

福退癌膜衣錠200毫克

Votrient(Pazopanib HCL) film-coated tablets 200mg

福退癌膜衣錠400毫克

Votrient(Pazopanib HCL) film-coated tablets 400mg

衛署藥輸字第 025433 號
本藥須由醫師處方使用

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死性肝otoxicity。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。

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。

2 劑量與用法
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 測量調整準則
對於腎細胞癌患者，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患者的耐受性，每次調整200 mg。

對於軟組織肉瘤患者，劑量減少或增加應根據個別患者的耐受性，每次調整200mg。

肝功能不全：輕度肝功能不全患者無須調整劑量；中度肝功能不全患者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患者【參見於特殊族群(8.6)及臨床藥理學(12.3)】。

併用強效的CYP3A4抑制劑：併用強效的CYP3A4抑制劑(例如：ketoconazole、ritonavir、clarithromycin)會增加pazopanib的濃度，故應避免合併使用。考慮於其無或幾乎無CYP3A4抑制效果的藥物替代。若必須併用強效的CYP3A4抑制劑時，則VOTRIENT的劑量應降低至400 mg。若治療過程發生不良反應，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(12.3)】。

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。考慮於其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誘導劑的患者，則不應使用VOTRIENT。【參見藥物交互作用(7.1)】

3 副作用
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121.7 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 肝毒性與肝功能不全
在VOTRIENT的臨床試驗中，有觀察到血清轉氨酶(丙氨酸轉氨酶(ALT)、天門冬氨酸轉氨酶(AST))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。轉氨酶(transaminase)升高大多在治療初期即發生(無論何種等級的轉氨酶升高，其大多數(92.5%)都發生在前18週)【參見警語與用法(2.2)】。

在RCC隨機試驗中，VOTRIENT組與安慰劑組分別有18%及3%的患者ALT>3倍ULN；VOTRIENT組有4%的患者ALT>10倍ULN，安慰劑組則<1%；2% (5/290) 的VOTRIENT組患者與1% (2/145) 的安慰劑組患者同時發生ALT>3倍ULN且膽紅素>2倍ULN，但是膽紅素濃度並未明顯>2倍ULN。

在STS隨機試驗中，VOTRIENT組與安慰劑組分別有18%及5%的患者ALT>3倍ULN；VOTRIENT組與安慰劑組分別有5%及2%的患者ALT>8倍ULN；2% (4/240) 的VOTRIENT組患者與<1% (1/123) 的安慰劑組患者同時發生ALT>3倍ULN且膽紅素>2倍ULN，但是膽紅素濃度並未明顯>2倍ULN。

RCC試驗中有0.2% (2/977) 的患者死於疾病惡化與肝衰竭，STS隨機試驗中則有0.4% (1240) 的患者死於肝衰竭。

在開始以VOTRIENT進行治療前及兩周治療後第3、5、7、9週，應監測血清肝功能指數。後續在第3與第4個月以及臨牀上有需要時進行監測，在第4個月以後，仍應定期監測。

患者僅有ALT上升介於3倍ULN到8倍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。

患者僅有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風險的，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【參見警語與用法(2.2)】。

重新使用VOTRIENT後，若ALT再度上升至>3倍ULN，則應永久停止VOTRIENT。

若ALT>3倍ULN與膽紅素>2倍ULN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連接型(合結型)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，應依照與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(7.3)】；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。

治療服藥前已有中度肝功能不全的患者時，應調降VOTRIENT的初始劑量，或者以其他藥物替代VOTRIENT；服藥前已有重度肝功能不全(定義為無肝ALT數值高於10倍ULN)的患者不建議接受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(12.3)】。

5.2 QT 延長及多型性心室心率不整(Torsades de Pointes)
VOTRIENT用於RCC試驗中時，定期的心電圖檢查發現2% (11/588) 的患者有QT延長(≥500 msec)的情形。VOTRIENT單一療法試驗中，<1% (2/977) 的患者發生多型性心室心率不整。

在RCC與STS隨機試驗中，分別有1% (3/290) 及4.0% (1/240) 接受VOTRIENT的患者其基期後(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位患者，其基期後QT皆未>500毫秒。

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 心臟功能不全
在使用VOTRIENT進行的臨床試驗中，曾發生左心室射出分率(LVEF)與體外心率不整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) 未定期接受警報監測的病患發生心臟功能不全；在STS隨機試驗中，心臟功能不全定義為出現心臟功能不全症狀或LVET較基期下降≥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測量值的患者方面，接受VOTRIENT治療的患者有11% (16/142) 發生心臟功能不全，接受安慰劑治療的患者則有5% (2/40)；在STS試驗中，1% (3/240) 接受VOTRIENT治療的患者罹患體外心率不整。

