

抑癌特®膜衣錠 1 毫克，5 毫克

INLYTA® Film-Coated Tablets 1 mg, 5 mg

1 mg 衛署藥輸字第 025853 號

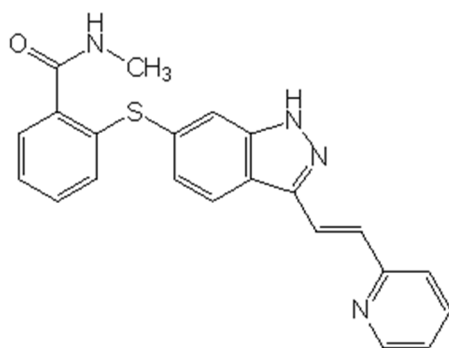
5 mg 衛署藥輸字第 025854 號

本藥須由醫師處方使用

1 性狀

1.1 有效成分及含量

INLYTA (axitinib) 是一種激酶抑制劑。Axitinib 的化學名為 N-methyl-2-[3-((E)-2-pyridin-2-yl-vinyl)-1H-indazol-6-ylsulfanyl]-benzamide。其分子式為 $C_{22}H_{18}N_4OS$ ，分子量為 386.47 Daltons。其化學結構如下：



Axitinib 為白色至淡黃色的粉末，pKa 為 4.8。在 pH 1.1 至 pH 7.8 的範圍內，axitinib 在水性介質中的溶解度超過 0.2 微克/毫升。其分配係數(正辛醇/水)為 3.5。

INLYTA 為紅色膜衣錠，內含 1 毫克或 5 毫克的 axitinib。

1.2 賦形劑

微晶纖維素、單水乳糖、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂及 Opadry® II red 32K15441 等非活性成分。Opadry® II red 32K15441 膜衣含有單水乳糖、HPMC 2910/羥丙甲纖維素 15cP、二氧化鈦、三醋精(三乙酸甘油酯)、以及紅色氧化鐵。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

INLYTA 1 毫克錠劑：紅色的橢圓形膜衣錠，一面印有「Pfizer」字樣，另一面印有「1 XNB」字樣。

INLYTA 5 毫克錠劑：紅色的三角形膜衣錠，一面印有「Pfizer」字樣，另一面印有「5 XNB」字樣。

2 適應症

INLYTA 適用於治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌(RCC)病患。

3 用法及用量

3.1 用法用量

建議劑量

INLYTA 的建議起始口服劑量為 5 毫克每日兩次，兩次劑量間隔約 12 小時。INLYTA 可與食物併服，亦可不與食物併服[參見藥物動力學特性(11)]。INLYTA 應以一杯水整顆吞服。

如果病人嘔出藥物或漏服一劑藥物，不可額外多服用一劑。應按照平常的時間服用下一劑處方劑量。

劑量調整指引

建議依據個人的安全性與耐受性表現來提高或降低劑量。

INLYTA 劑量提高與降低建議方式提供於表 1。

對可耐受 INLYTA 治療至少連續兩週，未出現任何大於第 2 級之不良反應(根據通用不良事件毒性標準[CTCAE])、血壓正常、且未使用抗高血壓藥物的病人，可將其劑量提高。

表 1：INLYTA 劑量提高和降低建議方式

劑量調整	劑量方案
建議起始劑量	5 毫克每日兩次
提高劑量	
第一次提高劑量	7 毫克每日兩次
第二次提高劑量	10 毫克每日兩次
降低劑量 ^a	
第一次降低劑量 ^b	3 毫克每日兩次
第二次降低劑量	2 毫克每日兩次

