。

##### 強效 CYP3A4 誘導劑

Cabozantinib 膠囊配方與強效 CYP3A4 誘導劑併用會減少 cabozantinib 的曝藥量，因此會降低療效[請參閱藥物動力學特性(11)]。CABOMETYX 應避免與強效 CYP3A4 誘導劑併用。當無法避免併用強效 CYP3A4 誘導劑時，CABOMETYX 應調高劑量[請參閱用法用量(3.1.7)]。應避免使用聖約翰草(St. John's Wort)，因為可能會減少 cabozantinib 的曝藥量。

### 8. 副作用/不良反應

#### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床重大不良反應請參閱所標示之章節：

- 出血[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]
- 動脈瘤與動脈剝離[請參閱警語及注意事項(5.1.2)]
- 穿孔及瘻管[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]
- 血栓事件[請參閱警語及注意事項(5.1.4)]
- 高血壓及高血壓危象[請參閱警語及注意事項(5.1.5)]
- 腹瀉[請參閱警語及注意事項(5.1.6)]
- 肢端紅腫症[請參閱警語及注意事項(5.1.7)]
- 肝毒性[請參閱警語及注意事項(5.1.8)]
- 腎上腺機能不全[請參閱警語及注意事項(5.1.9)]
- 蛋白尿[請參閱警語及注意事項(5.1.10)]
- 下顎骨壞死[請參閱警語及注意事項(5.1.11)]
- 傷口併發症[請參閱警語及注意事項(5.1.12)]
- 可逆性後腦白質病變症候群[請參閱警語及注意事項(5.1.13)]
- 甲狀腺功能異常[請參閱警語及注意事項(5.1.14)]
- 低血鈣症[請參閱警語及注意事項(5.1.15)]

#### 8.2 臨床試驗經驗

“警語及注意事項”章節中所述資料來自於以下 CABOMETYX 以單方治療使用於 409 名 RCC 病人的隨機分配、活性藥物對照試驗（試驗 CABOSUN、試驗 METEOR）、使用於 467 名 HCC 病人的隨機分配、安慰劑對照試驗（試驗 CELESTIAL），使用於 125 名 DTC 病人的隨機分配、安慰劑對照試驗（試驗 COSMIC-311），以及與 nivolumab 240 mg（每 2 週一次）合併使用於 320 名 RCC 病人的隨機分配、活性藥物對照試驗（試驗 CHECKMATE-9ER）。

由於臨床試驗是在各種不同的條件下進行，因此一種藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法直接與另一種藥物在其他臨床試驗中的不良反應發生率作比較，並且可能無法反映現實中觀察到的發生率。

## 腎細胞癌

### 試驗 METEOR

試驗 METEOR 評估了 CABOMETYX 的安全性，這是一項隨機分配、開放性試驗，其中 331 名晚期腎細胞癌病人接受每日一次 CABOMETYX 60mg 治療，而另外 322 名病人接受 everolimus 10 mg 每日一次，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。兩組病人若出現疾病惡化情形，仍可由研究人員決定是否繼續治療[請參閱臨床試驗資料(12.1)]。接受 CABOMETYX 治療的病人，其中位治療時間為 7.6 個月（範圍 0.3-20.5），接受 everolimus 治療的病人，其中位治療時間為 4.4 個月（範圍 0.21-18.9）。

發生在≥25%接受 CABOMETYX 治療之病人的不良反應包括（依頻率遞減）：腹瀉、疲倦、噁心、食慾下降、肢端紅腫症(PPE)、高血壓、嘔吐、體重減輕和便秘。發生於≥5%病人的第 3 至 4 級不良反應與實驗室檢查異常，則有高血壓、腹瀉、疲倦、肢端紅腫症(PPE)、低血鈉症、低血磷症、低血鎂症、淋巴球減少、貧血、低血鉀症和 GGT 增加。

試驗中，60%接受 CABOMETYX 治療的病人和 24%接受 everolimus 治療的病人被調降劑量。20%接受 CABOMETYX 治療的病人接受每日一次 20 mg CABOMETYX 作為其最低劑量。接受 CABOMETYX 治療的病人中，導致劑量被調降的最常見不良反應為：腹瀉、肢端紅腫症(PPE)、疲倦和高血壓。70%接受 CABOMETYX 治療的病人和 59%接受 everolimus 治療的病人，因不良反應而導致試驗療程必須暫停；10%接受 CABOMETYX 的病人和 10%接受 everolimus 的病人，因不良反應而導致試驗療程必須中止。在接受 CABOMETYX 治療的病人中，最常見導致永久性停藥的不良反應為：食慾下降 (2%) 及疲倦 (1%)。

表 5：試驗 METEOR 中≥10%接受 CABOMETYX 治療的病人出現的不良反應

| 不良反應             | CABOMETYX<br>(n=331) <sup>1</sup> |             | Everolimus<br>(n=322) |             |
|------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------|-------------|
|                  | 所有等級 <sup>2</sup>                 | 第 3 級至第 4 級 | 所有等級 <sup>2</sup>     | 第 3 級至第 4 級 |
| 病人百分比 (%)        |                                   |             |                       |             |
| 胃腸方面             |                                   |             |                       |             |
| 腹瀉               | 74                                | 11          | 28                    | 2           |
| 噁心               | 50                                | 4           | 28                    | <1          |
| 嘔吐               | 32                                | 2           | 14                    | <1          |
| 口腔炎              | 22                                | 2           | 24                    | 2           |
| 便秘               | 25                                | <1          | 19                    | <1          |
| 腹痛 <sup>3</sup>  | 23                                | 4           | 13                    | 2           |
| 消化不良             | 12                                | <1          | 5                     | 0           |
| 全身性              |                                   |             |                       |             |
| 疲倦               | 56                                | 9           | 47                    | 7           |
| 黏膜發炎             | 19                                | <1          | 23                    | 3           |
| 虛弱               | 19                                | 4           | 16                    | 2           |
| 代謝與營養            |                                   |             |                       |             |
| 食慾下降             | 46                                | 3           | 34                    | <1          |
| 皮膚及皮下組織          |                                   |             |                       |             |
| 肢端紅腫症            | 42                                | 8           | 6                     | <1          |
| 皮疹 <sup>4</sup>  | 23                                | <1          | 43                    | <1          |
| 皮膚乾燥             | 11                                | 0           | 10                    | 0           |
| 血管方面             |                                   |             |                       |             |
| 高血壓 <sup>5</sup> | 39                                | 16          | 8                     | 3           |
| 檢查               |                                   |             |                       |             |
| 體重減輕             | 31                                | 2           | 12                    | 0           |
| 神經系統             |                                   |             |                       |             |
| 味覺障礙             | 24                                | 0           | 9                     | 0           |
| 頭痛               | 11                                | <1          | 12                    | <1          |
| 暈眩               | 11                                | 0           | 7                     | 0           |
| 內分泌              |                                   |             |                       |             |
| 甲狀腺功能低下          | 21                                | 0           | <1                    | <1          |
| 呼吸、胸部及縱膈腔        |                                   |             |                       |             |
| 發聲困難             | 20                                | <1          | 4                     | 0           |
| 呼吸困難             | 19                                | 3           | 29                    | 4           |
| 咳嗽               | 18                                | <1          | 33                    | <1          |
| 血液及淋巴            |                                   |             |                       |             |
| 貧血               | 17                                | 5           | 38                    | 16          |
| 肌肉骨骼及結締組織        |                                   |             |                       |             |
| 肢體疼痛             | 14                                | 1           | 8                     | <1          |
| 肌肉痙攣             | 13                                | 0           | 5                     | 0           |
| 關節痛              | 11                                | <1          | 14                    | 1           |
| 腎臟及泌尿系統          |                                   |             |                       |             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |   |   |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---|---|----|
| 蛋白尿                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12 | 2 | 9 | <1 |
| <sup>1</sup> 一位隨機分配到 everolimus 組的受試者接受了 cabozantinib 治療<br><sup>2</sup> 國家癌症研究院常見不良事件評價標準 4.0 版 (NCI-CTCAE v4)<br><sup>3</sup> 包括以下項目：腹痛、上腹痛和下腹痛<br><sup>4</sup> 包括以下項目：皮疹、紅斑皮疹、毛囊性皮膚炎、斑疹、丘疹、膿疱疹、水泡疹、生殖器皰疹、間歇性腿部皮疹、陰囊及陰莖<br><sup>5</sup> 包括以下項目：高血壓、血壓升高、高血壓危象、血壓波動 |    |   |   |    |

在< 10%接受 CABOMETYX 治療的病人中出現的其他臨床重要不良反應 (所有等級)包括：  
傷口併發症 (2%)、抽搐 (<1%)、胰臟炎 (<1%)、下顎骨壞死 (<1%) 和膽汁鬱積性肝炎 (<1%)。

表 6：試驗 METEOR 中 ≥25% 接受 CABOMETYX 治療的病人出現的實驗室檢測異常

| 實驗室檢測異常                                                                                                             | CABOMETYX<br>(n=331) |             | Everolimus<br>(n=322) |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|-----------------------|-------------|
|                                                                                                                     | 所有等級                 | 第 3 級至第 4 級 | 所有等級                  | 第 3 級至第 4 級 |
| 病人百分比 (%)                                                                                                           |                      |             |                       |             |
| 化學檢測                                                                                                                |                      |             |                       |             |
| AST 增加                                                                                                              | 74                   | 3           | 40                    | <1          |
| ALT 增加                                                                                                              | 68                   | 3           | 32                    | <1          |
| 肌酸酐增加                                                                                                               | 58                   | <1          | 71                    | 0           |
| 三酸甘油酯增加                                                                                                             | 53                   | 4           | 73                    | 13          |
| 低血磷症                                                                                                                | 48                   | 8           | 36                    | 5           |
| 高血糖症                                                                                                                | 37                   | 2           | 59                    | 8           |
| 低白蛋白血症                                                                                                              | 36                   | 2           | 28                    | <1          |
| ALP 增加                                                                                                              | 35                   | 2           | 29                    | 1           |
| 低血鎂症                                                                                                                | 31                   | 7           | 4                     | <1          |
| 低血鈉症                                                                                                                | 30                   | 8           | 26                    | 6           |
| GGT 增加                                                                                                              | 27                   | 5           | 43                    | 9           |
| 血液學檢測                                                                                                               |                      |             |                       |             |
| 白血球減少                                                                                                               | 35                   | <1          | 31                    | <1          |
| 絕對嗜中性白血球數減少                                                                                                         | 31                   | 2           | 17                    | <1          |
| 貧血 <sup>1</sup>                                                                                                     | 31                   | 4           | 71                    | 17          |
| 淋巴球減少                                                                                                               | 25                   | 7           | 39                    | 12          |
| 血小板減少                                                                                                               | 25                   | <1          | 27                    | <1          |
| ALP：鹼性磷酸酶；ALT：丙氨酸轉氨酶；AST：天門冬氨酸轉氨酶；GGT：丙酮酸轉氨酶。<br>國家癌症研究院常見不良事件評價標準 4.0 版 (NCI-CTCAE v4)<br><sup>1</sup> 依據實驗室檢測異常而得 |                      |             |                       |             |

## 試驗 CABOSUN

試驗 CABOSUN 評估了 CABOMETYX 的安全性，這是一項以晚期腎細胞癌病人為對象所進行的隨機分配、開放性試驗，其中 78 名病人接受每日一次 CABOMETYX 60 mg 治療，而另外 72 名病人接受每日一次 sunitinib 50 mg (連續治療 4 週後，接著停藥 2 週)，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性 [請參閱臨床試驗資料 (12.1)]。病人接受 CABOMETYX 治療之中位治療時間為 6.5 個月 (範圍 0.2 - 28.7)，接受 sunitinib 治療之中位治療時間為 3.1 個月 (範圍 0.2 - 25.5)。

在 30 天治療期間，接受 CABOMETYX 治療的病人有 4 名死亡，接受 sunitinib 治療的病人有 6 名死亡。這 4 名接受 CABOMETYX 治療死亡的病人有 2 名死於腸胃穿孔、1 名死於急性腎衰竭，以及 1 名死於臨床狀況惡化。整個安全性族群都會收集所有第 3-4 級不良反應。接受 CABOMETYX 治療的病人最常發生的第 3-4 級不良反應 (≥5%) 為高血壓、腹瀉、低血鈉症、低血磷症、PPE、疲倦、ALT 增加、食慾下降、口腔炎、疼痛、低血壓及昏厥。CABOMETYX 的每日平均劑量中位數為 50.3 mg，sunitinib 為 44.7 mg (排除 sunitinib 按照時程的不給藥天數)。46% 接受 CABOMETYX 治療的病人和 35% 接受 sunitinib 治療的病人被調降低劑量。73% 接受 CABOMETYX 治療的病人和 71% 接受 sunitinib 治療的病人被暫停給藥。根據對病人所作的處置，21% 接受 CABOMETYX 治療的病人和 22% 接受 sunitinib 治療的病人因不良反應而停藥。

表 7：試驗 CABOSUN 中 ≥1% 接受 CABOMETYX 治療的病人出現的第 3-4 級不良反應

| 不良反應               | CABOMETYX<br>(n=78)      | Sunitinib<br>(n=72)      |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|
|                    | 第 3 級至第 4 級 <sup>1</sup> | 第 3 級至第 4 級 <sup>1</sup> |
| 病人百分比 (%)          |                          |                          |
| 出現任何第 3-4 級不良反應的病人 | 68                       | 65                       |
| 胃腸方面               |                          |                          |
| 腹瀉                 | 10                       | 11                       |
| 口腔炎                | 5                        | 6                        |
| 噁心                 | 3                        | 4                        |
| 嘔吐                 | 1                        | 3                        |
| 便秘                 | 1                        | 0                        |
| 全身性                |                          |                          |
| 疲倦                 | 6                        | 17                       |
| 疼痛                 | 5                        | 0                        |
| 代謝與營養              |                          |                          |

|                        |    |    |
|------------------------|----|----|
| 低血鈉症 <sup>2</sup>      | 9  | 8  |
| 低血磷症 <sup>2</sup>      | 9  | 7  |
| 食慾下降                   | 5  | 1  |
| 脫水                     | 4  | 1  |
| 低血鈣症 <sup>2</sup>      | 3  | 0  |
| 低血鎂症 <sup>2</sup>      | 3  | 0  |
| 高血鉀症 <sup>2</sup>      | 1  | 3  |
| 皮膚及皮下組織                |    |    |
| 肢端紅腫症                  | 8  | 4  |
| 皮膚潰瘍                   | 3  | 0  |
| 血管方面                   |    |    |
| 高血壓 <sup>3</sup>       | 28 | 21 |
| 低血壓                    | 5  | 1  |
| 血管病變                   | 1  | 1  |
| 檢查                     |    |    |
| ALT 增加 <sup>2</sup>    | 5  | 0  |
| 體重減輕                   | 4  | 0  |
| AST 增加 <sup>2</sup>    | 3  | 3  |
| 肌酸酐血中濃度增加 <sup>2</sup> | 3  | 3  |
| 淋巴球減少症 <sup>2</sup>    | 1  | 6  |
| 血小板減少症 <sup>2</sup>    | 1  | 11 |
| 神經系統                   |    |    |
| 昏厥                     | 5  | 0  |
| 呼吸、胸部及縱膈腔              |    |    |
| 呼吸困難                   | 1  | 6  |
| 發聲困難                   | 1  | 0  |
| 血液及淋巴                  |    |    |
| 貧血                     | 1  | 3  |
| 精神方面                   |    |    |
| 憂鬱                     | 4  | 0  |
| 意識混亂                   | 1  | 1  |
| 感染                     |    |    |
| 肺部感染                   | 4  | 0  |
| 肌肉骨骼及結締組織              |    |    |
| 背痛                     | 4  | 0  |
| 骨骼痛                    | 3  | 1  |
| 肢體疼痛                   | 3  | 0  |
| 關節痛                    | 1  | 0  |
| 腎臟及泌尿系統                |    |    |
| 急性腎衰竭                  | 4  | 1  |
| 蛋白尿                    | 3  | 1  |

ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬胺酸轉胺酶

<sup>1</sup>美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準第 4.0 版

<sup>2</sup>被通報為不良反應之實驗室檢測異常且非依據實驗檢測值之變化

<sup>3</sup>包括以下項目：高血壓

#### 試驗 CHECKMATE-9ER

在針對先前未曾接受治療之晚期 RCC 病人進行的隨機分配、開放標示試驗 CHECKMATE-9ER 中，進行 CABOMETYX 與 nivolumab 的安全性評估（請參閱臨床試驗資料（12.1））。病人每日口服一次 CABOMETYX 40 mg 並且每 2 週輸注一次 nivolumab 240 mg（n=320）30 分鐘或每日口服一次 sunitinib 50 mg 治療 4 週，接著停藥 2 週（n=320）（請參閱臨床試驗資料（12.1））。

CABOMETYX 可中斷使用或將劑量降至每日 20 mg 或每隔一日 20 mg。接受 CABOMETYX 和 nivolumab 治療之病人的治療持續時間中位數為 14 個月（範圍：0.2 至 27 個月）。在此項試驗中，CABOMETYX 和 nivolumab 組有 82% 的病人接受超過 6 個月的治療，有 60% 的病人接受超過 1 年的治療。

在接受 CABOMETYX 和 nivolumab 的病人中有 48% 發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應（≥2%）為腹瀉、肺炎、肺發炎、肺栓塞、尿道感染和低鈉血症。有 3 名（0.9%）病人發生致命小腸穿孔。

有 20% 的病人發生導致停用 CABOMETYX 或 nivolumab 的不良反應：因同時發生相同不良反應而停用 CABOMETYX 者有 8%、停用 nivolumab 者有 7%、停用兩種藥物者有 6%。有 83% 的病人發生導致治療中斷或降低 CABOMETYX 或 nivolumab 劑量的不良反應：因同時發生相同不良反應而中斷或降低 CABOMETYX 劑量者有 46%、中斷或降低 nivolumab 劑量者有 3%、同時中斷或降低這兩種藥物劑量者有 21%、接續中斷或降低這兩種藥物劑量者有 6%。接受 CABOMETYX 和 Nivolumab 治療之病人最常見（發生率≥20%）的不良反應為腹瀉、疲勞、肝毒性、肢端紅腫症、口腔炎、皮疹、高血壓、甲狀腺功能低下、肌肉骨骼疼痛、食慾下降、噁心、消化不良、腹痛、咳嗽和上呼吸道感染。

表 8. 試驗 CHECKMATE-9ER 中>15% CABOMETYX 和 Nivolumab 治療組病人發生的不良反應

| 不良反應            | CABOMETYX 與 Nivolumab<br>(n=320) |         | Sunitinib<br>(n=320) |         |
|-----------------|----------------------------------|---------|----------------------|---------|
|                 | 第 1-4 級                          | 第 3-4 級 | 第 1-4 級              | 第 3-4 級 |
| 病人百分比(%)        |                                  |         |                      |         |
| 腸胃道             |                                  |         |                      |         |
| 腹瀉              | 64                               | 7       | 47                   | 4.4     |
| 噁心              | 27                               | 0.6     | 31                   | 0.3     |
| 腹痛 <sup>1</sup> | 22                               | 1.9     | 15                   | 0.3     |
| 嘔吐              | 17                               | 1.9     | 21                   | 0.3     |

|                      |    |     |     |     |
|----------------------|----|-----|-----|-----|
| 消化不良 <sup>b</sup>    | 15 | 0   | 22  | 0.3 |
| 全身性                  |    |     |     |     |
| 疲勞 <sup>c</sup>      | 51 | 8   | 50  | 8   |
| 肝膽                   |    |     |     |     |
| 肝毒性 <sup>d</sup>     | 44 | 11  | 26  | 5   |
| 皮膚與皮下組織              |    |     |     |     |
| 肢端紅腫症                | 40 | 8   | 41  | 8   |
| 口腔炎 <sup>e</sup>     | 37 | 3.4 | 46  | 4.4 |
| 皮疹 <sup>f</sup>      | 36 | 3.1 | 14  | 0   |
| 搔癢                   | 19 | 0.3 | 4.4 | 0   |
| 血管                   |    |     |     |     |
| 高血壓 <sup>g</sup>     | 36 | 13  | 39  | 14  |
| 內分泌                  |    |     |     |     |
| 甲狀腺功能低下 <sup>h</sup> | 34 | 0.3 | 30  | 0.3 |
| 肌肉骨骼及結締組織            |    |     |     |     |
| 肌肉骨骼疼痛 <sup>i</sup>  | 33 | 3.8 | 29  | 3.1 |
| 關節痛                  | 18 | 0.3 | 9   | 0.3 |
| 代謝與營養                |    |     |     |     |
| 食慾下降                 | 28 | 1.9 | 20  | 1.3 |
| 神經系統疾患               |    |     |     |     |
| 味覺障礙                 | 24 | 0   | 22  | 0   |
| 頭痛                   | 16 | 0   | 12  | 0.6 |
| 呼吸、胸部及縱膈腔            |    |     |     |     |
| 咳嗽 <sup>j</sup>      | 20 | 0.3 | 17  | 0   |
| 發聲困難                 | 17 | 0.3 | 3.4 | 0   |
| 細菌感染及寄生蟲感染           |    |     |     |     |
| 上呼吸道感染 <sup>k</sup>  | 20 | 0.3 | 8   | 0.3 |

毒性係根據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (NCI CTCAE) 4.0 版分級。

<sup>a</sup>包括腹部不適、下腹痛、上腹痛。

<sup>b</sup>包括胃食道逆流疾病。

<sup>c</sup>包括虛弱。

<sup>d</sup>包括肝毒性、ALT 增加、AST 增加、血中鹼性磷酸酶增加、 $\gamma$ -羧胺醯轉移酶增加、自體免疫性肝炎、血中膽紅素增加、藥物性肝損傷、肝臟酵素增加、肝炎、高膽紅素血症、肝功能指數升高、肝功能檢測結果異常、轉胺酶增加、肝衰竭。

<sup>e</sup>包括黏膜發炎、口瘡、口腔潰瘍。

<sup>f</sup>包括皮膚炎、皮炎座瘡、大皰性皮膚炎、剝脫性皮疹、紅斑皮疹、毛囊皮疹、斑疹、斑性丘狀發疹、丘疹、瘙癢性皮疹。

<sup>g</sup>包括血壓升高、收縮壓升高。

<sup>h</sup>包括原發性甲狀腺功能低下。

<sup>i</sup>包括背痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸部疼痛、四肢疼痛、脊椎痛。

<sup>j</sup>包括痰性咳嗽。

<sup>k</sup>包括鼻咽炎、咽炎、鼻炎。

表 9. 在試驗 CHECKMATE-9ER 中 >20% CABOMETYX 和 Nivolumab 治療組病人發生的較基期<sup>a</sup>惡化之實驗室檢測值

| 實驗室檢測值異常  | CABOMETYX 與<br>Nivolumab |         | Sunitinib |         |
|-----------|--------------------------|---------|-----------|---------|
|           | 第 1-4 級                  | 第 3-4 級 | 第 1-4 級   | 第 3-4 級 |
|           | 病人百分比(%)                 |         |           |         |
| 化學        |                          |         |           |         |
| ALT 增加    | 79                       | 9.8     | 39        | 3.5     |
| AST 增加    | 77                       | 7.9     | 57        | 2.6     |
| 低磷血症      | 69                       | 28      | 48        | 10      |
| 低鈣血症      | 54                       | 1.9     | 24        | 0.6     |
| 低鎂血症      | 47                       | 1.3     | 25        | 0.3     |
| 高血糖症      | 44                       | 3.5     | 44        | 1.7     |
| 低鈉血症      | 43                       | 11      | 36        | 12      |
| 脂肪酶增加     | 41                       | 14      | 38        | 13      |
| 澱粉酶增加     | 41                       | 10      | 28        | 6       |
| 鹼性磷酸酶增加   | 41                       | 2.8     | 37        | 1.6     |
| 肌酸酐增加     | 39                       | 1.3     | 42        | 0.6     |
| 高鉀血症      | 35                       | 4.7     | 27        | 1       |
| 低血糖症      | 26                       | 0.8     | 14        | 0.4     |
| 血液學       |                          |         |           |         |
| 淋巴球減少     | 42                       | 6.6     | 45        | 10      |
| 血小板減少     | 41                       | 0.3     | 70        | 9.7     |
| 貧血        | 37                       | 2.5     | 61        | 4.8     |
| 白血球減少     | 37                       | 0.3     | 66        | 5.1     |
| 嗜中性白血球數減少 | 35                       | 3.2     | 67        | 12      |

\*每種檢測值異常的發生率係根據同時擁有基期測量值和至少一個試驗期間實驗室測量值之病人的人數計算：CABOMETYX 和 nivolumab 組（範圍：170 至 317 名病人）和 sunitinib 組（範圍：173 至 311 名病人）。

#### 肝細胞癌

CABOMETYX 的安全性已在一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗（試驗 CELESTIAL）中進行評估，該試驗中 704 名晚期肝細胞癌病人被隨機分配給予 CABOMETYX 60 mg 每日一次（467 名）或安慰劑（237 名），直至疾病惡化或出現無法接受的毒性[請參閱臨床試驗資料(12.2)]。病人接受 CABOMETYX 治療之中位治療時間為 3.8 個月（範圍 0.1-37.3），接受安慰劑治療之中位治療時間為 2.0 個月（範圍 0.0-27.2）。CABOMETYX 治療組病人中 81% 為男性、56% 為白種人，年齡中位數為 64 歲。本試驗納入的族群主要為 Child-Pugh A 病人。

在 CABOMETYX 治療組不良反應發生率超過 25% 包括（依頻率遞減）：腹瀉、食慾下降、肢端紅腫症(PPE)、疲倦、噁心、高血壓及嘔吐。發生 ≥5% 的第 3-4 級不良反應有肢端紅腫症(PPE)、高血壓、疲倦、腹瀉、虛弱及食慾下降。有 6 次不良反應導致 CABOMETYX 治療組病人死亡（肝衰竭、肝腎症候群、食道支氣管瘻管、肝門靜脈栓塞、肺栓塞、上胃腸道出血）。

CABOMETYX 的每日平均劑量中位數為 35.8 mg。接受 CABOMETYX 治療的病人 62% 被調降劑量；33% 病人的劑量被調降至每日 20 mg。導致 CABOMETYX 劑量調降的最常見不良反應或實驗室檢測異常為：肢端紅腫症(PPE)、腹瀉、疲倦、高血壓及 AST 上升。CABOMETYX 治療組有 84% 病人因不良反應暫停給藥，16% 病人因不良反應永久停藥。導致 CABOMETYX 永久停藥之最常見不良反應為 PPE(2%)、疲倦(2%)、食慾下降(1%)、腹瀉(1%) 及噁心(1%)。

