

福退癌膜衣錠 200 毫克

Votrient(Pazopanib HCL) film-coated tablets 200mg

衛署藥輸字第 025433 號

本藥須由醫師處方使用

福退癌膜衣錠 400 毫克

Votrient(Pazopanib HCL) film-coated tablets 400mg

衛署藥輸字第 025434 號

本藥須由醫師處方使用

警語：肝毒性

臨床試驗中曾觀察到嚴重且致命的肝毒性。應依建議監測肝功能，必要時應暫停使用、減量或停用藥物。【參見警語及注意事項 (5.1)】

1 適應症與用法

晚期腎細胞癌之第一線治療，或用於已接受細胞激素(cytokine)治療失敗之晚期腎細胞癌患者。

2 劑量與用法

2.1 建議劑量

VOTRIENT 之建議劑量為一天一次，空腹時口服 800 mg（至少於用餐前 1 小時或用餐後 2 小時）【參見臨床藥理學 (12.3)】。VOTRIENT 之劑量不應超過 800 mg。

請勿壓碎藥錠，因為可能會增加吸收速率而影響全身暴露量。【參見臨床藥理學 (12.3)】

當漏服一劑時，如果與下次服藥時間的間隔小於 12 個小時，請勿補服。

2.2 劑量調整準則

初次劑量調降時應調整為 400 mg，接續的劑量減少或增加應根據個別患者的耐受性，每次調整 200 mg。VOTRIENT 之劑量不應超過 800 mg。

肝功能不全：中度肝功能不全患者的 VOTRIENT 劑量應調降至每日 200 mg。輕度肝功能不全患者不須劑量調整。目前沒有嚴重肝功能不全患者的資料尚未分析完畢，因此，VOTRIENT 不建議用於此類患者。【參見用於特殊族群 (8.6)】

併用強效的 CYP3A4 抑制劑：併用強效的 CYP3A4 抑制劑（例如：ketoconazole、ritonavir、clarithromycin）可能會增加 pazopanib 的濃度，故應避免合併使用。若必須併用強效的 CYP3A4 抑制劑，則 VOTRIENT 的劑量應降低至 400 mg。若治療過程發生不良作用，可能需要進一步降低劑量。預測此劑量可將 pazopanib 的 AUC 調整至未併用抑制劑的

範圍。然而，目前並無接受強效 CYP3A4 抑制劑的患者以此方式調整劑量的臨床資料。【參見藥物交互作用 (7.1)】

併用強效的 CYP3A4 誘導劑：併用強效的 CYP3A4 誘導劑（例如：rifampin）可能會減少 pazopanib 的濃度，故應避免合併使用。若無法避免而需長期服用強效 CYP3A4 誘導劑的患者，則不應使用 VOTRIENT。【參見藥物交互作用 (7.1)】

3 劑型與劑量

VOTRIENT 200 mg 錠劑為修飾膠囊形之錠劑，粉紅色，其中一面印有「GS JT」字樣。每顆錠劑含有 216.7 mg pazopanib hydrochloride，相當於 200 mg pazopanib。

VOTRIENT 400 mg 錠劑為修飾膠囊形之錠劑，白色，其中一面印有「GS UHL」字樣。每顆錠劑含有 433 mg pazopanib hydrochloride，相當於 400 mg pazopanib。

4 禁忌症

無。

5 警語及注意事項

5.1 肝臟方面的影響

在 VOTRIENT 的臨床試驗中，有觀察到血清轉胺酶(丙胺酸轉胺酶(ALT)、天門冬胺酸轉胺酶(AST))和膽紅素增加的肝毒性情況【參見不良反應 (6.1)】。這種肝毒性可能會嚴重及致死。轉胺酶(transaminase)升高大多在治療初期即發生（無論何種等級的轉胺酶升高，其大多數(92.5%)都發生在前 18 周）。在所有 VOTRIENT 單一療法的試驗中，接受 VOTRIENT 治療的 977 位患者，共有 138 人(14%) 的 ALT > 3 倍 ULN，40 人(4%) 的 ALT > 8 倍 ULN。無論鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase)的濃度為何，977 位患者當中有 13 位 (1%) 同時出現 ALT > 3 倍 ULN 以及膽紅素(bilirubin) > 2 倍 ULN。這 13 位患者當中，有 4 位患者無法以其他原因來解釋這些數值的上升。977 位患者當中有 2 位(0.2%)死於疾病惡化及肝衰竭。

- 在開始以 VOTRIENT 進行治療前、開始治療後至少 4 個月內且每四週至少一次，以及臨床上有需要時，應監測血清肝功能指數。在此時期後，仍應持續定期監測。
- 病患僅有 ALT 上升介於 3 倍 ULN 到 8 倍的 ULN 時，可以繼續使用 VOTRIENT，但需每週監測肝功能，直到 ALT 恢復至第 1 級或基期值。
- 病患 ALT > 8 倍 ULN 時，應暫停 VOTRIENT 治療，直到 ALT 恢復至第 1 級或基期值。若再次啟用 VOTRIENT 治療的可能益處大於肝毒性的風險，則應先由較低劑量開始使用，即不超過一天一次、每次 400mg，並每週監測血清肝功能指數持續 8 週【參見劑量與用法 (2.2)】。重新使用 VOTRIENT 後，若 ALT 再度上升至 > 3 倍 ULN，則應永久停用 VOTRIENT。
- 若 ALT > 3 倍 ULN 與膽紅素 > 2 倍 ULN 同時發生，則應永久停用 VOTRIENT，並應持續監測患者的狀況，直到數值恢復正常。VOTRIENT 是一種 UGT1A1 的抑制劑。Gilbert's

Syndrome 的患者可能會出現輕微的間接型（非結合型）高膽紅素血症【參見臨床藥理學 (12.5)】。出現輕微間接型高膽紅素血症（即 Gilbert's Syndrome）且 ALT >3 倍 ULN 的患者，應依照僅有 ALT 上升之建議事項來處理。

