

Votrient(帕唑帕尼, pazopanib)片使用说明书 2010 年修改版

批准日期: 2009 年 10 月 19 日美国 FDA; 2009 年 2 月 18 日欧盟 EMEA 授权孤儿药物。

2010 年 4 月 27 日美国 FDA 修改说明书; 公司: 葛兰素史克 GlaxoSmithKline

译自: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022465s002lbl.pdf

这些重点不包括安全和有效使用 VOTRIENT 所需全部资料。见 VOTRIENT 的完整处方资料。

VOTRIENT (帕唑帕尼)片美国 2009 年开始批准。

DrugFuture

黑框警告: 肝毒性

完整黑框警告见完整处方资料。

在临床研究中曾观察到严重和致死肝毒性。建议监测肝功能和中断, 减低, 或停止给药。[见警告和注意事项(5.1).]

-----适应症和用途-----

帕唑帕尼是一种激酶抑制剂适用于为治疗晚期肾细胞癌患者。

-----剂量和给药方法-----?

800 mg 口服每天 1 次不和食物一起服药(至少在进餐前 1 小时或后 2 小时)。

基线中度肝损伤 – 口服 200 mg 每天 1 次。严重肝损伤患者不建议使用。

? 800 mg 口服每天 1 次无食物 (至少餐前 1 小时或餐后 2 小时). (2.1)

? 基线中度肝损伤 – 200 mg 口服每天 1 次. Not recommended in 患者 with 严重肝损伤. (2.2)

-----剂型和规格 -----?

200 mg 片. (3)

-----禁忌证-----?

无 (4)

-----警告和注意事项-----?

1) 观察到增加血清转氨酶水平和胆红素。曾发生严重致死性肝毒性。开始治疗前和治疗期间定期测定肝化学 (5.1)

2) 曾观察到 QT 间隔延长和尖端扭转型室速(torsades de pointes)。较高危发生 QT 间隔延长患者慎用。应考虑监测心电图和电解质(5.2)。

3) 曾报道致死性出血事件。尚未在既往 6 个月内有咯血、脑、或有临床意义胃肠道出血史的患者研究 VOTRIENT 而不应在这些患者中使用。(5.3)

4) 曾观察到动脉血栓形成事件和可能致死。对这些事件风险增加患者中慎用。(5.4)

5) 曾发生胃肠道穿孔或瘘管。曾发生致死性穿孔事件。胃肠道穿孔或瘘管风险增加患者中慎用。(5.5)

6) 曾观察到高血压。开始用 VOTRIENT 应充分控制血压。需要时监测和治疗高血压。

7) 在进行手术患者中建议中断 VOTRIENT 治疗。(5.7)

8) 可能发生甲状腺机能减退。建议监测甲状腺功能。(5.8)

9) 蛋白尿：监测尿蛋白。对 4 级蛋白尿中断药物。(5.9)

10) 当妊娠妇女给予 VOTRIENT 可能危害胎儿。怀孕潜能妇女应告知对胎儿的潜在危害和服用是避免受孕(5.10, 8.1)

-----不良反应-----

?最常见不良反应($\geq 20\%$)是腹泻、高血压、毛发颜色变化(脱色素)、恶心、厌食、和呕吐。(6.1) 为报告怀疑不良反应，联系 GlaxoSmithKline 公司电话 1-888-825-5249 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch.

-----药物相互作用-----?

1) CYP3A4 抑制剂：避免使用强抑制剂。VOTRIENT 当与强 CYP3A4 抑制剂使用考虑减低剂量。(7.1)

2) CYP3A4 诱导剂：考虑另一种同时药物无或小酶诱导潜能或避免 VOTRIENT。(7.1)

3) CYP 底物：不建议 VOTRIENT 的同时使用治疗窗狭窄被 CYP3A4, CYP2D6, 或 CYP2C8 代谢药物。(7.2)

完整处方资料

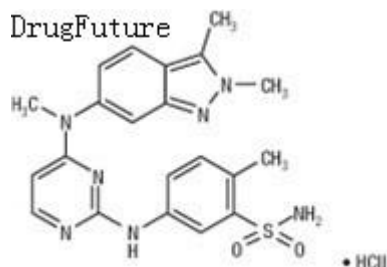
DrugFuture

黑框警告：

肝毒性：在临床研究中曾观察到严重和致死性肝毒性；监测肝功能和建议中断、减低或停止给药[见警告和注意事项(5.1)]。

11.一般描述：

VOTRIENT(帕 唑 帕 尼) 是 酪 氨 酸 激 酶 抑 制 剂 (TKI) 。 化 学 名 ： 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methylbenzenesulfonamide 单盐酸盐；分子式：C₂₁N₇O₂S·HCl 和分子量 473.99。结构式：



帕 唑 帕 尼 盐 酸 盐 是 一 种 白 色 至 稍 微 黄 色 固 体 。 在 pH 1 非 常 略 微 可 溶 和 above pH 4 以 上 实 际 上 不 溶 于 水 介 质 。 为 口 服 给 药 VOTRIENT 片 。 每 200 mg 片 VOTRIENT 含 216.7 mg 帕 唑 帕 尼 盐 酸 盐 ， 等 同 于 200 mg 帕 唑 帕 尼 游 离 碱 。 VOTRIENT 的 无 活 性 组 分 是 ： 片 核 心 ： 硬 脂 酸 镁 ， 微 晶 纤 维 素 ， 聚 乙 烯 吡 啶 酮 ， 羟 基 乙 酸 淀 粉 钠 。 包 衣 ： 灰 色 薄 膜 衣 ： 羟 丙 甲 纤 维 素 ， 氧 化 铁 黑 ， 聚 乙 二 醇 / 聚 乙 二 醇 400 (PEG 400)， 聚 山 梨 醇 80， 二 氧 化 钛 。

1 适应证和用途：

帕唑帕尼是一种激酶抑制剂适用于为治疗晚期肾细胞癌患者。

2 剂量和给药方法：

2.1 推荐给药

VOTRIENT 推荐剂量是 800 mg 口服每天 1 次无食物(至少餐前 1 小时或餐后 2 小时)[见临床

药理学(12.3)]。VOTRIENT 的剂量不应超过 800 mg。

不要压碎片由于潜在增加吸收速率可能影响全身暴露[见临床药理学(12.3).]