在STS試驗中，接受VOTRIENT治療發生心臟功能不能的16位患者中有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患者(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)【參見警語及注意事項(5.10)】；應謹慎監測患者的體外心率不整臨床徵候與症狀，建議對具有心臟功能不全風險的患者(含先前曾接受anthracycline治療者)進行基期與定期LVEF評估。

5.4 出血事件
RCC試驗中0.9% (5/586) 的患者發生致命性出血。STS隨機試驗中則報告致命性出血事件(1/1158)的患者有QT延長(≥500 msec)的情形。VOTRIENT單一療法試驗中，<1% (2/977) 的患者發生多型性心室心率不整。

在RCC與STS隨機試驗中，分別有1% (3/290) 及4.0% (1/240) 接受VOTRIENT的患者其基期後(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位患者，其基期後QT皆未>500毫秒。

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。

5.5 心臟功能不全
在使用VOTRIENT進行的臨床試驗中，曾發生左心室射出分率(LVEF)與體外心率不整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) 未定期接受警報監測的病患發生心臟功能不全；在STS隨機試驗中，心臟功能不全定義為出現心臟功能不全症狀或LVET較基期下降≥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測量值的患者方面，接受VOTRIENT治療的患者有11% (16/142) 發生心臟功能不全，接受安慰劑治療的患者則有5% (2/40)；在STS試驗中，1% (3/240) 接受VOTRIENT治療的患者罹患體外心率不整。

在STS試驗中，接受VOTRIENT治療發生心臟功能不能的16位患者中有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患者(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)【參見警語及注意事項(5.10)】；應謹慎監測患者的體外心率不整臨床徵候與症狀，建議對具有心臟功能不全風險的患者(含先前曾接受anthracycline治療者)進行基期與定期LVEF評估。

5.6 出血事件
RCC試驗中0.9% (5/586) 的患者發生致命性出血。STS試驗中未通報致死性出血事件。在RCC隨機試驗中，13% (37/290) 接受VOTRIENT治療的患者以及5% (7/145) 接受安慰劑治療的患者發生1次以上出血事件。接受VOTRIENT治療的患者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患者中有9位出現肺出血、腸胃道出血以及泌尿生殖道出血等嚴重事件；1% (4/290) 接受VOTRIENT治療的患者死於血尿(即接受安慰劑治療的患者則無人(0/145) 死於出血)；在RCC整體安全性族群(N=586)中，<1% (2/586) 接受VOTRIENT治療的患者發生腦內出血。

在STS隨機試驗中，22% (53/240) 接受VOTRIENT治療的患者發生1次以上出血事件，接受安慰劑治療的患者則有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(3%)；STS族群中有1% (3/240) 的患者發生顱內出血、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個月內有吸血、顫慄出血、或臨牀上顯著胃腸道出血史的患者進行試驗，因此不應於這些患者使用VOTRIENT。

5.7 動脈血栓事件
在RCC試驗中，0.3% (2/586) 的患者發生致命性動脈血栓事件；STS試驗中無患者發生上述事件；在RCC隨機試驗中，2% (6/290) 接受VOTRIENT治療的患者發生動脈梗塞或缺血(1/290)發生嚴重血管意外(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治療的患者發生動脈梗塞或缺血(0.4% (1/240)發生嚴重血管意外，並且未發生短暫性腦缺血發作事件。在兩項試驗中，接受安慰劑治療的患者皆未通報動脈血栓事件。對於這些事件的高風險族群或是使用VOTRIENT時發生這些事件的患者，使用VOTRIENT應特別謹慎。VOTRIENT尚未針對過去6個月內有吸血、顫慄出血、或臨牀上顯著胃腸道出血史的患者進行試驗，因此不應於這些患者使用VOTRIENT。

5.8 靜脈血栓事件
使用VOTRIENT進行的RCC與STS試驗皆有發生靜脈血栓及致死性肺栓塞等靜脈血栓塞事件。在STS隨機試驗中，5%接受VOTRIENT治療的患者發生靜脈血栓塞事件，而安慰劑組則為2%；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治療的患者發生致命性肺栓塞，接受安慰劑治療者則無病例。RCC試驗中未出現致命性肺栓塞病例。應監測VTE與PE的徵候及症狀。

5.9 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紫斑症(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，當患者出現TMA時應永久停止VOTRIENT，並依臨牀需求處置。