目前尚不清楚 VOTRIENT 用於已存在嚴重肝功能不全(定義為無論 ALT 數值高低，總膽紅素>3 倍 ULN)患者之安全性。VOTRIENT 不建議使用於嚴重肝功能不全患者。【參見劑量與用法 (2.2) 與用於特殊族群 (8.6)】

5.2 QT 延長及多型性心室心率不整(Torsades de Pointes)

VOTRIENT 用於 RCC 的臨床試驗中，定期的心電圖檢查發現 11/558 位 (<2%)患者有 QT 延長(≥ 500 msec)的情形。VOTRIENT 單一療法試驗中有 2/977 位(<1%)患者發生多型性心室心率不整。

隨機分配的臨床試驗中，接受 VOTRIENT 的 290 位患者內有 3 位的基期(post-baseline)數值介於 500 至 549 msec。接受安慰劑的 145 位患者，其基期後 QTc 皆未 ≥ 500 msec。

患者若有下列狀況，使用 VOTRIENT 時應特別謹慎：曾有 QT 間隔延長病史；正在服用抗心律不整藥物或是其他可能會延長 QT 間隔之藥物；患有相關心臟疾病。使用 VOTRIENT 時應於基期進行心電圖檢查，之後亦需定期監測心電圖，且應維持電解質（例如：鈣、鎂、鉀）濃度在正常範圍內。

5.3 出血事件

VOTRIENT 用於 RCC 的臨床試驗中，曾發生出血事件〔所有級數(16%)，第 3 至 5 級(2%)〕。共有 5/586 位(0.9%)患者發生致命的出血事件【參見不良反應 (6.1)】。VOTRIENT 尚未針對於過去 6 個月內有咳血、腦部出血、或臨床上嚴重胃腸道出血病史的患者進行試驗，因此不應於這些患者使用 VOTRIENT。

5.4 動脈血栓事件

VOTRIENT 用於 RCC 的臨床試驗中曾觀察到心肌梗塞、心絞痛、缺血性中風及暫時性腦缺血〔所有級數(3%)，第 3-5 級(2%)〕。共有 2/586 位(0.3%)患者發生致命事件。在隨機分配試驗中，VOTRIENT 發生這些事件的頻率較安慰劑更高【參見不良反應 (6.1)】。對於這些事件的高風險族群或是曾發生過這些事件的患者，使用 VOTRIENT 應特別謹慎。VOTRIENT 尚未針對過去 6 個月內曾發生這些事件的患者進行試驗，因此不應於這些患者使用 VOTRIENT。

5.5 胃腸道穿孔及瘻管

VOTRIENT 用於 RCC 的臨床試驗中，共有 5 位(0.9%)患者發生胃腸道穿孔或瘻管。共有 2/586 位(0.3%)患者發生致命的穿孔事件。VOTRIENT 使用期間，應注意患者是否出現胃腸道穿孔或瘻管的症狀。

5.6 高血壓

高血壓患者需在血壓控制良好的情況下，才可開始使用 VOTRIENT。應留意監測患者是否出現高血壓，並在需要時以降血壓藥治療。使用 VOTRIENT 治療 RCC 的患者中，有 47% 發生高血壓(收縮壓 >150 或舒張壓 ≥ 100 mmHg)。高血壓在治療初期就會發生(88% 發生在最初的 18 週內)。【參見不良反應 (6.1)】

若使用降血壓藥治療後，仍持續有高血壓的狀況，則應降低 VOTRIENT 的劑量【參見劑量與用法 (2.2)】。若使用降血壓藥治療且降低 VOTRIENT 劑量後仍持續有嚴重的高血壓狀況，則應停用 VOTRIENT。

5.7 傷口癒合

目前尚未針對 VOTRIENT 對傷口癒合的影響進行正式試驗。由於血管內皮生長因子受體(VEGFR)抑制劑，如：pazopanib，可能會影響傷口癒合，故應於排定手術至少 7 天前停用 VOTRIENT。手術後應評估傷口癒合足夠，再考慮恢復 VOTRIENT 使用。傷口裂開則應停用 VOTRIENT。

5.8 甲狀腺功能低下

VOTRIENT 用於 RCC 的臨床試驗中，有 26/586 位(4%)患者發生甲狀腺功能低下的不良反應【參見不良反應 (6.1)】。建議應主動監測甲狀腺功能。

5.9 蛋白尿

VOTRIENT 用於 RCC 的臨床試驗中，共有 44/586 位(8%)患者出現蛋白尿〔第 3 級 5/586 位(<1%)，第 4 級 1/586 位(<1%)〕【參見不良反應 (6.1)】。建議於治療開始前及治療期間定期進行尿液分析。若患者出現第 4 級蛋白尿，則應停用 VOTRIENT。

5.10 懷孕

VOTRIENT 用於懷孕婦女時，可能會導致胎兒受到傷害。根據 VOTRIENT 的作用機轉，可預期 VOTRIENT 對生殖能力有不良影響。大鼠與兔子的臨床前試驗顯示，pazopanib 具有致畸胎性、胚胎毒性、胎兒毒性及可能導致流產。

關於懷孕婦女使用 VOTRIENT，目前並沒有適當且良好對照的試驗。若懷孕期間使用本藥物，或患者於用藥期間懷孕，應向患者詳述胎兒可能發生的危險。屆生育年齡之婦女於接受 VOTRIENT 治療期間應避免懷孕。【參見用於特殊族群 (8.1)】

6 不良反應

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件差異很大，臨床試驗中觀察到的特定藥物不良反應發生率，無法與另一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率直接比較，也未必能反映臨床實作時觀察到的發生率。

VOTRIENT 可能出現的嚴重不良反應包含：肝毒性、QT 延長、Torsades de pointes(一種多型性心室心律不整)、出血事件、動脈血栓事件、胃腸道穿孔及瘻管【參見警語及注意事項 (5.1-5.5)】。