如丢失一次剂量，如小于 12 小时不应服用直至下次给药。

2.2 剂量修正指导

初始剂量鉴定应是 400 mg，和另外剂量减低或增加应是 200 mg 每步根据个体耐受性。VOTRIENT 剂量不应超过 800 mg。

肝损伤：有中度肝损伤患者中 VOTRIENT 的剂量应减低至 200 mg/day。没有严重肝损伤患者的资料；所以，建议这些患者不使用 VOTRIENT[见在特殊人群中使用(8.6).]。

同时强 CYP3A4 抑制剂：同时使用强 CYP3A4 抑制剂(如，酮康唑、利托那韦、克拉霉素)可能增加帕唑帕尼浓度和应避免。如有正当理由同时给予强 CYP3A4 抑制剂，建议减低 VOTRIENT 剂量至 400 mg。如治疗期间发生不良效应可能需要进一步减低。预测剂量是调整帕唑帕尼 AUC 至无抑制剂观察到的范围。然而患者接受强 CYP3A4 抑制剂中剂量调整无临床资料[见药物相互作用 (7.1).]。

同时强 CYP3A4 诱导剂：同时使用强 CYP3A4 诱导剂(如，利福平[rifampin])可能减低帕唑帕尼浓度和应避免。在不可避免慢性使用强 CYP3A4 诱导剂患者中不应使用 VOTRIENT[见药物相互作用 (7.1).]。

3 剂型和规格：

200 mg 片。200 mg 片 VOTRIENT — 修饰的胶囊形状，灰色，膜包裹一侧有凹形 GS JT。每片含 216.7 mg 帕唑帕尼盐酸盐等同于 200 mg of 帕唑帕尼。

4. 禁忌证：

无

5 警告和注意事项

5.1 肝效应

用 VOTRIENT 临床试验中，观察到肝毒性，表现为血清转氨酶(ALT, AST)和胆红素增高[见不良反应(6.1)]。肝毒性可能是严重和致死性。转氨酶升高发生在疗程早期(任何级别的所有转氨酶升高的 92.5%发生在头 18 周)。跨越所有用 VOTRIENT 单药治疗，138/977 例(14%)中报道 ALT >3 × 正常上限(ULN)和 40/977 例(4%)接受 VOTRIENT 患者报道 ALT >8 × ULN。ALT >3 × ULN 和胆红素 >2 × ULN 同时升高，不管在 13/977 例(1%)患者中检测到碱性磷酸酶水平。4/13 例患者对这些升高无其它解释。2/977 例(0.2%)患者死于疾病进展和肝衰竭。

1)开始用 VOTRIENT 治疗前监测血清肝试验和至少每 4 周 1 次共至少治疗的头 4 个月或当临床指示。这个时间阶段后然后继续定期监测。

2) 患者有孤立 ALT 升高至 3 × ULN 和 8 × ULN 间可以继续用 VOTRIENT 与每周监测肝功

能直至 ALT 回到 1 级或基线。

3) 有孤立 ALT 升高 $>8 \times \text{ULN}$ 患者应中断 VOTRIENT 直至返回至 1 级或基线。如潜在获益被认为大于对肝毒性风险, 再次开始用 VOTRIENT 治疗, 那么在减低剂量不超过 400 mg 每天 1 次再次引入 VOTRIENT 并每周 1 次测定血清肝检验共 8 周[见剂量和给药方法(2.2)]。再次引入 VOTRIENT 后, 如再次发生 ALT 升高 $>3 \times \text{ULN}$, 那么应永久停止 VOTRIENT。

4) 如发生 ALT 升高 $>3 \times \text{ULN}$ 同时有胆红素升高 $>2 \times \text{ULN}$, VOTRIENT 应被永久停止。患者应被监查直至解决。VOTRIENT 是一种 UGT1A1 抑制剂。有 Gilbert 氏综合征患者可能发生轻度, 间接(非结合)高胆红素血症[见临床药理学(12.5)]。只有患者轻度间接高胆红素血症, 也称为 Gilbert 氏综合征, 和 ALT $>3 \times \text{ULN}$ 升高应按照对孤立 ALT 升高建议纲要处理。

5.2 QT 延长和尖端扭转型室速

在 VOTRIENT 的临床 RCC 研究中, 在 11/558 例($<2\%$)患者常规心电图监测鉴定 QT 延长(≥ 500 msec)。在单药治疗研究中接受 VOTRIENT 患者 2/977 例($<1\%$)发生尖端扭转型室速。

在随机化临床试验中, 3/290 例患者接受 VOTRIENT 有基线后值 500 至 549 msec 间。145 例患者接受安慰剂没有 1 例基线后 QTc 值 ≥ 500 msec。