^a：為了處置不良藥物反應

^b：從 5 毫克每日兩次開始

針對不良反應之 INLYTA 建議劑量調整方式提供於表 2。

表 2：針對不良反應之 INLYTA 建議劑量調整方式

不良反應	嚴重度	INLYTA 劑量調整
高血壓[參見警語/注意事項(5.1.1)]	不論是否接受抗高血壓治療，收縮壓(SBP) > 150 mmHg 或舒張壓(DBP) > 100 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> 將劑量降低一級。
	SBP > 160 mmHg 或 DBP > 105 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> 暫停用藥，直到血壓(BP) < 150/100 mmHg。 以較低劑量重啟給藥。
	第 4 級或高血壓危象	<ul style="list-style-type: none"> 永久停藥。
出血[參見警語/注意事項(5.1.4)]	第 3 或第 4 級	<ul style="list-style-type: none"> 暫停用藥，直到緩解至第 0 或第 1 級或基準期程度。 取決於不良反應的嚴重度和持續情況，以較低劑量重啟給藥或停藥。
心臟衰竭[參見警語/注意事項(5.1.5)]	無症狀心肌病變(左心室射出分率增加 20% 但低於基準期 50%，或若無法取得基準期資料時，低於正常值下限 50%)	<ul style="list-style-type: none"> 暫停用藥，直到緩解至第 0 或第 1 級或基準期程度。 以較低劑量重啟給藥。
	有臨床症狀之鬱血性心臟衰竭	<ul style="list-style-type: none"> 永久停藥。
傷口癒合不良[參見警語/注意事項(5.1.8)]	任何等級	<ul style="list-style-type: none"> 尚未確立在傷口癒合情況緩解後重新施予 INLYTA 的安全性。 取決於不良反應的嚴重度和持續情況，以較低劑量重啟給藥或停藥。
可逆性後腦白質病變症候群[參見警語/注意事項(5.1.9)]	任何等級	<ul style="list-style-type: none"> 永久停藥。
蛋白尿[參見警語/注意事項(5.1.10)]	每 24 小時 2 克或以上的蛋白尿	<ul style="list-style-type: none"> 暫停用藥，直到緩解至少於每 24 小時 2 克。 以較低劑量重啟給藥。
其他不良反應	第 3 級	<ul style="list-style-type: none"> 將劑量降低一級。
	第 4 級	<ul style="list-style-type: none"> 暫停用藥，直到緩解至第 2 級。 以較低劑量重啟給藥。

針對藥物交互作用之劑量調整

強效的 CYP3A4/5 抑制劑

INLYTA 應避免與強效的 CYP3A4/5 抑制劑(如 ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、atazanavir、indinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin 及 voriconazole)合併投予。建議選擇其它不具 CYP3A4/5 抑制作用或 CYP3A4/5 抑制作用極低的併用藥物。雖然目前尚未針對正在使用強效 CYP3A4/5 抑制劑的病人研究過 INLYTA 的劑量調整方式，但如果必須與強效的 CYP3A4/5 抑制劑併用，建議將 INLYTA 的劑量降低至一半，因為此劑量調降方式是用來調整 axitinib 的血漿濃度比上時間的曲線下面積(AUC)至沒有抑制劑的情況下所觀察到的範圍。後續劑量可依個人的安全性及耐受性調高或降低。要停止與這類強效的抑制劑併用時，應將 INLYTA 的劑量回復(在該抑制劑 3-5 個半衰期之後)到開始與該強效 CYP3A4/5 抑制劑併用之前所使用的劑量。[參見交互作用(7.1)及藥物動力學特性(11)]

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全之劑量調整

對輕度肝功能不全(Child-Pugh A 級)的病人投予 INLYTA 時，並不須調整起始劑量。依據藥物動力學資料，對中度肝功能不全(Child-Pugh B 級)的病人投予 INLYTA 時，應將起始劑量降低至一半。後續劑量可依個人的安全性和耐受性增加或調降。目前尚未針對嚴重肝功能不全(Child-Pugh C 級)的病人進行過 INLYTA 的研究。[參見警語/注意事項(5.1.12)、特殊族群注意事項(6.6)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 高血壓

在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，有 145/359 位(40%)接受 INLYTA 治療的病人及 103/355 位(29%)接受 sorafenib 治療的病人通報出現高血壓的現象。其中有 56/359 位(16%)接受 INLYTA 治療的病人及 39/355 位(11%)接受 sorafenib 治療的病人發生第 3/4 級高血壓。有 2/359 位(<1%)接受 INLYTA 治療的病人通報發生高血壓危象，在接受 sorafenib 治療的病人中則無此類病例。發生高血壓(收縮壓>150 mmHg 或舒張壓>100 mmHg)的時間中位數都在開始使用 INLYTA 治療後的第一個月內，且在開始使用 INLYTA 治療的 4 天後便有觀察到血壓升高的現象。高血壓的處置採用標準的抗高血壓療法。有 1/359 位(<1%)接受 INLYTA 治療的病人因發生高血壓而停止使用 INLYTA 治療，在接受 sorafenib 治療的病人中則無此類病例。[參見副作用/不良反應(8.2)]

