

福退癩膜衣錠 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

福退癩膜衣錠 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

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

- 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。VOTRIENT 適用於治療先前曾接受化學治療的晚期軟組織肉瘤（STS）患者。

使用限制：VOTRIENT 對於脂肪細胞型 (adipocytic) STS 或胃腸道基質瘤 (gastrointestinal stromal tumor) 患者的療效尚未獲得證實。
- 劑量與用法**
 - 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 (11)】。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 (11)】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。
 - 劑量調整準則**

對於腎細胞癌病人，初次劑量調整時應調整為 400 mg，接續的劑量減少或增加應根據個別病人的耐受性，每次調整 200 mg。對於軟組織肉瘤病人，劑量減少或增加應根據個別病人的耐受性，每次調整 200 mg。

肝功能不全：輕度肝功能不全病人無須調整劑量。中度肝功能不全病人則應考慮以其他藥物替代 VOTRIENT，若仍有臨床上的需求，劑量應調整至每日 200 mg；不建議使用 VOTRIENT 治療重度肝功能不全病人【參見用於特殊族群 (8.6) 以及臨床藥理學 (11)】。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。考慮以其他無或幾乎無 CYP3A4 抑制效果的藥物替代。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。【參見藥物交互作用 (7.1) 以及臨床藥理學 (11)】
 - 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。考慮以其他無或幾乎無酵素誘導效果的藥物替代。若無法避免而需長期服用強效 CYP3A4 誘導劑的病人，則不應使用 VOTRIENT。【參見藥物交互作用 (7.1)】
 - 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。
 - 禁忌症**
 - 警語及注意事項**
 - 肝毒性與肝功能不全**

在 VOTRIENT 的臨床試驗中，有觀察到血清轉胺酶（丙胺酸轉胺酶(ALT)和膽紅素增加的肝毒性情況。這種肝毒性可能會嚴重及致死。65 歲以上的病人發生肝毒性的風險較高【參見用於特殊族群 (8.6)】。帶有 HLA-B*57:01 等位基因的病人，發生 VOTRIENT 相關的 ALT 上升的風險也較高。所有接受 VOTRIENT 治療的病人，不論基因型或年齡，都應接受肝功能監測【參見臨床藥理學 (11)】。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 週【參見劑量與用法 2.2】。在 RCC 隨機試驗中，VOTRIENT 組與安慰劑組分別有 18% 及 3% 的病人 ALT >3 倍正常值的上限（Upper Limit of Normal；ULN）；VOTRIENT 組有 4% 的病人 ALT >10 倍 ULN，安慰劑組則 <1%；2% (5/290) 的 VOTRIENT 組病人與 1% (2/145) 的安慰劑組病人同時發生 ALT >3 倍 ULN 且膽紅素 >2 倍 ULN，但是鹼性磷酸酶並未明顯 >3 倍 ULN。在 STS 隨機試驗中，VOTRIENT 組與安慰劑組分別有 18% 及 5% 的病人 ALT >3 倍 ULN。VOTRIENT 組與安慰劑組分別有 5% 及 2% 的病人 ALT >8 倍 ULN；2% (4/240) 的 VOTRIENT 組病人與 <1% (1/123) 的安慰劑組病人同時發生 ALT >3 倍 ULN 且膽紅素 >2 倍 ULN，但是鹼性磷酸酶並未明顯 >3 倍 ULN。RCC 試驗中有 0.2% (2/977) 的病人死於疾病惡化與肝衰竭，STS 隨機試驗中則有 0.4% (1/240) 的病人死於肝衰竭。
 - 在開始以 VOTRIENT 進行治療前及開始治療後第 3、5、7、9 週，應監測血清肝功能指數，後續在第 3 與第 4 個月以及臨床上有需要時進行監測，在第 4 個月以後，仍應持續定期監測。
 - 病人僅有 ALT 上升於 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。
 - 病人僅有 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 400 mg，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，並應持續監測病人的狀況，直到數值恢復正常。VOTRIENT 是一種尿苷雙磷酸葡萄糖醣酸基轉移酶 (uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase 1A1；UGT1A1) 的抑制劑。Gilbert's Syndrome 的病人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 (11)】。出現輕微間接型高膽紅素血症（即 Gilbert's Syndrome）且 ALT >3 倍 ULN 的病人，應依照僅有 ALT 上升之建議事項來處理。
 - 併用 VOTRIENT 與 simvastatin 會增加 ALT 上升的風險，因此應謹慎用藥並密切監測【參見藥物交互作用 (7.4)】；現存資料尚不足以用於評估替代性 statin 類藥物與 VOTRIENT 併用之風險。治療服藥前已患有中度肝功能不全的病人時，應調降 VOTRIENT 的起始劑量，或者以其他藥物替代 VOTRIENT；服藥前已患有重度肝功能不全（定義為無論 ALT 數值高低，總膽紅素 >3 倍 ULN）的病人不建議接受 VOTRIENT 治療【參見劑量與用法 (2.2)、用於特殊族群 (8.6) 以及臨床藥理學 (11)】。
 - QT 延長及多型性心室心室率不整 (Torsades de Pointes)**

VOTRIENT 用於 RCC 試驗中時，定期的心電圖檢查發現 2% (11/558) 的病人有 QT 延長 (> 500 msec) 的情形。VOTRIENT 單一療法試驗中，<1% (2/977) 的病人發生多型性心室心室率不整。

在 RCC 與 STS 隨機試驗中，分別有 1% (3/290) 及 0.4% (1/240) 接受 VOTRIENT 的病人其基期後 (post-baseline) 數值介於 500 至 549 毫秒間，在 STS 試驗中，只有心電圖異常被通報為不良反應時才會蒐集基期後 QT 資料；在兩項試驗中接受安慰劑的 268 位病人，其基期後 Qtc 皆未≥ 500 毫秒。病人若有下列狀況，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。
 - 心臟功能不全**