在有 QT 间期延长史患者, 服用抗心律不齐药或其它可能延长 QT 间期药物患者, 和有相关联预先存在心脏病患者应慎用 VOTRIENT。当使用 VOTRIENT, 应进行基线和定期监查心电图和维持电解质(如, 钙, 镁, 钾)正常范围内。

5.3 出血事件

在 VOTRIENT 的临床 RCC 研究中, 曾报道出血事件[所有级别(16%)和 3 至 5 级(2%)]。5/586 例(0.9%)发生致命性出血[见不良反应 (6.1)]。在过去 6 个月中未曾在咯血, 大脑, 或临床有意义胃肠道出血史患者中研究 VOTRIENT 和在那些患者中不应使用。

5.4 动脉血栓事件

在 VOTRIENT 的临床 RCC 研究中, 观察到心肌梗死、心绞痛、缺血性中风、和短暂缺血发作[所有级别(3%)和 3 至 5 级(2%)]。曾观察到 2/586 例(0.3%)致死事件。在随机化研究中, 观察到用 VOTRIENT 与安慰剂比较这些事件更频[见不良反应(6.1)]。

对这些事件风险增加患者或有这些事件史患者应慎用 VOTRIENT。尚未曾研究 VOTRIENT 在既往 6 个月内曾有 1 事件患者和在那些患者中不应使用。

5.5 胃肠道穿孔和瘘管

在 VOTRIENT 的临床 RCC 研究中, 5 例患者(0.9%)中曾报道胃肠道穿孔或瘘管。在 2/586 例(0.3%)中曾发生致死性穿孔事件。监查胃肠道穿孔或瘘管的症状。

5.6 高血压

开始用 VOTRIENT 前应被充分控制血压。对高血压患者应监测和必要时用抗高血压治疗。在 47%有 RCC 用 VOTRIENT 治疗患者观察到高血压(收缩压 ≥ 150 或舒张压 ≥ 100 mm

Hg)。疗程早期发生高血压(88%发生在头 18 周)[见不良反应(6.1)]。在不管抗高血压治疗持续高血压情况中，VOTRIENT 的剂量可减低 [见剂量和给药方法(2.2)]。如不管抗高血压治疗和减低 VOTRIENT 剂量高血压严重和持续应停止 VOTRIENT。

5.7 伤口愈合

未进行 VOTRIENT 对伤口愈合影响的正规研究。因为血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂例如帕唑帕尼可能损害伤口愈合，在计划的手术前应停用 VOTRIENT 治疗至少 7 天。手术应根据临床适当伤口愈合判断后决定恢复 VOTRIENT。有伤口裂开的患者应停用 VOTRIENT。

5.8 甲状腺机能减退

在 VOTRIENT 的临床 RCC 研究中，在 26/586 例(4%)报道甲状腺机能减退为不良反应[见不良反应(6.1)]。建议主动监测甲状腺功能试验。

5.9 蛋白尿

在用 VOTRIENT 临床 RCC 研究中，曾报道在 44/586 例(8%)蛋白尿[3 级，5/586 例(<1%)和 4 级，1/586 例(<1%)] [见不良反应(6.1)]。建议在治疗期间在基线和定期尿分析。如患者发生 4 级蛋白尿应停用 VOTRIENT。

5.10 妊娠

当给予妊娠妇女 VOTRIENT 可能引起胎儿危害。根据其作用机制，预期 VOTRIENT 导致不良生殖效应。在大鼠和兔临床前研究中，帕唑帕尼是致畸形、胚胎毒性、胎儿毒性、和致流产剂。

在妊娠妇女中无 VOTRIENT 的适当和对照良好研究。如妊娠期间使用此药，或如当服用此药时成为妊娠，应告知患者对胎儿潜在风险。建议有生育潜力妇女当服用 VOTRIENT 时应避免成为妊娠[见在特殊人群中使用时(8.1)]。

6 不良反应：

6.1 临床试验经验

因为临床试验进行在广泛不同条件下，某药临床试验中观察到的不良反应率不能与另一药物临床试验发生率直接比较而且可能不反应实践中观察到的发生率。

用 VOTRIENT 潜在严重不良反应包括肝毒性、QT 延长和尖端扭转型室速、出血事件、动脉血栓栓塞事件、和胃肠道穿孔和瘘管[见警告和注意事项(5.1-5.5)]。

在 977 例患者包括单药治疗研究中 586 例 RCC 患者中曾评价 VOTRIENT 的安全性。治疗的中位时间为 7.4 个月(范围 0.1 至 27.6)，在 586 例患者中最常见不良反应(20%)是腹泻、高血压、头发色变化(色素脱失)、恶心、食欲不振和呕吐。

下面数据反映 290 例参加一项随机化、双盲、安慰剂-对照研究[见临床研究(14)]RCC 患者 VOTRIENT 的安全性图形。治疗中位时间接受 VOTRIENT 患者为 7.4 个月(范围 0 至 23)而安慰剂组为 3.8 个月(范围 0 至 22)。42% VOTRIENT 患者需要中断给药。36% VOTRIENT 患者减低剂量。表 1 列出接受 VOTRIENT 患者发生率≥10%的最常见不良反应。

表1. 接受VOTRIEN患者发生率10%的不良反应

不良反应	VOTRIENT(N = 290)			安慰剂(N = 145)		
	所有级别 ^a	3级	4级	所有级别 ^a	3级	4级
	%	%	%	%	%	%
腹泻	52	3	<1	9	<1	0
高血压	40	4	0	10	<1	0
头发颜色变化	38	<1	0	3	0	0
恶心	26	<1	0	9	0	0
厌食	22	2	0	10	<1	0
呕吐	21	2	<1	8	2	0
疲乏	19	2	0	8	1	1
虚弱	14	3	0	8	0	0
腹痛	11	2	0	1	0	0
头痛	10	0	0	5	0	0