表10：試驗CELESTIAL中≥5% CABOMETYX 治療組病人出現的不良反應<sup>1</sup>

| 不良反應             | CABOMETYX<br>(n=467) |             | 安慰劑<br>(n=237)    |             |
|------------------|----------------------|-------------|-------------------|-------------|
|                  | 所有等級 <sup>2</sup>    | 第 3 級至第 4 級 | 所有等級 <sup>2</sup> | 第 3 級至第 4 級 |
| 病人百分比 (%)        |                      |             |                   |             |
| 胃腸方面             |                      |             |                   |             |
| 腹瀉               | 54                   | 10          | 19                | 2           |
| 噁心               | 31                   | 2           | 18                | 2           |
| 嘔吐               | 26                   | <1          | 12                | 3           |
| 口腔炎              | 13                   | 2           | 2                 | 0           |
| 消化不良             | 10                   | 0           | 3                 | 0           |
| 全身性              |                      |             |                   |             |
| 疲倦               | 45                   | 10          | 30                | 4           |
| 虛弱               | 22                   | 7           | 8                 | 2           |
| 黏膜發炎             | 14                   | 2           | 2                 | <1          |
| 代謝與營養            |                      |             |                   |             |
| 食慾下降             | 48                   | 6           | 18                | <1          |
| 皮膚及皮下組織          |                      |             |                   |             |
| 肢端紅腫症            | 46                   | 17          | 5                 | 0           |
| 皮疹 <sup>3</sup>  | 21                   | 2           | 9                 | <1          |
| 血管方面             |                      |             |                   |             |
| 高血壓 <sup>4</sup> | 30                   | 16          | 6                 | 2           |
| 檢查相關             |                      |             |                   |             |
| 體重減輕             | 17                   | 1           | 6                 | 0           |
| 神經系統             |                      |             |                   |             |
| 味覺障礙             | 12                   | 0           | 2                 | 0           |
| 內分泌              |                      |             |                   |             |
| 甲狀腺功能低下          | 8                    | <1          | <1                | 0           |
| 呼吸、胸部及縱膈腔        |                      |             |                   |             |
| 發聲困難             | 19                   | 1           | 2                 | 0           |
| 呼吸困難             | 12                   | 3           | 10                | <1          |
| 肌肉骨骼及結締組織        |                      |             |                   |             |
| 肢體疼痛             | 9                    | <1          | 4                 | 1           |
| 肌肉痙攣             | 8                    | <1          | 2                 | 0           |

<sup>1</sup>包括兩組間差異 ≥5% (所有等級) 或 ≥2% (第 3-4 級) 的不良反應  
<sup>2</sup>國家癌症研究院常見不良事件評價標準 4.0 版 (NCI-CTCAE v4)  
<sup>3</sup>包括以下項目：皮疹、紅斑皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑性丘狀發疹、丘疹、瘙癢性皮疹、膿疱疹、水泡疹、皮膚炎、皮炎、接觸性皮炎、尿布皮膚炎、剝落性皮炎、感染性皮炎  
<sup>4</sup>包括以下項目：高血壓、舒張壓上升、血壓升高

表 11：試驗 CELESTIAL 中 ≥5% CABOMETYX 治療組病人出現的實驗室檢測異常

| 實驗室檢測異常   | CABOMETYX<br>n=467 |             | 安慰劑<br>n=237 |             |
|-----------|--------------------|-------------|--------------|-------------|
|           | 所有等級               | 第 3 級至第 4 級 | 所有等級         | 第 3 級至第 4 級 |
| 病人百分比 (%) |                    |             |              |             |
| 化學檢測      |                    |             |              |             |
| LDH 增加    | 84                 | 9           | 29           | 2           |
| ALT 增加    | 73                 | 12          | 37           | 6           |
| AST 增加    | 73                 | 24          | 46           | 19          |
| 低白蛋白血症    | 51                 | 1           | 32           | 1           |
| ALP 增加    | 43                 | 8           | 38           | 6           |
| 低血磷症      | 25                 | 9           | 8            | 4           |

|                                                                                                   |    |    |    |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|---|
| 低血鉀症                                                                                              | 23 | 6  | 6  | 1 |
| 低血鎂症                                                                                              | 22 | 3  | 3  | 0 |
| 澱粉酶增加                                                                                             | 16 | 2  | 9  | 2 |
| 低血鈣症                                                                                              | 8  | 2  | 0  | 0 |
| 血液學檢測                                                                                             |    |    |    |   |
| 血小板減少                                                                                             | 54 | 10 | 16 | 1 |
| 嗜中性白血球數減少                                                                                         | 43 | 7  | 8  | 1 |
| 血紅素增加                                                                                             | 8  | 0  | 1  | 0 |
| <sup>1</sup> 包括兩組間差異≥5%(所有等級)或≥2%(第3-4級)的實驗室檢測異常<br>ALP：鹼性磷酸酶；ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬胺酸轉胺酶；LDH：血中乳酸脫氫酶 |    |    |    |   |

#### 分化型甲狀腺癌

CABOMETYX 的安全性在試驗 COSMIC-311 中已進行評估，此為隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，258 名晚期分化型甲狀腺癌病人隨機分配接受每日一次口服 CABOMETYX 60 mg (n=170) 或安慰劑 (n=88) 加上支持性照護，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止[請參閱臨床試驗資料(12.3)]。在第二個截止日期時，接受 CABOMETYX 病人的治療持續時間中位數為 6.03 個月（範圍 0.2 - 18.8 個月），接受安慰劑治療病人為 2.6 個月（範圍 0.2 - 15.2 個月）。年齡中位數為 65 歲（範圍 31 至 85 歲），51% 為女性、71% 為白人、17% 為亞裔、1% 為黑人、2% 為美國印地安人或阿拉斯加原住民，以及 63% 先前曾接受 lenvatinib。

接受 CABOMETYX 治療的病人中有 ≥ 25% 發生不良反應，發生頻率的依序為：腹瀉、肢端紅腫症(PPE)、疲倦、高血壓、口腔炎、食慾下降、噁心和低血鈣。發生在 ≥ 5% 病人的第 3-4 級不良反應為高血壓、肢端紅腫症(PPE)、疲倦、腹瀉、低血鈣和口腔炎。接受 CABOMETYX 治療的病人中有 39% 發生嚴重不良反應。發生頻率 ≥ 2% 的嚴重不良反應包括腹瀉、肋膜積液、肺炎和肺栓塞。在 CABOMETYX 組中有 1.6% 的病人發生致命不良反應，包括動脈出血(0.8%)和肺栓塞(0.8%)。

CABOMETYX 平均每日劑量的中位數為 39.5 mg。有 67% 服用 CABOMETYX 的病人調降劑量；33% 的病人需要第二次調降劑量。最常見導致 CABOMETYX 劑量調降的不良反應(≥5%)為肢端紅腫症(PPE)、腹瀉、疲倦、食慾下降和虛弱無力。有 71% 接受 CABOMETYX 的病人需要暫時停止用藥。導致 ≥ 5% 病人暫停用藥的不良反應為腹瀉、肢端紅腫症(PPE)、高血壓、食慾下降、口腔炎、虛弱無力和疲倦。有 8.8% 的病人因發生不良反應導致永久停用 CABOMETYX。

表 12. 在試驗 COSMIC-311<sup>1</sup> 中 ≥ 5% 接受 CABOMETYX 治療的病人發生不良反應

| 不良反應             | CABOMETYX<br>(N=125) |         | 安慰劑<br>(N=62)     |         |
|------------------|----------------------|---------|-------------------|---------|
|                  | 所有等級 <sup>2</sup>    | 第 3-4 級 | 所有等級 <sup>2</sup> | 第 3-4 級 |
| 病人百分比(%)         |                      |         |                   |         |
| 胃腸方面             |                      |         |                   |         |
| 腹瀉               | 51                   | 7       | 3                 | 0       |
| 噁心               | 24                   | 3       | 2                 | 0       |
| 嘔吐               | 14                   | 1       | 8                 | 0       |
| 口腔炎 <sup>3</sup> | 26                   | 5       | 3                 | 0       |
| 口乾               | 10                   | 1       | 2                 | 0       |
| 全身性              |                      |         |                   |         |
| 疲倦 <sup>4</sup>  | 42                   | 10      | 23                | 0       |
| 代謝與營養            |                      |         |                   |         |
| 食慾下降             | 23                   | 3       | 16                | 0       |
| 皮膚及皮下組織          |                      |         |                   |         |
| 肢端紅腫症            | 46                   | 10      | 0                 | 0       |
| 血管方面             |                      |         |                   |         |
| 高血壓 <sup>5</sup> | 30                   | 10      | 5                 | 3       |
| 檢查               |                      |         |                   |         |
| 體重減輕             | 18                   | 1       | 5                 | 0       |
| 神經系統             |                      |         |                   |         |
| 味覺障礙             | 10                   | 0       | 0                 | 0       |
| 頭痛               | 10                   | 2       | 2                 | 0       |
| 呼吸、胸部和縱膈腔        |                      |         |                   |         |
| 發聲困難             | 10                   | 0       | 2                 | 0       |
| 肺栓塞              | 5                    | 2       | 0                 | 0       |
| 腎臟及泌尿系統          |                      |         |                   |         |

|     |    |   |   |   |
|-----|----|---|---|---|
| 蛋白尿 | 15 | 1 | 3 | 0 |
|-----|----|---|---|---|

<sup>1</sup> 包括在 CABOMETYX 組發生頻率較高且組間差異  $\geq 5\%$  (所有等級) 或  $\geq 2\%$  (第 3-4 級) 的項目

<sup>2</sup> 美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (NCI CTCAE) 5.0 版

<sup>3</sup> 包括以下項目：黏膜發炎、口腔炎

<sup>4</sup> 包括以下項目：疲倦、虛弱

<sup>5</sup> 包括以下項目：高血壓、血壓升高、高血壓危象

其他發生頻率較低的重大不良反應

在試驗 COSMIC-311 中發現一位病人發生可逆性後腦病變症候群(PRES)，此不良反應在其他臨床試驗中同樣罕見(2/4872 人;0.04%)

表 13. 試驗 COSMIC-311<sup>1</sup> 中  $\geq 10\%$  接受 CABOMETYX 治療的病人發生的實驗室檢測異常

| 實驗室檢測異常             | CABOMETYX<br>N=170 |             | 安慰劑<br>N=88 |             |
|---------------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|
|                     | 所有等級               | 第 3 級或第 4 級 | 所有等級        | 第 3 級或第 4 級 |
|                     | 病人百分比              |             |             |             |
| 化學檢測                |                    |             |             |             |
| LDH 增加 <sup>2</sup> | 94                 | 10          | 30          | 2           |
| AST 增加              | 81                 | 1           | 15          | 0           |
| ALT 增加              | 74                 | 1           | 9           | 0           |
| 低血鈣症                | 43                 | 9           | 13          | 2           |
| ALP 增加              | 37                 | 0           | 16          | 0           |
| GGT 增加              | 27                 | 2           | 22          | 1           |
| 低血鎂症                | 32                 | 3           | 8           | 0           |
| 低白蛋白血症              | 27                 | 1           | 5           | 0           |
| 低血鉀症                | 26                 | 3           | 3           | 0           |
| 低血鈉症                | 19                 | 0           | 14          | 1           |
| 高膽紅素血症              | 14                 | 0           | 5           | 0           |
| 血液學檢測               |                    |             |             |             |
| 白血球減少               | 46                 | 3           | 10          | 1           |
| 嗜中性白血球減少            | 40                 | 3           | 5           | 1           |
| 血小板減少               | 28                 | 1           | 6           | 0           |

<sup>1</sup> 包括在 CABOMETYX 組發生頻率較高且組間差異  $\geq 5\%$  (所有等級) 或  $\geq 2\%$  (第 3-4 級) 的實驗室檢測異常

<sup>2</sup> 試驗委託者界定的 LDH 級別如下：第 1 級 ( $> \text{ULN}$  至  $\leq 2 \times \text{ULN}$ )、第 2 級 ( $> 2 \times \text{ULN}$  至  $\leq 3 \times \text{ULN}$ )、第 3 級 ( $> 3 \times \text{ULN}$ )。

ALP：鹼性磷酸酶；ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天門冬胺酸轉胺酶；GGT：丙醯胺酸轉移酶；LDH：血中乳酸脫氫酶

### 8.3 上市後經驗

在 CABOMETYX 獲准上市後的使用期間曾發生以下不良反應。由於這些反應是不確定人數的族群自願通報的，因此不一定能可靠估計其發生率或確認其與藥物使用的因果關係。

血管疾患：動脈（包括主動脈）動脈瘤、剝離和破裂。

動脈剝離、動脈瘤（含破裂）：曾有病人（無論是否具高血壓病史）使用全身性投予之血管內皮生長因子(VEGF)路徑抑制劑類藥品後發生動脈瘤（含破裂）和/或動脈剝離的案例報告。於開始使用此類藥品前應審慎考量病人是否具相關風險因子，如高血壓或動脈瘤病史等。

### 9. 過量

曾出現一個服用 cabozantinib 另一種配方而 cabozantinib 使用過量之案例：一位病人無意間連續 9 天服用 2 倍預定劑量。該病人出現第 3 級記憶衰退、第 3 級精神狀態改變、第 3 級認知障礙、第 2 級體重減輕以及第 1 級的血中尿素氮 (BUN) 增加。其恢復程度未被記錄。

### 10. 藥理特性

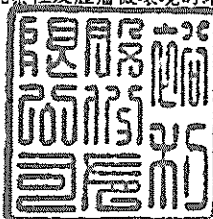
#### 10.1 作用機轉

體外生化及/或細胞分析顯示，cabozantinib 會抑制 MET(肝細胞生長因子受體蛋白)、VEGFR-1(血管內皮生長因子受體-1)、VEGFR-2、VEGFR-3、AXL、RET、ROS1、TYRO3、MER、KIT、TRKB、FLT-3 及 TIE-2 的酪氨酸激酶活性 (tyrosine kinase activity)。這些酪氨酸激酶受體參與了維持正常細胞功能及細胞病變的過程，如腫瘤形成、腫瘤細胞轉移、腫瘤血管新生、抗藥性及腫瘤微環境的維持。

#### 10.2 藥效藥理特性

目前尚不清楚 cabozantinib 的曝藥量和藥物反應或曝藥量和藥物安全性的關係

#### 心臟電生理學



在一項隨機、雙盲、安慰劑對照組的研究中，給予髓質性甲狀腺癌病人口服 cabozantinib 膠囊配方，以評估其對 QTc 間期的影響。在給予 cabozantinib 4 週後，經 Fridericia 法校正之 QT 間期 (QTcF) 平均增加 10-15 ms。藥物濃度與 QTc 之間的關係無法確立。研究中沒有觀察到心臟波形形態或新節律的變化。本研究與試驗 METEOR、試驗 CABOSUN、試驗 CELESTIAL、試驗 CHECKMATE-9ER 或 COSMIC-311 中接受 cabozantinib 治療的病人皆無 QTcF > 500 ms 的情形。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 致癌性、突變性及生育力受損

於下列二物種中評估 cabozantinib 的致癌可能性：rasH2 轉基因小鼠和 Sprague-Dawley 大鼠。在為期 2 年的大鼠致癌性研究中，每天一次口服投與 1mg/kg cabozantinib (約為人類建議劑量 60mg cabozantinib 之 AUC 曝藥量的 5 倍)，導致雄性大鼠出現惡性/複合惡性嗜鉻細胞瘤與良性嗜鉻細胞瘤或僅出現良性嗜鉻細胞瘤，其發生率呈現具統計意義之顯著增加。在對 rasH2 轉基因小鼠進行的 26 週致癌性研究中，當受試小鼠的 cabozantinib 曝藥量略高於人類接受治療之預期曝藥量時，cabozantinib 沒有致癌性。

Cabozantinib 在體外的細菌回復突變試驗 (Ames) 中無致突變性。在以人類淋巴細胞進行之體外細胞遺傳試驗以及在體內的小鼠微核試驗中，cabozantinib 無致誘裂性 (clastogenic)。

根據非臨床研究結果，CABOMETYX 治療可能會損害男性和女性的生育能力。在一項生育能力試驗中，投與雄性及雌性大鼠 1、2.5 與 5 mg/kg/day cabozantinib 時，發現當投與劑量等於或大於 2.5 mg/kg/day (約為人類建議劑量 cabozantinib 之 AUC 的 13 倍) 時，雄性大鼠的生育能力顯著降低，包括精子數量及生殖器官重量減少。在雌性大鼠中，當投與劑量等於或大於 1 mg/kg/day (約為人類建議劑量 cabozantinib 之 AUC 的 5 倍) 時，其生育能力顯著降低，包括胚胎存活數量顯著減少及受精卵著床前與著床後流失數顯著增加。

在一般毒理學試驗中觀察到的 cabozantinib 對生殖道組織的影響，支持其在生育能力試驗中觀察到的影響，並包括在一項為期 6 個月的重複劑量試驗中，公狗與母狗的血漿曝藥量 (AUC) 分別約為人類建議劑量之預期 AUC 的 0.5 倍及小於 0.1 倍時，出現公狗精液過少及母狗黃體缺乏現象。另外，雌性大鼠連續 14 天投與 5mg/kg/day cabozantinib (約為人類建議劑量 cabozantinib 之 AUC 的 9 倍)，出現卵巢壞死。

### 11. 藥物動力學特性

每日給與 cabozantinib 膠囊配方持續 19 天，cabozantinib 累積量 (依據 AUC) 的平均值為投與單劑藥物的 4 至 5 倍；第 15 天可達穩定狀態。

#### 吸收

Cabozantinib 達到最高血漿濃度的中位時間 ( $T_{max}$ ) 為給藥後 3-4 小時。投與單一劑量 CABOMETYX 140 mg 後最高血漿濃度 ( $C_{max}$ ) 較 cabozantinib 膠囊劑型高出 19%。CABOMETYX 和 cabozantinib 膠囊配方的 AUC 差異低於 10% [請參閱用法用量 (3.1.1)]。

#### 食物的影響

健康受試者在攝取高脂食物後，口服投與單一劑量 cabozantinib 膠囊配方，其  $C_{max}$  及 AUC 相較於空腹狀態分別增加了 41% 及 57%。

#### 分佈

Cabozantinib 的口服分佈體積 ( $V_z/F$ ) 約為 319 L。Cabozantinib 在人體血漿中具高度蛋白質結合性 ( $\geq 99.7\%$ )。

#### 排除

預測之終端半衰期約為 99 小時及穩定狀態下之清除率 (CL/F) 經估算為 2.2L/hr。

#### 代謝

Cabozantinib 在體外為 CYP3A4 的受質。

#### 排泄

健康受試者投與  $^{14}C$ -cabozantinib 單一劑量後，約 81% 的總投與放射性活性物質可在 48 天的收集期內被回收。其中約 54% 自糞便內回收，27% 從尿液會回收。在 72 小時收集期內，糞便中的 cabozantinib 原型佔總放射性活性物質的 43%，而尿液中則未檢測出。

#### 特殊族群

下列病人特徵不會導致 cabozantinib 藥物動力學產生具臨床相關的差異：年齡 (32-86 歲)、性別、種族 (白種人和非白種人)，或輕度至中度腎功能不全 (透過 MDRD [經飲食修正之腎臟疾病方程式] 估測之腎絲球過濾率 [ $eGFR$ ]  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)。Cabozantinib 的藥物動力學在 MDRD 方程式估算之  $eGFR < 29$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的病人或需透析的病人身上並不清楚。

#### 孩童病人

接受建議劑量的 12 歲以上孩童的 cabozantinib 全身暴露量預期和接受每日一次 CABOMETYX 60 mg 的成人的暴露量相當。

#### 肝功能不全病人

根據對健康受試者和癌症病人所作的 cabozantinib 族群藥物動力學分析顯示，正常肝功能受試者 (總膽紅素和 AST  $\leq$  正常值上限 (ULN)) 和輕度肝功能不全受試者 (總膽紅素  $\leq$  ULN 且 AST  $>$  ULN 或總膽紅素  $> 1.5$  倍 ULN 且 AST 值不限) 的 cabozantinib 平均曝藥量並未觀察到臨床上的顯著差異。在一項特定的藥動學試驗中，中度肝功能不全 (Child-Pugh B) 病人的 cabozantinib 曝藥量 ( $AUC_{0-12h}$ ) 增加了 63%。重度肝功能不全病人則無相關研究 [請參閱特殊族群用法用量 (3.3) 及特殊族群注意事項 (6.6)]。

### 藥物交互作用研究

#### 臨床試驗

##### CYP3A4 抑制劑：

健康受試者投與強效 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole (每日 400 mg 持續 27 天) 和 cabozantinib 膠囊配方後，會使 cabozantinib 單一劑量的血漿曝藥量 ( $AUC_{0-12h}$ ) 增加 38%。

##### CYP3A4 誘導劑：

健康受試者投與強效 CYP3A4 誘導劑 rifampin (每日 600 mg 持續 31 天) 和 cabozantinib 膠囊配方後，會使 cabozantinib 單一劑量的血漿曝藥量 ( $AUC_{0-12h}$ ) 減少 77%。

##### CYP2C8 受質：

當投與 cabozantinib 膠囊配方達到穩定狀態血漿濃度時，同時投與 rosiglitazone 單一劑量 (CYP2C8 受質)，並未對 rosiglitazone 血漿曝藥量 ( $C_{max}$  及 AUC) 造成具臨床意義的顯著影響。

#### 降低胃酸之製劑：

健康受試者同時投與氫離子幫浦抑制劑(PPI) esomeprazole (每日 40 mg 持續 6 天)及 cabozantinib 膠囊配方 100 mg 單一劑量，並未對 cabozantinib 血漿曝藥量 (AUC)造成具臨床意義的顯著影響。

#### 體外試驗

##### CYP 酶：

抑制 CYP3A4 會減少 80%以上 cabozantinib 氧化代謝物的生成；抑制 CYP2C9 則對 cabozantinib 代謝物生成的影響極小 (<20%的減少)。抑制 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及 CYP2E1 則對 cabozantinib 代謝物的生成沒有影響。

雖然 cabozantinib 在體外試驗中顯示為 CYP2C8 的抑制劑，但於一項探討兩者間可能之交互作用的臨床試驗中，發現兩者同時使用時，不會對 CYP2C8 受質的曝藥量產生臨床相關的影響。基於此研究結果，在體外試驗中顯示受 cabozantinib 影響之其他較不敏感的酵素 (即 CYP2C9、CYP2C19 及 CYP3A4)受質，則沒有進行臨床試驗評估，雖然無法完全排除其受質曝藥量產生臨床相關影響的可能，但其可能性不高。體外試驗顯示，cabozantinib 對 CYP1A2 及 CYP2D 同功酶沒有抑制作用。

Cabozantinib 為 CYP1A1 mRNA 的誘導劑，然而其於臨床上的相關性仍不清楚。Cabozantinib 對 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP3A4 沒有誘導作用。

##### 藥物運輸蛋白：

Cabozantinib 為 P-糖蛋白 (P-gp)運輸活性的抑制劑，但不是 P-gp 的受質；當與 P-gp 受質併用時，cabozantinib 有可能會增加 P-gp 受質的血漿濃度；此發現的臨床相關性尚不清楚。

Cabozantinib 在體外試驗中為 MRP2 的受質，且 MRP2 抑制劑有可能會增加 cabozantinib 血漿濃度。此發現的臨床相關性尚不清楚。

## 12. 臨床試驗資料

### 12.1 腎細胞癌

#### 曾接受抗血管新生療法之治療

試驗 METEOR (NCT01865747)為一項隨機分派(1:1)、開放式、多中心的試驗，其試驗對象為先前至少接受過一種抗血管新生療法治療的晚期腎細胞癌 (RCC) 病人，評估 CABOMETYX 相較於 everolimus 的療效。病人的日常體能狀態數值 (Karnofsky Performance Score [KPS]) 需達 ≥70%。病人依據曾接受之 VEGFR (血管生長因子接受器) 酪胺酸激酶抑制劑的數目及 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 預後風險分類標準類別進行分層。

病人 (N=658) 隨機被分派至接受每日口服 60 mg CABOMETYX (N=330) 或接受每日口服 10 mg everolimus (N=328)。多數病人為男性 (75%)，年齡中位數為 62 歲。69% 的病人先前只接受過一次抗血管新生療法治療。病人依據 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 標準進行預後風險分類，46% 為佳 (0 項風險因子)、42% 為中等 (1 項風險因子)、13% 為差 (2 或 3 項風險因子)。54% 的病人罹患 3 種以上器官轉移疾病，包括肺臟 (63%)、淋巴結 (62%)、肝臟 (29%) 以及骨骼 (22%)。

試驗主要療效評估指標為由盲性獨立放射影像審查委員會 (IRC) 所評估的無惡化存活期 (progression-free survival [PFS])，針對前 375 名經隨機分配的受試者進行評估。其他療效評估指標為針對意圖治療群體 (Intent-to-Treat [ITT] population) 的目標反應率 (objective response rate [ORR]) 以及整體存活期 (overall survival [OS])。腫瘤評估於前 12 個月，每 8 週進行一次，接下來每 12 週一次。病人接受治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。兩組的病人若出現疾病惡化，可由研究人員決定是否繼續治療。

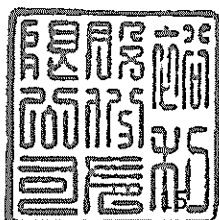
試驗結果顯示，CABOMETYX 相較於 everolimus 於 PFS、OS 及 ORP 皆具統計上顯著改善。療效結果呈現於表 14、表 15、圖 1 及圖 2。

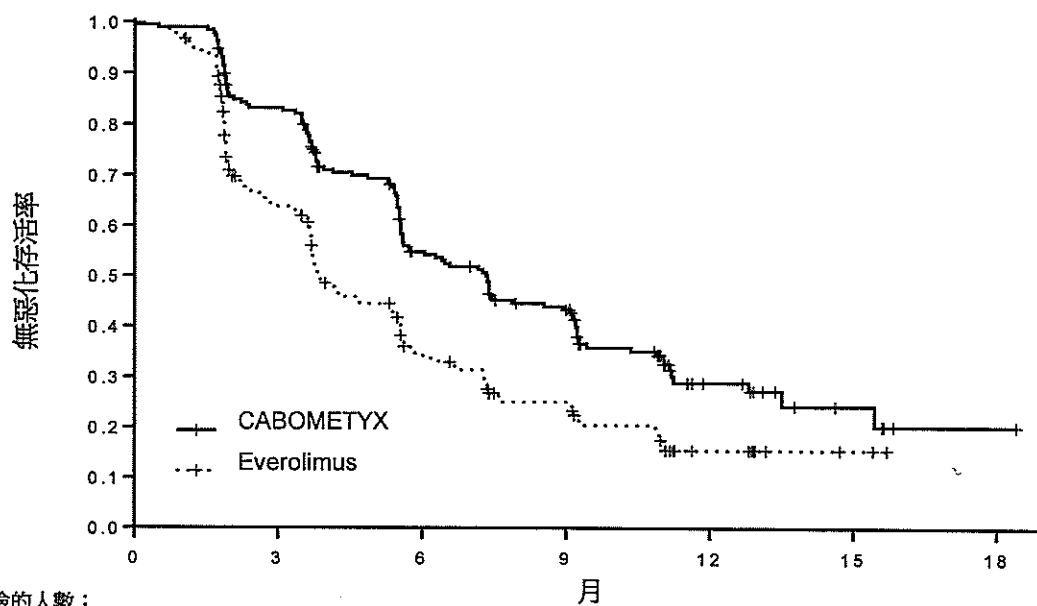
表 14：試驗 METEOR 之療效結果 (前 375 名經隨機分配的受試者)

| 評估指標                              | CABOMETYX<br>N=187            | Everolimus<br>N=188 |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| PFS 中位數 (95% CI) <sup>1</sup> , 月 | 7.4 (5.6, 9.1)                | 3.8 (3.7, 5.4)      |
| 風險比 (95% CI), p 值 <sup>1</sup>    | 0.58 (0.45, 0.74), p < 0.0001 |                     |