在使用 VOTRIENT 進行的臨床試驗中，曾發生左心室射血分率（LVEF）與體血性心衰竭等心臟功能不全事件；在 RCC 整體安全性族群 (N = 586) 中，0.6% (4/586) 未定期接受試驗監測 LVEF 的病人發生心臟功能不全；在 VOTRIENT 與 sunitinib 比較之 RCC 隨機試驗中，心臟功能不全之定義為出現心臟功能不全症狀或 LVEF 較基期絕對下降≥ 15%，或者 LVEF 較基期下降≥ 10% 且低於正常值下限；在可取得基期及追蹤 LVEF 測量值的病人方面，接受 VOTRIENT 治療的病人有 13% (47/362) 發生心臟功能不全，接受 sunitinib 治療者則有 11% (42/369)；而接受 VOTRIEN 或 sunitinib 治療者罹患體血性心臟病機率皆為 0.5%。在 STS 隨機試驗中，接受 VOTRIENT 治療的病人有 11% (16/142) 發生心臟功能不全，接受安慰劑治療者則有 5% (2/40)；在 STS 試驗中，1% (3/240) 接受 VOTRIENT 治療的病人罹患體血性心衰竭，其中一位病人症狀並未緩解。在 STS 試驗中，接受 VOTRIENT 治療發生心臟功能不全的 16 位病人中有 14 位同時罹患高血壓，如此可能增加心臟後負荷（cardiac afterload），因而造成具有風險的病人（例如先前曾接受 anthracycline 治療者）心臟功能不全惡化，因此應監測血壓並且立即併用抗高血壓藥物控制，同時調整 VOTRIENT 劑量（中斷治療並依據臨床狀況判斷，以較低劑量重新開始治療）【參見醫語及注意事項 (5.11)】；應謹慎監測病人的體血性心衰竭臨床徵候與症狀，建議對具有心臟功能不全風險的病人（含先前曾接受 anthracycline 治療者）進行基期與定期 LVEF 評估。
 - 出血事件**

RCC 試驗中 0.9% (5/586) 的病人發生致死性出血，STS 試驗則未通報致死性出血。在 RCC 隨機試驗中，13% (37/290) 接受 VOTRIENT 治療的病人以及 5% (7/145) 接受安慰劑治療的病人發生 1 次以上出血事件，接受 VOTRIENT 治療的病人最常見之出血事件為血尿（4%）、流鼻血（2%）、咳嗽（2%）以及直腸出血（1%）；37 位接受 VOTRIENT 治療時發生出血事件的病人中有 9 位出現肺出血、胃腸道出血以及泌尿生殖道出血等嚴重事件；1% (4/290) 接受 VOTRIENT 治療的病人死於出血，接受安慰劑治療的病人則無人 (0/145) 死於出血；在 RCC 整體安全性族群 (N = 586) 中，<1% (2/586) 接受 VOTRIENT 治療的病人發生腦／顱內出血。

在 STS 隨機試驗中，22% (53/240) 接受 VOTRIENT 治療的病人發生 1 次以上出血事件，接受安慰劑治療的病人則有 8% (10/123)，其中最常見的出血事件為流鼻血（8%）、口腔出血（3%）以及肛門出血（2%）；STS 族群中有 1% (3/240) 的病人發生顱內出血、蜘蛛膜下腔出血以及腹膜出血等第 4 級出血事件。VOTRIENT 尚未針對於過去 6 個月內有咳血、腦部出血、或臨床主顯著胃腸道出血病史的病人進行試驗，因此不應於這些病人使用 VOTRIENT。
 - 動脈血管栓事件**

在 RCC 試驗中，0.3% (2/586) 的病人發生致死性動脈血管栓事件，STS 試驗中無病人發生上述事件；在 RCC 隨機試驗中，2% (5/290) 接受 VOTRIENT 治療的病人發生心肌梗塞或缺血、0.3% (1/290) 發生腦血管意外（cerebrovascular accident），並有 1% (4/290) 發生短暫性腦缺血發作（transient ischemic attack）事件；在 STS 隨機試驗中，2% (4/240) 接受 VOTRIENT 治療的病人發生心肌梗塞或缺血、0.4% (1/240) 發生腦血管意外，並且未發生短暫性腦缺血發作事件。在兩項試驗中，接受安慰劑治療的病人皆未通報動脈血管栓事件。對於這些事件的高風險族群或是曾發生過這些事件的病人，使用 VOTRIENT 應特別謹慎。VOTRIENT 尚未針對過去 6 個月內曾發生動脈血管栓事件的病人進行試驗，因此不應於這些病人使用 VOTRIENT。
 - 靜脈血管栓塞事件**

使用 VOTRIENT 進行的 RCC 與 STS 試驗皆有發生靜脈血栓與致死性肺栓塞等靜脈血管栓塞事件。在 STS 隨機試驗中，5% 接受 VOTRIENT 治療的病人發生靜脈血栓栓塞事件，而在 RCC 隨機試驗中，兩組的發生率皆為 1%。STS 試驗中 1% (2/240) 接受 VOTRIENT 治療的病人發生致死性肺栓塞，接受安慰劑治療者則無病例，RCC 試驗中未出現致死性肺栓塞病例。應監測 VTE 與 PE 的徵候及症狀。
 - 血栓性小血管病變**

VOTRIENT 單獨使用，或併用 bevacizumab，或併用 topotecan 的試驗中，曾發生血栓性小血管病變 (TMA)，其包含血栓性血小板減少性紫癜 (TTP) 及溶血性尿毒症候群 (HUS)。VOTRIENT 不需要與其他製劑合併使用。7 個 TMA 其中的 6 個案例是發生在開始使用 VOTRIENT 的 90 天之內。在治療中止後觀察到 TMA 症狀緩解。請監測 TMA 的徵象及症狀，當病人出現 TMA 時應永久停止 VOTRIENT，並依臨床需求處置。
 - 胃腸道穿孔及瘻管**