^a 美国国家癌症研究所对不良事件的常用名词标准，第3版。

观察到用 VOTRIENT 治疗患者比安慰剂更常见的其它不良反应和发生率<10%(任何级别)为脱发(8%相比<1%)、胸痛(5%相比 1%)、味觉障碍(味觉改变)(8%相比<1%)、消化不良(5%相比<1%)、面部水肿(1%相比 0%)、掌足红肿胀疼痛(手足综合征) (6%相比<1%)、蛋白尿(9%相比 0%)、皮疹(8%相比 3%)。皮肤失色素(3%相比 0%)、和体重减轻(9%相比 3%)。

表2列出接受 VOTRIEN 患者发生>10%最常见和接受 VOTRIEN 患者相比安慰剂更常见(5%)实验室异常。

表2. 接受VOTRIEN患者发生>10%和接受VOTRIEN患者相比安慰剂更常见(5%)选择性实验室异常

参数	VOTRIENT(N = 290)			安慰剂(N = 145)		
	所有级别 ^a	3级	4级	所有级别 ^a	3级	4级
	%	%	%	%	%	%
血液学						
白细胞减少	37	0	0	6	0	0
中性粒细胞减少	34	1	<1	6	0	0
血小板减少	32	<1	<1	5	0	<1
淋巴细胞减少	31	4	<1	24	1	0
化学						
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
总胆红素升高	36	3	<1	10	1	1
磷升高	34	4	9	11	0	0
钠降低	31	4	1	24	4	0
镁降低	26	<1	1	14	0	0
血糖减低	17	0	<1	3	0	0

^a 美国国家癌症研究所对不良事件的常用名词标准，第3版。

肝 毒性：用 VOTRIENT 为治疗 RC 对照临床研究 C 中，ALT>3 × ULN VOTRIENT 和安慰剂组分别报道 18%和 3%。接受 VOTRIEN 患者中报道 4%ALT >10 × ULN 和接受安慰剂患

者<1%。用 VOTRIENT 患者 5/290 例(2%)和 2/145 例(1%)用安慰剂中发生 ALT>3 × ULN 和胆红素>2 × ULN 同时升高，没有发生显著碱性磷酸酶 >3 × ULN。[见剂量和给药方法(2.2)和警告和注意事项(5.1).]

高血压：用 VOTRIENT 为治疗 RC 对照临床研究 C 中，115/290 例(40%)接受 VOTRIENT 患者相比 15/145 例(10%)安慰剂患者经受高血压。13/290(4%)接受 VOTRIENT 患者报道 3 级高血压相比安慰剂患者为 1/145 例(<1%)。大多数高血压病例是用抗高血压药物或减低剂量可处理的，2/290 例(<1%) 患者因为高血压。对 RCC(N = 586)的总体安全性人群中，1 例患者用 VOTRIENT 有高血压危象。[见警告和注意事项(5.2).]

QT 延长和尖端扭转型室速：在用 VOTRIENT 对照临床研究中，3/290 例(1%)用 VOTRIENT 治疗患者中用常规心电图监查鉴定 QT 延长(500 msec)与之比较安慰剂患者没有。在 RCC 研究中 2/586 例(<1%)用 VOTRIENT 治疗患者报道尖端扭转型室速。[见警告和注意事项 (5.3).]

动脉血栓栓塞事件：在用 VOTRIENT 对照临床研究中，动脉血栓栓塞事件例如心肌梗死/缺血的发生率[5/290 (2%)], 脑血管意外[1/290 例(<1%)], 和用 VOTRIENT 治疗患者短暂性脑缺血发作[4/290 例(1%)]相比安慰剂组(0/145 对各事件)较高。[见警告和注意事项(5.4).]

出血事件：在用 VOTRIENT 对照临床研究中，37/290 例(13%)用 VOTRIENT 治疗患者和 7/145 例(5%)安慰剂患者经受至少 1 次出血事件。用 VOTRIENT 治疗患者中最常见出血事件为血尿(4%)、鼻衄(2%)、咯血(2%)、和直肠出血(1%)。用 VOTRIENT 治疗患者 9/37 例有出血事件经受严重事件包括肺、胃肠道、和生殖泌尿系统出血。用 VOTRIENT 治疗患者 4/290 例(1%)死于出血相比安慰剂患者无(0/145) (0%)。[见警告和注意事项(5.5).] 在 RCC(N = 586)总安全性人群中用 VOTRIENT 治疗 2/586 例(<1%)患者观察到脑/颅内出血。

甲状腺机能减退：在用 VOTRIENT 对照临床研究中，在基线时促甲状腺激素(TSH)正常范围内，而在任何基线后随访时，VOTRIENT 组相比安慰剂组有更多患者偏离高于 正常范围(分别 27%相比 5%)。报道 19 例(7%)用 VOTRIENT 治疗患者甲状腺机能减退为不良反应，而安慰剂组患者没有(0%)。[见警告和注意 事项(5.7).]