<sup>1</sup> 分層對數等級檢定，先前曾接受治療的 RCC 病人依曾接受過之 VEGFR (血管生長因子接受器) 為標的之酪胺酸激酶抑制劑 (1 或 2 以上) 及 MSKCC 之預後風險分類標準類別 (0 或 1 或 2 或 3) 為分層因子 (依據 IVRS 資料)

圖 1：試驗 METEOR 之無惡化存活期 (PFS) 的 Kaplan-Meier 曲線 (前 375 名經隨機分配的受試者)





具風險的人數：

|            |     |     |    |    |    |   |   |
|------------|-----|-----|----|----|----|---|---|
| CABOMETYX  | 187 | 152 | 92 | 68 | 20 | 6 | 2 |
| Everolimus | 188 | 99  | 46 | 29 | 10 | 2 | 0 |

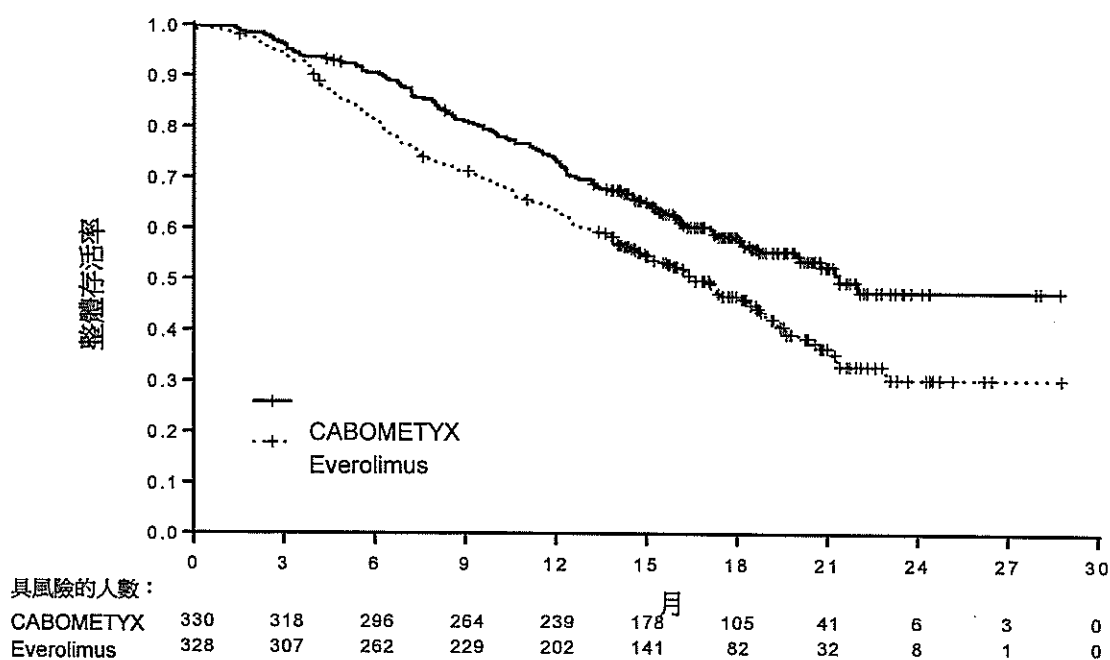
表 15：試驗 METEOR 之療效結果 (意圖治療族體)

| 評估指標                           | CABOMETYX<br>N=330          | Everolimus<br>N=328 |
|--------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| OS 中位數 (95% CI), 月             | 21.4 (18.7, NE)             | 16.5 (14.7, 18.8)   |
| 風險比 (95% CI), p 值 <sup>1</sup> | 0.66 (0.53, 0.83), p=0.0003 |                     |
| 確認的目標療效反應率 (僅有部分療效反應) (95% CI) | 17% (13%, 22%)              | 3% (2%, 6%)         |
| p 值 <sup>2</sup>               | p<0.0001                    |                     |

<sup>1</sup>分層對數等級檢定，先前曾接受治療的 RCC 病人依曾接受過之以 VEGFR (血管生長因子接受器) 為標的之酪胺酸激酶抑制劑 (1 或 2 以上) 及 MSKCC 之預後風險分類標準類別 (0 或 1 或 2 或 3) 為分層因子 (依據 IVRS 資料)

<sup>2</sup>卡方檢定

圖 2：試驗 METEOR 整體存活期之 Kaplan-Meier 曲線 (意圖治療族體)



第一線治療

試驗 CABOSUN

試驗CABOSUN (NCT01835158) 為一項隨機 (1:1)、開放性、多中心試驗，針對先前不曾接受過治療的晚期腎細胞癌(RCC)病人，評估 CABOMETYX相較於sunitinib的療效。病人經隨機分配，分別接受每日一次口服CABOMETYX 60mg (79名)，或每日一次口服 sunitinib 50 mg (78名) (連續治療4週後停藥2週)，治療直至發生疾病惡化或無法接受的毒性為止。所有病人須符合國際轉移性腎細胞癌聯合資料庫 (IMDC)之風險族群分類標準所定義之中度或重度風險疾病。病人依據IMDC風險類別及是否在骨轉移(有/無)分層。

大多數病人為男性 (78%)，年齡中位數為 63 歲。病人依據IMDC風險族群分類有81%為中度 (1-2項風險因子)及19%為重度 (≥3項風險因子)。百分之三十六(36%)的病人有骨轉移。ECOG為0的病人佔46%，為1的病人有41%，為2的病人有13%。

主要療效評估指標為由盲性獨立放射影像審查委員會(BIRC) 回溯性評估之無惡化存活期(PFS)。

由盲性獨立放射影像審查委員會評估的結果，顯示 CABOMETYX相較於sunitinib，其 PFS獲得統計上顯著地改善。療效結果呈現於表 16、圖 3 及圖 4。

表 16：試驗 CABOSUN 之療效結果

| 評估指標                                                | CABOMETYX                   | Sunitinib         |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|
|                                                     | N=79                        | N=78              |
| 無惡化存活期 <sup>1</sup>                                 |                             |                   |
| 事件數 (%)                                             | 43 (54)                     | 49 (63)           |
| PFS 中位數 (95% CI)，月 <sup>1</sup>                     | 8.6 (6.8, 14.0)             | 5.3 (3.0, 8.2)    |
| 風險比 <sup>2</sup> (95% CI)，p 值 <sup>3</sup>          | 0.48 (0.31, 0.74), p=0.0008 |                   |
| 整體存活期                                               |                             |                   |
| 事件數 (%)                                             | 43 (54)                     | 47 (60)           |
| 風險比 <sup>2,4</sup> (95% CI)                         | 0.80 (0.53, 1.21)           |                   |
| 確認的目標療效反應率<br>(僅有部分療效反應)<br>(95% CI) <sup>1,4</sup> | 20% (12.0, 30.8)            | 9%<br>(3.7, 17.6) |

<sup>1</sup>由盲性獨立放射影像審查委員會(BIRC) 回溯性評估而得  
<sup>2</sup>以分層 Cox 比例風險模型估計，該模型以分層因子 IMDC 風險族群分類標準與是否在骨轉移，及治療組別為共變數  
<sup>3</sup>雙尾分層對數等級檢定，以 IMDC 風險族群分類標準與是否在骨轉移為分層因子。  
<sup>4</sup>整體存活期或 ORR 未從事多重檢定調整。

圖 3：試驗 CABOSUN 無惡化存活期的之 Kaplan-Meier 曲線

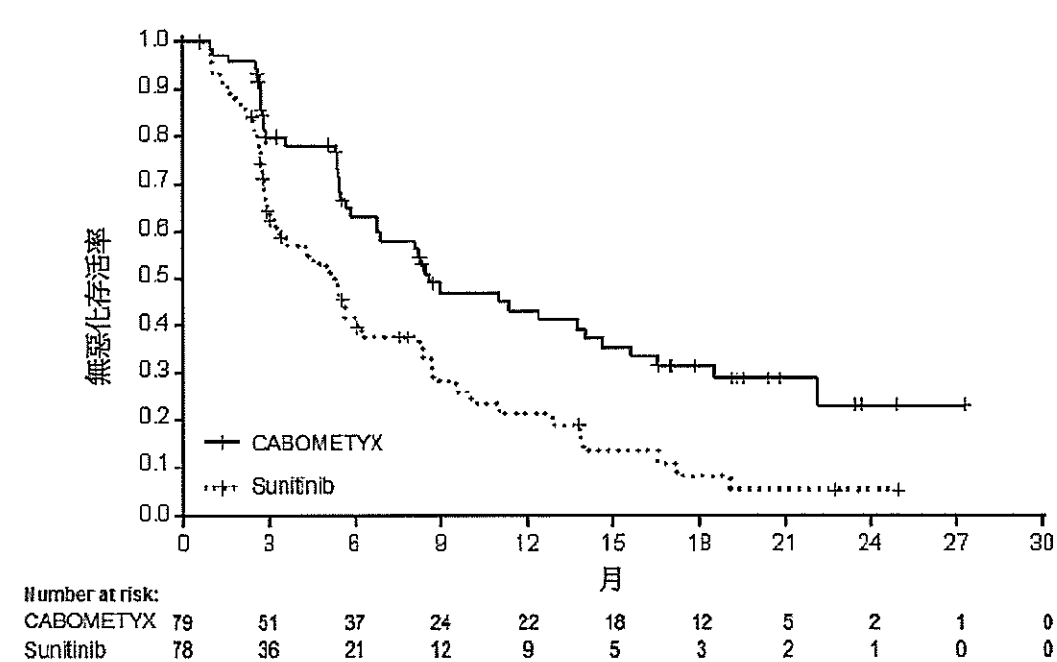
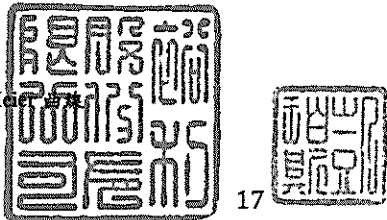
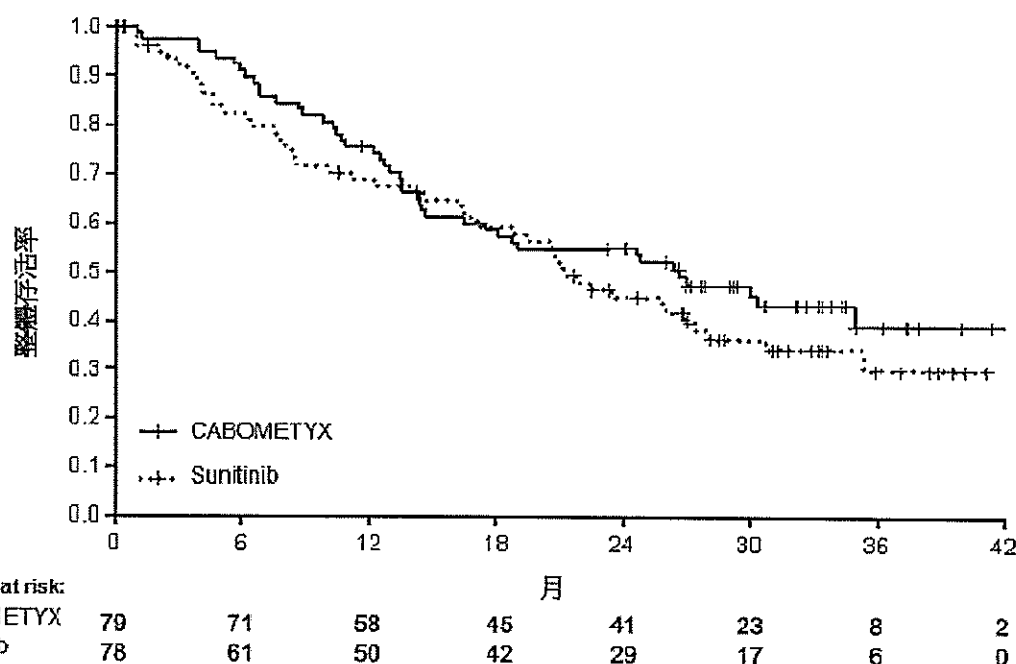


圖 4：試驗 CABOSUN 整體存活期之 Kaplan-Meier 曲線





#### 試驗 CHECKMATE-9ER

試驗 CHECKMATE-9ER (NCT03141177) 是以 CABOMETYX 併用 nivolumab 和 sunitinib 治療先前未曾接受治療之晚期 RCC 病人進行的隨機分配、開放標示試驗。試驗 CHECKMATE-9ER 排除患有自體免疫疾病或其他需要全身性免疫抑制療法治療之健康狀況的病人。依據 IMDC 預後分數 (低度 vs. 中度 vs. 重度風險)、PD-L1 腫瘤表現量 ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$  或中度) 和所在區域 (美國/加拿大/西歐/北歐 vs. 其他) 對病人進行分層。

病人經隨機分配至每日口服一次 CABOMETYX 40 mg 和每 2 週靜脈輸注一次 nivolumab 240 mg ( $n=323$ )，或在 6 週週期的前 4 週期間每日口服一次 sunitinib 50 mg (治療 4 週，接著停藥 2 週) ( $n=328$ )。繼續治療至符合 RECIST 1.1 版的疾病惡化標準或出現無法接受的毒性。若病人的臨床狀況穩定並經試驗主持人認定治療具有臨床助益，則允許在符合 RECIST 定義的疾病惡化之後繼續接受治療。腫瘤評估是在基期和隨機分組後第 12 週進行，然後每 6 週進行一次，直到第 60 週，之後改為每 12 週進行一次。

試驗族群的特徵為：年齡中位數 61 歲 (範圍：28 至 90 歲)，其中 38%  $\geq 65$  歲、10%  $\geq 75$  歲。大多數病人為男性 (74%) 和白人 (82%)，分別有 23% 和 77% 病人的基期 KPS 為 70%-80% 和 90%-100%。病人的 IMDC 風險類別分布為：22% 低風險、58% 中度風險和 20% 重度風險。

主要療效評估指標為 PFS (由 BICR 評估)，其他療效評估指標為 OS 和 ORR (由 BICR 評估)。此項試驗顯示，與 sunitinib 相較，隨機分配至 CABOMETYX 和 nivolumab 組之病人的 PFS、OS 和 ORR 皆出現具有統計顯著性的改善。根據 IMDC 風險類別和 PD-L1 腫瘤表現狀態分層後，各個亞群中，觀察 PFS 皆得一致結果。療效結果如表 17 及圖 5 和圖 6 所示。

表 17：試驗 CHECKMATE-9ER 的療效結果

|                                   | CABOMETYX與<br>Nivolumab<br>(n=323) | Sunitinib<br>(n=328)        |
|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| 無惡化存活期                            |                                    |                             |
| 疾病惡化或死亡(%)                        | 144 (45)                           | 191 (58)                    |
| 存活期中位數(月) <sup>a</sup> (95% CI)   | 16.6 (12.5, 24.9)                  | 8.3 (7.0, 9.7)              |
| 風險比(95% CI) <sup>b</sup>          | 0.51 (0.41, 0.64)                  |                             |
| p-值 <sup>c,d</sup>                | <0.0001                            |                             |
| 整體存活期                             |                                    |                             |
| 死亡(%)                             | 67 (21)                            | 99 (30)                     |
| 中位數(月) <sup>a</sup> (95% CI)      | NR <sup>e</sup>                    | NR (22.6, NR <sup>e</sup> ) |
| 風險比(98.89% CI) <sup>b</sup>       | 0.60 (0.40, 0.89)                  |                             |
| p-值 <sup>c,d,f</sup>              | 0.0010                             |                             |
| 確認的客觀反應率(95% CI) <sup>g</sup>     | 55.7% (50.1, 61.2)                 | 27.1% (22.4, 32.3)          |
| p-值 <sup>h</sup>                  | <0.0001                            |                             |
| 完全反應(CR)                          | 26 (8%)                            | 15 (4.6%)                   |
| 部分反應(PR)                          | 154 (48%)                          | 74 (23%)                    |
| 反應持續時間中位數(月)(95% CI) <sup>a</sup> | 20.2 (17.3, NR <sup>e</sup> )      | 11.5 (8.3, 18.4)            |

<sup>a</sup>根據 Kaplan-Meier 估計值。

<sup>b</sup>分層 Cox 比例風險模型。

<sup>c</sup>根據分層對數等級檢定。

<sup>d</sup>來自分層對數等級檢定的雙尾 p 值。

<sup>e</sup>無法計算

<sup>f</sup>統計顯著性的邊界 p 值<0.0111。  
<sup>g</sup>根據 Clopper 與 Pearson 方法計算信賴區間 (CI)。  
<sup>h</sup>來自 CMH 檢測的雙尾 p 值。

圖 5：試驗 CHECKMATE-9ER 之無惡化存活期的 Kaplan-Meier 曲線

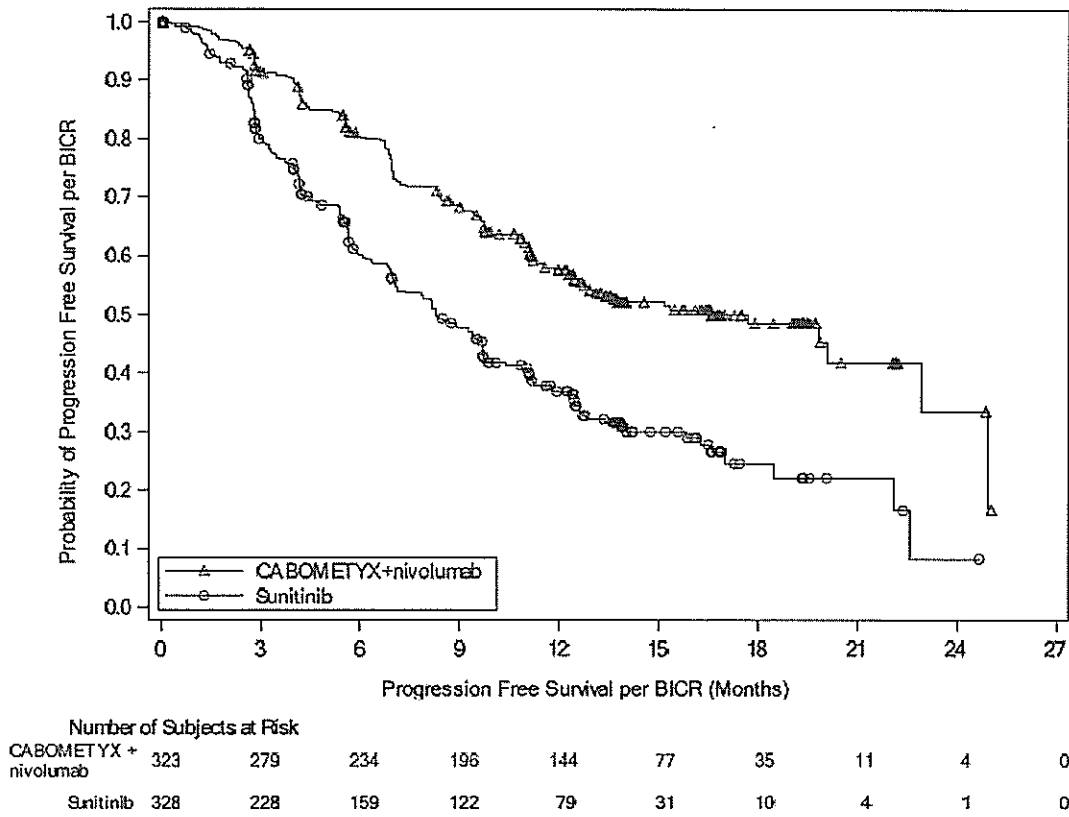
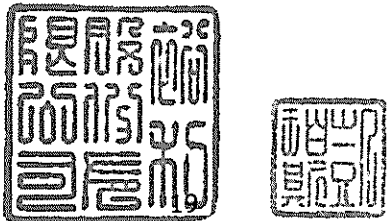
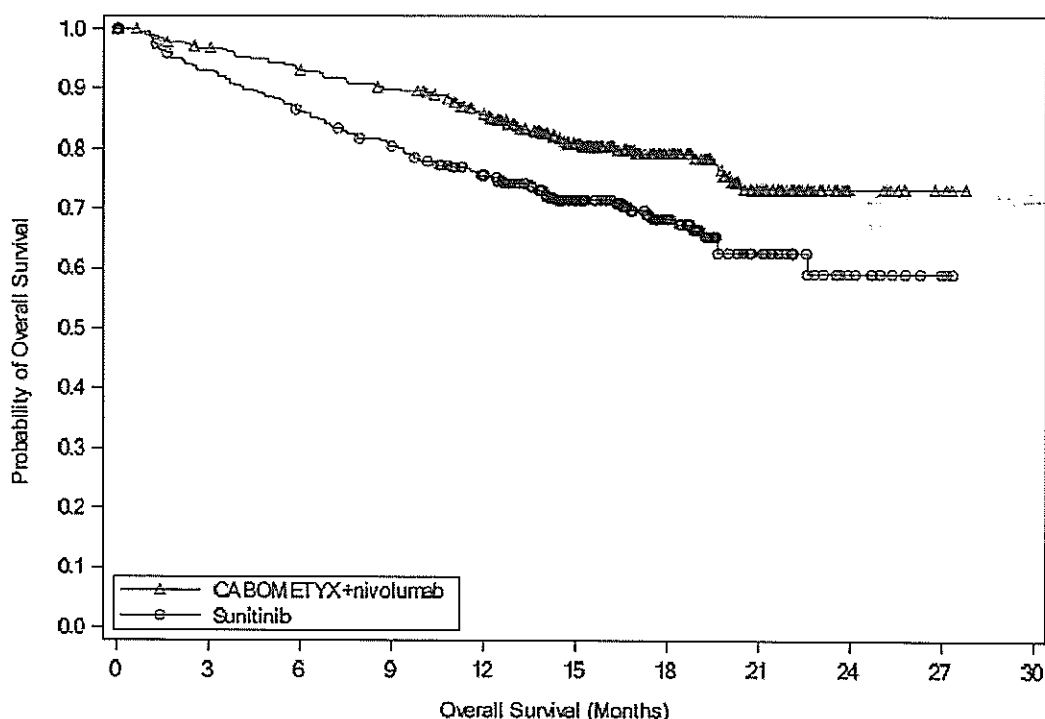


圖 6：試驗 CHECKMATE-9ER 之整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線





|                            |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Number of Subjects at Risk |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
| CABOMETYX + nivolumab      | 323 | 308 | 295 | 283 | 259 | 184 | 106 | 55 | 11 | 3 | 0 |
| Sunitinib                  | 328 | 296 | 273 | 253 | 223 | 154 | 83  | 36 | 10 | 3 | 0 |

## 12.2 肝細胞癌

試驗 CELESTIAL (NCT01908426) 執行於先前曾接受 sorafenib 治療且為 Child Pugh A 級肝功能不全的肝細胞癌(HCC)病人，以評估 CABOMETYX 的療效。

本試驗納入的族群主要為 Child Pugh A 病人。該試驗為隨機(2:1)、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗。病人經隨機分配，分別給予每日一次口服 CABOMETYX 60 mg 或安慰劑治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。隨機分配依疾病的病因 (B 型肝炎病毒[HBV]有或無合併 C 型肝炎病毒[HCV]、或 HCV [無 HBV]、或其他 [無 HBV 且無 HCV])、地理區域 (亞洲或、其他區域)，以及是否存在有肝臟以外腫瘤擴散疾病且/或大血管侵犯 (有或無) 進行分層。試驗主要療效指標為整體存活期(OS)。其他療效指標包括無惡化存活期(PFS)及目標反應率(ORR)，由試驗主持人依據 RECIST 1.1 版每 8 週進行一次腫瘤評估。

試驗 CELESTIAL 共隨機分配 707 名病人，其中 CABOMETYX 組 470 名，安慰劑組 237 名。病人的年齡中位數為 64 歲(範圍由 22 至 86 歲)，82% 為男性，56% 為白種人，34% 為亞洲人。基期美國東岸腫瘤合作組織(ECOG) 體能狀態為 0 者佔 53%，為 1 者佔 47%。肝細胞癌(HCC)的病因有 38% 病人源於 HBV，21% 病人源於 HCV，40% 病人源於非 HBV 或 HCV 的其他病因。78% 病人有大血管侵犯或肝臟外的腫瘤擴散，41% 病人之甲型胎兒蛋白 (AFP) 濃度  $\geq 400$  mcg/L。所有病人都曾接受過 sorafenib 治療，且有 27% 病人曾接受過兩種全身性療法。