在 RCC 與 STS 試驗中，分別有 0.9% (5/586) 及 1% (4/382) 接受 VOTRIENT 的病人發生胃腸道穿孔或瘻管，其中 RCC 試驗有 0.3% (2/586)、STS 試驗有 0.3% (1/382) 的病人發生致死性穿孔事件。VOTRIENT 使用期間，應注意病人是否出現胃腸道穿孔或瘻管的症狀。
 - 間質性肺病 (ILD) 肺炎**

VOTRIENT 曾被通報發間質性肺病 / 肺炎而導致死亡的不良反應事件。在臨床試驗中，0.1% 接受 VOTRIENT 的病人曾發生間質性肺病 / 肺炎。應監測病人是否發生間質性肺病 / 肺炎的肺部症狀，若病人發生間質性肺病或肺炎，應停用 VOTRIENT。
 - 可逆性後腦部白質病變性候群 (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome)**

報告指出曾接受 VOTRIENT 治療的病人罹患可逆性後腦部白質病變性候群 (RPLS)，此症可能致死。RPLS 是一種神經系統疾病，其症狀包括頭痛、痲痺、昏睡、意識混亂、失明以及其他視覺與神經系統紊亂，亦可能出現輕至重度高血壓；RPLS 的最佳診斷方法為核磁共振成像；病人出現 RPLS 時應永久停用 VOTRIENT。
 - 高血壓**

研究發現接受 VOTRIENT 治療的病人會出現高血壓（收縮壓 >150 或舒張壓 ≥ 100 mmHg）與高血壓危象 (hypertensive crisis)，需在血壓控制良好的情況下，才可開始使用 VOTRIENT。高血壓發生於治療早期（40% 的案例發生於 9 天前，90% 的案例發生於最初的 18 週內），因此於開始治療後（不超過一週）應及早監測血壓，並且經常確認血壓獲得控制；約有 40% 接受 VOTRIENT 治療的病人出現高血壓，4% 至 7% 接受 VOTRIENT 治療的病人出現第 3 級高血壓【參見不良反應 (6.1)】。高血壓應立即以標準抗高血壓療法進行治療，並依據臨床狀況降低劑量或中斷 VOTRIENT 治療；若有高血壓危象徵或使用降血壓藥治療且降低劑量後的持續有嚴重的高血壓狀況，則應停用 VOTRIENT，約 1% 的病人由於高血壓而需永久停用 VOTRIENT【參見劑量與用法 (2.2)】。
 - 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。
 - 甲狀腺功能低下**

在 RCC 隨機試驗中，7% (19/290) 接受 VOTRIENT 治療的病人發生甲狀腺功能低下（確認條件為 TSH 上升與 T4 下降同時出現），在 STS 隨機試驗中則有 5% (11/240)；在兩項試驗中，安慰劑組皆無病人發生甲狀腺功能低下；在 RCC 與 STS 試驗中，分別有 4% (26/586) 及 5% (20/382) 的病人發生甲狀腺功能低下的不良反應。建議應主動監測甲狀腺功能。
 - 蛋白質尿**

在 RCC 隨機試驗中，9% (27/290) 接受 VOTRIENT 治療的病人被通報蛋白尿之不良反應，接受安慰劑治療者則未通報，其中 2 位病人由於蛋白尿而需停用 VOTRIENT 治療；在 STS 隨機試驗中，1% (2/240) 接受 VOTRIENT 治療的病人被通報蛋白尿之不良反應，1 位病人發生腎病候群，而接受安慰劑治療的病人則無病例，此位發生腎病候群的病人退出治療。建議於治療期間進行基期與定期尿液分析，並且依據臨床症狀追蹤測量 24 小時尿蛋白、24 小時尿蛋白 ≥ 3 克時，中斷 VOTRIENT 並降低劑量，若降低劑量後蛋白尿仍反覆發生，則停用 VOTRIENT【參見劑量與用法 (2.2)】。
 - 感染**

曾有病人發生嚴重感染（有或無合併嗜中性球減少症），其中包含致死性感染，因此必須監測病人的感染徵候及症狀；發生嚴重感染時，立即施予抗感染治療，並考慮中斷或停用 VOTRIENT。
 - 其他癌症治療造成毒性升高**

VOTRIENT 不適合與其他藥物併用。在臨床試驗中，由於考量毒性與死亡率升高，因此 VOTRIENT 與 pemtrexed 以及 lapatinib 之併用治療的試驗提早中止，試驗中出現的致死毒性包含肺出血、胃腸道出血以及猝死，目前上述療法的安全有效併用劑量尚未確定。
 - 對發展中的器官造成毒性升高**

目前尚未建立 VOTRIENT 用於小兒病人之安全性與療效。VOTRIENT 不適合使用於小兒病人。根據其作用機轉，在早期產後的發展中，pazopanib 可能對器官發展及成熟有嚴重的影響。對小於 21 天未成熟的犬鼠給予 pazopanib 會造成肺臟、肝臟、心臟、腎臟的毒性，並在劑量明顯低於臨床建議劑量或較成熟動物之劑量時造成死亡。VOTRIENT 可能對於小兒病人的器官發展導致嚴重的影響，特別是小於 2 歲的病人【參見用於小兒族群 (8.4)】。
 - 懷孕**