腹泻：频繁发生腹泻而严重程度主要为轻至中度。应该告知患者如何处理轻度腹泻并且通知他们的医疗保健提供者，如果出现中度至严重腹泻因此可实施适当处理，以尽量减少其影响。

蛋白尿：在用 VOTRIENT 对照临床研究中，在 27 例(9%)用 VOTRIENT 治疗患者中曾报道蛋白尿为不良反应。 在 2 例患者中蛋白尿导致用 VOTRIENT 治疗的停止。

脂肪酶升高：在一项单组临床研究中，观察到 48/181 例(27%)患者脂肪酶值增高。10 例(4%)患者脂肪酶升高 作为一种不良反应报道和 6 例患者为 3 级和 1 例患者为 4 级。在 VOTRIENT 的 RCC 临床研究中，观察到 4/586 例(<1%)患者临床胰腺炎。

7 药物相互作用

7.1 抑制或诱导细胞色素 P450 3A4 酶的药物

体外研究提示帕唑帕尼在人肝微粒体中的氧化代谢主要是通过 CYP3A4 介导，次要贡献来自 CYP1A2 和 CYP2C8。所以，CYP3A4 的抑制剂和诱导剂可能改变帕唑帕尼的代谢。

CYP3A4 抑制剂：帕唑帕尼与 CYP3A4 的强抑制剂同时给药(如，酮康唑[ketoconazole]，利托那韦[ritonavir]，克拉霉素[clarithromycin])可能增加帕唑帕尼浓度。当必须与强 CYP3A4 抑制剂同时给药时应考虑减低 VOTRIENT 剂量[见剂量和给药方法(2.2)]。应避免葡萄柚汁因它抑制 CYP3A4 活性和也可能增加帕唑帕尼的血浆浓度。

CYP3A4 诱导剂：CYP3A4 诱导剂例如利福可能减低血浆帕唑帕尼浓度。如不能避免慢性使用强 CYP3A4 诱导剂不应使用 VOTRIENT [见剂量和给药方法(2.2)]。

7.2 帕唑帕尼对 CYP 底物的影响

癌症患者中进行的药物-药物相互作用研究的结果提示帕唑帕尼是一种在体内 CYP3A4，CYP2C8，和 CYP2D6 的弱抑制剂，但对 CYP1A2，CYP2C9，或 CYP2C19 无影响[见临床药理学(12.3)]。

建议 VOTRIENT 不与被 CYP3A4，CYP2D6，或 CYP2C8 代谢治疗窗狭窄药物同时使用。同时给药可能导致这些产品代谢的抑制和造成潜在的严重不良事件。[见临床药理学(12.3).]

8 在特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠类别 D[见警告和注意事项(5.10)]。

当给予妊娠妇女 VOTRIENT 可能引起胎儿危害。在妊娠妇女中无 VOTRIENT 的适当和对照良好研究。

在 大鼠和兔临床前研究中，帕唑帕尼是致畸形，胚胎毒性，胎儿毒性，和致流产剂。器官形成期间给予帕唑帕尼至妊娠大鼠在剂量水平时 ≥ 3 mg/kg/day(根据 AUC 约人临床暴露量的 0.1 倍)导致致畸形效应包括心血管畸形(食管后的锁骨下动脉，丢失无名动脉，主动脉弓变化)和不完全或缺乏骨化。此外，在大鼠给予帕唑帕尼剂量 ≥ 3 mg/kg/day 中有胎畜体重减轻，和植入前及后胚胎致死。在兔中，在剂量 ≥ 30 mg/kg/day (约人临床暴露量的 0.007 倍)观察到母兔毒性(减低食耗量，增加植入后丢失，和流产)。此外，在剂量 ≥ 100 mg/kg/day(人临床暴露量的 0.02 倍)观察到严重母兔体重减轻和崽窝 100% 丢失，而在剂量 ≥ 3 mg/kg/day 胎儿体重减轻(未计算 AUC)。

如妊娠期间使用此药，或如当服用此药时成为妊娠，应告知患者对胎儿潜在风险。应劝告有生育潜力妇女服用 VOTRIENT 时避免妊娠。

8.3 哺乳母亲

不知道此药是否排泄在人乳中。因为许多药物被排泄在人乳中和因为哺乳婴儿中来自 VOTRIENT 潜在严重不良反应，应在考虑药物对母亲重要性下做出决定是否停止哺乳或停用药物。

8.4 儿童使用

未曾确定 VOTRIENT 在儿童患者中的安全性和有效性。

在大鼠重复给药毒理学研究包括 4-周, 13-周, 和 26-周给药, 在剂量 ≥ 3 mg/kg/day(根据 AUC 约人临床暴露量的 0.07 倍)观察骨, 牙, 和甲床毒性。在用大鼠 13-和 26-周研究, 大鼠不能耐受剂量 300 mg/kg/day(根据 AUC 约人临床暴露量的 0.8 倍)。在这些剂量时观察到体重丢失和患病。在大鼠在 ≥ 30 mg/kg/day(根据 AUC 约人临床暴露量的 0.35 倍)在 26 周时观察到骨髓生长板的肥大, 指甲异常(包括破碎, 长得过快, 或缺乏指甲)和生长中切 齿牙异常(包括过长, 脆, 破碎和缺牙, 和牙本质和牙釉质变性和变薄), 注意到在 4 至 6 周后临床上牙发病和甲床改变。

8.5 老年人使用

用 VOTRIENT 为 RCC 的治疗的临床试验中, 196 例受试者(33%)是年龄 ≥ 65 岁, 和 34 例受试者(6%) 为年龄 >75 岁。未观察到这些受试者和较年轻受试者间 VOTRIENT 的安全性和有效性的总体差别。然而, 患者 >60 岁对 ALT $>3 \times$ ULN 的风险可能较大。其它报道临床经验未确定老年和较年轻患者间反应的差别, 但不能除外某些老年个体敏感性较大。