目前已有 977 位患者接受 VOTRIENT 做為單一療法的安全性資料，其中包含 586 位 RCC 患者。經過中位數 7.4 個月（範圍介於 0.1 至 27.6）的治療後，在這 586 位患者中，最常發生的不良反應(≥20%) 為腹瀉、高血壓、髮色改變、噁心、疲勞、食慾不振、嘔吐。

下列描述 VOTRIENT 的安全性資料來自一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗，受試者為 290 位 RCC 患者【參見臨床試驗 (14)】。VOTRIENT 患者接受治療期間的中位數為 7.4 個月（範圍介於 0 至 23），安慰劑組則為 3.8 個月（範圍介於 0 至 22）。於接受 VOTRIENT 的患者中有 42% 需要停藥，有 36% 的患者需要降低劑量。接受 VOTRIENT 患者最常見(≥10%)的不良反應列於表 1。

表 1： 接受 VOTRIENT 治療患者發生比例 ≥10% 的不良反應

不良反應	VOTRIENT			安慰劑		
	(N = 290)			(N = 145)		
	所有級數 ^a	第 3 級	第 4 級	所有級數 ^a	第 3 級	第 4 級
	%	%	%	%	%	%
腹瀉	52	3	<1	9	<1	0
高血壓	40	4	0	10	<1	0
髮色改變	38	<1	0	3	0	0
噁心	26	<1	0	9	0	0
食慾不振	22	2	0	10	<1	0
嘔吐	21	2	<1	8	2	0
疲勞	19	2	0	8	1	1
虛弱	14	3	0	8	0	0
腹痛	11	2	0	1	0	0
頭痛	10	0	0	5	0	0

^a 美國國家癌症研究院(National Cancer Institute)不良事件常用術語標準 - 第 3 版。

其他 VOTRIENT 患者較安慰劑患者更常發生而發生率<10%（任何級數）的不良反應包含：掉髮（8% vs <1%）、胸痛（5% vs 1%）、味覺障礙（味覺改變）（8% vs <1%）、消化不良（5% vs <1%）、臉部水腫（1% vs 0%）、palmar-plantar erythrodysesthesia（手足症候群）（6% vs <1%）、蛋白尿（9% vs 0%）、皮疹（8% vs 3%）、皮膚色素脫失（3% vs 0%）、體重減輕（9% vs 3%）。

表 2 列出 VOTRIENT 患者最常見(>10%)，以及 VOTRIENT 患者較安慰劑患者更常發生(≥5%)的實驗室異常。

表 2： 發生於>10% VOTRIENT 患者，以及 VOTRIENT 患者較安慰劑患者更常發生 (≥5%) 的實驗室異常。

參數	VOTRIENT (N = 290)			安慰劑 (N = 145)		
	所有級數 ^a	第 3 級	第 4 級	所有級數 ^a	第 3 級	第 4 級
	%	%	%	%	%	%
血液學						
白血球減少症	37	0	0	6	0	0
嗜中性白血球減少	34	1	<1	6	0	0
血小板減少症	32	<1	<1	5	0	<1
淋巴球減少症	31	4	<1	24	1	0
化學						
ALT 升高	53	10	2	22	1	0
AST 升高	53	7	<1	19	<1	0
血糖升高	41	<1	0	33	1	0
總膽紅素升高	36	3	<1	10	1	<1
磷離子降低	34	4	0	11	0	0
鈉離子降低	31	4	1	24	4	0
鎂離子降低	26	<1	1	14	0	0
血糖降低	17	0	<1	3	0	0

^a 美國國家癌症研究院 (National Cancer Institute) 不良事件常用術語標準 - 第 3 版。

肝毒性：於一以 VOTRIENT 治療 RCC 患者的安慰劑對照臨床試驗中，VOTRIENT 與安慰劑組內分別有 18% 及 3% 的患者發生 ALT >3 倍 ULN 的情況。VOTRIENT 與安慰劑組內發生 ALT >10 倍 ULN 的比率則分別為 4% 及 <1%。在鹼性磷酸酶並未明顯上升至 >3 倍 ULN 的情況下，共有 5/290 位(2%)VOTRIENT 患者以及 2/145 位(1%)安慰劑患者，同時出現 ALT >3 倍 ULN 及膽紅素 >2 倍 ULN 的狀況。【參見劑量與用法 (2.2) 及警語及注意事項 (5.1)】

高血壓：於一以 VOTRIENT 治療 RCC 患者的安慰劑對照臨床試驗中，VOTRIENT 與安慰劑組內分別有 115/290 位(40%)及 15/145 位(10%)患者發生高血壓。VOTRIENT 與安慰劑組內分別有 13/290 位(4%)及 1/145 位(<1%)患者發生第 3 級高血壓。大部分的高血壓可以藉由降血壓藥或是降低 VOTRIENT 劑量來控制，僅有 2/290 位(<1%)患者因高血壓而必須永久停用 VOTRIENT。在 RCC 的整體安全性族群(N = 586)當中，有 1 位患者於接受 VOTRIENT 治療期間出現高血壓危象(hypertensive crisis)。【參見警語及注意事項 (5.2)】

QT 延長及多型性心室心律不整(Torsades de Pointes)：於一 VOTRIENT 的安慰劑對照臨床試驗中，VOTRIENT 組內有 3/290 位(1%)患者因定期心電圖監測而發現有 QT 延長 (≥ 500 msec)的現象，安慰劑組則沒有。以 VOTRIENT 治療 RCC 患者的試驗中，有 2/586 位 (<1%)患者發生 Torsades de Pointes 心律不整。【參見警語及注意事項 (5.3)】