VOTRIENT 用於懷孕婦女時，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。在大鼠與兔子懷孕期的器官形成期間，投予 Votrient 造成致畸胎性、母體毒性、胚胎毒性、胎兒毒性，及在全身性暴露量低於人類最大建議劑量 800mg 之全身性暴露量發生流產（根據 AUC 計算）。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，或病人於用藥期間懷孕，應向病人詳述胎兒可能發生的危險。屆生育年齡之婦女於接受 VOTRIENT 治療期間至停止治療後兩週內應採取適當的避孕措施以避免懷孕。【參見用於特殊族群 (8.1) (8.3)】
 - 駕駛與操作機具**

目前仍沒有研究去探討 VOTRIENT 對駕駛或操控機械的能力之影響。在評估病人是否有能力執行這些需要判斷力、機動性及認知能力的工作時，故應於排定手術之後及 VOTRIENT 的不良反應納入考量。
 - 不良反應**
 - 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 的潛在嚴重不良反應包含：

- 肝毒性【參見醫語及注意事項 (5.1)】
- QT 間隔延長及多型性心室心律不整【參見醫語及注意事項 (5.2)】
- 心臟功能不全【參見醫語及注意事項 (5.3)】
- 出血事件【參見醫語及注意事項 (5.4)】
- 動脈及靜脈血栓栓塞事件【參見醫語及注意事項 (5.5 及 5.6)】
- 血栓性小血管病變【參見醫語及注意事項 (5.7)】
- 胃腸道穿孔與瘻管【參見醫語及注意事項 (5.8)】
- 間質性肺病 (ILD) / 肺炎【參見醫語及注意事項 (5.9)】
- 可逆性後腦部白質病變性候群 (RPLS)【參見醫語及注意事項 (5.10)】
- 高血壓【參見醫語及注意事項 (5.11)】
- 感染【參見醫語及注意事項 (5.15)】
- 其他癌症療法造成毒性升高【參見醫語及注意事項 (5.16)】

腎細胞癌：已有 977 位病人接受 VOTRIENT 做為單一療法的安全性資料，其中包含 586 位 RCC 病人。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 位病人中，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 病人【參見臨床試驗 (13.1)】。VOTRIENT 病人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 的病人中有 42% 需要停藥，有 36% 的病人需要降低劑量。接受 VOTRIENT 病人最常見（≥ 10%）的不良反應列於表 1。

表 1：接受 VOTRIENT 治療病人發生比例 ≥ 10% 的不良反應

	VOTRIENT			安慰劑		
	所有級數 ^a	第 3 級	第 4 級	所有級數 ^a	第 3 級	第 4 級
	%	%	%	%	%	%
不良反應						
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 病人較安慰劑病人更常發生率 <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%)、發聲困難 (4% vs <1%)、臉部水腫 (1% vs 0%)、手足症候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia) (6% vs <1%)、蛋白尿 (9% vs 0%)、皮疹 (9% vs 3%)、皮膚色素脫失 (3% vs 0%)、體重減輕 (9% vs 3%)。

其他 RCC 臨床試驗中，VOTRIENT 組病人發生過的不良反應則列於下方：

肌肉骨骼與結締組織疾病：關節痛、肌肉痠痛。

表 2 列出 VOTRIENT 病人最常見 (>10%)，以及 VOTRIENT 病人較安慰劑病人更常發生 (≥ 5%) 的實驗室異常。

參數	VOTRIENT			安慰劑		
	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。

軟組織肉瘤：VOTRIENT 的安全性係選用 382 位晚期軟組織肉瘤病人進行評估，治療期間中位數為 3.6 個月（範圍介於 0 至 53）；382 位病人最常見（≥ 20%）的不良反應為疲倦、腹瀉、噁心、體重減輕、高血壓、食慾減退、嘔吐、腫痛疼痛、髮色改變、肌肉骨節疼痛、頭痛、味覺異常、呼吸困難以及皮膚色素減少 (hypopigmentation)。

下列描述 VOTRIENT 的安全性資料來自一項納入 240 位病人的隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗【參見臨床試驗 (13.2)】。病人接受 VOTRIENT 治療的時間中位數為 4.5 個月（範圍介於 0 至 24 個月），安慰劑組則為 1.9 個月（範圍介於 0 至 24 個月）；其中 58% 接受 VOTRIENT 治療的病人需要中斷治療，38% 的病人需要降低劑量，17% 接受 VOTRIENT 治療的病人由於不良反應而需停藥。接受 VOTRIENT 治療的病人最常見 (≥ 10%) 的不良反應列於表 3 中。

表 3：接受 VOTRIENT 治療的 STS 病人發生比例 ≥ 10% 的不良反應

不良反應	VOTRIENT			安慰劑		
	所有級別 ^a	第 3 級	第 4 級	所有級別 ^a	第 3 級	第 4 級
	%	%	%	%	%	%
疲倦	65	13	1	48	4	1
腹瀉	59	5	0	15	1	0
噁心	56	3	0	22	2	0
體重減輕	48	4	0	15	0	0
高血壓	42	7	0	6	0	0
食慾減退	40	6	0	19	0	0
髮色改變	39	0	0	2	0	0
嘔吐	33	3	0	11	1	0
腫痛疼痛	29	8	0	21	7	2
味覺異常	28	0	0	3	0	0
頭痛	23	1	0	8	0	0
肌肉骨節疼痛	23	2	0	20	2	0
內傷痛	23	2	0	9	0	0
胃腸疼痛	23	3	0	9	4	0
呼吸困難	20	5	<1	17	5	1
剝脫性皮炎	18	<1	0	9	0	0
咳嗽	17	<1	0	12	<1	0
周邊水腫	14	2	0	9	2	0
結膜炎	12	2	0	2	0	0
脫髮	12	0	0	1	0	0
暈眩	11	1	0	4	0	0
皮膚疾病 ^b	11	2	0	1	0	0
皮膚色素減少	11	0	0	0	0	0
口炎	11	<1	0	3	0	0
胸痛	10	2	0	6	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。