8.6 肝损伤

尚未完全确定在有肝损伤患者中帕唑帕尼的安全性和药代动力学。在对 VOTRIENT 临床研究中, 包括有总胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN 和 AST 和 ALT $\leq 2 \times$ ULN 患者[见警告和注意事项(5.1)]。

一项中期分析数据来自 12 例正常肝功能患者和 9 例中度肝损伤显示在中度肝损伤患者中最大耐受剂量为 200 mg/day[见临床药理学(12.3)]。没有严重肝损伤患者的资料[见剂量和给药方法(2.2)]。

8.7 肾损伤

有肾细胞癌和轻度/中度肾损伤患者(肌酐清除率 ≥ 30 mL/min)被纳入对 VOTRIENT 的临床研究。

在严重肾损伤患者或正在腹膜透析或血液透析的患者中无临床或药代动力学资料。然而, 肾损伤是很可能不显著影响帕唑帕尼的药代动力学因为在尿中回收 $<4\%$ 的放射性标记口服剂量。在一项用 408 例有各种癌的受试者群体药代动力学分析, 肌酐清除率(30-150 mL/min)不影响帕唑帕尼的清除。所以, 预期肾损伤不影响帕唑帕尼暴露, 和不需要剂量调整。

10 药物过量

在临床试验中, 曾评价帕唑帕尼给药直至 2,000 mg。在给予 2,000 mg 每天和 1,000 mg 每天各分别观察到 1/3 患者观察到剂量限制毒性(3 级疲劳)和 3 级高血压。

用 VOTRIENT 药物过量的治疗应由一般支持措施组成。对 VOTRIENT 药物过量无特异性抗毒药。预期血液透析不增强 VOTRIENT 的消除, 因为帕唑帕尼不是显著肾排泄而是与血浆蛋白高度结合。

12 临床药理学

12.1 作用机制

帕唑帕尼是血管内皮生长因子受体(VEGFR)-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)-和-、纤维母细胞生长因子受体(FGFR)-1 和-3、细胞因子受体(Kit)、白介素-2 受体可诱导 T 细胞激酶(Itk)、白细胞-特异性蛋白酪氨酸激酶(Lck)、和穿膜糖蛋白受体

酪氨酸激酶(c-Fms)的一种多-酪氨酸激酶抑制剂。在体外，帕唑帕尼抑制 VEGFR-2、Kit 和 PDGFR-受体的配体诱导的自身磷酸化，在体内，帕唑帕尼抑制在小鼠肺中 VEGF-诱导的 VEGFR-2 磷酸化，一种小鼠模型中血管生成，和一些人类肿瘤在小鼠中移植瘤的生长。

12.2 药效学

曾观察到血压增高并且是与血浆帕唑帕尼稳态谷浓度有关。

帕唑帕尼的 QT 延长潜能被评估为失控的一部分。在晚期癌症患者的一项开放，剂量递增研究。63 例患者接受帕唑帕尼的剂量范围从 50 至 2,000 mg 每天。在第 1 天系列采集 ECGs 和在第 8, 15, 和 22 天采集单次给药前 ECGs 评价帕唑帕尼对 QTc 间隔的影响。2/63 例患者有 QTcF(Fridericia 法校正 QT) >500 msec 和 3 例患者有 QTcF 从基线增加 >60 msec。[见警告和注意事项(5.2).]

12.3 药代动力学

吸收：帕唑帕尼口服吸收，给药后达峰浓度中位时间 2 至 4 小时。每天给药 800 mg 导致几何均数 AUC 和 C_{max} 分别为 1,037 hr g/mL 和 58.1 g/mL(等同于 132 M)。在帕唑帕尼剂量超过 800 mg 时 AUC 或 C_{max} 无一致增加。

给予单剂量帕唑帕尼 400 mg 捣碎片与给予整片比较增加 AUC(0-72)46%和 C_{max} 约 2 倍和缩短 t_{max} 约 2 小时。这些结果表明捣碎片给药后相对于完整片给药帕唑帕尼口服吸收的生物利用度和速率增加。所以，由于增加暴露的这种潜能，VOTRIENT 片不应捣碎。

当与食物给予时帕唑帕尼的全身暴露增加。帕唑帕尼与一种高脂或低脂餐给药导致 AUC 和 C_{max} 增加约 2-倍。所以，帕唑帕尼应进餐前至少 1 小时或进餐后 2 小时给药[见剂量和给药方法(2.1)]。

分布：帕唑帕尼在体内与人血浆蛋白的结合大于 99%在范围 10 至 100 g/mL 无浓度依赖性。体外研究提示帕

唑帕尼是 P-糖蛋白(Pgp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的一种底物。

代谢：体外研究证实帕唑帕尼被 CYP3A4 代谢与 CYP1A2 和 CYP2C8 贡献次要。

消除：给予推荐剂量 800 mg 后帕唑帕尼平均半衰期为 30.9 小时。主要通过粪消除，肾消除占给药剂量的 <4%。

肝损伤：中期数据来自在有正常肝功能癌症患者和轻度，中度和严重肝损伤患者中剂量递增研究评估肝损伤对帕唑帕尼的安全性和药代动力学的影响。对正常肝功能患者和有轻度，中度，和严重肝损伤患者，起始剂量分别为 800, 400, 200, 和 100 mg 每天 1 次。

来自正常肝功能(n = 12)和中度(n = 7)肝损伤患者的药代动力学资料表明中度肝损伤时帕唑帕尼清除率降低 50%。中度肝损伤患者中帕唑帕尼最大耐受剂量是 200 mg 每天 1 次。没有轻度或严重肝损伤患者的资料。[见在特殊人群中的使用(8.6).]