動脈血栓事件：於一 VOTRIENT 的安慰劑對照臨床試驗中，動脈血栓事件的發生率，例如心肌梗塞／缺血 [5/290 (2%)]，腦血管意外[1/290 (<1%)]，與暫時性腦缺血[4/290 (1%)]，VOTRIENT 組皆高於安慰劑組（各事件人數分別為 0/145）。【參見警語及注意事項 (5.4)】

出血事件：於一 VOTRIENT 的安慰劑對照臨床試驗中，VOTRIENT 組和安慰劑組分別有 37/290 位(13%)與 7/145 位患者(5%)發生至少一次出血事件。VOTRIENT 組患者最常發生的出血事件為血尿(4%)、流鼻血(2%)、咳血(2%)、直腸出血(1%)。以 VOTRIENT 治療而發生出血事件的 37 位患者當中，有 9 位為嚴重事件，包含肺部、胃腸道與生殖泌尿道出血。有 4/290 位(1%)VOTRIENT 組患者死於出血事件，安慰劑組則為無(0/145)。【參見警語及注意事項 (5.5)】在 RCC 的整體安全性族群(N=586)當中，有 2/586 位(<1%)接受 VOTRIENT 治療之患者發生腦部／顱內出血。

甲狀腺功能低下：於一 VOTRIENT 的安慰劑對照臨床試驗中，甲狀腺刺激素(TSH)值於基期為正常，而基期之後於任一次門診時高出正常範圍的患者比例，VOTRIENT 高於安慰劑(27% vs 5%)。接受 VOTRIENT 治療的患者中有 19 位(7%)發生甲狀腺功能低下的不良反應，安慰劑組則為 0 位(0%)。【參見警語及注意事項 (5.7)】

腹瀉：患者發生腹瀉的比率很高，但主要是輕度至中度。應指導患者如何處理輕度腹瀉，發生中度至重度腹瀉時應通知醫療人員以採取適當的治療，將影響減至最低。

蛋白尿：在 VOTRIENT 的安慰劑對照臨床試驗中，以 VOTRIENT 治療的患者當中有 27 位(9%)發生蛋白尿的不良反應。其中 2 位患者因蛋白尿而停用 VOTRIENT。

脂肪酶上升：在一項單組臨床試驗中，有 48/181 位(27%)患者發生脂肪酶數值上升。共有 10 位(4%)患者發生脂肪酶上升的不良反應，其中 6 位屬於第 3 級，1 位屬於第 4 級。VOTRIENT 用於 RCC 的臨床試驗中，有 4/586 位(<1%)患者發生胰臟炎。

7 藥物交互作用

7.1 會抑制或誘發 CYP450 3A4 酵素的藥物

體外試驗結果顯示，pazopanib 在人體肝臟微粒體內的氧化代謝主要受到 CYP3A4 的影響，CYP1A2 與 CYP2C8 的影響較少。因此 CYP3A4 抑制劑及誘發劑可能會影響 pazopanib 的代謝。

CYP3A4 抑制劑：併用 pazopanib 與強效 CYP3A4 抑制劑（例如：ketoconazole、ritonavir、clarithromycin）可能會增加 pazopanib 的濃度。若必須併用強效 CYP3A4 抑制劑，則應考慮降低 VOTRIENT 的劑量【參見劑量與用法 (2.2)】。葡萄柚汁會抑制 CYP3A4 的活性，可能因而增加 pazopanib 的血中濃度，故應避免飲用。

CYP3A4 誘導劑：CYP3A4 誘導劑（例如 rifampin）可能會降低 pazopanib 的血中濃度。若無法避免而需長期服用強效 CYP3A4 誘導劑，則不應使用 VOTRIENT【參見劑量與用法 (2.2)】。

7.2 Pazopanib 對 CYP 受質的影響

於癌症患者進行的體內藥物交互作用試驗結果顯示，pazopanib 是弱效的 CYP3A4、CYP2C8 與 CYP2D6 抑制劑，但對 CYP1A2、CYP2C9 或 CYP2C19 則沒有影響【參見臨床藥理學 (12.3)】。

治療劑量範圍狹窄且由 CYP3A4、CYP2D6 或 CYP2C8 代謝的藥物，不建議與 VOTRIENT 併用，否則可能會抑制這些藥物的代謝，導致嚴重的不良事件。【參見臨床藥理學 (12.3)】

8 用於特殊族群

8.1 懷孕

懷孕類別 D【參見警語及注意事項 (5.10)】。

VOTRIENT 用於懷孕婦女時，能導致胎兒受到傷害。關於懷孕婦女使用 VOTRIENT，目前並沒有適當且良好對照的試驗。

大鼠與兔子的臨床前試驗顯示，pazopanib 具有致畸胎性、胚胎毒性、胎兒毒性及可能導致流產。在大鼠懷孕期的器官形成階段，以每天 ≥ 3 mg/kg（根據 AUC 約為人體臨床暴露量的 0.1 倍）的劑量投予 pazopanib，會造成致畸胎性，包含心血管畸形（食道後方右鎖骨下動脈、無名動脈缺失、主動脈弓異常），以及骨化不全或缺失。此外，投予懷孕大鼠每天 ≥ 3 mg/kg 的 pazopanib，會造成胎兒體重減輕，及胚胎著床前後死亡。在兔子實驗中，每天 ≥ 30 mg/kg 的劑量（約為人體臨床暴露量的 0.007 倍）會造成母體毒性（食量減少、增加著床後死亡及流產）。此外，每天 ≥ 100 mg/kg（人體臨床暴露量的 0.02 倍）的劑量，會造成嚴重的母體體重下降及幼兔全數死亡，而每天 ≥ 3 mg/kg（未計算其 AUC）的劑量僅造成胎兒體重減輕。