療效結果彙整於表 18、圖 7 及圖 8。

表 18：試驗 CELESTIAL 之療效結果

| 整體療效                                  |                       |                 |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 評估指標                                  | CABOMETYX             | 安慰劑             |
|                                       | N=470                 | N=237           |
| 整體存活期(OS)                             |                       |                 |
| 死亡人數 (%)                              | 317 (67)              | 167 (70)        |
| OS 中位數(月) (95% CI)                    | 10.2 (9.1, 12.0)      | 8.0 (6.8, 9.4)  |
| 風險比 (95% CI) <sup>1</sup>             | 0.76 (0.63, 0.92)     |                 |
| p 值 <sup>2</sup>                      | p=0.0049 <sup>3</sup> |                 |
| 無惡化存活期 (PFS)                          |                       |                 |
| 事件數 (%)                               | 349 (74)              | 205 (86)        |
| 疾病惡化                                  | 284 (60)              | 186 (78)        |
| 死亡                                    | 65 (14)               | 19 (8)          |
| PFS 中位數(月) (95% CI)                   | 5.2 (4.0, 5.5)        | 1.9 (1.9, 1.9)  |
| 風險比(95% CI) <sup>1</sup>              | 0.44 (0.36, 0.52)     |                 |
| p 值 <sup>2</sup>                      | P<0.0001              |                 |
| 整體反應率(ORR)                            |                       |                 |
| 經確認之 ORR(僅部分反應) (95% CI) <sup>3</sup> | 4% (2.3, 6.0)         | 0.4% (0.0, 2.3) |
| p 值 <sup>4</sup>                      | P=0.0086              |                 |
| 亞洲次族群                                 |                       |                 |
| 評估指標                                  | CABOMETYX             | 安慰劑             |

|                           | N=116              | N=59               |
|---------------------------|--------------------|--------------------|
| 整體存活期(OS)                 |                    |                    |
| 死亡人數(%)                   | 79(68)             | 38 (64)            |
| OS 中位數(月) (95% CI)        | 10.9<br>(7.2,14.0) | 10.2<br>(6.9,14.9) |
| 風險比 (95% CI) <sup>1</sup> | 1.01 (0.68-1.50)   |                    |
| p 值 <sup>2</sup>          | P=0.9682           |                    |
| 無惡化存活期(PFS)               |                    |                    |
| 事件數(%)                    | 86 (74)            | 50 (85)            |
| PFS 中位數(月) (95% CI)       | 5.4 (3.7, 5.6)     | 1.8 (1.8,1.9)      |
| 風險比(95% CI) <sup>1</sup>  | 0.46 (0.32-0.67)   |                    |
| p 值 <sup>2</sup>          | P<0.0001           |                    |

CI: 信賴區間

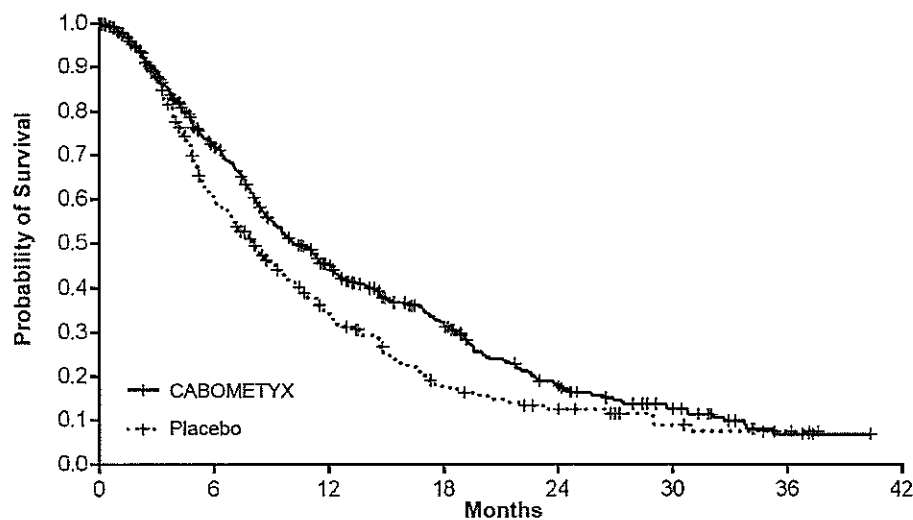
<sup>1</sup>以 Cox 比例風險模型估計

<sup>2</sup>對數等級檢定，依疾病病因(HBV[有或無 HCV]、HCV[無 HBV] 或其他)、地理區域(亞洲、其他區域)及是否存在肝臟以外且/或大血管侵犯(有或無)為分層因子(依據 IVRS 資料)。

<sup>3</sup>依據 O'Brien-Fleming 方法，具 78%資訊(亦即 484 例死亡)時，有意義水準為 0.021。

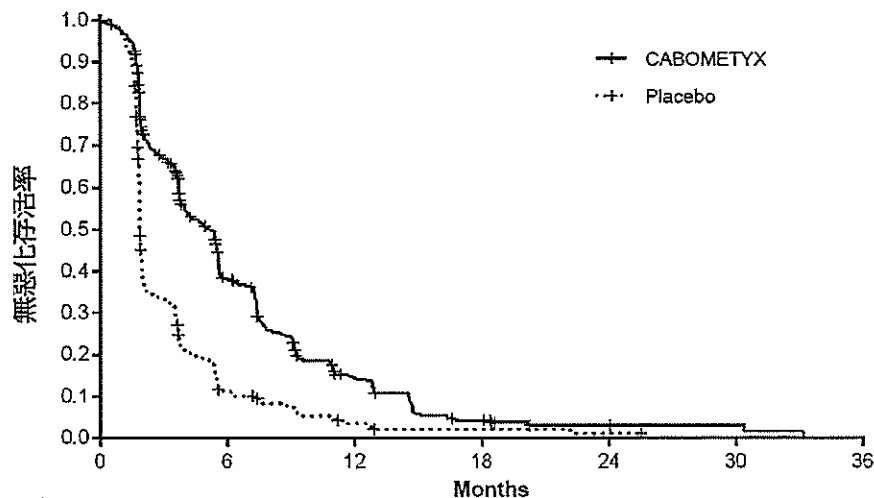
<sup>4</sup>Fisher's 精確檢定。

圖 7：試驗 CELESTIAL 之整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線

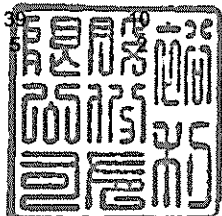


|                 |     |     |     |    |    |    |   |   |
|-----------------|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Number at risk: |     |     |     |    |    |    |   |   |
| CABOMETYX       | 470 | 281 | 159 | 93 | 44 | 22 | 4 | 0 |
| Placebo         | 237 | 117 | 57  | 25 | 15 | 7  | 3 | 0 |

圖 8：試驗 CELESTIAL 無惡化存活期之 Kaplan-Meier 曲線



|                 |     |     |    |   |   |   |
|-----------------|-----|-----|----|---|---|---|
| Number at risk: |     |     |    |   |   |   |
| CABOMETYX       | 470 | 131 | 39 | 3 | 2 | 0 |
| Placebo         | 237 | 21  | 1  | 0 | 0 | 0 |



### 12.3 分化型甲狀腺癌

試驗 COSMIC-311 (NCT03690388) 為隨機分配(2:1)、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗，評估 CABOMETYX 針對罹患局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌 (DTC)，曾接受血管內皮生長因子 (VEGFR) 標靶治療後疾病惡化且放射碘治療無效或不適用放射碘治療的病人的療效。病人隨機分配接受每日一次口服 CABOMETYX 60 mg 或安慰劑，加上支持性照護，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。隨機分配以先前是否接受 lenvatinib 及年齡 ≤ 65 歲和 > 65 歲進行分層。當盲性獨立放射影像審查委員會 (blinded independent radiology review committee, BIRC) 確認疾病惡化，隨機分配至安慰劑組的符合資格病人可交叉轉換至 CABOMETYX。多重主要療效結果為意圖治療群體 (ITT) 的無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)，以及前 100 名隨機分配病人的整體反應率 (overall response rate, ORR)，由盲性獨立放射影像審查委員會 (BIRC) 依據 RECIST 1.1 版進行評估。每八週進行一次腫瘤評估。整體存活期 (Overall survival, OS) 為敘述性結果。

無惡化存活期 (PFS) 的主要分析包含 187 名隨機分配病人。無惡化存活期 (PFS) 的更新分析包含 258 名隨機分配病人。年齡中位數為 65 歲 (範圍 31 至 85 歲)，53% 為女性、70% 為白人、19% 為亞裔、2% 為黑人、2% 為美國印地安人或阿拉斯加原住民，63% 曾接受 lenvatinib。基期 ECOG 體能狀態為 0 (46%) 或 1 (54%)，93% 的病人有轉移性疾病。

此試驗顯示，隨機分配至 CABOMETYX 的病人相較於安慰劑組，無惡化存活期 (PFS) 具有統計顯著性的改善，但整體反應率 (ORR) 未呈現具統計顯著性的改善。療效結果摘要於表 19 和圖 9。

表 19：試驗 COSMIC-311 的療效結果

|                                | 主要分析              |               | 更新分析 <sup>1</sup> |               |
|--------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|
|                                | CABOMETYX (n=125) | 安慰劑 (n=62)    | CABOMETYX (n=170) | 安慰劑 (n=88)    |
| 無惡化存活期                         |                   |               |                   |               |
| 事件數(%)                         | 31 (25)           | 43 (69)       | 62 (36)           | 69 (78)       |
| 無惡化存活期(PFS)中位數 (單位：月) (95% CI) | NR (5.7, NE)      | 1.9 (1.8、3.6) | 11.0 (7.4、13.8)   | 1.9 (1.9、3.7) |
| 風險比 (95% CI) <sup>2</sup>      | 0.22 (0.14、0.35)  |               | 0.22 (0.15、0.31)  |               |
| p 值 <sup>3</sup>               | < 0.0001          |               |                   |               |
| 整體反應率 (95% CI)                 |                   |               |                   |               |
| 整體反應，% (95% CI) <sup>4,5</sup> | 15% (7%、26%)      | 0% (0.0%、11%) | 18% (10%、29%)     | 0% (0.0%、11%) |
| p 值 <sup>6</sup>               | 0.0281            |               |                   |               |

CI：信賴區間；NR：未達到；NE：不可評估

<sup>1</sup> 在更新分析時並未進行正式的統計檢定

<sup>2</sup> 使用 Cox 比例風險模型估計

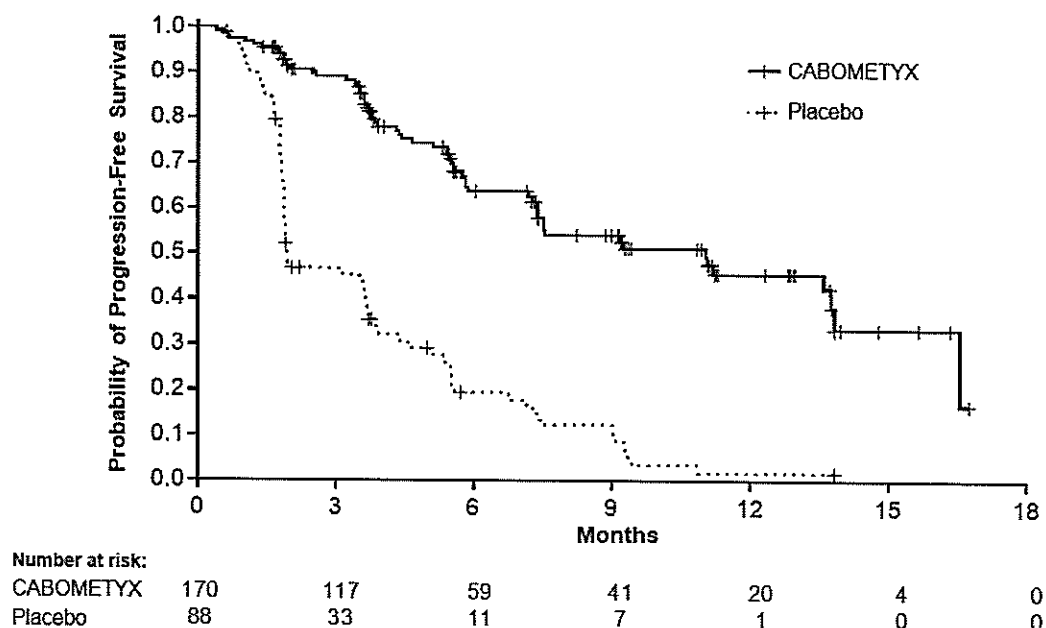
<sup>3</sup> 分層對數等級檢定以先前是否接受 lenvatinib 及年齡 ≤ 65 歲和 > 65 歲進行分層

<sup>4</sup> 所有反應皆為部分反應

<sup>5</sup> 分析群體的整體治療反應率是前 100 名隨機分配病人 (67 名在 CABOMETYX 組及 33 名在安慰劑組)

<sup>6</sup> Fisher's 精確檢定和 α 邊界值 0.01 進行比較

圖 9：試驗 COSMIC-311 的無惡化存活期之 Kaplan-Meier 曲線 (更新分析, N=258)



### 13.1 包裝

每瓶 30 錠 HDPE 塑膠瓶裝

### 13.2 效期

詳見外包裝標示

### 13.3 儲存條件

25°C 以下儲存

## 14. 病人使用須知

- **出血：**  
告知病人，當有不尋常嚴重流血或出血之徵兆或症狀時，應聯絡醫療照護人員以尋求立即的醫療協助[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]。
- **穿孔及瘻管：**  
告知病人在 CABOMETYX 治療期間有可能出現胃腸不適，例如腹瀉、噁心、嘔吐及便秘，若這些不適持續存在或因服用 CABOMETYX 造成胃腸道穿孔及瘻管而導致嚴重腹痛時，應立刻尋求醫療協助[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]。
- **血栓事件：**  
曾有靜脈和動脈血栓事件之報告。告知病人，應通報動脈血栓的徵兆及症狀。有發生靜脈血栓栓塞事件(包括肺栓塞)之報告。告知病人，若有新出現的呼吸困難、胸痛或局部肢端水腫，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.4)]。
- **高血壓：**  
告知病人關於高血壓的徵兆及症狀。告知病人應定期監測血壓，若血壓上升或出現高血壓的徵兆或症狀，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.5)]。
- **腹瀉：**  
告知病人，當第一次出現糞便不成形或稀便的徵兆或排便頻率增加時，應通知醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.6)]。
- **肢端紅腫症：**  
告知病人，當皮膚惡化或無法耐受時，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.7)]。
- **肝毒性：**  
告知病人，當發生黃疸、嚴重噁心或嘔吐或容易瘀青或出血時，應立即聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.8)]。
- **腎上腺機能不全：**  
告知正在接受 nivolumab 的病人，當發現腎上腺機能不全的徵象或症狀時，應立即聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.9)]。
- **蛋白尿：**  
告知病人，當出現蛋白尿的徵象或症狀時，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.10)]。
- **下顎骨壞死：**  
告知病人應保持良好的口腔衛生習慣。請病人立即就醫檢查下顎骨壞死的相關病徵或症狀[請參閱警語及注意事項(5.1.11)]。
- **傷口癒合：**  
告知病人，當預計進行任何外科手術(包括牙科手術)前，應聯絡醫療照護人員[請參閱用法用量(3.1.1)、警語及注意事項(5.1.11, 5.1.12)]。
- **可逆性後腦白質病變症候群：**  
告知病人，當出現新的神經功能問題或神經功能惡化時，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.13)]。
- **甲狀腺功能異常：**  
告知病人，CABOMETYX 會造成甲狀腺功能異常，在治療期間應定期監測甲狀腺功能。告知病人，當發現甲狀腺功能異常的徵象或症狀時，應立即聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.14)]。
- **低血鈣症：**  
告知病人，CABOMETYX 會造成鈣濃度降低，在治療期間應定期監測血清鈣濃度。告知病人，當出現低血鈣症的徵象或症狀時，應立即聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.15)]。
- **胚胎-胎兒毒性：**  
告知有生育能力的女性關於胎兒的潛在風險。告知女性病人，CABOMETYX 治療期間若發現懷孕或疑似懷孕，應聯絡醫療照護人員[請參閱警語及注意事項(5.1.16)、特殊族群注意事項(6.1)]。
- **具生育能力的女性：**  
告知有生育能力的女性於 CABOMETYX 治療期間及 CABOMETYX 最後一劑給藥後 4 個月內應採取有效的避孕措施[請參閱特殊族群注意事項(6.3)]。
- **授乳：**  
告知婦女於 CABOMETYX 治療期間及 CABOMETYX 最後一劑給藥後 4 個月內不可哺乳[請參閱特殊族群注意事項(6.2)]。
- **藥物交互作用：**病人應告訴醫療照護人員關於其使用的所有處方藥或非處方藥、維他命或中草藥。告知病人應避免攝取葡萄柚、葡萄柚汁及聖約翰草(St. John's Wort)[請參閱交互作用(7.1)]。
- **重要給藥資訊**  
告訴病人，用餐前至少 1 小時內或用餐後至少 2 小時內不可服用 CABOMETYX。

## 15. 其他

內容校訂日期: 2021 年 09 月(US FDA)

(TFDA 核定本: April 2022)

## 製造廠

原料藥廠:

廠名: Piramal Healthcare (Canada) Limited

廠址: 110 Industrial Parkway North Aurora, Ontario Canada L4G 3H4

製劑藥廠:

廠名: Patheon Inc.

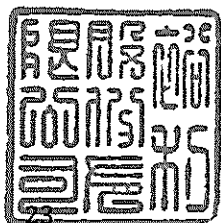
廠址: 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada L5N 7K9

國外許可證持有者:

名稱: Ipsen pharma

地址: 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, France

藥商



藥商：法商益普生股份有限公司台灣分公司  
地址：台北市信義區松仁路 89 號 13 樓 D 室

| 現行核准仿單內容                                                                                                                                                                                                                                                                | 變更後仿單內容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 說明                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| —                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>1. 性狀</p> <p>1.1 有效成分及含量</p> <p>CABOMETYX 是 cabozantinib 的蘋果酸鹽，為一種激酶抑制劑。Cabozantinib (S)-malate 之化學式為 N-(4-(6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)-N'-(4-(fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide, (2S)-hydroxybutanedioate，其分子式為 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>。</p> <p>口服用之 CABOMETYX(cabozantinib) 藥錠為含有 20mg、40mg 或 60mg cabozantinib 的膜衣錠，分別相當於含有 25mg、51mg 或 76mg 之 cabozantinib (S)-malate。</p> <p>1.2 賦形劑</p> <p>藥錠所含之賦形劑</p> <p>Microcrystalline cellulose、Anhydrous lactose、Hydroxypropyl cellulose、Croscarmellose sodium、Colloidal anhydrous silica、Magnesium stearate</p> <p>膜衣所含之賦形劑</p> <p>Hypromellose 2910、Titanium dioxide (E171)、Triacetin、Iron oxide yellow (E172)</p> <p>1.3 劑型</p> <p>膜衣錠</p> <p>1.4 藥品外觀</p> <p>60 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色橢圓形</p> <p>40 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色三角形</p> <p>20 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色圓形</p> | <p>依 TFDA 公告之仿單格式調整資訊排序及標題編號，將：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>原 10. 藥劑學特性移至 1.1 有效成分及含量及 1.2 賦形劑</li> <li>原 3. 藥錠形狀移至 1.4 藥品外觀</li> </ul> <p>並新增 1.3 劑型資訊</p> |
| <p>1. 適應症</p> <p>1.1 腎細胞癌</p> <p>CABOMETYX 單一療法適用於：</p> <p>(1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。</p> <p>(2) 先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>1.2 肝細胞癌</p> <p>CABOMETYX 適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。</p> | <p>1.2 適應症</p> <p>1.2.1 腎細胞癌</p> <p>CABOMETYX 單一療法適用於：</p> <p>(1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。</p> <p>(2) 先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>CABOMETYX 本品與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>1.2.2 肝細胞癌</p> <p>CABOMETYX 適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號</p> <p>2. 新增分化型甲狀腺癌適應症</p>                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>2.3 分化型甲狀腺癌</p> <p>適用於治療成人及 12 歲(含)以上孩童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                   |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |  |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------|------|------------------------------|-------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--|------|------|------------------------------|-------------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2. 用法用量</p> <p>2.1 重要劑量資訊</p> <p>• 安排進行外科手術(包括牙科手術)前至少 28 天應停用 CABOMETYX[請參閱警告和注意事項(5.1、5.11、5.12)]。</p> <p>•請勿以 cabozantinib 膠囊取代 CABOMETYX 錠劑。</p> <p>• CABOMETYX 不可和食物同時服用。給藥時間應於進食前至少 1 小時或進食後至少 2 小時[請參閱臨床藥理學(11.3)]。</p> <p>• CABOMETYX 錠劑應整粒吞服。不可將 CABOMETYX 錠劑粉碎</p> <p>• 距離下次給藥 12 小時內，不可補漏掉的劑量。</p> <p>• 對於某些肝功能不全病人及正在使用已知強效誘導或抑制 CYP450 藥物的病人，本品劑量應調整[請參閱用法用量(2.5、2.6、2.7)]。</p>                                    | <p>2.3. 用法用量</p> <p>3.1 用法用量</p> <p>2.3.1.1 重要劑量資訊</p> <p>• 安排進行外科手術(包括牙科手術)前至少 28 天應停用 CABOMETYX[請參閱警告和注意事項(5.1、5.11、5.12)]。</p> <p>•請勿以 cabozantinib 膠囊取代 CABOMETYX 錠劑。</p> <p>• CABOMETYX 不可和食物同時服用。給藥時間應於進食前至少 1 小時或進食後至少 2 小時[請參閱臨床藥理學(11.3)]。</p> <p>• CABOMETYX 錠劑應整粒吞服。不可將 CABOMETYX 錠劑粉碎</p> <p>• 距離下次給藥 12 小時內，不可補漏掉的劑量。</p> <p>• 對於某些中度肝功能不全病人及正在使用已知強效誘導或抑制 CYP450 藥物的病人，本品劑量應調整[請參閱用法用量(2.5、2.6、2.7)(3.1.6、3.1.7、3.3)]。</p> | <p>依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</p>                      |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |  |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                       |
| <p>2.2 腎細胞癌之建議劑量</p> <p>CABOMETYX 作為單一療法的建議劑量為 60 mg 每日一次，不得與食物併服，應給藥至病人不再獲得臨床效益或出現無法接受的毒性為止。</p> <p>下表提供 CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法的建議劑量：</p> <table><tr><th colspan="2">表 1. CABOMETYX 與 Nivolumab 合併療法之建議劑量</th></tr><tr><th>建議劑量</th><th>治療時間</th></tr><tr><td>CABOMETYX 40 mg，每日一次，不得與食物併服</td><td>至疾病惡化或出現無法接受之毒性反應</td></tr><tr><td>Nivolumab 每 2 週 240 mg（靜脈輸注 30 分鐘）</td><td>至疾病惡化或發生無法接受之毒性反應，最長使用 2 年</td></tr></table> | 表 1. CABOMETYX 與 Nivolumab 合併療法之建議劑量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                   | 建議劑量 | 治療時間 | CABOMETYX 40 mg，每日一次，不得與食物併服 | 至疾病惡化或出現無法接受之毒性反應 | Nivolumab 每 2 週 240 mg（靜脈輸注 30 分鐘） | 至疾病惡化或發生無法接受之毒性反應，最長使用 2 年 | <p>2.2 3.1.2 腎細胞癌之建議劑量</p> <p>CABOMETYX 作為單一療法的建議劑量為 60 mg 每日一次，不得與食物併服，應給藥至病人不再獲得臨床效益或出現無法接受的毒性為止[請參閱重要劑量資訊(3.1.1)]。</p> <p>下表提供 CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法的建議劑量：</p> <table><tr><th colspan="2">表 1. CABOMETYX 與 Nivolumab 合併療法之建議劑量</th></tr><tr><th>建議劑量</th><th>治療時間</th></tr><tr><td>CABOMETYX 40 mg，每日一次，不得與食物併服</td><td>至疾病惡化或出現無法接受之毒性反應</td></tr><tr><td>Nivolumab 每 2 週 240 mg（靜脈輸注 30 分鐘）</td><td>至疾病惡化或發生無法接受之毒性反應，最長使用 2 年</td></tr></table> | 表 1. CABOMETYX 與 Nivolumab 合併療法之建議劑量 |  | 建議劑量 | 治療時間 | CABOMETYX 40 mg，每日一次，不得與食物併服 | 至疾病惡化或出現無法接受之毒性反應 | Nivolumab 每 2 週 240 mg（靜脈輸注 30 分鐘） | 至疾病惡化或發生無法接受之毒性反應，最長使用 2 年 | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號</p> <p>2. 依據美國核准仿單(09/2021 版本)修改內容，不得與食物併服之資訊於 3.1.1 已提及</p> |
| 表 1. CABOMETYX 與 Nivolumab 合併療法之建議劑量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                   |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |  |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                       |
| 建議劑量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 治療時間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |  |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                       |
| CABOMETYX 40 mg，每日一次，不得與食物併服                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 至疾病惡化或出現無法接受之毒性反應                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                   |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |  |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                       |
| Nivolumab 每 2 週 240 mg（靜脈輸注 30 分鐘）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 至疾病惡化或發生無法接受之毒性反應，最長使用 2 年                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                   |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |  |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                       |
| 表 1. CABOMETYX 與 Nivolumab 合併療法之建議劑量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                   |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |  |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                       |
| 建議劑量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 治療時間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |  |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                       |
| CABOMETYX 40 mg，每日一次，不得與食物併服                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 至疾病惡化或出現無法接受之毒性反應                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                   |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |  |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                       |
| Nivolumab 每 2 週 240 mg（靜脈輸注 30 分鐘）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 至疾病惡化或發生無法接受之毒性反應，最長使用 2 年                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                   |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |  |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                       |
| <p>2.3 肝細胞癌之建議劑量</p> <p>CABOMETYX 建議劑量為 60 mg 每日一次，不得與食物併服，應給藥至疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>2.3 3.1.3 肝細胞癌之建議劑量</p> <p>CABOMETYX 建議劑量為 60 mg 每日一次，不得與食物併服，應給藥至疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。</p> <p>3.1.4 分化型甲狀腺癌之建議劑量</p> <p>針對成人及體表面積 (BSA) 大於或等於 1.2 m<sup>2</sup> 的 12 歲以上孩童病人，CABOMETYX 作為單一療法的建議劑量為 60 mg 每日一次，依據建議給藥直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止[請參閱重要劑量資訊(3.1.1)、藥物動力學特性(11)]。</p> <p>針對體表面積 (BSA) 小於 1.2 m<sup>2</sup> 的 12 歲以上孩童病人，CABOMETYX 作為單一療法的建</p>                                                                                      | <p>依 TFDA 公告之仿單格式調整編號</p> <p>新增分化型甲狀腺癌之建議劑量資訊</p> |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |  |      |      |                              |                   |                                    |                            |                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>試劑量為40 mg每日一次，依據建議給藥直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止[請參閱重要劑量資訊(3.1.1)、藥物動力學特性(11)]。</p>                                                                                                                                 |                                                                 |          |                      |            |             |                                   |            |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |          |          |                                                           |            |             |                                                     |            |               |                                   |            |               |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------|----------------------|------------|-------------|-----------------------------------|------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------|----------|-----------------------------------------------------------|------------|-------------|-----------------------------------------------------|------------|---------------|-----------------------------------|------------|---------------|--|
| <p><b>2.4 不良反應之劑量調整</b></p> <p>下列情形應暫停使用 CABOMETYX：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>無法耐受之第2級不良反應</li> <li>第3級或第4級不良反應</li> <li>下顎骨壞死</li> </ul> <p>不良反應緩解/改善(意即，恢復至基期或緩解至第1級)後，應降低劑量如下：</p>                                                                                                                                                         | <p><b>2.4 3.1.5 不良反應之劑量調整</b></p> <p>下列情形應暫停使用 CABOMETYX：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>無法耐受之第2級不良反應</li> <li>第3級或第4級不良反應</li> <li>下顎骨壞死</li> </ul> <p>不良反應緩解/改善(意即，恢復至基期或緩解至第1級)後，應降低劑量如下：</p> | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號</p> <p>2. 依據美國核准仿單(09/2021 版本)修改內容</p> |          |                      |            |             |                                   |            |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |          |          |                                                           |            |             |                                                     |            |               |                                   |            |               |  |
| <p><b>表2. 出現不良反應時之CABOMETYX劑量調降建議</b></p> <table> <tr> <th>建議劑量</th><th>第一次調降劑量至</th><th>第二次調降劑量至</th></tr> <tr> <td>CABOMETYX 60 mg，每日一次</td><td>40 mg，每日一次</td><td>20 mg，每日一次*</td></tr> <tr> <td>CABOMETYX 40 mg，每日一次，與nivolumab併用</td><td>20 mg，每日一次</td><td>20 mg，每隔一日一次*</td></tr> </table> <p>*如果先前曾接受最低劑量治療，請以相同劑量繼續服用。如果無法耐受最低劑量，請停止使用 CABOMETYX。</p> | 建議劑量                                                                                                                                                                                                         | 第一次調降劑量至                                                        | 第二次調降劑量至 | CABOMETYX 60 mg，每日一次 | 40 mg，每日一次 | 20 mg，每日一次* | CABOMETYX 40 mg，每日一次，與nivolumab併用 | 20 mg，每日一次 | 20 mg，每隔一日一次* | <p><b>表2. 出現不良反應時之CABOMETYX劑量調降建議</b></p> <table> <tr> <th>建議劑量</th><th>第一次調降劑量至</th><th>第二次調降劑量至</th></tr> <tr> <td>成人及體表面積大於或等於1.2 m<sup>2</sup>的孩童病人，CABOMETYX 60 mg，每日一次</td><td>40 mg，每日一次</td><td>20 mg，每日一次*</td></tr> <tr> <td>體表面積小於1.2 m<sup>2</sup>的孩童病人，CABOMETYX 40 mg，每日一次</td><td>20 mg，每日一次</td><td>20 mg，每隔一日一次*</td></tr> <tr> <td>CABOMETYX 40 mg，每日一次，與nivolumab併用</td><td>20 mg，每日一次</td><td>20 mg，每隔一日一次*</td></tr> </table> <p>*如果先前曾接受最低劑量治療，請以相同劑量繼續服用。如果無法耐受最低劑量，請停止使用 CABOMETYX。</p> <p><del>以下之任何情形，應永久停用 CABOMETYX：</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>嚴重出血</del></li> <li><del>出現腸胃道(GI)穿孔或無法處理的瘻管</del></li> <li><del>嚴重的血栓栓塞事件(例如，心肌梗塞、腦梗塞)</del></li> <li><del>雖給予最佳醫療處理，但仍有高血壓危象或嚴重高血壓</del></li> <li><del>腎病症候群</del></li> </ul> | 建議劑量 | 第一次調降劑量至 | 第二次調降劑量至 | 成人及體表面積大於或等於1.2 m <sup>2</sup> 的孩童病人，CABOMETYX 60 mg，每日一次 | 40 mg，每日一次 | 20 mg，每日一次* | 體表面積小於1.2 m <sup>2</sup> 的孩童病人，CABOMETYX 40 mg，每日一次 | 20 mg，每日一次 | 20 mg，每隔一日一次* | CABOMETYX 40 mg，每日一次，與nivolumab併用 | 20 mg，每日一次 | 20 mg，每隔一日一次* |  |
| 建議劑量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 第一次調降劑量至                                                                                                                                                                                                     | 第二次調降劑量至                                                        |          |                      |            |             |                                   |            |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |          |          |                                                           |            |             |                                                     |            |               |                                   |            |               |  |
| CABOMETYX 60 mg，每日一次                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 40 mg，每日一次                                                                                                                                                                                                   | 20 mg，每日一次*                                                     |          |                      |            |             |                                   |            |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |          |          |                                                           |            |             |                                                     |            |               |                                   |            |               |  |
| CABOMETYX 40 mg，每日一次，與nivolumab併用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 20 mg，每日一次                                                                                                                                                                                                   | 20 mg，每隔一日一次*                                                   |          |                      |            |             |                                   |            |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |          |          |                                                           |            |             |                                                     |            |               |                                   |            |               |  |
| 建議劑量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 第一次調降劑量至                                                                                                                                                                                                     | 第二次調降劑量至                                                        |          |                      |            |             |                                   |            |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |          |          |                                                           |            |             |                                                     |            |               |                                   |            |               |  |
| 成人及體表面積大於或等於1.2 m <sup>2</sup> 的孩童病人，CABOMETYX 60 mg，每日一次                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 40 mg，每日一次                                                                                                                                                                                                   | 20 mg，每日一次*                                                     |          |                      |            |             |                                   |            |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |          |          |                                                           |            |             |                                                     |            |               |                                   |            |               |  |
| 體表面積小於1.2 m <sup>2</sup> 的孩童病人，CABOMETYX 40 mg，每日一次                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 20 mg，每日一次                                                                                                                                                                                                   | 20 mg，每隔一日一次*                                                   |          |                      |            |             |                                   |            |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |          |          |                                                           |            |             |                                                     |            |               |                                   |            |               |  |
| CABOMETYX 40 mg，每日一次，與nivolumab併用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 20 mg，每日一次                                                                                                                                                                                                   | 20 mg，每隔一日一次*                                                   |          |                      |            |             |                                   |            |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |          |          |                                                           |            |             |                                                     |            |               |                                   |            |               |  |