5.10 高血壓
研究發現接受VOTRIENT治療的患者會出現高血壓(收缩壓≥150或舒張壓≥100 mmHg)與高血壓危象(hypertension crisis)，需在血壓控制良好的情況下才可開始使用VOTRIENT。高血壓發生於療程早期(40%的案例發生於第9天前~90%的案例發生於最初16週內)，因此於開始治療後(不超過一週)應及早監測血壓，並且此後應確定期壓獲得控制；約有40%接受VOTRIENT治療的患者會出現高血壓，4%至7%接受VOTRIENT治療的患者出現第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治療，並依據臨牀狀況降低低劑量或降低劑量而繼續治療；若治療後血壓仍繼續上升，則應停用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。

5.11 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。

5.12 甲狀腺功能低下
在RCC隨機試驗中，7% (19/290) 接受VOTRIENT治療的患者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，安慰劑組皆無病史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) 的患者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。

5.13 蛋白尿
在RCC隨機試驗中，9% (27/290) 接受VOTRIENT治療的患者會出現蛋白尿之不良反應，接受安慰劑治療者則未通報，其中2位患者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治療的患者會出現蛋白尿之不良反應，1位患者發生蛋白尿病史，而接受安慰劑治療的患者則無病史，此位蛋白尿病史的患者會出現治療。

建議於治療期間定期尿液分析，並且依據臨床症狀追蹤尿量(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【參見警語與用法(2.2)】。

5.14 感染
曾有患者發生嚴重感染(有或無併存中性球減少症)，其中包含致死性感染，因此必須監測患者的感染徵候及症狀；發生嚴重感染時，立即施予抗感染治療，並考慮是否停用VOTRIENT。

5.15 其他癌症治療造成毒性和升溫
VOTRIENT不適合使用於小兒患者。根據其作用機轉，在早期產後的發展中，pazopanib可能對器官發育造成嚴重的影響。對小於21天未成熟的大鼠給予pazopanib會造成胎臟、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耐受劑量時造成死亡。VOTRIENT可能對於小兒患者的器官發展導致嚴重的影響，特別是小於2歲的患者【參見於小兒族群(8.4)】。

5.16 對發育中的胎儿造成毒性和升溫
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。大鼠與兔子的臨床試驗顯示，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抑制劑及誘導劑可能會影響pazopanib的代謝。

CYP3A4抑制劑：併用pazopanib與強效CYP3A4抑制劑的藥物替代【參見警語與用法(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。

8.7 腎功能不全
VOTRIENT受試者的受試者，收納患有腎細胞癌且具輕度或中度腎功能不全（肌酸酐清除率 ≥ 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物學資料。然而，腎功能不全不太可能對 pazopanib 的藥代動力特性有重大影響，因為服用經放射線標記的11³銳利劑量，只有 $<4%$ 經由尿液排除。針對408位罹患各種癌症的患者，進行族群藥動學分析結果顯示，肌酸酐消除率（30-150 毫升/分鐘）不會影響pazopanib的消除率。因此，預期腎功能不全不會影響pazopanib的暴露量，所以不需要調整劑量。

10 過量
臨床試驗中曾評估過高達200 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)是一種酪氨酸激酶抑制劑(TKI)。Pazopanib係以hydrochloride的鹽類存在，化學名為5-[4-[(2,3-dimethyl-2H-indol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methylbenzenesulfonamide monohydrochloride。其分子式為C₂₁H₂₃N₃O₂S·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，pH4以上的溶液中則不溶解。
VOTRIENT錠僅供口服給藥。每顆200 mg VOTRIENT錠含有216.7 mg pazopanib hydrochloride，相當於200 mg pazopanib基量。每顆400 mg VOTRIENT錠含有433 mg pazopanib hydrochloride，相當於400 mg pazopanib基量。

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

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Pazopanib是一種多重酪氨酸激酶抑制劑，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)，自血球特定蛋白質酪胺酸激酶(leukocyte-specific protein tyrosine kinase) (Lck)，以及穿膜膠蛋白受體酪胺酸酶(transmembrane glycoprotein receptor tyrosine kinase) (c-Fms)。體外試驗發現，pazopanib可抑制VEGFR-2、Itk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VEGFR顯著的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。

一項使用oxiflofoxacin作為陽性對照的隨機分配、盲法、平行試驗 (N=96) 评估了pazopanib的QT間隔延長風險。其中，Pazopanib 800 mg 在第2至第8天於空腹狀態下給予，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^c試驗中，患者經過 pazopanib治療後 QT^c間隔未出現大幅度變化 (即 <20 毫秒)。由於此試驗未確立低於 (<10 毫秒) 時的分析敏感度，因此無法排除 QT^c間隔之小幅度變化 (-10 毫秒)。【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^{0.5} g/ml與58.1 μg/ml (相當於132 μM)。Pazopanib每日劑量超過800 mg時，AUC或C_{max}並沒有同時增加。