若懷孕期間使用本藥物，或患者於用藥期間懷孕，應向患者詳述胎兒可能發生的危險。屆生育年齡婦女於接受 VOTRIENT 治療期間應避免懷孕。

8.3 哺乳的母親

目前不清楚本藥物是否會由人類乳汁排出。由於許多藥物會由人類乳汁排出，且 VOTRIENT 對哺乳嬰兒可能產生嚴重的不良反應，應考量藥物對母親的必要性，再決定停止授乳或停用藥物。

8.4 用於小兒族群

目前尚未確立 VOTRIENT 用於小兒患者之安全性與療效。

根據大鼠的重複劑量毒性試驗，包含給藥 4 週、13 週、26 週，在每天 ≥ 3 mg/kg（根據 AUC 約為人體臨床暴露量的 0.07 倍）的劑量下，觀察到骨骼、牙齒與甲床的毒性。在 13 週與 26 週的試驗中，大鼠無法耐受每天 300 mg/kg（根據 AUC 約為人體臨床暴露量的 0.8 倍）的劑量，出現體重減輕並罹患其他疾病。投予大鼠每天 ≥ 30 mg/kg（根據 AUC 約為人體臨床暴露量的 0.35 倍）的劑量，於 26 週時可觀察到骺骨生長板肥大、指甲異常（包含斷裂、過度生長、缺少）與生長中的門牙異常（包含過長、脆弱、斷裂、缺牙，牙本質與琺瑯質退化及變薄），並且在 4 至 6 週後即可觀察到牙齒與甲床開始出現臨床變化。

8.5 用於老年族群

以 VOTRIENT 治療 RCC 的臨床試驗中，年齡 ≥ 65 歲的受試者有 196 位(33%)， >75 歲則有 34 位(6%)。VOTRIENT 的安全性或療效，在這些老年受試者與年輕受試者之間，並未觀察到有任何差異。然而， >60 歲的患者較容易出現 ALT >3 倍 ULN 的情形。其他臨床使用報告並未發現老年與年輕患者的藥物反應差異，但不能排除某些老年人的敏感性可能較高。

8.6 肝功能不全

目前尚未完全確立 pazopanib 用於肝功能不全患者之安全性與藥動學資料。

VOTRIENT 臨床試驗中收納總膽紅素 ≤ 1.5 倍 ULN 且 AST 與 ALT ≤ 2 倍 ULN 的患者【參見警語及注意事項 (5.1)】。

來自 17 位肝功能正常患者以及 10 位中度肝功能不全患者的期中分析顯示，中度肝功能不全患者所能耐受的劑量為每日 200 mg【參見臨床藥理學 (12.3)】。重度肝功能不全患者的資料尚未分析完畢，不建議此類患者使用 VOTRIENT【參見劑量與用法 (2.2)】。

8.7 腎功能不全

VOTRIENT 臨床試驗的受試者，收納患有腎細胞癌且具輕度或中度腎功能不全（肌酐清除率 ≥ 30 毫升／分鐘）的患者。

關於重度腎功能不全、接受腹膜透析或血液透析的患者，目前並沒有臨床或藥動學資料。然而，腎功能不全不太可能對 pazopanib 的藥動學特性有重大影響，因為服用經放射線標記的口服劑量，只有<4%經由尿液排除。針對 408 位罹患各種癌症的受試者，進行族群藥動學分析結果顯示，肌酸酐清除率（30-150 毫升／分鐘）不會影響 pazopanib 的清除率。因此，預期腎功能不全不會影響 pazopanib 的暴露量，所以不需調整劑量。

10 過量

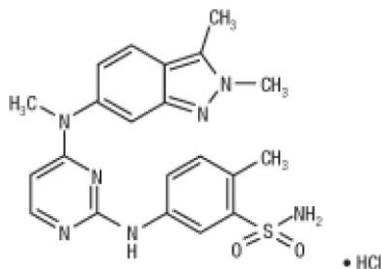
臨床試驗中曾評估過高達 2,000 mg Pazopanib 的劑量。每日劑量 2,000 mg 與 1,000 mg 的 3 位患者中，有 1 位發生劑量限制毒性（第 3 級疲勞），另有 1 位出現第 3 級高血壓。

VOTRIENT 用藥過量的處理方式應包含一般的支持性療法。目前尚無 VOTRIENT 用藥過量時之特殊解毒劑。

由於 pazopanib 主要並非由腎臟排出，且極易與血漿蛋白質結合，因此預期血液透析無法促進 VOTRIENT 的排除。

11 描述

VOTRIENT (pazopanib) 是一種酪胺酸酶抑制劑(TKI)。Pazopanib 係以 hydrochloride 的鹽類存在，化學名為 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methylbenzenesulfonamide monohydrochloride。其分子式為 $C_{21}H_{23}N_7O_2S \cdot HCl$ ，分子量為 473.99。Pazopanib hydrochloride 之化學結構式如下：



Pazopanib hydrochloride 為白色至淡黃色的固體。在 pH1 的溶液中微溶，pH 4 以上的溶液中則不溶解。

VOTRIENT 錠劑僅供口服給藥。每顆 200 mg VOTRIENT 錠劑含有 216.7 mg pazopanib hydrochloride，相當於 200 mg pazopanib 鹼基。每顆 400 mg VOTRIENT 錠劑含有 433 mg pazopanib hydrochloride，相當於 400 mg pazopanib 鹼基。