^b 28 例皮膚病中有 27 例為手足症候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia)。

其他試驗中接受 VOTRIENT 治療的病人較常見之不良反應（≥ 5% 的病人出現，且發生率較安慰劑組高 2% 以上）包括失眠 (9% vs 6%)、甲狀腺功能低下 (8% vs 0%)、發聲困難 (8% vs 2%)、流鼻血 (8% vs 2%)、左心室功能不全 (8% vs 4%)、消化不良 (7% vs 6%)、皮膚乾燥 (6% vs 1%)、寒顫 (5% vs 1%)、視力模糊 (5% vs 0%)。

表 4 列出接受 VOTRIENT 治療的病人最常見 (>10%)，以及 VOTRIENT 病人較安慰劑病人更常發生 (≥ 5%) 的實驗室檢驗結果異常。

表 4：發生於 >10% 接受 VOTRIENT 治療的 STS 病人，以及 VOTRIENT 病人較安慰劑病人更常發生 (≥ 5%) 的特定實驗室檢驗結果異常。

參數	VOTRIENT			安慰劑		
	所有級別 ^a	第 3 級	第 4 級	所有級		

CYP1A2、CYP2C9 或 CYP2C19 則沒有影響【參見臨床藥理學 (11)】。

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 (11)】

7.4 VOTRIENT 併用 Simvastatin 的影響

VOTRIENT 併用 Simvastatin 會增加 ALT 升高的發生率，VOTRIENT 單一藥物治療研究顯示，126/895 (14%) 未使用 statin 類藥物的病人 ALT >3 倍 ULN，而併用 simvastatin 的病人則為 11/41 (27%)，若接受 simvastatin 併用療法的病人出現 ALT 升高，則依照 VOTRIENT 劑量指引給藥，或者考慮以其他藥物替代 VOTRIENT【參見警語及注意事項 (5.1)】；此外，可考慮併用 simvastatin【參見警語及注意事項 (5.1)】。目前尚無充分資料可供評估併用替代性 statin 類藥物與 VOTRIENT 之風險。

7.5 會升高胃酸 pH 值的藥物

在針對實腸癌病人所進行的藥物交互作用試驗中，pazopanib 與氫離子幫浦抑制劑 esomeprazole 一起服用時會使 pazopanib 暴露量 (AUC 與 C_{max}) 下降將近 40%。因此，應避免併用 VOTRIENT 與會升高胃酸 pH 值的藥物，若必須服用此類藥物，可以考慮以短效制酸劑二代降離子幫浦抑制劑和 H2 受體阻抗劑。制酸劑與 pazopanib 的服用需間隔數個小時，以避免 pazopanib 的暴露量下降【參見臨床藥理學 (11)】。

8 用於特殊族群

8.1 懷孕

風險摘要

依據動物生殖試驗和作用機轉，VOTRIENT 使用於懷孕女性時，會導致胎兒傷害【參見非臨床毒理學 (12.1)】。Votrient 用於懷孕女性之相關風險資料尚不足。在動物發育和生殖毒性試驗中，在大鼠和兔子懷孕期的器官形成期間，口服投予 pazopanib 造成致畸性，且在全身性曝藥量低於人類最大建議劑量 800 mg 之全身性暴露量時發生流產（根據 AUC 計算）【參見資料一節】。應向懷孕女性或其具有生育能力女性告知於胎兒的可能風險。目前不清楚適用族群發生重大先天缺陷和流產的背景風險；然而，在美國一般族群，臨床確認的懷孕中，發生重大先天缺陷的預估背景風險比例為 2%–4%，流產為 15%-20%。

資料動物資料

在一項女性生殖力和早期胚胎發育試驗中，雌性大鼠在交配前至少 15 天起至交配後 6 天，口服投予 pazopanib ≥ 30 mg/kg/day 之劑量（約為人類最大建議劑量 (MRHD) 800 mg/day 下之 AUC 的 0.4 倍），會造成胚胎著床前死亡和胚胎早期再吸收。在 300 mg/kg/day 之劑量（約為人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 的 0.8 倍），會造成胚胎全部再吸收。雌性動物接受≥ 10 mg/kg/day（約為人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 的 0.3 倍）的劑量時，觀察到胚胎著床後死亡、胎胎死亡和胎兒體重降低。在大鼠和兔子的胚胎-胎兒發育毒性試驗中，懷孕動物在器官形成期間口服 pazopanib。在大鼠試驗中，使用≥ 3 mg/kg/day（約人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 的 0.1 倍）的劑量造成致畸性，包括心血管畸形（食道後方有鎖骨下動脈、無名動脈缺失、主動脈弓異常）、骨化不全或缺失、增加著床後死亡、胎胎死亡和胎兒體重減輕的情況。在兔子試驗中，使用≥ 30 mg/kg/day（約為人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 的 0.007 倍）的劑量時，會造成母體毒性，著床後死亡和流產增加。此外，在≥ 100 mg/kg/day（約為人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 的 0.02 倍）的劑量時，觀察到嚴重母體體重減輕和 100% 胎兒死亡，而在≥ 3 mg/kg/day (AUC 未計算) 的劑量時，則觀察到胎胎重量減輕。

8.2 哺乳

風險摘要

目前並無有關 pazopanib 或其代謝物進入人體乳汁、或其對於哺乳嬰兒或乳汁生成的資料。由於哺乳嬰兒可能因 VOTRIENT 發生嚴重不良反應，建議哺乳女性在 VOTRIENT 治療期間和最後一劑後 2 週內不得哺乳。