在開始使用 INLYTA 前，應確保血壓獲得良好的控制。應監測病人是否出現高血壓的現象，並視需要以標準抗高血壓療法治療。應根據高血壓的嚴重度，暫停用藥並隨後降低 INLYTA 的劑量，或永久停藥[參見用法用量(3.1)]。

5.1.2 動脈血栓栓塞事件

在臨床試驗中，有動脈血栓栓塞事件(包括死亡的案例)被通報。在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，有 4/359 位(1%)接受 INLYTA 治療的病人及 4/355 位(1%)接受 sorafenib 治療的病人通報發生第 3/4 級動脈血栓栓塞事件。有 1/359 位(<1%)接受 INLYTA 治療的病人通報發生致死性腦血管意外事件，在接受 sorafenib 治療的病人中則無此類病例。[參見副作用/不良反應(8.2)]。

目前尚未針對在過去 12 個月內曾發生動脈血栓栓塞事件的病人進行過 INLYTA 的研究。在 INLYTA 的臨床試驗中，有 17/715 位(2%)病人通報發生動脈血栓栓塞事件(包括暫時性缺血性心臟病發作、腦血管意外、心肌梗塞及視網膜動脈阻塞)，而有兩例因為腦血管意外而死亡。

若在治療當中發生動脈血栓栓塞事件，應永久停用 INLYTA。

5.1.3 靜脈血栓栓塞事件

在臨床研究中，有靜脈血栓栓塞事件(包括死亡的案例)被通報。在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，有 11/359 位(3%)接受 INLYTA 治療的病人及 2/355 位(1%)接受 sorafenib 治療的病人通報發生靜脈血栓栓塞事件。其中有 9/359 位(3%)接受 INLYTA 治療的病人及 2/355 位(1%)接受 sorafenib 治療的病人發生第 3/4 級靜脈血栓栓塞事件(包括肺栓塞、深部靜脈血栓、視網膜靜脈阻塞及視網膜靜脈血栓)。有 1/359 位

(<1%)接受 INLYTA 治療的病人發生致命的肺栓塞，在接受 sorafenib 治療的病人中則無此類病例。

目前尚未針對在過去 6 個月內曾發生靜脈血栓栓塞事件的病人進行過 INLYTA 的研究。在 INLYTA 的臨床試驗中，有 22/715 位(3%)病人通報發生靜脈血栓栓塞事件，而有兩例因為肺栓塞而死亡。

應監測病人是否出現靜脈血栓栓塞(VTE)和肺栓塞(PE)的徵象和症狀。應根據 VTE 的嚴重度，暫停使用 INLYTA、隨後以相同劑量重啟給藥，或永久停藥。

5.1.4 出血

在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，有 58/359 位(16%)接受 INLYTA 治療的病人及 64/355 位(18%)接受 sorafenib 治療的病人通報發生出血事件。在使用 INLYTA 治療的病人中，最常見的出血事件包括鼻出血(6%)、血尿(3%)、咳血(2%)及直腸出血(2%)。其中有 5/359 位(1%)接受 INLYTA 治療的病人及 11/355 位(3%)接受 sorafenib 治療的病人發生第 3/4 級的出血事件(包括腦出血、血尿、咳血、下胃腸道出血及黑便)。有 1/359 位(<1%)接受 INLYTA 治療的病人(胃出血)及 3/355 位(1%)接受 sorafenib 治療的病人發生致命的出血事件。

目前尚未針對已證實發生未治療之腦轉移或最近曾發生活動性胃腸出血的病人進行過 INLYTA 的研究，因此不可用於這些病人。應根據出血的嚴重度和持續情況，暫停用藥並隨後降低 INLYTA 的劑量或停藥。

5.1.5 心臟衰竭

在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，INLYTA 治療組有 6/359 位(2%)病人，sorafenib 治療組有 3/355 位(1%)病人，通報發生心臟衰竭。INLYTA 治療組有 2/359 位(1%)病人，sorafenib 治療組有 1/355 位(<1%)病人，發生第 3/4 級心臟衰竭。INLYTA 治療組有 2/359 位(1%)病人，sorafenib 治療組有 1/355 位(<1%)病人，通報發生致命的心臟衰竭。使用 INLYTA 治療的過程中，都應監視是否出現心臟衰竭的病徵與症狀。心臟衰竭的處置可能需要降低劑量、中斷給藥或永久停用 INLYTA[參見用法用量(3.1)]。