VOTRIENT 的非活性成分包含：**錠劑核心**：Magnesium stearate、microcrystalline cellulose、povidone、sodium starch glycolate。**錠劑包衣**：粉紅色膜衣：Hypromellose、Iron Oxide Red、macrogol/polyethylene glycol 400 (PEG 400)、polysorbate 80、titanium dioxide。白色膜衣：Hypromellose、macrogol/polyethylene glycol 400 (PEG 400)、polysorbate 80、titanium dioxide。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Pazopanib 是一種多重酪胺酸酶抑制劑，作用目標包含血管內皮生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor) VEGFR-1、VEGFR -2、VEGFR -3，血小板衍生生長因子受體 (platelet-derived growth factor receptor) PDGFR- α 與- β ，纖維母細胞生長因子受體 (fibroblast growth factor receptor) FGFR-1 與-3，細胞激素受體 (cytokine receptor) (Kit)，第二型介白素受體誘導 T 細胞激酶 (interleukin-2 receptor inducible T-cell kinase) (Itk)，白血球特定蛋白質酪胺酸酶 (leukocyte-specific protein tyrosine kinase) (Lck)，以及穿膜醣蛋白受體酪胺酸酶 (transmembrane glycoprotein receptor tyrosine kinase) (c-Fms)。體外試驗發現，pazopanib 可抑制 VEGFR-2、Kit 與 PDGFR- β 受體發生配體誘導的自體磷酸化。體內試驗則顯示，pazopanib 可抑制小鼠肺部內由 VEGF 誘導的 VEGFR-2 磷酸化、小鼠的血管新生，以及小鼠體內人類腫瘤異體移植的生長。

12.2 藥物效力學

曾觀察到患者的血壓上升，與穩定狀態時 pazopanib 的血漿谷底濃度有關。

一項受試者為晚期癌症患者、未控制、開放的劑量調整試驗，評估了 pazopanib 對延長 QT 的風險。共 63 位患者接受每日 50 至 2,000 mg 的 pazopanib。第 1 天進行一系列的心電圖檢查，第 8、15 及 22 天則於給藥前進行一次心電圖檢查，以評估 pazopanib 對 QTc 間隔的影響。63 位患者中，有 2 位患者的 QTcF (使用 Fridericia 法所校正的 QT) >500 msec，有 3 位患者的 QTcF 比基準點時增加 >60 msec。【參見警語及注意事項 (5.2)】

12.3 藥物動力學

吸收：口服 pazopanib 後達到最高血中濃度的時間中位數為 2 至 4 小時。每日劑量 800 mg 所得之幾何平均 AUC 與 C_{max} 分別為 1,037 hr· μ g/mL 與 58.1 μ g/mL (相當於 132 μ M)。Pazopanib 每日劑量超過 800 mg 時，AUC 或 C_{max} 並沒有同時增加。

服用單顆壓碎的 pazopanib 400 mg 錠劑，相較於服用整顆完整的錠劑，會使 AUC₍₀₋₇₂₎ 增加 46%， C_{max} 增加大約 2 倍， t_{max} 則減少大約 2 小時。這些結果顯示，錠劑壓碎後服用會增加 pazopanib 的生體可用率與口服吸收速率。因此，為避免增加藥物暴露量，VOTRIENT 錠劑不應壓碎服用。

與食物併服會增加 pazopanib 的全身暴露量。Pazopanib 與高脂或低脂食物併服，會使 AUC 與 C_{max} 增加大約 2 倍。因此，pazopanib 應於至少餐前 1 小時或餐後 2 小時服用【參見劑量與用法 (2.1)】。

分佈：pazopanib 與人體血漿蛋白結合比例超過 99%。在 10 至 100 μ g/mL 之間，此結合比例不受濃度影響。體外試驗結果顯示 pazopanib 是 P-醣蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 及乳癌阻抗蛋白質 (breast cancer resistant protein, BCRP) 的受質。

代謝:體外試驗顯示 pazopanib 主要由 CYP3A4 代謝,少部分由 CYP1A2 與 CYP2C8。

排除:服用建議劑量 800 mg pazopanib 後,平均半衰期為 30.9 小時。主要是經由糞便排除,腎臟排除的部分僅佔投予劑量的<4%。

肝功能不全:一項劑量調整試驗的期中分析,評估了肝功能不全對 pazopanib 安全性與藥動學特性的影響,受試者包含肝功能正常的癌症患者,以及輕度、中度、重度肝功能不全的患者,肝功能分級如表 3。肝功能正常患者與輕度、中度、重度肝功能不全患者,起始劑量分別是一天一次,每次 800、400、200、100 mg。

表 3:肝功能分級

肝功能分級評估項目	正常	輕度	中度	重度
總膽紅素(>35% direct)	≤ULN	B1: ≤ULN B2: >1.0X-1.5X ULN	>1.5X-3X ULN	>3X ULN
SGDT/ALT	≤ULN	B1:>ULN B2:任何	任何	任何

肝功能正常患者 (n = 17)與中度肝功能不全患者(n = 10)的藥動學資料顯示,中度肝功能不全患者的 pazopanib 清除率比肝功能正常者減少 50%。中度肝功能不全患者所能耐受的 pazopanib 最大劑量為一天一次,每次 200 mg。輕度肝功能不全患者的清除率和 AUC,與肝功能正常患者相似,因此不需劑量調整。每日服用 800mg 後重度肝功能不全患者的資料尚未分析完畢,建議禁止使用 pazopanib。【參見用於特殊族群 (8.6)】

藥物交互作用:口服 pazopanib 併用 CYP3A4 抑制劑會增加 pazopanib 的血漿濃度。健康受試者同時使用單劑 pazopanib 眼藥水與 ketoconazole (強效 CYP3A4 抑制劑與 P-gp 抑制劑),結果 AUC_(0-t)與 C_{max} 數值分別增加了 220%與 150%。【參見劑量與用法 (2.2) 及藥物交互作用 (7.1)】

相較於單獨使用 800 mg pazopanib,併用 1,500 mg lapatinib (CYP3A4、P-gp 與 BCRP 的受質與弱效抑制劑)與 800 mg pazopanib,會使 pazopanib 平均 AUC₍₀₋₂₄₎與 C_{max} 大約增加 50%至 60%。