8.3 女性和男性生殖力

依據動物生殖力試驗及其作用機轉的懷孕試驗，VOTRIENT 使用於懷孕女性時會導致胎兒傷害，具生育能力女性在開始 VOTRIENT 治療前應確認懷孕狀態。

避孕

女性

VOTRIENT 使用於懷孕女性時會導致胎兒傷害，建議具生育能力的女性在 VOTRIENT 治療期間和最後一劑後至少 2 週內使用有效避孕方式。

男性

為了避免對懷孕伴侶和具生育能力女性伴侶造成藥物暴露，建議其伴侶為具生育能力女性的男性病人（包括曾接受輸精管切除術者）在 VOTRIENT 治療期間和最後一劑後至少 2 週內使用保險套避孕。

不孕

依據動物試驗發現，VOTRIENT 可能在治療期間導致具生育能力女性和生殖力男性的生育能力受損【參見非臨床毒理學 (12.1)】。

8.4 用於小兒族群

目前尚未確立 VOTRIENT 用於小兒病人之安全性與療效。

在大鼠中，斷奶會發生在生產後 21 天，相當於人類幼兒 2 歲。在大鼠中進行的未成年動物毒性實驗中，當動物從出生後第 9 天開始到第 14 天為止（斷奶前）持續用藥時，結果發現 pazopanib 在暴露量約為成人人類最大建議劑量 (MRHD) 800 mg/day 下之 AUC 的 0.1 倍時會引起腎臟、肺臟、肝臟與心臟的器官生長 / 成熟延遲。在暴露量約為成人人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 的 0.4 倍時，施用 pazopanib 會造成死亡。

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（人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 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（約為人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 的 0.8 倍）的劑量，而且因為體重減輕及罹患其他疾病而必須調降劑量。投予大鼠每天≥ 30 mg/kg（約為人類最大建議劑量 MRHD 800 mg/day 下之 AUC 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、缺少，牙本質與珐瑯質退化及變薄），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。類似的情況也在未成年大鼠在出生後第 21 天（斷奶後）開始給藥的重複給藥實驗發現。在斷奶後的動物中，牙齒與骨骼的變化會比年長的動物更早出現，且程度比較嚴重。在劑量≥ 30 mg/kg 下（約為人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 的 0.1 至 0.2 倍），出現了牙齒退化和骨骼生長減少的證據。Pazopanib 在未成年大鼠的暴露量比在相同劑量下（以 AUC 值相比）的成鼠暴露量來得低。在相當於成人病人約為人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 的 0.5 至 0.7 倍的暴露量下，未成年大鼠骨骼生長減少的現象甚至會持續到給藥期結束後，最後，雖然 pazopanib 暴露量比在成年動物或成人身上來得低，但給予 300mg/kg/dose 的未成年大鼠在給藥開始後 4 周內就會因為嚴重的毒性而需調降劑量，但在成鼠中卻是難以忍受的，且時間至少為 3 倍長【參見警語及注意事項 (5.17)】。

8.5 用於老年族群

以 VOTRIENT 治療的臨床試驗中，有 30%（618/2080）的病人年齡 ≥ 65 歲。≥ 65 歲的病人較 < 65 歲的病人易發生 ALT 升高且 > 3 倍 ULN 的情形（23% vs 18%）【參見警語及注意事項 (5.1)】。以 VOTRIENT 治療 RCC 的臨床試驗中，年齡≥ 65 歲的病人佔 33% (196/582)，VOTRIENT 的安全性或療效，在這些老年病人與年輕病人之間，並未觀察到有任何差異。在 STS 試驗中，年齡≥ 65 歲的病人佔 24% (93/382)，年齡≥ 65 歲病人的第 3 或 4 級疲倦（19%，而 <65 歲者為 12%）、高血壓（10% vs 6%）、食慾減退（11% vs 2%）以及 ALT（3% vs 2 %）或 AST 升高（4% vs 1%）的發生率增加；其他臨床使用報告並未發現老年與年輕病人的藥物反應差異，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

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

一項 pazopanib 藥物動力學研究針對各種程度之肝功能不全病人進行，其資料分析顯示輕度肝功能不全病人不需調整劑量 [ALT >ULN 且總膽紅素落在正常範圍內 (WNL)，或膽紅素 >1 倍至 1.5 倍 ULN，無膽 ALT 數值為多少]，中度肝功能不全（穩定期 ALT 數值為多少，總膽紅素 >1.5 倍 ULN，但不超過 3 倍 ULN）病人的最大耐受劑量為每日 200 mg（N = 11），此劑量的穩定期最高濃度（C_{max}）與曲線下面積（AUC₍₀₋₂₄₎）中位數約分別為使用每日建議劑量 800 mg 治療之肝功能正常病人的 40% 及 29%；重度肝功能不全（無膽 ALT 數值為多少，總膽紅素 >3 倍 ULN）病人的最大暴露劑量為每日 200 mg（N = 14），此劑量耐受性不佳，此劑量達成之暴露量中位數約為使用每日建議劑量 800 mg 治療之肝功能正常病人的 18% 及 15%，因此，不建議使用 VOTRIENT 治療此類病人【參見臨床藥理學 (11)】。

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）的病人。

關於重度腎功能不全、接受腹膜透析或血液透析的病人，目前並沒有臨床或藥動力學資料。然而，腎功能不全不太可能對 pazopanib 的藥動力學特性有重大影響，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 位罹患各種癌症的病人，進行族群藥學分析結果顯示，肌酐清除率（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。

9 適應

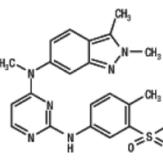
臨床試驗中曾評估過高達 2,000 mg Pazopanib 的劑量。每日劑量 2,000 mg 與 1,000 mg 的 3 位病人中，有 1 位發生劑量限制毒性（第 3 級疲勞），另有 1 位出現第 3 級高血壓。

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。

10 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 C₂₁H₂₄N₆O₂S•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 pH 1 的溶液中微溶，pH 4 以上的溶液中不溶解。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)、poly sorbate 80、titanium dioxide。白色膜衣：Hypromellose、macrogol/polyethylene glycol 400 (PEG 400)、poly sorbate 80、titanium dioxide。