5.1.6 胃腸穿孔與瘻管形成

在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，有 1/359 位(<1%)接受 INLYTA 治療的病人通報發生胃腸穿孔，在接受 sorafenib 治療的病人中則無此類病例。在 INLYTA 的臨床研究中，有 5/715 位(1%)病人發生胃腸穿孔，包括一死亡病例；此外，有 4/715 位(1%)病人發生瘻管。

在整個使用 INLYTA 治療的過程中都應定期監視是否出現胃腸穿孔或瘻管的症狀。

5.1.7 甲狀腺功能障礙

在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，有 69/359 位(19%)接受 INLYTA 治療的病人及 29/355 位(8%)接受 sorafenib 治療的病人通報出現甲狀腺機能低下的現象。有 4/359 位(1%)接受 INLYTA 治療的病人及 4/355 位(1%)接受 sorafenib 治療的病人通報出現甲狀腺機能亢進的現象。在治療前甲狀腺刺激素(TSH) $<5 \mu\text{U/mL}$ 的病人中，有 79/245 位(32%)接受 INLYTA 治療的病人及 25/232 位(11%)接受 sorafenib 治療的病人出現 TSH 升高至 $\geq 10 \mu\text{U/mL}$ 的現象。[參見副作用/不良反應(8.2)]

在開始使用 INLYTA 治療之前應先檢測甲狀腺功能，在整個治療期間亦應定期監測。甲狀腺機能低下與甲狀腺機能亢進的現象應依據標準醫療常規予以治療，使甲狀腺功能維持正常狀態。

5.1.8 傷口癒合不良

接受抑制血管內皮生長因子 (VEGF) 訊息傳遞路徑藥物的病人可能會發生傷口癒合不良的問題，因此，INLYTA 可能會對傷口癒合產生不良影響。

在選擇性手術前至少 2 天應暫停使用 INLYTA。在重大手術後至少 2 週不可施用 INLYTA，直到傷口充分癒合為止。應根據傷口癒合不良的嚴重度和持續情況，以較低的 INLYTA 劑量重啟用藥或停藥。目前尚未確立在傷口癒合併發症緩解後重新使用 INLYTA 的安全性[參見用法用量(3.1)]。

5.1.9 可逆性後腦白質病變症候群

在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，有 1/359 位($<1\%$)接受 INLYTA 治療的病人通報發生可逆性後腦白質病變症候群(RPLS)，在接受 sorafenib 治療的病人中則無此類病例 [參見副作用/不良反應(8.2)]。在 INLYTA 的其他臨床研究中，有另外兩例發生 RPLS。

RPLS 是一種神經疾病，其表現包括頭痛、癲癇發作、嗜睡、意識混亂、視盲、以及其它視覺與神經方面的障礙。也可能會出現輕至重度高血壓的現象。必須進行磁共振造影才能確定 RPLS 的診斷。對於發生 RPLS 的病人，應永久停用 INLYTA。目前對先前曾發生 RPLS 之病人重新開始使用 INLYTA 治療的安全性仍未知[參見用法用量(3.1)]。

5.1.10 蛋白尿

在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，有 39/359 位(11%)接受 INLYTA 治療的病人及 26/355 位(7%)接受 sorafenib 治療的病人通報出現蛋白尿的現象。其中有 11/359 位(3%)接受 INLYTA 治療的病人及 6/355 位(2%)接受 sorafenib 治療的病人通報發生第 3 級蛋白尿。[參見副作用/不良反應(8.2)]

建議在開始使用 INLYTA 治療之前應先檢測是否有蛋白尿的現象，在整個治療期間亦應定期監測。對出現中至重度蛋白尿的病人，應暫停用藥且隨後降低 INLYTA 劑量[參見用法用量(3.1)]。

5.1.11 肝臟毒性

在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，發生所有等級 ALT 升高的病人比例在 INLYTA 組與在 sorafenib 組皆為 22%，其中 INLYTA 組有<1%病人出現第 3/4 級 ALT 升高。