| <ul style="list-style-type: none"> <li>可逆性後腦部白質病變症候群</li> </ul> | <p><del>可逆性後腦部白質病變症候群</del></p> <p><b>表 3：CABOMETYX 不良反應的建議劑量調整</b></p> <table> <tr> <th>不良反應</th><th>嚴重度*</th><th>CABOMETYX 劑量調整</th></tr> <tr> <td>出血<br/>[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]</td><td>第3級或第4級</td><td>● 永久停用 CABOMETYX</td></tr> <tr> <td>穿孔及瘻管[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]</td><td>任何等級的胃腸道穿孔，或<br/>第4級瘻管</td><td>● 永久停用 CABOMETYX</td></tr> <tr> <td>血栓事件<br/>[請參閱警語及注意事項(5.1.4)]</td><td>任何等級的急性心肌梗塞，或<br/>第2級或以上的腦梗塞，或<br/>第3級或第4級動脈血栓事件，或<br/>第4級靜脈血栓事件</td><td>● 永久停用 CABOMETYX</td></tr> <tr> <td>高血壓及高血壓危象<br/>[請參閱警語及注意事項(5.1.5)]</td><td>第3級</td><td>● 暫時停用 CABOMETYX，直到高血壓適當控制到≤第2級</td></tr> <tr> <td></td><td>第4級</td><td>● 以降低的劑量恢復給藥<br/>● 對於無法控制的高血壓，永久停用 CABOMETYX</td></tr> <tr> <td>腹瀉<br/>[請參閱警語及注意事項(5.1.6)]</td><td>第2級、第3級或第4級</td><td>● 暫時停用 CABOMETYX，直到≤第1級<br/>● 以降低的劑量恢復給藥</td></tr> <tr> <td>肢端紅腫症<br/>[請參閱警語及注意事項(5.1.7)]</td><td>無法耐受的2級或3級</td><td>● 暫時停用 CABOMETYX，直到≤第1級<br/>● 以降低的劑量恢復給藥</td></tr> </table> | 不良反應                                        | 嚴重度* | CABOMETYX 劑量調整 | 出血<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.1)] | 第3級或第4級 | ● 永久停用 CABOMETYX | 穿孔及瘻管[請參閱警語及注意事項(5.1.3)] | 任何等級的胃腸道穿孔，或<br>第4級瘻管 | ● 永久停用 CABOMETYX | 血栓事件<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.4)] | 任何等級的急性心肌梗塞，或<br>第2級或以上的腦梗塞，或<br>第3級或第4級動脈血栓事件，或<br>第4級靜脈血栓事件 | ● 永久停用 CABOMETYX | 高血壓及高血壓危象<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.5)] | 第3級 | ● 暫時停用 CABOMETYX，直到高血壓適當控制到≤第2級 |  | 第4級 | ● 以降低的劑量恢復給藥<br>● 對於無法控制的高血壓，永久停用 CABOMETYX | 腹瀉<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.6)] | 第2級、第3級或第4級 | ● 暫時停用 CABOMETYX，直到≤第1級<br>● 以降低的劑量恢復給藥 | 肢端紅腫症<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.7)] | 無法耐受的2級或3級 | ● 暫時停用 CABOMETYX，直到≤第1級<br>● 以降低的劑量恢復給藥 |  |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------|----------------|---------------------------|---------|------------------|--------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------|-----|---------------------------------|--|-----|---------------------------------------------|---------------------------|-------------|-----------------------------------------|------------------------------|------------|-----------------------------------------|--|
| 不良反應                                                            | 嚴重度*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | CABOMETYX 劑量調整                              |      |                |                           |         |                  |                          |                       |                  |                             |                                                               |                  |                                  |     |                                 |  |     |                                             |                           |             |                                         |                              |            |                                         |  |
| 出血<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]                                       | 第3級或第4級                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ● 永久停用 CABOMETYX                            |      |                |                           |         |                  |                          |                       |                  |                             |                                                               |                  |                                  |     |                                 |  |     |                                             |                           |             |                                         |                              |            |                                         |  |
| 穿孔及瘻管[請參閱警語及注意事項(5.1.3)]                                        | 任何等級的胃腸道穿孔，或<br>第4級瘻管                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ● 永久停用 CABOMETYX                            |      |                |                           |         |                  |                          |                       |                  |                             |                                                               |                  |                                  |     |                                 |  |     |                                             |                           |             |                                         |                              |            |                                         |  |
| 血栓事件<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.4)]                                     | 任何等級的急性心肌梗塞，或<br>第2級或以上的腦梗塞，或<br>第3級或第4級動脈血栓事件，或<br>第4級靜脈血栓事件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ● 永久停用 CABOMETYX                            |      |                |                           |         |                  |                          |                       |                  |                             |                                                               |                  |                                  |     |                                 |  |     |                                             |                           |             |                                         |                              |            |                                         |  |
| 高血壓及高血壓危象<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.5)]                                | 第3級                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ● 暫時停用 CABOMETYX，直到高血壓適當控制到≤第2級             |      |                |                           |         |                  |                          |                       |                  |                             |                                                               |                  |                                  |     |                                 |  |     |                                             |                           |             |                                         |                              |            |                                         |  |
|                                                                 | 第4級                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ● 以降低的劑量恢復給藥<br>● 對於無法控制的高血壓，永久停用 CABOMETYX |      |                |                           |         |                  |                          |                       |                  |                             |                                                               |                  |                                  |     |                                 |  |     |                                             |                           |             |                                         |                              |            |                                         |  |
| 腹瀉<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.6)]                                       | 第2級、第3級或第4級                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ● 暫時停用 CABOMETYX，直到≤第1級<br>● 以降低的劑量恢復給藥     |      |                |                           |         |                  |                          |                       |                  |                             |                                                               |                  |                                  |     |                                 |  |     |                                             |                           |             |                                         |                              |            |                                         |  |
| 肢端紅腫症<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.7)]                                    | 無法耐受的2級或3級                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ● 暫時停用 CABOMETYX，直到≤第1級<br>● 以降低的劑量恢復給藥     |      |                |                           |         |                  |                          |                       |                  |                             |                                                               |                  |                                  |     |                                 |  |     |                                             |                           |             |                                         |                              |            |                                         |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                   |                                                                       |                                                                                                                                   |                                              |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                               |                                                                       |                              |                                              |                                                                                                   |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <table border="1"> <tr> <td>蛋白尿<br/>[請參閱警語及注意事項(5.1.10)]</td><td>第2級或第3級</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>暫時停用 CABOMETYX，直到改善至≤第1級蛋白尿</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> <li>對於腎病症候群，永久停用 CABOMETYX</li> </ul> </td></tr> <tr> <td>下顎骨壞死 (ONJ)<br/>[請參閱警語及注意事項(5.1.11)]</td><td>任何等級</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>發生下顎骨壞死(ONJ)，應停用 CABOMETYX，直到症狀完全緩解</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> </ul> </td></tr> <tr> <td>可逆性後腦白質病變症候群<br/>[請參閱警語及注意事項(5.1.13)]</td><td>任何等級</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>永久停用 CABOMETYX</li> </ul> </td></tr> <tr> <td>其他不良反應<br/>[請參閱副作用/不良反應(8.2)]</td><td>無法耐受第2級、第3級或第4級</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>暫停使用 CABOMETYX，直到改善至基期或≤第1級</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> </ul> </td></tr> </table> <p>* 係根據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (NCI CTCAE 5.0 版) 分級。</p> | 蛋白尿<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.10)]                                                                                                       | 第2級或第3級                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>暫時停用 CABOMETYX，直到改善至≤第1級蛋白尿</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> <li>對於腎病症候群，永久停用 CABOMETYX</li> </ul> | 下顎骨壞死 (ONJ)<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.11)]          | 任何等級                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>發生下顎骨壞死(ONJ)，應停用 CABOMETYX，直到症狀完全緩解</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 可逆性後腦白質病變症候群<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.13)] | 任何等級                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>永久停用 CABOMETYX</li> </ul>      | 其他不良反應<br>[請參閱副作用/不良反應(8.2)] | 無法耐受第2級、第3級或第4級                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>暫停使用 CABOMETYX，直到改善至基期或≤第1級</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> </ul> |  |
| 蛋白尿<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.10)]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 第2級或第3級                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>暫時停用 CABOMETYX，直到改善至≤第1級蛋白尿</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> <li>對於腎病症候群，永久停用 CABOMETYX</li> </ul> |                                                                       |                                                                                                                                   |                                              |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                               |                                                                       |                              |                                              |                                                                                                   |  |
| 下顎骨壞死 (ONJ)<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.11)]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 任何等級                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>發生下顎骨壞死(ONJ)，應停用 CABOMETYX，直到症狀完全緩解</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> </ul>                         |                                                                       |                                                                                                                                   |                                              |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                               |                                                                       |                              |                                              |                                                                                                   |  |
| 可逆性後腦白質病變症候群<br>[請參閱警語及注意事項(5.1.13)]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 任何等級                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>永久停用 CABOMETYX</li> </ul>                                                                  |                                                                       |                                                                                                                                   |                                              |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                               |                                                                       |                              |                                              |                                                                                                   |  |
| 其他不良反應<br>[請參閱副作用/不良反應(8.2)]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 無法耐受第2級、第3級或第4級                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>暫停使用 CABOMETYX，直到改善至基期或≤第1級</li> <li>以降低的劑量恢復給藥</li> </ul>                                 |                                                                       |                                                                                                                                   |                                              |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                               |                                                                       |                              |                                              |                                                                                                   |  |
| <p>下表提供上述情形外之不良反應，CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法的調整建議：</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>下表提供上述情形外之不良反應，CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法的調整建議：</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                   |                                                                       |                                                                                                                                   |                                              |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                               |                                                                       |                              |                                              |                                                                                                   |  |
| <p><b>表3. CABOMETYX與nivolumab合併療法出現肝臟不良反應時之使用調整建議</b></p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="175 616 359 728">CABOMETYX與nivolumab合併療法</td><td data-bbox="359 616 558 728">ALT或AST&gt;正常值上限的3倍，但≤正常值上限的10倍，且同時總膽紅素&lt;正常值上限的2倍</td><td data-bbox="558 616 710 728">應暫時停用<sup>a</sup>CABOMETYX和nivolumab，直到這些不良反應恢復<sup>b</sup>至0-1級。</td></tr> <tr> <td></td><td data-bbox="359 728 558 817">ALT或AST&gt;正常值上限的10倍，或&gt;正常值上限的3倍且同時總膽紅素≥正常值上限的2倍</td><td data-bbox="558 728 710 817">應永久停用 CABOMETYX和nivolumab</td></tr> </table> <p><sup>a</sup> 可考慮使用皮質類固醇治療。</p> <p><sup>b</sup> 測量值恢復正常後可考慮重新使用一種藥物或同時使用兩種藥物。若重新使用 nivolumab 是否併用 CABOMETYX，請參閱 nivolumab 仿單。</p> <p>晚期腎細胞癌病人使用 CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法，請參閱 nivolumab 仿單。</p> | CABOMETYX與nivolumab合併療法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ALT或AST>正常值上限的3倍，但≤正常值上限的10倍，且同時總膽紅素<正常值上限的2倍                                                                                     | 應暫時停用 <sup>a</sup> CABOMETYX和nivolumab，直到這些不良反應恢復 <sup>b</sup> 至0-1級。 |                                                                                                                                   | ALT或AST>正常值上限的10倍，或>正常值上限的3倍且同時總膽紅素≥正常值上限的2倍 | 應永久停用 CABOMETYX和nivolumab | <p><b>表3.4. CABOMETYX與nivolumab合併療法出現肝臟不良反應時之使用調整建議</b></p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="742 616 925 728">CABOMETYX與nivolumab合併療法</td><td data-bbox="925 616 1117 728">ALT或AST&gt;正常值上限的3倍，但≤正常值上限的10倍，且同時總膽紅素&lt;正常值上限的2倍</td><td data-bbox="1117 616 1268 728">應暫時停用<sup>a</sup>CABOMETYX和nivolumab，直到這些不良反應恢復<sup>b</sup>至0-1級。</td></tr> <tr> <td></td><td data-bbox="925 728 1117 817">ALT或AST&gt;正常值上限的10倍，或&gt;正常值上限的3倍且同時總膽紅素≥正常值上限的2倍</td><td data-bbox="1117 728 1268 817">應永久停用 CABOMETYX和nivolumab</td></tr> </table> <p><sup>a</sup> 可考慮使用皮質類固醇治療。</p> <p><sup>b</sup> 測量值恢復正常後可考慮重新使用一種藥物或同時使用兩種藥物。若重新使用 nivolumab 是否併用 CABOMETYX，請參閱 nivolumab 仿單。</p> <p>晚期腎細胞癌病人使用 CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法，請參閱 nivolumab 仿單。</p> | CABOMETYX與nivolumab合併療法              | ALT或AST>正常值上限的3倍，但≤正常值上限的10倍，且同時總膽紅素<正常值上限的2倍 | 應暫時停用 <sup>a</sup> CABOMETYX和nivolumab，直到這些不良反應恢復 <sup>b</sup> 至0-1級。 |                              | ALT或AST>正常值上限的10倍，或>正常值上限的3倍且同時總膽紅素≥正常值上限的2倍 | 應永久停用 CABOMETYX和nivolumab                                                                         |  |
| CABOMETYX與nivolumab合併療法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ALT或AST>正常值上限的3倍，但≤正常值上限的10倍，且同時總膽紅素<正常值上限的2倍                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 應暫時停用 <sup>a</sup> CABOMETYX和nivolumab，直到這些不良反應恢復 <sup>b</sup> 至0-1級。                                                             |                                                                       |                                                                                                                                   |                                              |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                               |                                                                       |                              |                                              |                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ALT或AST>正常值上限的10倍，或>正常值上限的3倍且同時總膽紅素≥正常值上限的2倍                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 應永久停用 CABOMETYX和nivolumab                                                                                                         |                                                                       |                                                                                                                                   |                                              |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                               |                                                                       |                              |                                              |                                                                                                   |  |
| CABOMETYX與nivolumab合併療法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ALT或AST>正常值上限的3倍，但≤正常值上限的10倍，且同時總膽紅素<正常值上限的2倍                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 應暫時停用 <sup>a</sup> CABOMETYX和nivolumab，直到這些不良反應恢復 <sup>b</sup> 至0-1級。                                                             |                                                                       |                                                                                                                                   |                                              |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                               |                                                                       |                              |                                              |                                                                                                   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ALT或AST>正常值上限的10倍，或>正常值上限的3倍且同時總膽紅素≥正常值上限的2倍                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 應永久停用 CABOMETYX和nivolumab                                                                                                         |                                                                       |                                                                                                                                   |                                              |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                                               |                                                                       |                              |                                              |                                                                                                   |  |