服用單劑量pazopanib 400 mg錠劑，相較於用整顆完整的錠劑，會使AUC₍₀₋₇₎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，錠劑單劑服用會增加pazopanib的生體可利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 μg/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-鈣子 (P-glycoprotein, P-gp) 及乳癌阻抗蛋白質 (breast cancer resistant protein, BCPR) 的受質。

代謝：體外試驗顯示pazopanib主要由CYP3A4代謝。CYP3A4代謝與CYP1A2與CYP2B6。

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 或無論ALT 數值為多少，總膽紅素 >1 倍ULN。輕度肝功能不全患者 (N=12) 服用每日一劑800毫克/日，其pazopanib C_{max}與AUC₍₀₋₂₄₎穩定期中位數分別為4.1 μg/ml (全距為11至104) 及774 μg · hr/ml (全距為215至2,034)，上述數值與無肝功能不全患者 (N=18) 的pazopanib C_{max}與AUC₍₀₋₂₄₎穩定期中位數近似 (分別為52 μg/ml，全距為17至86，以888 μg · 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 倍但不超過3 倍ULN。中度肝功能不全患者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 μg/ml (全距為4.2至33)。而AUC₍₀₋₂₄₎為257 μg · hr/ml (全距為66至488)。上述數值約分別相當於肝功能正常患者 (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之重度肝功能不全患者 (N=14) 的暴露量中位數明顯低於接受每日劑量200 mg之中度肝功能不全患者，其pazopanib C_{max}穩定期中位數為9.4 μg/ml (全距為2.4至24)，而AUC₍₀₋₂₄₎中位數為131 μg · hr/ml (全距為47至473)，上述數值約分別相當於肝功能正常患者接受每日劑量800 mg治療後之中位數值的18%及15%。儘管觀測到的濃度如此低，重度肝功能不全患者仍對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患者。【參見用於特殊族群 (8.6)】。

藥物交互作用：多劑口服pazopanib 400mg併用多劑口服ketocconazole 400 mg (強效CYP3A4/P-gp抑制劑) 與pazopanib單獨服用會增加pazopanib的AUC₍₀₋₂₄₎增加17倍，C_{max}增加1.5倍。健康受試者同時使用單劑pazopanib眼藥水與ketocconazole (強效CYP3A4抑制劑與P-gp抑制劑)，結果AUC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 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%。

人類肝臟微粒體之受體外試驗顯示，pazopanib會抑制CYP4A12、3A4、2B6、2C8、2C9、2D6，與2E1的活性。在體外人類類胰島素受體試驗中，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的體外藥理學試驗結果顯示，pazopanib對caffein (CYP1A2探針受質)、warfarin (CYP2C9探針受質)、omeprazole (CYP2C19探針受質) 的藥動特性和沒有顯著影響。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dextrophan濃度的比例增加33%至64%。服用pazopanib一次，每次800 mg及paclitaxel (CYP3A4與CYP2C8受質) 每週一次，每次800 mg²/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。在針對實質腫瘤患者所進行的藥物交互作用試驗中，pazopanib與氫離子幫浦抑制劑omeprazole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的酶。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) (較易傳導Gilbert's syndrome) 的高膽紅素血症發生率顯著高於(TA)(TA)6與(TA)6/(TA)7基因型。

13 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) 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，若產前死亡及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，可觀察到胎兒吸收的機率增加，每天30 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週則可見到卵巢萎縮 (根據AUC約為人體臨床暴露量的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，給予15週後，每天 ≥ 23 mg/kg (根據AUC約為人體臨床暴露量的1.8倍) 的劑量下則發現副睪內精子濃度降低，每天 ≥ 100 mg/kg (根據AUC約為人體臨床暴露量的0.3倍) 的劑量下，則可觀察到精子活力降低。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，可發現睾丸及副睪的重量減輕；在為期13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、副睪出現縮小孔等變化。

14 臨床試驗

14.1 胃腸胞瘤

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 safety 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)、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本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。所有患者都經過組織學檢驗證實為乳頭狀癌 (90%)或為亮細胞為主之患者 (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 5)。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評估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患者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 (0.34, 0.62)	0.46 ^a Hazard Ratio 危險比 95% CI (0.34, 0.62) P < 0.001
	N = 155 (53%) 11.1	N = 78 (54%) 2.8 (0.27, 0.60)	
	N = 135 (47%) 7.4	N = 67 (46%) 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個客觀反應。

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

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 有11個部份反應與0個完全反應。

圖 2：針對STS試驗整體族群進行獨立評估後所得之 Kaplan-Meier 無惡化存活期曲線