在開始使用 INLYTA 治療之前應先檢測肝功能(包括 ALT、AST 及膽紅素)，在整個治療期間亦應定期監測。

5.1.12 肝功能不全之病人

Axitinib 在中度肝功能不全(Child-Pugh B 級)之受試者中所達到的全身暴藥量比肝功能正常的受試者高。對中度肝功能不全(Child-Pugh B 級)的病人投予 INLYTA 時，建議應降低劑量。目前尚未針對重度肝功能不全(Child-Pugh C 級)的病人進行 INLYTA 的研究。[參見特殊族群用法用量(3.3)、特殊族群注意事項(6.6)及藥物動力學特性(11)]

5.1.14 胚胎-胎兒毒性

依照 INLYTA 的作用機轉以及動物研究結果發現，對孕婦投予 INLYTA 可能會造成胎兒傷害。目前尚無可用的人體資料可說明藥物相關風險。在小鼠的發育毒性試驗中，在母體暴藥量低於人類臨床建議劑量下，axitinib 具致畸胎性、胚胎毒性及胎兒毒性。

應告知具生育能力的女性有關對胎兒的潛在風險，並在 INLYTA 治療期間以及直到最後一劑藥物後 1 週為止皆應使用有效避孕方式。應告知其伴侶為具生育能力女性的男性病人在 INLYTA 治療期間以及直到最後一劑藥物後 1 週為止皆應使用有效避孕方式。[參見特殊族群注意事項(6.1、6.3)，藥理特性(10.1)]

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險總結

依照 INLYTA 的作用機轉以及動物研究結果發現，對孕婦投予 INLYTA 可能會造成胎兒傷害。目前尚無可用的人體資料可說明藥物相關風險。在發育毒性試驗中，在小鼠暴藥量低於人類建議起始劑量暴藥量時，axitinib 具致畸胎性、胚胎毒性及胎兒毒性(參見資料)。應告知具生育能力的女性此藥對胎兒的潛在風險。

此適應症族群面臨重大先天缺陷以及流產的背景風險仍屬未知，不過在美國(U.S.)一般族群中，臨床上確認懷孕的重大先天缺陷背景風險為 2%-4%、流產背景風險為 15%-20%。

資料

動物資料

在交配前到懷孕的第一週時對母鼠口服投予 axitinib 每天兩次，發現在所有測試劑量 (≥ 15 毫克/公斤/劑量，約相當於對病人投予建議起始劑量後所達到之 AUC 的 10 倍) 下，皆有著床後流產增加的現象。在一項胚胎-胎兒發育毒性研究中，於器官發育期對懷孕小鼠口服投予 axitinib 0.15、0.5 及 1.5 毫克/公斤/劑量每天兩次，在 1.5 毫克/公斤/劑量(約相當於對病人投予建議起始劑量後所達到之 AUC 的 0.5 倍)的劑量下發現有胚胎-胎兒毒性，但無母體毒性，包括有畸形(顎裂)，及在 ≥ 0.5 毫克/公斤/劑量(約相當於對病人投予建議起始劑量後所達到之 AUC 的 0.15 倍)的劑量下發現有骨骼骨化作用變異的現象。

6.2 哺乳

風險總結

目前沒有資料顯示 axitinib 是否會出現在人類乳汁中，或是其對接受哺乳之孩童或乳汁分泌是否有影響。由於 INLYTA 有對接受哺乳之孩童造成嚴重不良反應的潛在可能，應告知哺乳婦女在治療期間以及直到接受最後一劑藥物後 2 週為止，不可哺餵孩童。

6.3 有生育能力的女性與男性

依據動物研究結果，對孕婦投予 INLYTA 可能會造成胎兒傷害。[參見特殊族群注意事項(6.1)]

懷孕檢測

具生育能力的女性在 INLYTA 治療開始前應先確認是否懷孕。

避孕

女性

應告知具生育能力的女性在 INLYTA 治療期間以及直到最後一劑藥物後 1 週為止皆應使用有效避孕方式。

男性

依據動物研究結果，應告知其伴侶為具生育能力女性的男性病人在 INLYTA 治療期間以及直到最後一劑藥物後 1 週為止皆應使用有效避孕方式。

不孕

女性和男性

依據動物研究結果，INLYTA 可能會導致具生育能力的女性和男性生育力受損。[參見臨床前安全性資料(10.3)]