药物相互作用：在健康志愿者中口服帕唑帕尼的同时给予 CYP3A4 抑制剂曾导致血浆帕唑帕尼浓度增高。单剂量帕唑帕尼眼滴剂的同时给予强 CYP3A4 抑制剂 和 Pgp 抑制剂，酮康

唑(ketoconazole)，导致平均 AUC(0-t)和 C_{max} 值分别增加 220% 和 150%。[见剂量和给药方法(2.2) 和药物相互作用(7.1).]

同时给予 1,500 mg 拉帕替尼(lapatinib)，一种 CYP3A4，Pgp，和 BCRP 的底物和弱抑制剂，及 800 mg 帕唑帕尼，与单独 800 mg 帕唑帕尼给药比较，导致帕唑帕尼的平均 AUC(0-24) 和 C_{max} 增加约 50% 至 60%。

用 人肝微粒体体外研究显示帕唑帕尼抑制 CYP 酶 1A2、3A4、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、和 2E1 的活性。在一个体外人 PXR 分析显示潜在的诱导人 CYP3A4。在癌症患者中的临床药理学研究，用帕唑帕尼 800 mg 每天 1 次，已显示帕唑帕尼对咖啡因(CYP1A2 底物探针)、华法令(CYP2C9 底物探针)、或奥美拉唑(omeprazole)(CYP2C19 底物探针)的药代动力学没有临床意义的影响。帕唑帕尼导致咪达唑仑(midazolam) (CYP3A4 底物探针)的平均 AUC 和 C_{max} 增加约 30%，以及口服给予右美沙芬(CYP2D6 底物探针)后尿中右美沙芬(dextromethorphan)与右啡烷浓度的比值增加 33% 至 64%。同时给予帕唑帕尼 800 mg 每天 1 次和紫杉醇(paclitaxel)80 mg/m²(CYP3A4 和 CYP2C8 底物)1 周 1 次导致紫杉醇 AUC 和 C_{max} 分别平均增加 26% 和 31%。[见药物相互作用(7.2).]

体外研究还显示帕唑帕尼抑制 UGT1A1 和 OATP1B1 的 IC₅₀s 分别为 1.2 和 0.79 M，帕唑帕尼可能增加通过 UGT1A1 和 OATP1B1 消除药物的浓度。

12.5 药物基因组学

帕唑帕尼可能增高血清总胆红素水平[见警告和注意事项 5.1)。]。体外研究显示帕唑帕尼抑制 UGT1A1，为消除葡萄糖醛酸化胆红素。帕唑帕尼治疗期间，236 例高加索患者的合并药物基因分析评价 UGT1A1 的 TA 重复多态性和其潜在伴有高胆红素血症。这项分析中，(TA)₇/(TA)₇ 基因型 (UGT1A1*28/*28)(潜在对 Gilbert 氏综合征遗传敏感性)是伴有高胆红素血症发生率相对于(TA)₆/(TA)₆ 和(TA)₆/(TA)₇ 基因型统计上显著增加。

13 非临床毒理学

13.1 致癌作用，突变发生，生育力损伤

未曾进行用帕唑帕尼致癌性研究。然而，在一项小鼠中 13-周研究中，在剂量 1,000 mg/kg/day 时(根据 AUC 人临床暴露约 2.5 倍)观察到 2 只雌性肝中增殖病变包括嗜酸性病灶和另一只雌性腺瘤单例。

在微生物突变发生(Ames)分析和体外用人原代淋巴细胞细胞遗传分析中和体内小鼠微核分析中，帕唑帕尼无诱发突变和也无致染色体断裂作用。

在人中帕唑帕尼可能损伤生育力。在雌性大鼠中，注意到在剂量 30 mg/kg/day(根据 AUC 约人临床暴露 0.4 倍)减低生育力包括增加植入前丢失和早期吸收。在 300 mg/kg/day(根据 AUC 约人临床暴露的 0.8 倍)见到总窝吸收。

雌性给予剂量 10 mg/kg/day(根据 AUC 约人临床暴露的 0.3 倍)注意到植入后丢失，胚胎致死率，和减低胎儿体重。在小鼠中给予 100 mg/kg/day 共 13 周注意到减少黄体数和增加和大鼠给予 300 mg/kg/day 共 26 周(根据 AUC 约人临床暴露分别 1.3 和 0.85 倍)注意到卵巢萎缩。在猴中给予 500 mg/kg/day 直至 34 周(根据 AUC 约人临床暴露的 0.4 倍)也注意到黄体减少。

在雄性大鼠中，帕唑帕尼不影响交配或生育力。然而。在剂量 3 mg/kg/day 时精子生成率和睾丸精子浓度减低，在剂量 30 mg/kg/day 时，附睾精子浓度和在 100 mg/kg/day 给药 15 周后精子死亡率。在剂量 30 mg/kg/day 时(根据 AUC 约人临床暴露的 0.35 倍)给药 15 和 26 周后睾丸和附睾重量减低；在雄性大鼠中在此剂量 6 个月的毒性研究中还观察到附睾中无精子、少精子和 cribriform 变化的睾丸萎缩和退化性变。.