|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                           |
| <p><b>2.5 併用 CYP3A4 強效抑制劑之劑量調整</b></p> <p>CABOMETYX 以 20 mg 為單位減少每日劑量(例如：從每日 60mg 降至每日 40mg 或從每日 40mg 降至每日 20mg)。在併用強效抑制劑二至三天後，重新給予 CYP3A4 抑制劑開始使用前的 CABOMETYX 劑量[請參閱藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(11.3)]。</p>                                         | <p><b>2.5.3.1.6 併用 CYP3A4 強效抑制劑之劑量調整</b></p> <p>CABOMETYX 以 20 mg 為單位減少降低每日劑量(例如：從每日 60mg 降至每日 40mg 或從每日 40mg 降至每日 20mg，或在體表面積小於 1.2 m<sup>2</sup> 的孩童病人從每日 20 mg 降至每日 10 mg)。在併用強效抑制劑二至三天後，重新給予 CYP3A4 抑制劑開始使用前的 CABOMETYX 劑量[請參閱藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(11.3)藥物動力學特性(11)]。</p>                                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</li> <li>依據美國核准仿單(09/2021 版本)修改內容</li> </ol> |
| <p><b>2.6 併用 CYP3A4 強效誘導劑之劑量調整</b></p> <p>在病人可耐受的前提下，CABOMETYX 以 20 mg 為單位增加每日劑量(例如：從每日 60mg 增加至每日 80mg 或是從每日 40mg 增加至每日 60mg)。在併用強效誘導劑二至三天後，重新給予 CYP3A4 誘導劑開始使用前的 CABOMETYX 劑量。CABOMETYX 的每日劑量不可超過 80mg [請參閱藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(11.3)]。</p> | <p><b>2.6.3.1.7 併用 CYP3A4 強效誘導劑之劑量調整</b></p> <p>在病人可耐受的前提下，CABOMETYX 以 20 mg 為單位增加每日劑量(例如：從每日 60mg 增加至每日 80mg 或是從每日 40mg 增加至每日 60mg)。在併用強效誘導劑二至三天後，重新給予 CYP3A4 誘導劑開始使用前的 CABOMETYX 劑量。CABOMETYX 的每日劑量不可超過 80mg [請參閱藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(11.3)藥物動力學特性(11)]。</p>                                                    | <p>依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</p>                                                                              |
| <p><b>2.7 中度及重度肝功能不全病人之劑量調整</b></p> <p>中度肝功能不全(Child-Pugh B)病人的 CABOMETYX 起始劑量應降低至每日一次 40mg。重度肝功能不全(Child-Pugh C)病人應避免使用 CABOMETYX [請參閱使用於特殊族群(8.6)及臨床藥理學(11.3)]。</p>                                                                      | <p><b>2.7.3.3 特殊族群用法用量</b></p> <p><b>中度及重度肝功能不全病人之劑量調整</b></p> <p>中度肝功能不全(Child-Pugh B)病人的 CABOMETYX 起始劑量應降低至每日一次 40mg。建議從每日 60 mg 降低至每日 40 mg，或每日 40 mg 降低至每日 20 mg (對於體表面積小於 1.2 m<sup>2</sup> 的孩童病人)。<b>重度肝功能不全(Child-Pugh C)病人應避免使用 CABOMETYX [請參閱使用於特殊族群(8.6)特殊族群注意事項(6)及臨床藥理學(11.3)藥物動力學特性(11)]。</b></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</li> <li>依據美國核准仿單(09/2021 版本)修改內容</li> </ol> |
| <p><b>3. 藥錠形狀</b></p> <p>60 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色橢圓形</p> <p>40 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色三角形</p> <p>20 毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色圓形</p>                                                                                                                    | <p><b>3. 藥錠形狀</b></p> <p>60-毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色橢圓形</p> <p>40-毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色三角形</p> <p>20-毫克 CABOMETYX 膜衣錠為黃色圓形</p>                                                                                                                                                                                        | <p>依 TFDA 公告之仿單格式調整資訊排序，將原 3. 藥錠形狀 移至 1.4 藥品外觀</p>                                                        |
| <p><b>4. 禁忌症</b></p> <p>無。</p>                                                                                                                                                                                                             | <p><b>4. 禁忌症</b></p> <p>無。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>依 TFDA 公告之仿單格式調整標題</p>                                                                                 |
| <p><b>5. 警告和注意事項</b></p> <p><b>5.1 出血</b></p>                                                                                                                                                                                              | <p><b>5. 警告和路及注意事項</b></p> <p><b>5.1 警語/注意事項</b></p> <p><b>5.1.1 出血</b></p>                                                                                                                                                                                                                                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</li> <li>依據美國核准仿單(09/2021 版本)修改內容</li> </ol> |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <p>使用 CABOMETYX 曾發生嚴重及致死性的出血 [請參閱不良反應(6.1)]。接受 CABOMETYX 治療的病人發生 3-5 級出血事件的機率為 5%。</p> <p>若發生第 3 級或第 4 級出血應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)]。最近曾有出血病史 (包括咯血、吐血及黑便) 的病人不可服用 CABOMETYX。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>使用 CABOMETYX 曾發生嚴重及致死性的出血 [請參閱不良反應(6.4)] 副作用/不良反應 (8.2)]。在 RCC、HCC 及 DTC 試驗中接受 CABOMETYX 治療的病人發生 3-5 級出血事件的機率為 5.1%。</p> <p>依據建議，若發生第 3 級或第 4 級出血及手術前應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)] 副作用/不良反應(8.2)]。腎臟及注意事項(5.1.11, 5.1.12)]。最近曾有出血病史 (包括咯血、吐血及黑便) 的病人不可服用 CABOMETYX。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>3. 3-5 級出血事件的機率，依據臨床資訊更新</p>                                           |
| <p>5.2 動脈瘤與動脈剝離：<br/>(略)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>5.2 5.1.2 動脈瘤與動脈剝離：<br/>(略)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>依 TFDA 公告之仿單格式調整編號</p>                                                 |
| <p>5.3 穿孔及瘻管</p> <p>接受 CABOMETYX 治療的病人有 1% 發生瘻管 (包括致死性個案) [請參閱不良反應 (6.1)]。腸胃 (GI) 穿孔發生於 1% 接受 CABOMETYX 治療的病人。</p> <p>應監測病人的瘻管及穿孔徵兆及症狀，包括膿瘍及敗血症。當病人出現無法妥善處理的瘻管或腸胃穿孔時，必須停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>5.3 5.1.3 穿孔及瘻管</p> <p>接受 CABOMETYX 治療的病人有 1.5% 發生瘻管 (包括致死性個案) [請參閱不良反應 (6.4)] 副作用/不良反應(8.2)]。腸胃 (GI) 穿孔發生於 1% 接受 CABOMETYX 治療的病人。</p> <p>應監測病人的瘻管及穿孔徵兆及症狀，包括膿瘍及敗血症。當病人出現無法妥善處理的瘻管或腸胃穿孔時，必須停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)] (3.1.5)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</p> <p>發生瘻管的機率，依據臨床資訊更新</p>                   |
| <p>5.4 血栓事件</p> <p>使用 CABOMETYX 治療會增加血栓事件的風險 [請參閱不良反應(6.1)]。接受 CABOMETYX 治療的病人有 7% 發生靜脈血栓栓塞 (包括 4% 肺栓塞) 及 2% 發生動脈血栓栓塞。接受 CABOMETYX 治療的病人曾發生致死性栓塞事件。</p> <p>若病人發生急性心肌梗塞或嚴重動脈或靜脈血栓栓塞事件，應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>5.4 5.1.4 血栓事件</p> <p>使用 CABOMETYX 治療會增加血栓事件的風險 [請參閱不良反應(6.4)] 副作用/不良反應 (8.2)]。接受 CABOMETYX 治療的病人有 7.3% 發生靜脈血栓栓塞 (包括 4.7% 肺栓塞) 及 2.0% 發生動脈血栓栓塞，其中 0.6% 為心血管事件，0.2% 為急性心肌梗塞。接受 CABOMETYX 治療的病人曾發生致死性栓塞事件。</p> <p>若病人發生急性心肌梗塞或嚴重動脈或靜脈血栓栓塞事件，應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)] (3.1.5)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</p> <p>發生血栓機率，依據臨床資訊更新</p>                    |
| <p>5.5 高血壓及高血壓危象</p> <p>CABOMETYX 會引發高血壓，包括高血壓危象 [請參閱不良反應(6.1)]。接受 CABOMETYX 治療的病人有 36% 出現高血壓 (第 3 級 17% 及第 4 級 &lt;1%)。</p> <p>若病人有無法控制的高血壓，則不應使用 CABOMETYX。CABOMETYX 治療期間應定期監測血壓。若高血壓經醫療處理仍未妥善控制，應暫停使用 CABOMETYX；待高血壓獲得控制後，可重新給予降低劑量之 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)]。若出現降血壓治療無法控制的嚴重高血壓或高血壓危象應停用 CABOMETYX。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>5.5 5.1.5 高血壓及高血壓危象</p> <p>CABOMETYX 會引發高血壓，包括高血壓危象 [請參閱不良反應(6.4)] 副作用/不良反應 (8.2)]。接受 CABOMETYX 治療的病人有 36% 出現高血壓 (第 3 級 17% 及第 4 級 &lt;1%)。</p> <p>若病人有無法控制的高血壓，則不應使用 CABOMETYX。CABOMETYX 治療期間應及早及定期監測血壓。若高血壓經醫療處理仍未妥善控制，應暫停使用 CABOMETYX；待高血壓獲得控制後，可重新給予降低劑量之 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)] (3.1.5)]。若出現降血壓治療無法控制的嚴重高血壓或高血壓危象應永久停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)] (3.1.5)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</p> <p>2. 依據美國核准仿單 (09/2021 版本) 及臨床資訊更新內容</p> |
| <p>5.6 腹瀉</p> <p>接受 CABOMETYX 治療的病人有 63% 發生腹瀉。接受 CABOMETYX 治療的病人有 11% 發生第 3 級之腹瀉 [請參閱不良反應(6.1)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>5.6 5.1.6 腹瀉</p> <p>接受 CABOMETYX 治療的病人有 63% 發生腹瀉。接受 CABOMETYX 治療的病人有 11.1% 發生第 3 級之腹瀉 [請參閱不良反應(6.4)] 副作用/不良反應(8.2)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</p> <p>2. 依據美國核准仿單 (09/2021 版本) 及臨床資訊更新內容</p> |
| <p>當病人出現無法耐受之第 2 級腹瀉、標準止瀉治療無法處理的第 3 級腹瀉，或第 4 級腹瀉，應暫停使用 CABOMETYX 直到症狀改善至第 1 級後，可重新給予降低劑量之 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>當病人出現無法耐受之第 2 級腹瀉、標準止瀉治療無法處理的第 3 級腹瀉，或第 4 級腹瀉，應暫停使用 CABOMETYX 直到症狀改善至第 1 級以下後，可重新給予降低劑量之 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)] (3.1.5)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                           |
| <p>5.7 肢端紅腫症</p> <p>接受 CABOMETYX 治療的病人有 44% 發生肢端紅腫症 [PPE]] [請參閱不良反應(6.1)]。接受 CABOMETYX 治療的病人有 13% 發生第 3 級之 PPE。</p> <p>當病人出現無法耐受之第 2 級 PPE 或第 3 級 PPE 時，應暫停使用 CABOMETYX 直到症狀改善至第 1 級後，可重新給予降低劑量之 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>5.7 5.1.7 肢端紅腫症</p> <p>接受 CABOMETYX 治療的病人有 44.6% 發生肢端紅腫症 [PPE]] [請參閱不良反應(6.4)] 副作用/不良反應(8.2)]。接受 CABOMETYX 治療的病人有 13% 發生第 3 級之 PPE。</p> <p>當病人出現無法耐受之第 2 級 PPE 或第 3 級 PPE 時，應暫停使用 CABOMETYX 直到症狀改善至第 1 級後，可重新給予降低劑量之 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)] (3.1.5)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</p> <p>2. 發生肢端紅腫症機率，依據臨床資訊更新內容</p>            |
| <p>5.8 肝毒性</p> <p>CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法可能導致肝毒性，其第 3 級和第 4 級 ALT 及 AST 增加的發生率高於單獨使用 CABOMETYX 時。</p> <p>開始治療之前及整個治療期間皆應定期監測肝臟酵素。相對於單獨使用 CABOMETYX，應考慮更頻繁地監測肝臟酵素。對肝臟酵素升高者，應中斷 CABOMETYX 和 nivolumab 治療，並視需要考慮使用皮質類固醇 [請參閱用法用量 (2.4)]。</p> <p>使用 CABOMETYX 和 nivolumab 合併療法時，病人有 11% 曾出現第 3 級和第 4 級 ALT 或 AST 增加 [請參閱不良反應 (6.1)]。在 83 位曾出現 ALT 或 AST 上升 &gt; 正常值上限的 3 倍 (2 級以上) 病人中，有 23 位 (28%) 接受皮質類固醇治療；有 74 位 (89%) 緩解至 0-1 級。在原發生 2 級以上 ALT 或 AST 上升的 44 名病人在重新接受 CABOMETYX (n=9) 或 nivolumab (n=11) 單方療法或同時接受兩種藥物 (n=24) 中，發生 2 級以上 ALT 或 AST 上升的復發分別有 2 位接受 CABOMETYX 單方療法、2 位接受 nivolumab 單方療法與 7 位同時接受兩種藥物。</p> | <p>5.8 5.1.8 肝毒性</p> <p>CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法可能導致肝毒性，其第 3 級和第 4 級 ALT 及 AST 增加的發生率高於單獨使用 CABOMETYX 時。</p> <p>開始治療之前及整個治療期間皆應定期監測肝臟酵素。相對於單獨使用 CABOMETYX，應考慮更頻繁地監測肝臟酵素。對肝臟酵素升高者，應中斷 CABOMETYX 和 nivolumab 治療，並視需要考慮使用皮質類固醇 [請參閱用法用量(2.4)] (3.1.5)]。</p> <p>使用 CABOMETYX 和 nivolumab 合併療法時，病人有 11% 曾出現第 3 級和第 4 級 ALT 或 AST 增加 [請參閱不良反應(6.4)] 副作用/不良反應(8.2)]。在 83 位曾出現 ALT 或 AST 上升 &gt; 正常值上限的 3 倍 (2 級以上) 病人中，有 23 位 (28%) 接受皮質類固醇治療；有 74 位 (89%) 緩解至 0-1 級。在原發生 2 級以上 ALT 或 AST 上升的 44 名病人在重新接受 CABOMETYX (n=9) 或 nivolumab (n=11) 單方療法或同時接受兩種藥物 (n=24) 中，發生 2 級以上 ALT 或 AST 上升的復發分別有 2 位接受 CABOMETYX 單方療法、2 位接受 nivolumab 單方療法與 7 位同時接受兩種藥物，暫停使用並依據嚴重度以降低的劑量恢復給藥 [請參閱用法用量(3.1.5)]。</p> | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</p> <p>2. 依據美國核准仿單 (09/2021 版本) 修改內容</p>      |
| <p>5.9 腎上腺機能不全</p> <p>CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法可能導致原發性或繼發性腎上腺機能不全。對於 2 級以上腎上腺機能不全，初始症狀治療包括依臨床指示之賀爾蒙替代療法，視疾病嚴重度，考慮暫停使用 CABOMETYX 或 nivolumab 任一藥物或兩種藥物。</p> <p>(下略)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>5.9 5.1.9 腎上腺機能不全</p> <p>CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法可能導致原發性或繼發性腎上腺機能不全。對於 2 級以上腎上腺機能不全，初始症狀治療包括依臨床指示之賀爾蒙替代療法，視疾病嚴重度，考慮暫停使用 CABOMETYX 或 nivolumab 任一藥物或兩種藥物，及以降低的劑量恢復 CABOMETYX 給藥 [請參閱用法用量(3.1.5)]。</p> <p>(下略)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</p> <p>2. 依據美國核准仿單 (09/2021 版本) 修改內容</p>      |
| <p>5.10 蛋白尿</p> <p>接受 CABOMETYX 治療的病人有 7% 出現蛋白尿 [請參閱不良反應(6.1)]。</p> <p>CABOMETYX 治療期間應定期監測蛋白尿。若病人出現腎病徵候群，應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>5.10 5.1.10 蛋白尿</p> <p>接受 CABOMETYX 治療的病人有 7.7% 出現蛋白尿 [請參閱不良反應(6.4)] 副作用/不良反應(8.2)]。</p> <p>CABOMETYX 治療期間應定期監測蛋白尿。對於第 2 級或第 3 級蛋白尿，暫停使用 CABOMETYX，直到改善至第 1 級蛋白尿，以降低的劑量恢復 CABOMETYX 給藥。若病人出現腎病徵候群，應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.4)] (3.1.5)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題</p> <p>2. 依據美國核准仿單 (09/2021 版本) 修改內容</p>      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3. 發生蛋白尿機<br>率，依據臨床資<br>訊更新內容                                                                                                              |
| 5.11 下顎骨壞死<br><br>接受 CABOMETYX 治療的病人有<1%出現下顎骨壞死(ONJ) [請參閱不良反應(6.1)]。<br><br>下顎骨壞死(ONJ)的特徵為下顎疼痛、骨髓炎、骨炎、骨質侵蝕、牙齒或牙周感染、牙<br>痛、牙齦潰瘍或腐爛、下顎持續疼痛，或牙科手術後口腔或下顎癒合減緩。<br>CABOMETYX 開始治療前及治療期間應定期作口腔檢查。應告訴病人養成良好的口腔衛<br>生習慣。如果可以，應於預定進行牙科手術或侵入性牙科處置前至少 28 天暫停使用<br>CABOMETYX。若出現下顎骨壞死(ONJ)，CABOMETYX 應暫停使用直到狀況完全解除<br>為止 [請參閱用法用量(2.1)]。 | <del>5.11</del> 5.1.11 下顎骨壞死<br><br>接受 CABOMETYX 治療的病人有<1%出現下顎骨壞死(ONJ) [請參閱不良反應(6.1)]。<br><br>下顎骨壞死(ONJ)的特徵為下顎疼痛、骨髓炎、骨炎、骨質侵蝕、牙齒或牙周感染、牙<br>痛、牙齦潰瘍或腐爛、下顎持續疼痛，或牙科手術後口腔或下顎癒合減緩。<br>CABOMETYX 開始治療前及治療期間應定期作口腔檢查。應告訴病人養成良好的口腔衛<br>生習慣。如果可以，應於預定進行牙科手術或侵入性牙科處置前至少 28 天暫停使用<br>CABOMETYX。若出現下顎骨壞死(ONJ)，CABOMETYX 應暫停使用直到狀況完全解除<br>為止，以減少的劑量恢復給藥 [請參閱用法用量(2.1)]。                                                                                                                                                                                                          | 1. 依 TFDA 公告之<br>仿單格式調整編<br>號及標題<br><br>2. 依據美國核准仿<br>單(09/2021 版本)<br>修改內容                                                                |
| 5.12 傷口併發症<br><br>使用 CABOMETYX 曾有引起傷口併發症的報告 [請參閱不良反應(6.1)]。預定進行手術<br>前至少 28 天應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.1)]。手術後可視傷口適當癒合情<br>況之臨床判斷，重啟 CABOMETYX 治療。若病人傷口裂開或出現傷口癒合併發症而需要<br>醫療介入處理時，應暫停使用 CABOMETYX。                                                                                                                           | <del>5.12</del> 5.1.12 傷口併發症<br><br>使用 CABOMETYX 曾有引起傷口併發症的報告 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]。預定進<br>行手術前至少 28 天應停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.1)]。手術後可視傷口適當<br>癒合情況之臨床判斷，重啟 CABOMETYX 治療。若病人傷口裂開或出現傷口癒合併發症<br>而需要醫療介入處理時，應暫停使用 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 依 TFDA 公告之仿單<br>格式調整編號及標題                                                                                                                  |
| 5.13 可逆性後腦白質病變症候群<br><br>使用 CABOMETYX 曾發生可逆性後腦白質病變症候群(RPLS)此為經核磁共振影像(MRI)<br>診斷之皮質下血管性腦水腫的症候。凡出現癱瘓、頭痛、視力障礙、意識混亂或心智功能<br>改變的病人，皆應進行 RPLS 評估。當病人出現 RPLS 時，應停用 CABOMETYX [請參<br>閱用法用量(2.4)]。                                                                                                                                   | <del>5.13</del> 5.1.13 可逆性後腦白質病變症候群<br><br>使用 CABOMETYX 曾發生可逆性後腦白質病變症候群(RPLS)此為經核磁共振影像(MRI)<br>診斷之皮質下血管性腦水腫的症候。凡出現癱瘓、頭痛、視力障礙、意識混亂或心智功能<br>改變的病人，皆應進行 RPLS 評估。當病人出現 RPLS 時，應停用 CABOMETYX [請參<br>閱用法用量(2.4)]。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 依 TFDA 公告之仿單<br>格式調整編號及標題                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5.1.14 甲狀腺功能異常<br><br>使用 CABOMETYX 已被觀察到有發生甲狀腺功能異常，主要為甲狀腺功能低下。依據安<br>全性族群 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]，有 18%接受 CABOMETYX 治療的病人發生甲<br>狀腺功能異常，包括 0.4%病人為第 3 級。<br><br>開始 CABOMETYX 治療前應先評估病人的甲狀腺功能異常徵象，並在 CABOMETYX<br>治療期間監測甲狀腺功能異常的徵象和症狀。甲狀腺功能檢測和功能異常的處理應依臨床<br>表徵來進行 [請參閱用法用量(3.1.5)]。<br><br>5.1.15 低血鈣症<br><br>CABOMETYX 可能會造成低血鈣症。依據安全族群 [請參閱副作用/不良反應(8.2)]，有<br>8.9%接受 CABOMETYX 治療的病人發生低血鈣症，包括 2.5%為第 3-4 級(包含 0.6%為<br>第 4 級)。試驗 CABOSUN 中未收集到實驗室檢測異常資料。<br><br>在試驗 COSMIC-311 中 [請參閱臨床試驗資料(12.3)]，有 25%接受 CABOMETYX 治療<br>的病人發生低血鈣症，包括 7.6%為第 3-4 級(包含 2.9%為第 4 級)。 | 1. 依據美國核准仿<br>單(09/2021 版本)<br>新增甲狀腺功能<br>異常及低血鈣症<br>資訊<br><br>2. 發生甲狀腺功能<br>異常機率，依據<br>臨床資訊更新內<br>容<br><br>4. 發生低血鈣症機<br>率，依據臨床資<br>訊更新內容 |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 治療期間監測血鈣濃度且視需要補充鈣。依據嚴重程度暫停使用及在復原後以減少的劑量<br>恢復給藥或永久停用 CABOMETYX [請參閱用法用量(3.1.5)]。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                    |
| 5.14 胚胎-胎兒毒性<br><br>(略)<br><br>應告訴孕婦本品對胎兒的潛在風險。應告知有生育能力的女性於接受 CABOMETYX<br>治療期間及最後一次服藥後四個月內，應採取有效的避孕措施 [請參閱用於特殊族群之<br>(8.1, 8.3)、臨床藥理學之(11.1)]。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <del>5.14</del> 5.1.16 胚胎-胎兒毒性<br><br>(略)<br><br>應告訴孕婦本品對胎兒的潛在風險。應告知有生育能力的女性於接受 CABOMETYX 治<br>療期間及最後一次服藥後四個月內，應採取有效的避孕措施 [請參閱用於特殊族群之<br>(8.1, 8.3) (6.1, 6.3)、臨床藥理學之(11.1) 藥理特性之(10.1)]。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 依 TFDA 公告之仿單<br>格式調整編號及標題                                                                                                                                                          |
| 6. 不良反應<br><br>下列臨床重大不良反應請參閱所標示之章節：<br><br><ul style="list-style-type: none"> <li>出血 [請參閱警告和注意事項(5.1)]</li> <li>動脈瘤與動脈剝離 [請參閱警告和注意事項(5.2)]</li> <li>穿孔及瘻管 [請參閱警告和注意事項(5.3)]</li> <li>血栓事件 [請參閱警告和注意事項(5.4)]</li> <li>高血壓及高血壓危象 [請參閱警告和注意事項(5.5)]</li> <li>腹瀉 [請參閱警告和注意事項(5.6)]</li> <li>肢端紅腫症 [請參閱警告和注意事項(5.7)]</li> <li>肝毒性 [請參閱警告和注意事項(5.8)]</li> <li>腎上腺機能不全 [請參閱警告和注意事項(5.9)]</li> <li>蛋白尿 [請參閱警告和注意事項(5.10)]</li> <li>下顎骨壞死 [請參閱警告和注意事項(5.11)]</li> <li>傷口併發症 [請參閱警告和注意事項(5.12)]</li> <li>可逆性後腦白質病變症候群 [請參閱警告和注意事項(5.13)]</li> </ul> | 6.8. 副作用/不良反應<br><br>8.1 臨床重要副作用/不良反應<br><br>下列臨床重大不良反應請參閱所標示之章節：<br><br><ul style="list-style-type: none"> <li>出血 [請參閱警告和注意事項(5.1) (5.1.1)]</li> <li>動脈瘤與動脈剝離 [請參閱警告和注意事項(5.2) (5.1.2)]</li> <li>穿孔及瘻管 [請參閱警告和注意事項(5.3) (5.1.3)]</li> <li>血栓事件 [請參閱警告和注意事項(5.4) (5.1.4)]</li> <li>高血壓及高血壓危象 [請參閱警告和注意事項(5.5) (5.1.5)]</li> <li>腹瀉 [請參閱警告和注意事項(5.6) (5.1.6)]</li> <li>肢端紅腫症 [請參閱警告和注意事項(5.7) (5.1.7)]</li> <li>肝毒性 [請參閱警告和注意事項(5.8) (5.1.8)]</li> <li>腎上腺機能不全 [請參閱警告和注意事項(5.9) (5.1.9)]</li> <li>蛋白尿 [請參閱警告和注意事項(5.10) (5.1.10)]</li> <li>下顎骨壞死 [請參閱警告和注意事項(5.11) (5.1.11)]</li> <li>傷口併發症 [請參閱警告和注意事項(5.12) (5.1.12)]</li> <li>可逆性後腦白質病變症候群 [請參閱警告和注意事項(5.13) (5.1.13)]</li> <li>甲狀腺功能異常 [請參閱警告和注意事項(5.1.14)]</li> <li>低血鈣症 [請參閱警告和注意事項(5.1.15)]</li> </ul> | 1. 依 TFDA 公告之<br>仿單格式調整編<br>號及標題，將原<br>6. 不良反應內容<br>移至 8. 副作用/不<br>良反應<br><br>2. 依據美國核准仿<br>單(09/2021 版本)<br>新增甲狀腺功能<br>異常及低血鈣症<br>資訊                                              |
| 6.1 臨床試驗經驗<br><br>“警告和注意事項”章節中所述資料來自於以下 CABOMETYX 以單方治療使用於 409 名<br>RCC 病人的隨機分配、活性藥物對照試驗 (試驗 CABOSUN、試驗 METEOR)，使用於 467<br>名 HCC 病人的隨機分配、安慰劑對照試驗 (試驗 CELESTIAL)，以及與 nivolumab 240 mg<br>(每 2 週一次) 合併使用於 320 名 RCC 病人的隨機分配、活性藥物對照試驗 (試驗<br>CHECKMATE-9ER)。<br><br><u>腎細胞癌</u><br><br>試驗 METEOR<br><br>試驗 METEOR 評估了 CABOMETYX 的安全性，這是一項隨機分配、開放性試驗，其中<br>331 名晚期腎細胞癌病人接受每日一次 CABOMETYX 60mg 治療，而另外 322 名病人接<br>受 everolimus 10 mg 每日一次，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。兩組病人若出現疾<br>病惡化情形，仍可由研究人員決定是否繼續治療 [請參閱臨床試驗(13.1)]。接受                                | <del>6.1</del> 8.2 臨床試驗經驗<br><br>“警告和注意事項”章節中所述資料來自於以下 CABOMETYX 以單方治療使用於 409<br>名 RCC 病人的隨機分配、活性藥物對照試驗 (試驗 CABOSUN、試驗 METEOR)，使用於<br>467 名 HCC 病人的隨機分配、安慰劑對照試驗 (試驗 CELESTIAL)，使用於 125 名 DTC 病<br>人的隨機分配、安慰劑對照試驗 (試驗 COSMIC-311)，以及與 nivolumab 240 mg (每 2 週<br>一次) 合併使用於 320 名 RCC 病人的隨機分配、活性藥物對照試驗 (試驗 CHECKMATE-<br>9ER)。<br><br><u>腎細胞癌</u><br><br>試驗 METEOR<br><br>試驗 METEOR 評估了 CABOMETYX 的安全性，這是一項隨機分配、開放性試驗，其中<br>331 名晚期腎細胞癌病人接受每日一次 CABOMETYX 60mg 治療，而另外 322 名病人接<br>受 everolimus 10 mg 每日一次，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。兩組病人若出現疾<br>病惡化情形，仍可由研究人員決定是否繼續治療 [請參閱臨床試驗資料(12.1)]。接受                                                                                                                                                                              | 1. 依 TFDA 公告之<br>仿單格式調整編<br>號及標題<br><br>2. 依據美國核准仿<br>單(09/2021 版本)<br>新增分化型甲狀<br>腺癌試驗<br>COSMIC-311 內<br>容<br><br>3. 更新表格編號及<br>說明用字<br><br>4. 分化型甲狀腺癌<br>試驗 COSMIC-<br>311 不良反應資 |

| CABOMETYX 治療的病人，其中位治療時間為 7.6 個月(範圍 0.3-20.5)，接受 everolimus 治療的病人，其中位治療時間為 4.4 個月(範圍 0.21-18.9)。 |                                   |             |                       |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| (下略)                                                                                            |                                   |             |                       |             |
| 表 4：試驗 METEOR 中≥10%接受 CABOMETYX 治療的病人出現的不良反應                                                    |                                   |             |                       |             |
| 不良反應                                                                                            | CABOMETYX<br>(n=331) <sup>1</sup> |             | Everolimus<br>(n=322) |             |
|                                                                                                 | 所有等級 <sup>2</sup>                 | 第 3 級至第 4 級 | 所有等級 <sup>2</sup>     | 第 3 級至第 4 級 |
| (略)                                                                                             | (略)                               | (略)         | (略)                   | (略)         |
| <sup>1</sup> 一位隨機分配到 everolimus 組的受試者接受了 cabozantinib 治療                                        |                                   |             |                       |             |
| <sup>2</sup> 國家癌症研究院常見不良事件評價標準 4.0 版(NCI-CTCAE v4)                                              |                                   |             |                       |             |
| <sup>3</sup> 包括以下術語：腹痛、上腹痛和下腹痛                                                                  |                                   |             |                       |             |
| <sup>4</sup> 包括以下術語：皮疹、紅斑皮疹、毛囊皮疹、斑疹、丘疹、膿皰疹、水泡疹、生殖器皰疹、間歇性腿部皮疹、陰囊及陰莖皮疹、斑性丘狀發疹、瘙癢性皮疹、接觸性皮炎、皮炎瘡瘍    |                                   |             |                       |             |
| <sup>5</sup> 包括以下術語：高血壓、血壓升高、高血壓危象、血壓波動                                                         |                                   |             |                       |             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| (下略)                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |                     |
| 表 5：試驗 METEOR 中≥25%接受 CABOMETYX 治療的病人出現的實驗室檢測異常                                                                                                                                                                                                                |                     |                     |
| (下略)                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |                     |
| 試驗 CABOSUN                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |                     |
| 試驗CABOSUN評估了CABOMETYX的安全性，這是一項以晚期腎細胞癌病人為對象所進行的隨機分配、開放性試驗，其中78名病人接受每日一次CABOMETYX 60 mg治療，而另外 72名病人接受每日一次sunitinib 50 mg (連續治療4週後，接著停藥2週)，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性[請參閱臨床試驗 (13.1)]。病人接受CABOMETYX 治療之中位治療時間為6.5個月 (範圍0.2 -28.7)，接受 sunitinib 治療之中位治療時間為3.1個月(範圍0.2-25.5)。 |                     |                     |
| (下略)                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |                     |
| 表 6：試驗CABOSUN中≥1%接受 CABOMETYX 治療的病人出現的第3-4級不良反應                                                                                                                                                                                                                |                     |                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                | CABOMETYX<br>(n=78) | Sunitinib<br>(n=72) |