11 臨床藥理學

11.1 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)，白血球特定蛋白酪氨酸激酶 (leukocyte-specific protein tyrosine kinase) (Lck)，以及穿膜糖蛋白受體酪胺酸酶 (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 可抑制小鼠肺部內以 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。

11.2 藥物效力學

會觀察到病人的血壓上升，與穩定狀態時 pazopanib 的血漿谷底濃度有關。一項使用 moxifloxacin 作為陽性對照的隨機分配、盲性、平行試驗 (N = 96) 評估了 pazopanib 的 QT 間隔延長風險。其中，Pazopanib 800 mg 在第 2 至 8 天於空腹狀態下給藥，而 1,600 mg 則在第 9 天於飯後給予；藉此增加 pazopanib 及其代謝物之暴露量；在此 QT 試驗中，病人經過 pazopanib 治療後 QTc 間隔未出現大幅度變化（即>20 毫秒）。由於此試驗未確立低於閾值（<10 毫秒）時之分析敏感度，因此無法排除 QTc 間隔之小幅度變化（<10 毫秒）【參見警語及注意事項 (5.2)】。

11.3 藥物動力學

一個藥物基因型的統合分析，整合了 31 個臨床試驗的數據，其中 VOTRIENT 可能是以單一療法或合併其他藥物給予。帶有 HLA-B*57:01 等位基因的病人中，有 19% 發生 ALT>5 X ULN (NCI CTC GRADE 3)，而沒有此等位基因的病人只有 10% 發生。在這組資料中，2235 位病人中有 133 位有 HLA-B*57:01 等位基因 (6%)【參見警語及注意事項 (5.1)】。

吸收入口服 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*g/mL）。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)】。

介值上 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-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 及乳脂阻抗蛋白質 (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：輕度肝功能不全之定義為：總膽紅素為 WNL 且 ALT >ULN 或無論 ALT 數值為多少，總膽紅素 >1 倍，但不超過 1.5 倍 ULN。輕度肝功能不全病人 (N = 12) 服用每日一次劑 800 毫克 / 日後，其 pazopanib C_{max} 與 AUC_(0,24) 穩定期中位數分別為 34 *μ*g/ml（全距為 11 至 104）及 774 *μ*g·hr/ml（全距為 215 至 2,034），上述數值與無肝功能不全病人 (N = 18) 的 pazopanib C_{max} 與 AUC_(0,24) 穩定期中位數近似（分別為 52 *μ*g/ml，全距為 17 至 86，以及 888 *μ*g·hr/ml，全距為 346 至 1,482）【參見劑量與用法 (2.2)】。

中度肝功能不全之定義為：無論 ALT 數值為多少，總膽紅素 >1.5 倍但不超過 3 倍 ULN。中度肝功能不全病人的最大耐受劑量為每日 200 mg，此療法 (N = 11) 的 pazopanib C_{max} 穩定期中位數為 22 *μ*g/ml（全距為 4.2 至 33），而 AUC_(0,24) 為 257 *μ*g·hr/ml（全距為 66 至 488），上述數值均分別相當於肝功能正常病人 (N = 18) 接受每日劑量 800 mg 治療後之中位數值的 43% 及 29%【參見劑量與用法 (2.2)】。

重度肝功能不全之定義為：無論 ALT 數值為多少，總膽紅素 >3 倍 ULN。接受每日劑量 200 mg 之重度肝功能不全病人 (N = 14) 的暴露量中位數意外低於接受每日劑量 200 mg 的中位數，其 pazopanib C_{max} 與 AUC_(0,24) 穩定期中位數分別為 9.4 *μ*g/ml（全距為 2.4 至 24），而 AUC_(0,24) 中位數為 131 *μ*g·hr/ml（全距為 47 至 473），上述數值均分別相當於肝功能正常病人接受每日劑量 800 mg 治療後之中位數值的 18% 及 15%；儘管觀察到的濃度如此低，重度肝功能不全病人仍對 200 mg 劑量耐受性不佳，因此不建議使用 VOTRIENT 治療重度肝功能不全病人【參見用於特殊族群 (8.6)】。

藥物交互作用：多劑口服 pazopanib 400 mg 併用多劑口服 ketoconazole 400 mg（強效 CYP3A4/P-gp 抑制劑）在與 pazopanib 單獨用藥相較下，pazopanib 的 AUC_(0,24) 增加 1.7 倍，C_{max} 增加 1.5 倍。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_(0,6) 與 C_{max} 數值分別增加了 2 倍與 1.5 倍。【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 latanopim（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%。

人體肝臟微柱體之體外試驗顯示，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 (PKR) 試驗中，顯示對人類 CYP3A4 有潛在誘導作用。癌症病人一天投藥一次、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 (CYP2C3 探針受質)、omeprazole (CYP2C19 探針受質) 的藥動力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 dextrothorphan 濃度的比例增加 33% 至 64%。併用 pazopanib 一天一次、每次 800 mg 與 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 (7.3)】

Pazopanib 表現出會隨 pH 值變動的溶解度。在針對實腸腫瘤病人所進行的藥物交互作用試驗中，pazopanib 與氫離子幫浦抑制劑 esomeprazole 的併用會使 pazopanib 暴露量 (AUC 與 C_{max}) 下降約 40%。

體外試驗結果亦顯示 pazopanib 抑制 UGT1A1 與具有機磷神經毒劑多肽 (organic anion-transporting polypeptide；OATP1B1)，IC₅₀ 分別為 1.2 與 0.79 *μ*M。Pazopanib 可能會增加由 UGT1A1 與 OATP1B1 排除的藥物濃度。

11.4 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，即負責催化紅素葡萄糖醛酸作用以排除紅素的酵素。一項合併的藥物基因學分析，針對 236 位病人，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。