14 临床研究

在一项随机化，双盲，安慰剂对照，多中心，3 期研究在肾细胞癌(RCC)中评价 VOTRIENT 的安全性和有效性。曾接受或无既往治疗或 1 次既往基于细胞因子全身治疗的局部晚期 和/或转移 RCC 患者(N = 435)被随机化(2:1)接受 VOTRIENT 800 mg 每天 1 次或安慰剂每天 1 次。研究主要目的是评价和比较 2 个治疗组的无进展生存(PFS)；次要终点包括总生存(OS)，总反应率(RR)，和反应时间。

在本研究中总共纳入 435 例患者，其中 233 例患者无既往全身治疗(未曾治疗子组)和 202 例患者接受 1 次既往基于 IL-2 或 INF 治疗(细胞因子预治疗子组)。VOTRIENT 和安慰剂组间基线人口统计和疾病特征被平衡。The 大多数患者是男性(71%)中位年龄 59 岁。86%患者是高加索人，14%是亚裔和小于 1%为其它。42%为 ECOG 体能状态计分为 0 和 58%为 ECOG 体能状态计分 1。所有患者有透明细胞组织学(90%)或主要是透明细胞组织学(10%)。所有患者的约 50%有 3 个或更多器官涉及有转移疾病。基线时最常见转移部位是肺(74%)，淋巴结(56%)，骨(27%)，和肝(25%)。

在各组中有相似比例未曾治疗过和细胞因子预先治疗患者(见表 3)。细胞因子预治疗子组中大多数 (75%)曾接受基于干扰素治疗。各组中相似比例患者既往肾切除(VOTRIENT 和安慰剂分别 89%和 88%)。

主要终点 PFS 分析基于独立放射评审对完全研究人群疾病评估，总体生存 OS 数据在中期生存分析资料未成熟。表 3 和图 1 中列出疗效结果。

表 3. 通过独立评估的疗效结果

终点/研究人群	VOTRIENT	安慰剂	HR (95% CI)
无进展生存PFS			
总意向治疗人群ITT	N = 290	N = 145	0.46 ^a
中位数(月数)	9.2	4.2	(0.34, 0.62)
未曾治疗子组	N = 155 (53%)	N = 78 (54%)	0.40
中位数(月数)	11.1	2.8	(0.27, 0.60)
细胞因子预先治疗子组	N = 135 (47%)	N = 67 (46%)	0.54
中位数(月数)	7.4	4.2	(0.35, 0.84)
反应率 (CR + PR)	N = 290	N = 145	
% (95% CI)	30 (25.1, 35.6)	3 (0.5, 6.4)	—
反应时间			
中位数(周) (95% CI)	58.7 (52.1, 68.1)	— ^b	

HR = 危害比； PFS = 无进展生存； CR = 完全缓解； PR = 部分缓解

^a P值 <0.001

^b 只有5例客观反应

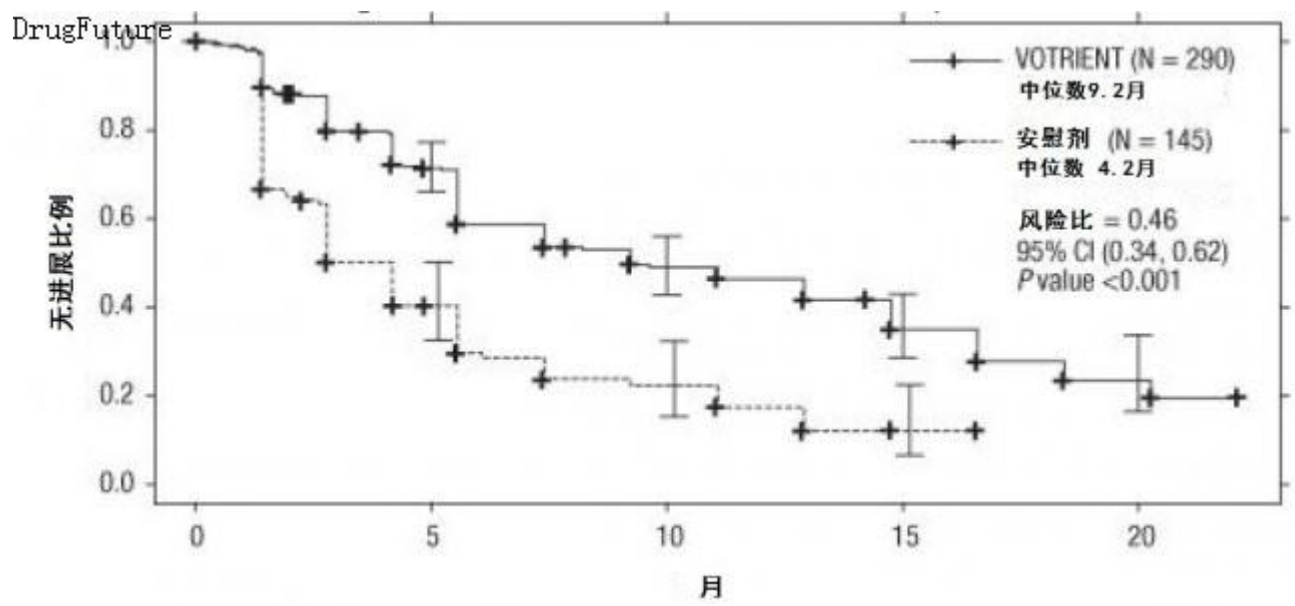


图 1.通过独立评估总人群(未曾治疗和细胞因子预先治疗人群)无进展生存的 Kaplan-Meier 曲线