人體肝臟微粒體之體外試驗顯示,pazopanib 會抑制 CYP1A2、3A4、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6,與 2E1 的活性。在體外人類類固醇 X 受體(PXR)試驗中,顯示對人類 CYP3A4 有潛在誘導作用。癌症患者一天投藥一次、每次 800 mg pazopanib 的臨床藥理學試驗結果顯示,pazopanib 對 caffeine (CYP1A2 探針受質)、warfarin (CYP2C9 探針受質)、omeprazole (CYP2C19 探針受質)的藥動學特性並沒有顯著影響。Pazopanib 會使 midazolam (CYP3A4 探針受質)的平均 AUC 與 C_{max} 增加大約 30%;口服 dextromethorphan (CYP2D6 探針受質)之後,pazopanib 會使尿液中 dextromethorphan 與 dextrorphan 濃度的比例增加 33%至 64%。併用 pazopanib 一天一次、每次 800 mg 及 paclitaxel (CYP3A4 與 CYP2C8 受質)每週一

次、每次 80 mg/m²，會使 paclitaxel 的 AUC 與 C_{max} 分別平均增加 26% 與 31%。【參見藥物交互作用 (7.2)】

體外試驗結果亦顯示 pazopanib 抑制 UGT1A1 與 OATP1B1，IC₅₀ 分別為 1.2 與 0.79 μM。Pazopanib 可能會增加由 UGT1A1 與 OATP1B1 排除的藥物濃度。

12.4 藥物基因學：

Pazopanib 會增加血清中總膽紅素的濃度【參見警語及注意事項 (5.1)】。體外試驗結果顯示 pazopanib 會抑制 UGT1A1，即負責催化膽紅素葡萄糖醛酸作用以排除膽紅素的酵素。一項合併的藥物基因學分析，針對 236 位白人患者，評估 UGT1A1 上 TA 基因多型性，及其與 pazopanib 治療期間發生高膽紅素血症的關係。分析發現，(TA)7/(TA)7 基因型 (UGT1A1*28/*28) (較易遺傳 Gilbert's syndrome) 的高膽紅素血症發生率顯著高於 (TA)6/(TA)6 與 (TA)6/(TA)7 基因型。

13 非臨床毒性

13.1 致癌性、致突變性、生育能力受損

目前尚未進行 pazopanib 的致癌性研究。不過，一項為期 13 週的小鼠試驗中，在每天 1,000 mg/kg (根據 AUC 約為人體臨床暴露量的 2.5 倍) 的劑量下發現小鼠出現肝臟內的增生性病變，包含 2 隻雌鼠的嗜伊紅性病灶，以及另 1 隻雌鼠的腺瘤。

在 Ames 微生物致突變試驗中 pazopanib 不會誘導突變發生，使用原始人類淋巴球的體外細胞遺傳分析以及大鼠體內微核分析，也沒有使染色體斷裂。

Pazopanib 可能會影響人類的生育能力。給予雌性大鼠每天 ≥30 mg/kg (根據 AUC 約為人體臨床暴露量的 0.4 倍) 的劑量，可觀察到其生育能力降低，著床前死亡及初期胎兒吸收的機率增加。每天 300 mg/kg (根據 AUC 約為人體臨床暴露量的 0.8 倍) 的劑量下，可觀察到胎兒完全吸收。每天 ≥10 mg/kg (根據 AUC 約為人體臨床暴露量的 0.3 倍) 的劑量下，可觀察到胚胎著床後死亡、胚胎死亡及胎兒體重減輕。給予小鼠每天 ≥100 mg/kg 的劑量 13 週，可見到黃體減少、囊腫增加；給予大鼠每天 ≥300 mg/kg 的劑量 26 週則可觀察到卵巢萎縮 (根據 AUC 大約分別是人體臨床暴露量的 1.3 與 0.85 倍)。給予猴子每天 500 mg/kg 的劑量達 34 週，亦可觀察到黃體減少 (根據 AUC 約為人體臨床暴露量的 0.4 倍)。

Pazopanib 不會影響雄性大鼠的交配功能或生育能力。然而，給藥 15 週後，每天 ≥3 mg/kg 的劑量下發現精子生成速率以及睪丸內精子濃度皆降低，每天 ≥30 mg/kg 的劑量下則發現副睪內精子濃度降低，每天 ≥100 mg/kg 的劑量下則可觀察到精子活動力降低。以每天 ≥30 mg/kg (根據 AUC 約為人體臨床暴露量的 0.35 倍) 的劑量給藥 15 及 26 週後，可發現睪丸及副睪的重量減輕；在為期 6 個月、此劑量下的雄性大鼠毒性試驗中，亦可觀察到睪丸萎縮及退化，伴隨無精液症、精液不足、副睪出現篩狀小孔等變化。

14 臨床試驗

一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心的第 3 期試驗，評估了 VOTRIENT 用於腎細胞癌(RCC)患者的安全性與療效。受試者為局部晚期及／或轉移性 RCC 患者(N = 435)，未曾接受治療或曾接受一次以細胞激素為基礎的全身性療法，以 2:1 的比例隨機分配至接受一天一次、每次 800 mg VOTRIENT，或是一天一次安慰劑。本試驗的主要評估指標為比較兩治療組之間的無惡化存活期(progression-free survival, PFS)；次要評估指標則包含整體存活期 (overall survival, OS)、整體反應率 (response rate, RR)，以及反應持續時間。

本試驗共納入 435 位患者，其中 233 位患者之前未曾接受全身性療法（未曾接受治療之子群組），另外 202 位患者曾經接受一次以 IL-2 或 INF α （兩者之一）為基礎的療法（曾經接受細胞激素治療之子群組）。VOTRIENT 組與安慰劑組有相似的基準點人口學與疾病特性。大部分的患者為男性 (71%)，年齡中位數為 59 歲。86% 的患者為白人，14% 是亞洲人，其他人種則不到 1%。42% 患者的 ECOG 表現狀態為 0，58% 患者的 ECOG 表現狀態為 1。所有患者皆經組織學檢驗證實為亮細胞患者(90%)或是亮細胞為主之患者 (10%)。大約 50% 的患者，癌症已轉移至 3 個以上的器官。基準點時最常見的轉移器官為肺 (74%)、淋巴結(56%)、骨骼(27%)，及肝臟(25%)。