| CABOMETYX 治療的病人，其中位治療時間為 7.6 個月(範圍 0.3-20.5)，接受 everolimus 治療的病人，其中位治療時間為 4.4 個月(範圍 0.21-18.9)。 |                                   |             |                       |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| (下略)                                                                                            |                                   |             |                       |             |
| 表 45：試驗 METEOR 中≥10%接受 CABOMETYX 治療的病人出現的不良反應                                                   |                                   |             |                       |             |
| 不良反應                                                                                            | CABOMETYX<br>(n=331) <sup>1</sup> |             | Everolimus<br>(n=322) |             |
|                                                                                                 | 所有等級 <sup>2</sup>                 | 第 3 級至第 4 級 | 所有等級 <sup>2</sup>     | 第 3 級至第 4 級 |
| (略)                                                                                             | (略)                               | (略)         | (略)                   | (略)         |
| <sup>1</sup> 一位隨機分配到 everolimus 組的受試者接受了 cabozantinib 治療                                        |                                   |             |                       |             |
| <sup>2</sup> 國家癌症研究院常見不良事件評價標準 4.0 版(NCI-CTCAE v4)                                              |                                   |             |                       |             |
| <sup>3</sup> 包括以下術語項目：腹痛、上腹痛和下腹痛                                                                |                                   |             |                       |             |
| <sup>4</sup> 包括以下術語項目：皮疹、紅斑皮疹、毛囊皮疹、斑疹、丘疹、膿皰疹、水泡疹、生殖器皰疹、間歇性腿部皮疹、陰囊及陰莖皮疹、斑性丘狀發疹、瘙癢性皮疹、接觸性皮炎、皮炎瘡瘍  |                                   |             |                       |             |
| <sup>5</sup> 包括以下術語項目：高血壓、血壓升高、高血壓危象、血壓波動                                                       |                                   |             |                       |             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| (下略)                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |                     |
| 表 56：試驗 METEOR 中≥25%接受 CABOMETYX 治療的病人出現的實驗室檢測異常                                                                                                                                                                                                               |                     |                     |
| (下略)                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |                     |
| 試驗 CABOSUN                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |                     |
| 試驗CABOSUN評估了CABOMETYX的安全性，這是一項以晚期腎細胞癌病人為對象所進行的隨機分配、開放性試驗，其中78名病人接受每日一次CABOMETYX 60 mg治療，而另外 72名病人接受每日一次sunitinib 50 mg (連續治療4週後，接著停藥2週)，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性[請參閱臨床試驗 (13.1)]。病人接受CABOMETYX 治療之中位治療時間為6.5個月 (範圍0.2 -28.7)，接受 sunitinib 治療之中位治療時間為3.1個月(範圍0.2-25.5)。 |                     |                     |
| (下略)                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |                     |
| 表 67：試驗CABOSUN中≥1%接受 CABOMETYX 治療的病人出現的第3-4級不良反應                                                                                                                                                                                                               |                     |                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                | CABOMETYX<br>(n=78) | Sunitinib<br>(n=72) |

| <table border="1"> <tr> <th rowspan="2">不良反應</th><th>第 3 級至第 4 級<sup>1</sup></th><th>第 3 級至第 4 級<sup>1</sup></th></tr> <tr> <th colspan="2">病人百分比 (%)</th></tr> <tr> <td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr> </table> <p>ALT：丙氨酸轉胺酶；AST：天門冬氨酸轉胺酶</p> <p><sup>1</sup>美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準第 4.0 版</p> <p><sup>2</sup>被通報為不良反應之實驗室檢測異常且非依據實驗檢測值之變化</p> <p><sup>3</sup>包括以下術語：高血壓</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 不良反應                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 第 3 級至第 4 級 <sup>1</sup> | 第 3 級至第 4 級 <sup>1</sup> | 病人百分比 (%) |  | (略) | (略) | (略) | <table border="1"> <tr> <th rowspan="2">不良反應</th><th>第 3 級至第 4 級<sup>1</sup></th><th>第 3 級至第 4 級<sup>1</sup></th></tr> <tr> <th colspan="2">病人百分比 (%)</th></tr> <tr> <td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr> </table> <p>ALT：丙氨酸轉胺酶；AST：天門冬氨酸轉胺酶</p> <p><sup>1</sup>美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準第 4.0 版</p> <p><sup>2</sup>被通報為不良反應之實驗室檢測異常且非依據實驗檢測值之變化</p> <p><sup>3</sup>包括以下術語項目：高血壓</p> | 不良反應 | 第 3 級至第 4 級 <sup>1</sup> | 第 3 級至第 4 級 <sup>1</sup> | 病人百分比 (%) |  | (略) | (略) | (略) |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|--|-----|-----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------|--------------------------|-----------|--|-----|-----|-----|--|
| 不良反應                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 第 3 級至第 4 級 <sup>1</sup> | 第 3 級至第 4 級 <sup>1</sup> |           |  |     |     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                          |                          |           |  |     |     |     |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 病人百分比 (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                          |           |  |     |     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                          |                          |           |  |     |     |     |  |
| (略)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | (略)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | (略)                      |                          |           |  |     |     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                          |                          |           |  |     |     |     |  |
| 不良反應                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 第 3 級至第 4 級 <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 第 3 級至第 4 級 <sup>1</sup> |                          |           |  |     |     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                          |                          |           |  |     |     |     |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 病人百分比 (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                          |           |  |     |     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                          |                          |           |  |     |     |     |  |
| (略)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | (略)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | (略)                      |                          |           |  |     |     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                          |                          |           |  |     |     |     |  |
| <p>試驗 CHECKMATE-9ER</p> <p>在針對先前未曾接受治療之晚期 RCC 病人進行的隨機分配、開放標示試驗 CHECKMATE-9ER 中，進行 CABOMETYX 與 nivolumab 的安全性評估[請參閱臨床試驗 (13.1)]。病人每日口服一次 CABOMETYX 40 mg 並且每 2 週輸注一次 nivolumab 240 mg (n=320) 30 分鐘或每日口服一次 sunitinib 50 mg 治療 4 週，接著停藥 2 週 (n=320) [請參閱臨床試驗 (13.1)]。</p> <p>(下略)</p> <p>表 7. 試驗 CHECKMATE-9ER 中&gt;15% CABOMETYX 和 Nivolumab 治療組病人發生的不良反應</p> <p>(下略)</p> <p>表 8. 在試驗 CHECKMATE-9ER 中&gt;20% CABOMETYX 和 Nivolumab 治療組病人發生的較基期*惡化之實驗室檢測值</p> <p>(下略)</p> <p>肝細胞癌</p> <p>CABOMETYX 的安全性已在一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗(試驗 CELESTIAL)中進行評估，該試驗中 704 名晚期肝細胞癌病人被隨機分配給予 CABOMETYX 60 mg 每日一次(467 名)或安慰劑(237 名)，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性[請參閱臨床試驗 (13.2)]。病人接受 CABOMETYX 治療之中位治療時間為 3.8 個月 (範圍 0.1-37.3)，接受安慰劑治療之中位治療時間為 2.0 個月 (範圍 0.0-27.2)。CABOMETYX 治療組病人中 81%為男性、56%為白種人，年齡中位數為 64 歲。本試驗納入的族群主要為 Child-Pugh A 病人。</p> <p>(下略)</p> <p>表 9：試驗 CELESTIAL 中≥5% CABOMETYX 治療組病人出現的不良反應<sup>1</sup></p> <p>(下略)</p> <p>表 11：試驗 CELESTIAL 中≥5% CABOMETYX 治療組病人出現的實驗室檢測異常</p> | <p>試驗 CHECKMATE-9ER</p> <p>在針對先前未曾接受治療之晚期 RCC 病人進行的隨機分配、開放標示試驗 CHECKMATE-9ER 中，進行 CABOMETYX 與 nivolumab 的安全性評估[請參閱臨床試驗 (13.1)]。病人每日口服一次 CABOMETYX 40 mg 並且每 2 週輸注一次 nivolumab 240 mg (n=320) 30 分鐘或每日口服一次 sunitinib 50 mg 治療 4 週，接著停藥 2 週 (n=320) [請參閱臨床試驗 (13.1)]。</p> <p>(下略)</p> <p>表 78. 試驗 CHECKMATE-9ER 中&gt;15% CABOMETYX 和 Nivolumab 治療組病人發生的不良反應</p> <p>(下略)</p> <p>表 89. 在試驗 CHECKMATE-9ER 中&gt;20% CABOMETYX 和 Nivolumab 治療組病人發生的較基期*惡化之實驗室檢測值</p> <p>(下略)</p> <p>肝細胞癌</p> <p>CABOMETYX 的安全性已在一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗(試驗 CELESTIAL)中進行評估，該試驗中 704 名晚期肝細胞癌病人被隨機分配給予 CABOMETYX 60 mg 每日一次(467 名)或安慰劑(237 名)，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性[請參閱臨床試驗 (13.2)]。病人接受 CABOMETYX 治療之中位治療時間為 3.8 個月 (範圍 0.1-37.3)，接受安慰劑治療之中位治療時間為 2.0 個月 (範圍 0.0-27.2)。CABOMETYX 治療組病人中 81%為男性、56%為白種人，年齡中位數為 64 歲。本試驗納入的族群主要為 Child-Pugh A 病人。</p> <p>(下略)</p> <p>表 910：試驗 CELESTIAL 中≥5% CABOMETYX 治療組病人出現的不良反應<sup>1</sup></p> <p>(下略)</p> <p>表 4011：試驗 CELESTIAL 中≥5% CABOMETYX 治療組病人出現的實驗室檢測異常</p> |                          |                          |           |  |     |     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                          |                          |           |  |     |     |     |  |

(下略)

(下略)

分化型甲狀腺癌

CABOMETYX 的安全性在試驗 COSMIC-311 中已進行評估。此為隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，258 名晚期分化型甲狀腺癌病人隨機分配接受每日一次口服 CABOMETYX 60 mg (n=170) 或安慰劑 (n=88) 加上支持性照護，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止[請參閱臨床試驗資料(12.3)]。在第二個截止日期時，接受 CABOMETYX 病人的治療持續時間中位數為 6.03 個月 (範圍 0.2–18.8 個月)，接受安慰劑治療病人為 2.6 個月 (範圍 0.2–15.2 個月)。年齡中位數為 65 歲 (範圍 31 至 85 歲)，51% 為女性，71% 為白人，17% 為亞裔，1% 為黑人，2% 為美國印地安人或阿拉斯加原住民，以及 63% 先前曾接受 lenvatinib。

接受 CABOMETYX 治療的病人中有 ≥25% 發生不良反應，發生頻率的依序為：腹瀉、肢端紅腫症(PPE)、疲憊、高血壓、口腔炎、食慾下降、噁心和低血鈣。發生在 ≥5% 病人的第 3-4 級不良反應為高血壓、肢端紅腫症(PPE)、疲憊、腹瀉、低血鈣和口腔炎。

接受 CABOMETYX 治療的病人中有 39% 發生嚴重不良反應。發生頻率 ≥2% 的嚴重不良反應包括腹瀉、肋膜積液、肺炎和肺栓塞。在 CABOMETYX 組中有 1.6% 的病人發生致命不良反應，包括動脈出血(0.8%)和肺栓塞(0.8%)。

CABOMETYX 平均每日劑量的中位數為 39.5 mg。有 67% 服用 CABOMETYX 的病人調降劑量；33% 的病人需要第二次調降劑量。最常見導致 CABOMETYX 劑量調降的不良反應(≥5%)為肢端紅腫症(PPE)、腹瀉、疲憊、食慾下降和虛弱無力。有 71% 接受 CABOMETYX 的病人需要暫時停止用藥。導致 ≥5% 病人暫停用藥的不良反應為腹瀉、肢端紅腫症(PPE)、高血壓、食慾下降、口腔炎、虛弱無力和疲憊。有 8.8% 的病人因發生不良反應導致永久停用 CABOMETYX。

表 12. 在試驗 COSMIC-311<sup>1</sup> 中 ≥5% 接受 CABOMETYX 治療的病人發生不良反應

| 不良反應     | CABOMETYX<br>(N=125) |         | 安慰劑<br>(N=62)     |         |
|----------|----------------------|---------|-------------------|---------|
|          | 所有等級 <sup>2</sup>    | 第 3-4 級 | 所有等級 <sup>2</sup> | 第 3-4 級 |
| 病人百分比(%) |                      |         |                   |         |
| 胃腸方面     |                      |         |                   |         |
| 腹瀉       | 51                   | 7       | 3                 | 0       |

|                  |    |    |    |   |
|------------------|----|----|----|---|
| 噁心               | 24 | 3  | 2  | 0 |
| 嘔吐               | 14 | 1  | 8  | 0 |
| 口腔炎 <sup>1</sup> | 26 | 5  | 3  | 0 |
| 口乾               | 10 | 1  | 2  | 0 |
| 全身性              |    |    |    |   |
| 疲憊 <sup>4</sup>  | 42 | 10 | 23 | 0 |
| 代謝與營養            |    |    |    |   |
| 食慾下降             | 23 | 3  | 16 | 0 |
| 皮膚及皮下組織          |    |    |    |   |
| 肢端紅腫症            | 46 | 10 | 0  | 0 |
| 血管方面             |    |    |    |   |
| 高血壓 <sup>3</sup> | 30 | 10 | 5  | 3 |
| 檢查               |    |    |    |   |
| 體重減輕             | 18 | 1  | 5  | 0 |
| 神經系統             |    |    |    |   |
| 味覺障礙             | 10 | 0  | 0  | 0 |
| 頭痛               | 10 | 2  | 2  | 0 |
| 呼吸、胸部和縱膈腔        |    |    |    |   |
| 發聲困難             | 10 | 0  | 2  | 0 |
| 肺栓塞              | 5  | 2  | 0  | 0 |
| 腎臟及泌尿系統          |    |    |    |   |
| 蛋白尿              | 15 | 1  | 3  | 0 |

<sup>1</sup> 包括在 CABOMETYX 組發生頻率較高且組間差異≥5% (所有等級) 或≥2% (第 3-4 級) 的項目

<sup>2</sup> 美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (NCI CTCAE) 5.0 版

<sup>3</sup> 包括以下項目：黏膜發炎、口腔炎

<sup>4</sup> 包括以下項目：疲憊、虛弱



|                     |                                                                                                                                                                                                                          |             |             |             |  |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|--|
|                     | <sup>3</sup> 包括以下項目：高血壓、血壓升高、高血壓危象<br><br>其他發生頻率較低的重大不良反應<br><br>在試驗 COSMIC-311 中發現一位病人發生可逆性後腦病變症候群(PRES)，此不良反應在其他臨床試驗中同樣罕見(2/4872 人,0.04%)<br><br>表 13. 試驗 COSMIC-311 <sup>1</sup> 中 ≥ 10% 接受 CABOMETYX 治療的病人發生的實驗室檢測異常 |             |             |             |  |
| 實驗室檢測異常             | CABOMETYX<br>N=170                                                                                                                                                                                                       |             | 安慰劑<br>N=88 |             |  |
|                     | 所有等級                                                                                                                                                                                                                     | 第 3 級或第 4 級 | 所有等級        | 第 3 級或第 4 級 |  |
| 病人百分比               |                                                                                                                                                                                                                          |             |             |             |  |
| 化學檢測                |                                                                                                                                                                                                                          |             |             |             |  |
| LDH 增加 <sup>2</sup> | 94                                                                                                                                                                                                                       | 10          | 30          | 2           |  |
| AST 增加              | 81                                                                                                                                                                                                                       | 1           | 15          | 0           |  |
| ALT 增加              | 74                                                                                                                                                                                                                       | 1           | 9           | 0           |  |
| 低血鈣症                | 43                                                                                                                                                                                                                       | 9           | 13          | 2           |  |
| ALP 增加              | 37                                                                                                                                                                                                                       | 0           | 16          | 0           |  |
| GGT 增加              | 27                                                                                                                                                                                                                       | 2           | 22          | 1           |  |
| 低血鎂症                | 32                                                                                                                                                                                                                       | 3           | 8           | 0           |  |
| 低白蛋白血症              | 27                                                                                                                                                                                                                       | 1           | 5           | 0           |  |
| 低血鉀症                | 26                                                                                                                                                                                                                       | 3           | 3           | 0           |  |
| 低血鈉症                | 19                                                                                                                                                                                                                       | 0           | 14          | 1           |  |
| 高膽紅素血症              | 14                                                                                                                                                                                                                       | 0           | 5           | 0           |  |
| 血液學檢測               |                                                                                                                                                                                                                          |             |             |             |  |
| 白血球減少               | 46                                                                                                                                                                                                                       | 3           | 10          | 1           |  |
| 嗜中性白血球減少            | 40                                                                                                                                                                                                                       | 3           | 5           | 1           |  |
| 血小板減少               | 28                                                                                                                                                                                                                       | 1           | 6           | 0           |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <sup>1</sup> 包括在 CABOMETYX 組發生頻率較高且組間差異 ≥ 5% (所有等級) 或 ≥ 2% (第 3-4 級) 的實驗室檢測異常<br><br><sup>2</sup> 試驗委託者界定的 LDH 級別如下：第 1 級 (> ULN 至 ≤ 2 × ULN)、第 2 級 (> 2 × ULN 至 ≤ 3 × ULN)、第 3 級 (> 3 × ULN)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                  |
| <b>6.2 上市後經驗</b><br><br>(下略)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>6.2 8.3 上市後經驗</b><br><br>(下略)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號                                                                               |
| <b>7. 藥物交互作用</b><br><br><b>7.1 其他藥物對 CABOMETYX 的影響</b><br><br><u>強效 CYP3A4 抑制劑</u><br><br>Cabozantinib 膠囊配方與強效 CYP3A4 抑制劑併用會增加 cabozantinib 的曝藥量，因此會增加曝藥相關的不良反應風險[請參閱臨床藥理學(11.3)]。CABOMETYX 應避免與強效 CYP3A4 抑制劑併用。當無法避免併用強效 CYP3A4 抑制劑時，CABOMETYX 應降低劑量[請參閱用法用量(2.5)]。應避免食用葡萄柚或飲用葡萄柚汁，因為可能會增加 cabozantinib 的曝藥量。<br><br><u>強效 CYP3A4 誘導劑</u><br><br>Cabozantinib 膠囊配方與強效 CYP3A4 誘導劑併用會減少 cabozantinib 的曝藥量，因此會降低療效[請參閱臨床藥理學(11.3)]。CABOMETYX 應避免與強效 CYP3A4 誘導劑併用。當無法避免併用強效 CYP3A4 誘導劑時，CABOMETYX 應調高劑量[請參閱用法用量(2.6)]。應避免使用聖約翰草(St.John's Wort)，因為可能會減少 cabozantinib 的曝藥量。 | <b>7. 藥物交互作用</b><br><br><b>7.1 其他藥物對 CABOMETYX 的影響</b><br><br><u>強效 CYP3A4 抑制劑</u><br><br>Cabozantinib 膠囊配方與強效 CYP3A4 抑制劑併用會增加 cabozantinib 的曝藥量，因此會增加曝藥相關的不良反應風險[請參閱臨床藥理學藥物動力學特性(4.4.3)(11)]。CABOMETYX 應避免與強效 CYP3A4 抑制劑併用。當無法避免併用強效 CYP3A4 抑制劑時，CABOMETYX 應降低劑量[請參閱用法用量(2.5)(3.1.6)]。應避免食用葡萄柚或飲用葡萄柚汁，因為可能會增加 cabozantinib 的曝藥量。<br><br><u>強效 CYP3A4 誘導劑</u><br><br>Cabozantinib 膠囊配方與強效 CYP3A4 誘導劑併用會減少 cabozantinib 的曝藥量，因此會降低療效[請參閱臨床藥理學藥物動力學特性(4.4.3)(11)]。CABOMETYX 應避免與強效 CYP3A4 誘導劑併用。當無法避免併用強效 CYP3A4 誘導劑時，CABOMETYX 應調高劑量[請參閱用法用量(2.5)(3.1.7)]。應避免使用聖約翰草(St.John's Wort)，因為可能會減少 cabozantinib 的曝藥量。 | 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題                                                                            |
| <b>8. 使用於特殊族群</b><br><br><b>8.1 懷孕</b><br><br><u>風險概述</u><br><br>根據動物試驗結果及 CABOMETYX 的作用機轉[請參閱臨床藥理學(11.1)]，……(下略)<br><br><b>8.2 哺乳</b><br><br>(略)<br><br><b>8.3 具有生育能力的女性及男性</b><br><br><u>懷孕檢測</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>8.6. 特殊族群注意事項</b><br><br><b>8.1 6.1 懷孕</b><br><br><u>風險概述</u><br><br>根據動物試驗結果及 CABOMETYX 的作用機轉[請參閱臨床藥理學(11.1)藥理特性(10.1)]，……(下略)<br><br><b>8.2 6.2 哺乳</b><br><br>(略)<br><br><b>8.3 6.3 具有生育能力的女性與男性</b><br><br><u>懷孕檢測</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整編號及標題，並將原 8. 使用於特殊族群內容移至 6. 特殊族群注意事項<br><br>2. 依據美國核准仿單(09/2021 版本)新增小兒及老年人資訊 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>CABOMETYX 開始給藥前，應先確認其生育能力的婦女之懷孕狀態[請參閱使用於特殊族群(8.1)]。</p> <p><b>避孕</b></p> <p>孕婦服用 CABOMETYX 會對胎兒造成傷害[請參閱使用於特殊族群(8.1)]。</p> <p><b>女性</b></p> <p>應告知其生育能力的婦女在 CABOMETYX 治療期間及最後一劑給藥後 4 個月內採取有效避孕方式。</p> <p><b>不孕</b></p> <p><b>女性及男性</b></p> <p>根據動物試驗結果發現，CABOMETYX 會損害女性及男性的生育能力[請參閱非臨床毒理學(12.1)]。</p> <p><b>8.4 孩童使用</b></p> <p>CABOMETYX 使用於孩童病人的安全性及有效性尚未被建立。</p> <p>(下略)</p> <p><b>8.5 老年人使用</b></p> <p>在試驗 CABOSUN 和試驗 METEOR 中，409 名接受 CABOMETYX 治療的病人有 41% 為 65 歲(含)以上，8% 為 75 歲(含)以上。在試驗 CELESTIAL 中，467 名接受 CABOMETYX 治療的病人有 49% 為 65 歲(含)以上，15% 為 75 歲(含)以上。</p> <p>(下略)</p> <p><b>8.6 肝功能不全</b></p> <p>中度肝功能不全(Child-Pugh B)病人的 cabozantinib 暴露量會增加。中度肝功能不全病人應降低 CABOMETYX 的劑量。因為不曾針對重度肝功能不全(Child-Pugh C)病人做過研究，因此這類病人應避免使用 CABOMETYX [請參閱用法用量(2.7)及臨床藥理學(11.3)]。</p> | <p>CABOMETYX 開始給藥前，應先確認其生育能力的婦女之懷孕狀態[請參閱使用於特殊族群注意事項(8.1)]。</p> <p><b>避孕</b></p> <p>孕婦服用 CABOMETYX 會對胎兒造成傷害[請參閱使用於特殊族群注意事項(8.1)]。</p> <p><b>女性</b></p> <p>應告知其生育能力的婦女在 CABOMETYX 治療期間及最後一劑給藥後 4 個月內採取有效避孕方式。</p> <p><b>不孕</b></p> <p><b>女性及男性</b></p> <p>根據動物試驗結果發現，CABOMETYX 會損害女性及男性的生育能力[請參閱非臨床毒理學(12.1)]。臨床前安全性資料(10.3)。</p> <p><b>8.4 6.4 小兒</b></p> <p>CABOMETYX 用於治療分化型甲狀腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 12 歲以上孩童病人的安全性及療效已經確立。</p> <p>由充分且有良好對照的 CABOMETYX 使用於成人的臨床試驗，額外進行群體藥物動力學分析，顯示在建議劑量下成人和 12 歲以上孩童病人的 cabozantinib 暴露量在相同範圍內，以支持罹患 DTC 的 12 歲以上孩童病人使用 CABOMETYX。[請參閱用法用量(3.1.5)、副作用/不良反應(8.2)、藥物動力學特性(11)及臨床試驗資料(12.3)]。</p> <p>CABOMETYX 使用於未滿 12 歲孩童病人的安全性及有效性尚未被建立。</p> <p>(下略)</p> <p><b>8.5 6.5 老年人使用</b></p> <p>在試驗 CABOSUN 和試驗 METEOR 中，409 名接受 CABOMETYX 治療的病人有 41% 為 65 歲(含)以上，8% 為 75 歲(含)以上。在試驗 CELESTIAL 中，467 名接受 CABOMETYX 治療的病人有 49% 為 65 歲(含)以上，15% 為 75 歲(含)以上。在試驗 COSMIC-311 中，125 名接受 CABOMETYX 治療的病人中有 50% 為 65 歲以上，12% 為 75 歲以上[請參閱臨床試驗資料(12)]。</p> <p>(下略)</p> <p><b>8.6 6.6 肝功能不全</b></p> <p>中度肝功能不全(Child-Pugh B)病人的 cabozantinib 暴露量會增加。中度肝功能不全病人應降低 CABOMETYX 的劑量。因為不曾針對重度肝功能不全(Child-Pugh C)病人做過研究，</p> |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>8.7 腎功能不全</b></p> <p>輕度或中度腎功能不全病人無需調整 CABOMETYX 劑量。目前沒有重度腎功能不全病人使用 CABOMETYX 的相關經驗[請參閱臨床藥理學(11.3)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>因此這類病人應避免使用 CABOMETYX [請參閱特殊族群用法用量(2.7)(3.3)及臨床藥理學(11.3)]。藥物動力學特性(11)。</p> <p><b>8.7 6.7 腎功能不全</b></p> <p>輕度或中度腎功能不全病人無需調整 CABOMETYX 劑量。目前沒有重度腎功能不全病人使用 CABOMETYX 的相關經驗[請參閱臨床藥理學(11.3)]。藥物動力學特性(11)。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |
| <p><b>9. 藥物過量</b></p> <p>(下略)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>9. 藥物過量</b></p> <p>(下略)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>依 TFDA 公告之仿單格式調整標題</p>                                                                                                        |
| <p><b>10. 藥劑學特性</b></p> <p>(下略)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>--</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>依 TFDA 公告之仿單格式調整資訊排序及標題編號，將原 10. 藥劑學特性移至 1.1 有效成分及含量及 1.2 賦形劑</p>                                                             |
| <p><b>11. 臨床藥理學</b></p> <p><b>11.1 作用機轉</b></p> <p>(下略)</p> <p><b>11.2 無效學</b></p> <p>目前尚不清楚 cabozantinib 的暴露量和藥物反應或暴露量和藥物安全性的關係。</p> <p><b>心臟電生理學</b></p> <p>在一項隨機、雙盲、安慰劑對照組的研究中，給予髓質性甲狀腺癌病人口服 cabozantinib 膠囊配方，以評估其對 QTc 間期的影響。在給予 cabozantinib 4 週後，經 Fridericia 法校正之 QT 間期 (QTcF) 平均增加 10-15 ms。藥物濃度與 QTc 之間的關係無法確立。研究中沒有觀察到心臟波形或新節律的變化。本研究與試驗 METEOR、試驗 CABOSUN、試驗 CELESTIAL 或試驗 CHECKMATE-9ER 中接受 cabozantinib 治療的病人皆無 QTcF &gt; 500 ms 的情形。</p> | <p><b>11-臨床藥理學-10. 藥理特性</b></p> <p><b>11-110.1 作用機轉</b></p> <p>(下略)</p> <p><b>11-210.2 無效學藥效藥理特性</b></p> <p>目前尚不清楚 cabozantinib 的暴露量和藥物反應或暴露量和藥物安全性的關係。</p> <p><b>心臟電生理學</b></p> <p>在一項隨機、雙盲、安慰劑對照組的研究中，給予髓質性甲狀腺癌病人口服 cabozantinib 膠囊配方，以評估其對 QTc 間期的影響。在給予 cabozantinib 4 週後，經 Fridericia 法校正之 QT 間期 (QTcF) 平均增加 10-15 ms。藥物濃度與 QTc 之間的關係無法確立。研究中沒有觀察到心臟波形或新節律的變化。本研究與試驗 METEOR、試驗 CABOSUN、試驗 CELESTIAL 或試驗 CHECKMATE-9ER 或 COSMIC-311 中接受 cabozantinib 治療的病人皆無 QTcF &gt; 500 ms 的情形。</p> <p><b>10.3 臨床前安全性資料</b></p> <p><b>致瘤性、突變性及生育力受損</b></p> <p>於下列二物種中評估 cabozantinib 的致瘤可能性：rasH2 轉基因小鼠和 Sprague-Dawley 大鼠。在為期 2 年的大鼠致瘤性研究中，每天一次口服投與 1mg/kg cabozantinib (約為人類建議劑量 60mg cabozantinib 之 AUC 暴露量的 5 倍)，導致雄性大鼠出現惡性/複合惡性嗜銘細胞瘤與良性嗜銘細胞瘤或僅出現良性嗜銘細胞瘤，其發生率呈現統計意義之顯著增加。在對 rasH2 轉基因小鼠進行的 26 週致瘤性研究中，當受試小鼠的 cabozantinib 暴露量略高於人類接受治療之預期暴露量時，cabozantinib 沒有致瘤性。</p> <p>Cabozantinib 在體外的細菌回突變試驗 (Ames) 中無致突變性。在以人類淋巴細胞進行之體外細胞遺傳試驗以及在體內的小鼠微核試驗中，cabozantinib 無致誘變性 (clastogenic)。</p> | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整資訊排序及標題編號，並將原 10. 藥劑學特性移至 1.1 有效成分及含量及 1.2 賦形劑</p> <p>2. 依據美國核准仿單(09/2021 版本)新增分化型甲狀腺癌試驗 COSMIC-311 資訊</p> |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>根據非臨床研究結果，CABOMETYX 治療可能會損害男性和女性的生育能力。在一項生育能力試驗中，投與雄性及雌性大鼠 1、2.5 與 5 mg/kg/day cabozantinib 時，發現當投與劑量等於或大於 2.5 mg/kg/day (約為人類建議劑量 cabozantinib 之 AUC 的 13 倍) 時，雄性大鼠的生育能力顯著降低，包括精子數量及生殖器官重量減少。在雌性大鼠中，當投與劑量等於或大於 1 mg/kg/day (約為人類建議劑量 cabozantinib 之 AUC 的 5 倍) 時，其生育能力顯著降低，包括胚胎存活數量顯著減少及受精卵著床前與著床後流失顯著增加。</p> <p>在一般毒理學試驗中觀察到的 cabozantinib 對生殖道組織的影響，支持其在生育能力試驗中觀察到的影響。並包括在一項為期 6 個月的重複劑量試驗中，公狗與母狗的血漿曝曬量 (AUC) 分別約為人類建議劑量之預期 AUC 的 0.5 倍及小於 0.1 倍時，出現公狗精液過少及母狗黃體缺乏現象。另外，雌性大鼠連續 14 天投與 5mg/kg/day cabozantinib (約為人類建議劑量 cabozantinib 之 AUC 的 9 倍)，出現卵巢壞死。</p>                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                         |
| <p><b>11.3 藥物動力學</b></p> <p>(下略)</p> <p><u>吸收</u></p> <p>Cabozantinib 達到最高血漿濃度的中位時間 (T<sub>max</sub>) 為給藥後 3-4 小時。投與單一劑量 CABOMETYX 140 mg 後，最高血漿濃度 (C<sub>max</sub>) 較 cabozantinib 膠囊劑型高出 19%。CABOMETYX 和 cabozantinib 膠囊配方的 AUC 差異低於 10% [請參閱用法用量(2.1)]。</p> <p>(下略)</p> <p><u>肝功能不全病人</u></p> <p>根據對健康受試者和癌症病人所作的 cabozantinib 族群藥物動力學分析顯示，正常肝功能受試者(總膽紅素和 AST≤正常值上限(ULN))和輕度肝功能不全受試者(總膽紅素≤ULN 且 AST&gt;ULN 或總膽紅素&gt;1-1.5 倍 ULN 且 AST 值不限)的 cabozantinib 平均曝曬量並未觀察到臨床之上顯著差異。在一項特定的藥動學試驗中，中度肝功能不全(Child-Pugh B)病人的 cabozantinib 曝曬量(AUC<sub>0-24h</sub>)增加了 63%。重度肝功能不全病人則無相關研究 [請參閱用法用量(2.7)及使用於特殊族群(8.6)]。</p> <p>(下略)</p> | <p><del>11.3</del> 11. 藥物動力學特性</p> <p>(下略)</p> <p><u>吸收</u></p> <p>Cabozantinib 達到最高血漿濃度的中位時間 (T<sub>max</sub>) 為給藥後 3-4 小時。投與單一劑量 CABOMETYX 140 mg 後，最高血漿濃度 (C<sub>max</sub>) 較 cabozantinib 膠囊劑型高出 19%。CABOMETYX 和 cabozantinib 膠囊配方的 AUC 差異低於 10% [請參閱用法用量(<del>2.1</del>)(3.1.1)]。</p> <p>(下略)</p> <p><u>孩童病人</u></p> <p>接受建議劑量的 12 歲以上孩童的 cabozantinib 全身暴露量預期和接受每日一次 CABOMETYX 60 mg 的成人的暴露量相當。</p> <p><u>肝功能不全病人</u></p> <p>根據對健康受試者和癌症病人所作的 cabozantinib 族群藥物動力學分析顯示，正常肝功能受試者(總膽紅素和 AST≤正常值上限(ULN))和輕度肝功能不全受試者(總膽紅素≤ULN 且 AST&gt;ULN 或總膽紅素&gt;1-1.5 倍 ULN 且 AST 值不限)的 cabozantinib 平均曝曬量並未觀察到臨床之上顯著差異。在一項特定的藥動學試驗中，中度肝功能不全(Child-Pugh B)病人的 cabozantinib 曝曬量(AUC<sub>0-24h</sub>)增加了 63%。重度肝功能不全病人則無相關研究 [請參閱特殊族群用法用量(<del>2.7</del>)(3.3)及使母於特殊族群注意事項(<del>8.6</del>)(6.6)]。</p> <p>(下略)</p> | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整資訊排序及標題編號，並將原 11.3 藥物動力學移至 11. 藥物動力學特性</p> <p>2. 依據美國核准仿單(09/2021 版本)新增孩童病人資訊</p> |
| <p><b>12. 非臨床毒理學</b></p> <p>(下略)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>依 TFDA 公告之仿單格式，將原 12. 非臨床毒理學移至 10.3 臨床前安全性資料</p>                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <p><b>13. 臨床試驗</b></p> <p><b>13.1 腎細胞癌</b></p> <p><u>曾接受抗血管新生療法之治療</u></p> <p>(下略)</p> <p>試驗結果顯示，CABOMETYX 相較於 everolimus 於 PFS、OS 及 ORP 皆具統計上顯著改善。療效結果呈現於表 11、表 12、圖 1 及圖 2。</p> <p>表 11：試驗 METEOR 之療效結果(前 375 名經隨機分配的受試者)</p> <p>(下略)</p> <p>表 12：試驗 METEOR 之療效結果(意圖治療族群)</p> <p>(下略)</p> <p><u>第一線治療</u></p> <p><u>試驗 CABOSUN</u></p> <p>(下略)</p> <p>由盲性獨立放射影像審查委員會評估的結果，顯示 CABOMETYX 相較於 sunitinib，其 PFS 獲得統計上顯著地改善。療效結果呈現於表 13、圖 3 及圖 4。</p> <p>表 13：試驗 CABOSUN 之療效結果</p> <p>(下略)</p> <p><u>試驗 CHECKMATE-9ER</u></p> <p>(下略)</p> <p>療效結果如表 14 及圖 5 和圖 6 所示。</p> <p>表 14：試驗 CHECKMATE-9ER 的療效結果</p> | <p><del>13.1</del> 12. 臨床試驗資料</p> <p><del>13.1</del> 12.1 腎細胞癌</p> <p><u>曾接受抗血管新生療法之治療</u></p> <p>(下略)</p> <p>試驗結果顯示，CABOMETYX 相較於 everolimus 於 PFS、OS 及 ORP 皆具統計上顯著改善。療效結果呈現於表 <del>11</del>—表 <del>12</del> 表 14、表 15、圖 1 及圖 2。</p> <p>表 <del>11</del> 14：試驗 METEOR 之療效結果(前 375 名經隨機分配的受試者)</p> <p>(下略)</p> <p>表 <del>12</del> 15：試驗 METEOR 之療效結果(意圖治療族群)</p> <p>(下略)</p> <p><u>第一線治療</u></p> <p><u>試驗 CABOSUN</u></p> <p>(下略)</p> <p>由盲性獨立放射影像審查委員會評估的結果，顯示 CABOMETYX 相較於 sunitinib，其 PFS 獲得統計上顯著地改善。療效結果呈現於表 <del>13</del> 表 16、圖 3 及圖 4。</p> <p>表 <del>13</del> 16：試驗 CABOSUN 之療效結果</p> <p>(下略)</p> <p><u>試驗 CHECKMATE-9ER</u></p> <p>(下略)</p> <p>療效結果如表 <del>14</del> 表 17 及圖 5 和圖 6 所示。</p> <p>表 <del>14</del> 17：試驗 CHECKMATE-9ER 的療效結果</p> | <p>1. 依 TFDA 公告之仿單格式調整資訊排序及標題編號</p> <p>2. 更新表格編號</p> |
| <p><b>13.2 肝細胞癌</b></p> <p>(下略)</p> <p>療效結果彙整於表 15、圖 7 及圖 8。</p> <p>表 15：試驗 CELESTIAL 之療效結果</p> <p>(下略)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><del>13.2</del> 12.2 肝細胞癌</p> <p>(下略)</p> <p>療效結果彙整於表 <del>15</del> 表 18、圖 7 及圖 8。</p> <p>表 <del>15</del> 18：試驗 CELESTIAL 之療效結果</p> <p>(下略)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |

12.3 分化型甲狀腺癌

試驗 COSMIC-311 (NCT03690388)為隨機分配(2:1)、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗。評估 CABOMETYX 針對惡性局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌 (DTC)，曾接受血管內皮生長因子 (VEGFR) 標靶治療後疾病惡化且放射碘治療無效或不適用放射碘治療的病人的療效。病人隨機分配接受每日一次口服 CABOMETYX 60 mg 或安慰劑，加上支持性照護，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。隨機分配以先前是否接受 lenvatinib 及年齡≤65 歲和>65 歲進行分層。當盲性獨立放射影像審查委員會(blinded independent radiology review committee, BIRC)確認疾病惡化，隨機分配至安慰劑組的符合資格病人可交叉轉換至 CABOMETYX。多重主要療效結果為意圖治療群體(ITT)的無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)，以及前 100 名隨機分配病人的整體反應率(overall response rate, ORR)。由盲性獨立放射影像審查委員會(BIRC)依據 RECIST 1.1 版進行評估。每八週進行一次腫瘤評估。整體存活期(Overall survival, OS)為敘述性結果。

無惡化存活期(PFS)的主要分析包含 187 名隨機分配病人。無惡化存活期(PFS)的更新分析包含 258 名隨機分配病人。年齡中位數為 65 歲 (範圍 31 至 85 歲)，53%為女性、70%為白人、19%為亞裔、2%為黑人、2%為美國印地安人或阿拉斯加原住民。63%曾接受 lenvatinib。基期 ECOG 體能狀態為 0 (46%) 或 1 (54%)。93%的病人有轉移性疾病。

此試驗顯示，隨機分配至 CABOMETYX 的病人相較於安慰劑組，無惡化存活期(PFS)具有統計顯著性的改善，但整體反應率(ORR)未呈現具統計顯著性的改善。療效結果摘要於表 19 和圖 9。

表 19：試驗 COSMIC-311 的療效結果

|                                 | 主要分析                   |                 | 更新分析 <sup>1</sup>      |                 |
|---------------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
|                                 | CABOMETYX<br>X (n=125) | 安慰劑<br>(n=62)   | CABOMETYX<br>X (n=170) | 安慰劑<br>(n=88)   |
| 無惡化存活期                          |                        |                 |                        |                 |
| 事件數(%)                          | 31 (25)                | 43 (69)         | 62 (36)                | 69 (78)         |
| 無惡化存活期(PFS)中位數 (單位：月) (95% CI)  | NR (5.7, NE)           | 1.9 (1.8, 3.6)  | 11.0 (7.4, 13.8)       | 1.9 (1.9, 3.7)  |
| 風險比 (95% CI) <sup>2</sup>       | 0.22 (0.14, 0.35)      |                 | 0.22 (0.15, 0.31)      |                 |
| p 值 <sup>3</sup>                | < 0.0001               |                 |                        |                 |
| 整體反應率 (95% CI)                  |                        |                 |                        |                 |
| 整體反應，% (95% CI) <sup>4, 5</sup> | 15% (7%, 26%)          | 0% (0.0% - 11%) | 18% (10%, 29%)         | 0% (0.0% - 11%) |
| p 值 <sup>6</sup>                | 0.0281                 |                 |                        |                 |

依據美國核准仿單

(09/2021 版本)新增

12.3 分化型甲狀腺癌

|           | <p>CI：信賴區間；NR：未達到；NE：不可評估</p> <p><sup>1</sup>在更新分析時並未進行正式的統計檢定</p> <p><sup>2</sup>使用 Cox 比例風險模型估計</p> <p><sup>3</sup>分層對數等級檢定以先前是否接受 lenvatinib 及年齡≤65 歲和&gt;65 歲進行分層</p> <p><sup>4</sup>所有反應皆為部分反應</p> <p><sup>5</sup>分析群體的整體治療反應率是前 100 名隨機分配病人（67 名在 CABOMETYX 組及 33 名在安慰劑組）</p> <p><sup>6</sup>Fisher's 精確檢定和 <math>\alpha</math> 邊界值 0.01 進行比較</p> <p>圖 9：試驗 COSMIC-311 的無惡化存活期之 Kaplan-Meier 曲線（更新分析，N=258）</p> <p>Number at risk:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CABOMETYX</td> <td>170</td> <td>117</td> <td>59</td> <td>41</td> <td>20</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>88</td> <td>33</td> <td>11</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> |                                                                                       | 0  | 3  | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 | CABOMETYX | 170 | 117 | 59 | 41 | 20 | 4 | 0 | Placebo | 88 | 33 | 11 | 7 | 1 | 0 | 0 |  |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|-----------|-----|-----|----|----|----|---|---|---------|----|----|----|---|---|---|---|--|
|           | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3                                                                                     | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 |    |    |           |     |     |    |    |    |   |   |         |    |    |    |   |   |   |   |  |
| CABOMETYX | 170                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 117                                                                                   | 59 | 41 | 20 | 4  | 0  |    |    |           |     |     |    |    |    |   |   |         |    |    |    |   |   |   |   |  |
| Placebo   | 88                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 33                                                                                    | 11 | 7  | 1  | 0  | 0  |    |    |           |     |     |    |    |    |   |   |         |    |    |    |   |   |   |   |  |
|           | <p>13. 包裝及儲存</p> <p>13.1 包裝</p> <p>每瓶 30 錠 HDPE 塑膠瓶裝</p> <p>13.2 效期</p> <p>詳見外包裝標示</p> <p>13.3 儲存條件</p> <p>25℃ 以下儲存</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>依 TFDA 公告之仿單格式，將原 15. 儲存條件移至 13.3 儲存條件、原 16. 容器的性質和內容物移至 13.1 包裝，並新增 13.2 效期資訊</p> |    |    |    |    |    |    |    |           |     |     |    |    |    |   |   |         |    |    |    |   |   |   |   |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>14. 病人諮詢資料</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>出血：</b><br/>告知病人，當有不尋常嚴重流血或出血之徵兆或症狀時，應連絡醫療護理人員以尋求立即的醫療協助[請參閱警告和注意事項(5.1)]。</li> <li><b>穿孔及瘻管：</b><br/>告知病人在 CABOMETYX 治療期間有可能出現胃腸不適，例如腹瀉、噁心、嘔吐及便秘，若這些不適持續存在或因服用 CABOMETYX 造成胃腸道穿孔及瘻管而導致嚴重腹痛時，應立刻尋求醫療協助[請參閱警告和注意事項(5.3)]。</li> <li><b>血栓事件：</b><br/>曾有靜脈和動脈血栓事件之報告。告知病人，應通報動脈血栓的徵兆及症狀。有發生靜脈血栓栓塞事件(包括肺栓塞)之報告。告知病人，若有新出現的呼吸困難、胸痛或局部肢端水腫，應速健康護理人員[請參閱警告和注意事項(5.4)]。</li> <li><b>高血壓：</b><br/>告知病人關於高血壓的徵兆及症狀。告知病人應定期監測血壓，若血壓上升或出現高血壓的徵兆或症狀，應速健康護理人員[請參閱警告和注意事項(5.5)]。</li> <li><b>腹瀉：</b><br/>告知病人，當第一次出現糞便不成形或稀便的徵兆或排便頻率增加時，應通知健康護理人員[請參閱警告和注意事項(5.6)]。</li> <li><b>肢端紅腫症：</b><br/>告知病人，當皮膚惡化或無法耐受時，應速健康護理人員[請參閱警告和注意事項(5.7)]。</li> <li><b>下顎骨壞死：</b></li> </ul> | <p><b>14. 病人諮詢資料使用須知</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>出血：</b><br/>告知病人，當有不尋常嚴重流血或出血之徵兆或症狀時，應速聯絡醫療護理人員以尋求立即的醫療協助[請參閱警告和語及注意事項(5.1)]。</li> <li><b>穿孔及瘻管：</b><br/>告知病人在 CABOMETYX 治療期間有可能出現胃腸不適，例如腹瀉、噁心、嘔吐及便秘，若這些不適持續存在或因服用 CABOMETYX 造成胃腸道穿孔及瘻管而導致嚴重腹痛時，應立刻尋求醫療協助[請參閱警告和語及注意事項(5.3)]。</li> <li><b>血栓事件：</b><br/>曾有靜脈和動脈血栓事件之報告。告知病人，應通報動脈血栓的徵兆及症狀。有發生靜脈血栓栓塞事件(包括肺栓塞)之報告。告知病人，若有新出現的呼吸困難、胸痛或局部肢端水腫，應速健康聯絡醫療護理人員[請參閱警告和語及注意事項(5.4)]。</li> <li><b>高血壓：</b><br/>告知病人關於高血壓的徵兆及症狀。告知病人應定期監測血壓，若血壓上升或出現高血壓的徵兆或症狀，應速聯絡醫療護理人員[請參閱警告和語及注意事項(5.5)]。</li> <li><b>腹瀉：</b><br/>告知病人，當第一次出現糞便不成形或稀便的徵兆或排便頻率增加時，應通知健康聯絡醫療護理人員[請參閱警告和語及注意事項(5.6)]。</li> <li><b>肢端紅腫症：</b><br/>告知病人，當皮膚惡化或無法耐受時，應速健康聯絡醫療護理人員[請參閱警告和語及注意事項(5.7)]。</li> <li><b>肝毒性：</b><br/>告知病人，當發生黃疸、嚴重噁心或嘔吐或容易瘀青或出血時，應立即聯絡醫療護理人員[請參閱警告及注意事項(5.1.8)]。</li> <li><b>腎上腺機能不全：</b><br/>告知正在接受 nivolumab 的病人，當發現腎上腺機能不全的徵象或症狀時，應立即聯絡醫療護理人員[請參閱警告及注意事項(5.1.9)]。</li> <li><b>蛋白尿：</b><br/>告知病人，當出現蛋白尿的徵象或症狀時，應聯絡醫療護理人員[請參閱警告及注意事項(5.1.10)]。</li> <li><b>下顎骨壞死：</b></li> </ul> | <ol style="list-style-type: none"> <li>依 TFDA 公告之仿單格式調整標題編號</li> <li>調整資訊排序，將「藥物交互作用」移至章節之倒數第二段</li> </ol> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>告知病人應保持良好的口腔衛生習慣。請病人立即就醫檢查下顎骨壞死的相關病徵或症狀[請參閱警告和注意事項(5.11)]。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>傷口癒合：</b><br/>告知病人，當預計進行任何外科手術(包括牙科手術)前，應速健康護理人員[請參閱用法用量(2.1)、警告和注意事項(5.11、5.12)]。</li> <li><b>可逆性後腦白質病變症候群：</b><br/>告知病人，當出現新的神經功能問題或神經功能惡化時，應速健康護理人員[請參閱警告和注意事項(5.13)]。</li> <li><b>藥物交互作用：</b>病人應告訴健康護理人員關於其使用的所有處方藥或非處方藥、維他命或中草藥。告知病人應避免攝取葡萄柚、葡萄柚汁及聖約翰草(St. John's Wort) [請參閱藥物交互作用(7.1)]。</li> <li><b>胚胎-胎兒毒性：</b><br/>告知有生育能力的女性關於胎兒的潛在風險。告知女性病人，CABOMETYX 治療期間若發現懷孕或疑似懷孕，應速健康護理人員[請參閱警告和注意事項(5.13)、使用於特殊族群(8.1)]。</li> <li><b>具生育能力的女性：</b><br/>告知有生育能力的女性於 CABOMETYX 治療期間及 CABOMETYX 最後一劑給藥後 4 個月內應採取有效的避孕措施[請參閱使用於特殊族群(8.3)]。</li> <li><b>授乳：</b><br/>告知婦女於 CABOMETYX 治療期間及 CABOMETYX 最後一劑給藥後 4 個月內不可哺乳[請參閱使用於特殊族群(8.2)]。</li> <li><b>重要給藥資訊</b></li> </ul> | <p>告知病人應保持良好的口腔衛生習慣。請病人立即就醫檢查下顎骨壞死的相關病徵或症狀[請參閱警告和語及注意事項(5.11)]。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>傷口癒合：</b><br/>告知病人，當預計進行任何外科手術(包括牙科手術)前，應速健康聯絡醫療護理人員[請參閱用法用量(2.1)、警告和語及注意事項(5.11、5.12)]。</li> <li><b>可逆性後腦白質病變症候群：</b><br/>告知病人，當出現新的神經功能問題或神經功能惡化時，應速健康聯絡醫療護理人員[請參閱警告和語及注意事項(5.13)]。</li> <li><b>甲狀腺功能異常：</b><br/>告知病人，CABOMETYX 會造成甲狀腺功能異常，在治療期間應定期監測甲狀腺功能。告知病人，當發現甲狀腺功能異常的徵象或症狀時，應立即聯絡醫療護理人員[請參閱警告及注意事項(5.1.14)]。</li> <li><b>低血鈣症：</b><br/>告知病人，CABOMETYX 會造成鈣濃度降低，在治療期間應定期監測血清鈣濃度。告知病人，當出現低血鈣症的徵象或症狀時，應立即聯絡醫療護理人員[請參閱警告及注意事項(5.1.15)]。</li> <li><del><b>藥物交互作用：</b>病人應告訴健康護理人員關於其使用的所有處方藥或非處方藥、維他命或中草藥。告知病人應避免攝取葡萄柚、葡萄柚汁及聖約翰草(St. John's Wort) [請參閱藥物交互作用(7.1)]。</del></li> <li><b>胚胎-胎兒毒性：</b><br/>告知有生育能力的女性關於胎兒的潛在風險。告知女性病人，CABOMETYX 治療期間若發現懷孕或疑似懷孕，應速健康聯絡醫療護理人員[請參閱警告和語及注意事項(5.13)](5.1.16)、使用於特殊族群注意事項(8.3)(6.1)]。</li> <li><b>具生育能力的女性：</b><br/>告知有生育能力的女性於 CABOMETYX 治療期間及 CABOMETYX 最後一劑給藥後 4 個月內應採取有效的避孕措施[請參閱使用於特殊族群注意事項(8.3)(6.3)]。</li> <li><b>授乳：</b><br/>告知婦女於 CABOMETYX 治療期間及 CABOMETYX 最後一劑給藥後 4 個月內不可哺乳[請參閱使用於特殊族群注意事項(8.2)(6.2)]。</li> <li><b>藥物交互作用：</b>病人應告訴醫療護理人員關於其使用的所有處方藥或非處方藥、維他命或中草藥。告知病人應避免攝取葡萄柚、葡萄柚汁及聖約翰草(St. John's Wort) [請參閱交互作用(7.1)]。</li> <li><b>重要給藥資訊</b></li> </ul> |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                                                                                                                   |                                                                                                                              |                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 告訴病人，用餐前至少 1 小時內或用餐後至少 2 小時內不可服用 CABOMETYX。                                                                       | 告訴病人，用餐前至少 1 小時內或用餐後至少 2 小時內不可服用 CABOMETYX。                                                                                  |                                                                       |
| --                                                                                                                | 15. 其他<br>內容校訂日期: 2021 年 09 月 (US FDA)<br>(TFDA 核定本: April 2022)                                                             | 依 TFDA 公告之仿單<br>格式調整編號及標<br>題，並更新校訂日期<br>及版次資訊                        |
| 15. 儲存條件<br>25°C 以下儲存<br>16. 容器的性質和內容物<br>每瓶 30 錠 HDPE 塑膠瓶裝                                                       | <del>15. 儲存條件</del><br><del>25°C 以下儲存</del><br><del>16. 容器的性質和內容物</del><br><del>每瓶 30 錠 HDPE 塑膠瓶裝</del>                      | 依 TFDA 公告之仿單<br>格式，將原 15. 儲存<br>條件、原 16. 容器的<br>性質和內容物移至 13.<br>包裝及儲存 |
| 藥商<br>藥商：法商益普生股份有限公司台灣分公司<br>地址：台北市信義區松仁路 89 號 13 樓 D 室<br>內容校訂日期: 2021 年 01 月 (US FDA)<br>(TFDA 核定本: 2021/07/05) | 藥商<br>藥商：法商益普生股份有限公司台灣分公司<br>地址：台北市信義區松仁路 89 號 13 樓 D 室<br><del>內容校訂日期: 2021 年 01 月 (US FDA)</del><br>(TFDA 核定本: 2021/07/05) | 依 TFDA 公告之仿單格<br>式，將更新校訂日期<br>及版次資訊移至 15. 其<br>他                      |