在一項匯集的藥物遺傳學分析資料，結合 31 個 pazopanib 單一藥物治療或合併其他藥物治療的臨床試驗有 32% (42/133) 的 HLA-B*57:01 等位基因攜帶因者和 19% (397/2101) 的非攜帶者發生 ALT >3 倍正常值的上限 (ULN) (NCI CTC 等級 2)，而有 19% (25/133) 的 HLA-B*57:01 等位基因攜帶者和 10% (213/2101) 的非攜帶者則發生 ALT >5 倍 ULN (NCI CTC 等級 3)。在此收集的資料中，6% (133/2234) 的病人帶有 HLA-B*57:01 等位基因。使用 pazopanib 的病人不論基因型為何均應監測肝功能【參見警語及注意事項 (5.1)】。

12 非臨床毒性

12.1 致癌性、致突變性、生育能力受損

曾以 CD-1 小鼠和 Sprague-Dawley 大鼠評估 pazopanib 的致癌性。小鼠接受 pazopanib 100 mg/kg/day（約為人類最大建議劑量 (MRHD) 800 mg/day 下之 AUC 的 1.4 倍）的劑量 2 年後，未引起腫瘤發生率的增加。雄性大鼠接受 30 mg/kg/day（約為人類最大建議劑量 (MRHD) 800 mg/day 下之 AUC 的 0.3 倍）和雌性大鼠接受高於或相當於 10 mg/kg/day（約為人類最大建議劑量 (MRHD) 800 mg/day 下之 AUC 的 0.3 倍）的劑量 2 年後，觀察到第 12 指腸腺癌。目前不清楚這些腫瘤發現的人體相關性。在為期兩年的致癌性試驗中，使用劑量均為人體臨床暴露量的 1.3 倍的 pazopanib，發現小鼠肝腺瘤發生率上升。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。

在一項口服女性生殖力和早期胚胎發育試驗中，雌性大鼠在交配前至少 15 天起至交配後 6 天為止接受 pazopanib。Pazopanib 會影響雌性大鼠的生育能力。給予雌性大鼠每天 ≥ 30 mg/kg（約為人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 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。給予小鼠每天 ≥ 100 mg/kg 的劑量 13 週，可見到黃體減少、囊體增加；給予大鼠每天 ≥ 300 mg/kg 的劑量 26 週則可觀察到卵巢萎縮（約為人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 的 1.3 與 0.85 倍）。給予猴子每天 500 mg/kg 的劑量 24 週，亦可觀察到黃體減少（約為人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 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睾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（約為人類最大建議劑量 800 mg/day 下之 AUC 的 0.35 倍）的劑量給藥 15 及 26 週後，可發現睾丸及副睪的重量減輕；在為期 6 個月，此劑量下的雌性大鼠毒性試驗中，亦可觀察到睾丸萎縮及退化，伴隨無精液症、精液不足、副睪出現腫大小孔等變化。

13 臨床試驗

13.1 腎細胞癌

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) 病人的安全性與療效。受試者為局部晚期及／或轉移性 RCC 病人 (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 位病人，其中 233 位病人之前未曾接受全身性療法（未曾接受治療之子群組），另外 202 位病人曾經接受一次以 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 組與安慰劑組有相位的基準點人口學與疾病特性。大部分的病人為男性（71%），年齡中位數為 59 歲。86% 的病人為白人，14% 是亞洲人，其他人種則不到 1%。42% 病人的 ECOG 表現狀態為 0，58% 病人的 ECOG 表現狀態為 1。所有病人皆經組織學檢驗證實為亮細胞癌病人 (90%) 或是亮細胞為主之病人 (10%)。大約 50% 的病人，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病人比例相近（請見表 5）。曾經接受細胞激素治療之子群組中，大部分 (75%) 病人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病人比例相近 (VOTRIENT 組與安慰劑組分別為 89% 與 88%)。

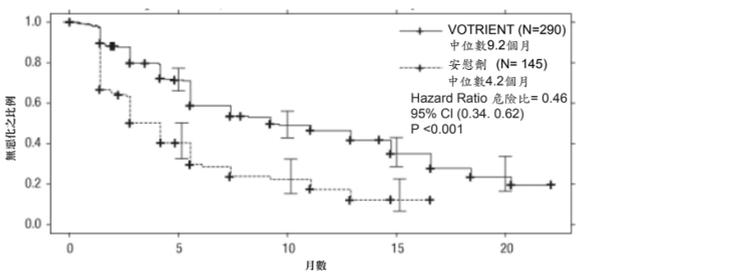
主要評估指標 PFS 的分析，是以整體試驗族群獨立放射診斷檢視的疾病評估為依據。療效結果如表 5 與圖 1 所示。

表 5：RCC 病人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	N = 290	N = 145	0.46 ^a
中位數 (月)	9.2	4.2	(0.34, 0.62)
未曾接受治療之子群組	N = 155 (53%)	N = 78 (54%)	0.40
中位數 (月)	11.1	2.8	(0.27, 0.60)
曾經接受細胞激素治療之子群組	N = 135 (47%)	N = 67 (46%)	0.54
中位數 (月)	7.4	4.2	(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 個觀察反應。

圖 1：針對 RCC 試驗整體族群（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



試驗計畫書指定的 OS 最終分析顯示，隨機分配到 VOTRIENT 組的病人其 OS 中位數為 22.9 個月，而安慰劑組則為 20.5 個月 [HR = 0.91 (95% CI: 0.71, 1.16)]，安慰劑組的 OS 中位數包含 79 位 (54%) 由於病情惡化而中斷安慰劑治療並改為接受 VOTRIENT 的病人；在安慰劑組中，95 位 (66%) 的病人在病情惡化後接受一次以上全身性抗癌癌症治療，而隨機分配到 VOTRIENT 組的病人