兩治療組中，未曾接受或曾經接受細胞激素治療的患者比例相近（請見表 4）。曾經接受細胞激素治療之子群組中，大部分 (75%) 患者曾經接受以干擾素為基礎的治療。兩治療組中曾經接受腎切除術的患者比例相近（VOTRIENT 組與安慰劑組分別為 89% 與 88%）。

主要評估指標 PFS 的分析，是以整體試驗族群獨立放射診斷檢視的疾病評估為依據。進行期中存活期分析時，OS 資料尚未完成。療效結果如表 4 與圖 1 所示。

表 4： 獨立評估之療效結果

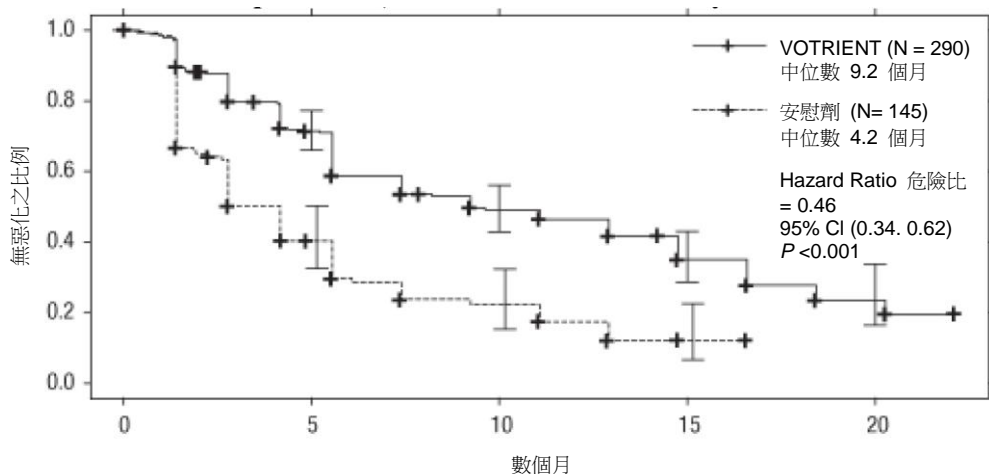
評估指標／試驗族群	VOTRIENT	安慰劑	HR (95% CI)
PFS			
整體 ITT 族群 中位數 (月)	N = 290 9.2	N = 145 4.2	0.46 ^a (0.34, 0.62)
未曾接受治療之子群組 中位數 (月)	N = 155 (53%) 11.1	N = 78 (54%) 2.8	0.40 (0.27, 0.60)
曾經接受細胞激素治療之子群組 中位數 (月)	N = 135 (47%) 7.4	N = 67 (46%) 4.2	0.54 (0.35, 0.84)
反應率 (CR + PR) % (95% CI)	N = 290 30 (25.1, 35.6)	N = 145 3 (0.5, 6.4)	—
反應持續時間 中位數 (週數) (95% CI)	58.7 (52.1, 68.1)	— ^b	

HR = hazard ratio 危險比；ITT = Intent to Treat 意圖治療；PFS = Progression-free Survival 無惡化存活期；CR = Complete Response 完全反應；PR = Partial Response 部分反應

^a $P < 0.001$

^b 只有 5 個客觀反應。

圖 1： 針對整體族群（未曾接受治療子群組與曾經接受細胞激素治療子群組）進行獨立評估後所得之 Kaplan-Meier 無惡化存活期曲線



16 外形／儲存與處理方式

VOTRIENT 200 mg 錠劑為修飾膠囊形之粉紅色膜衣錠，其中一面印有「GS JT」字

樣，包裝容量為：高密度聚乙烯(HDPE)藥罐，附有聚丙烯材質的兒童安全密封蓋，有 30 粒裝或 90 粒裝。

VOTRIENT 400 mg 錠劑為修飾膠囊形之白色膜衣錠，其中一面印有「GS UHL」字樣，包裝容量為：高密度聚乙烯(HDPE)藥罐，附有聚丙烯材質的兒童安全密封蓋，有 30 粒裝或 60 粒裝。

請勿存於超過 30°C 處。

17 患者諮詢資訊

- VOTRIENT 治療可能會導致肝膽功能的檢驗結果異常。在開始以 VOTRIENT 進行治療前、開始治療後至少 4 個月內且每四週至少一次，以及有臨床需要時，應監測血清肝功能指數。在此時期後，應持續定期監測。告知患者，發生下列肝臟問題的徵兆及症狀時，應立即通知醫療人員：
 - 眼白與皮膚泛黃（黃疸）
 - 不尋常的深色尿液
 - 異常疲倦
 - 右上腹部疼。
- 使用 VOTRIENT 的患者曾報告出現胃腸道不良反應，例如：腹瀉、噁心、嘔吐。應指導患者如何處理腹瀉，以及發生中度至重度腹瀉時應通知醫療人員。
- 應告知屆生育年齡婦女，接受 VOTRIENT 治療對胎兒的可能危險，並建議避免於治療期間懷孕。
- 建議患者告知醫療人員其正在併用的各種藥物、維生素、膳食或草藥補充劑。
- 應告知患者，VOTRIENT 治療期間，頭髮或皮膚可能會發生色素脫失。
- 應告知患者，VOTRIENT 應於空腹時服用（至少餐前 1 小時或餐後 2 小時）。

VOTRIENT 為葛蘭素史克藥廠之註冊商標。

製造廠：Glaxo Operations UK Limited

廠址：Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, United Kingdom

包裝廠：Glaxo Wellcome S.A.

廠址：Avenida Extremadura 3, Aranda de Duero, Burgos 09400, Spain.

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝西路一段六十六號二十四樓