6.4 小兒

目前尚未確立 INLYTA 對兒童病人的安全性與有效性。

INLYTA 的安全性與有效性已在兩項開放性研究中進行過評估，但尚未確立：一項為 INLYTA 做為單一藥物用於患有復發或頑固性實體腫瘤之 17 名年齡 5 到未滿 17 歲兒童病人的劑量確認研究(ADV1315, NCT02164838)，以及一項 INLYTA 做為單一藥物或合併療法用於 7 名年齡 7 至未滿 17 歲兒童病人的隨機分配研究(AREN1721, NCT03595124)。

在這些研究中未觀察到 INLYTA 用於兒童病人出現新的安全性訊號。

接受 INLYTA 最大耐受劑量之兒童病人中的暴藥量，低於先前在接受核准建議起始劑量之成人中觀察到的暴藥量。

幼齡動物毒性資料

對未成熟的小鼠和狗連續至少 1 個月口服投予 axitinib 每天兩次後，觀察到骨骼及牙齒毒性；對骨骼的影響包括生長板增厚(對小鼠和狗投予 ≥ 15 毫克/公斤/劑量，分別約相當於對病人建議投予起始劑量後所達到之全身暴藥量(AUC)的 6 和 15 倍)。在口服給予 axitinib ≥ 5 毫克/公斤/劑量每天兩次(約相當於對病人建議投予起始劑量後所達到之 AUC 的 1.5 倍)的小鼠中發現門牙發育異常現象(包括齲齒、咬合不良和裂齒和/或缺牙)。目前尚未對幼獸評估過其它對兒童病人而言可能值得注意的毒性作用。

6.5 老年人

在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，有 123/359 位(34%)使用 INLYTA 治療之病人的年齡 ≥ 65 歲。雖然不能排除有些老年人敏感性較高的可能性，但在 ≥ 65 歲與較年輕的病人之間並未發現任何 INLYTA 之安全性及有效性方面的整體性差異。

對老年病人並不須調整劑量[參見用法用量(3.1)、藥物動力學特性(11)]。

6.6 肝功能不全

在一項針對肝功能不全病人的臨床研究中，輕度肝功能不全(Child-Pugh A 級)的受試者在投予單劑 INLYTA 後所達到的全身暴藥量和肝功能正常的受試者相當，中度肝功能不全(Child-Pugh B 級)的受試者則較高。

對輕度肝功能不全(Child-Pugh A 級)的病人投予 INLYTA 時，並不須調整起始劑量。對中度肝功能不全(Child-Pugh B 級)的病人投予 INLYTA 時，建議應降低起始劑量。[參見特殊族群用法用量(3.3)、警語/注意事項(5.1.12)、藥物動力學特性(11)]

目前尚未針對嚴重肝功能不全(Child-Pugh C 級)的病人進行過 INLYTA 的研究。

6.7 腎功能不全

目前尚未針對腎功能不全的病人進行過 INLYTA 的研究。依據族群藥物動力學分析結果，在輕到重度腎功能不全(15 毫升/分鐘 \leq 肌酸酐廓清率 [CLcr] < 89 毫升/分鐘)的受試者

中，axitinib 的清除率沒有顯著差異 [參見藥物動力學特性(11)]。輕到重度腎功能不全病人的起始劑量不須調整。針對末期腎臟病(C_{Cr} < 15 毫升/分鐘)病人應謹慎使用。

7 交互作用

7.1 CYP3A4/5 抑制劑

併用 ketoconazole (一種強效的 CYP3A4/5 抑制劑)會升高健康志願者 axitinib 的血漿暴藥量。應避免將 INLYTA 與強效的 CYP3A4/5 抑制劑合併投予。葡萄柚或葡萄柚汁可能也會升高 axitinib 的血中濃度，應避免飲用。建議選擇其它不具 CYP3A4/5 抑制作用或 CYP3A4/5 抑制作用極低的併用藥物。如果必須與強效的 CYP3A4/5 抑制劑併用，應降低 INLYTA 的劑量。[參見用法用量(3.1)和藥物動力學特性(11)]

7.2 CYP3A4/5 誘導劑

併用 rifampin (一種強效的 CYP3A4/5 誘導劑)會降低健康志願者 axitinib 的血漿暴藥量。應避免將 INLYTA 與強效的 CYP3A4/5 誘導劑(如 rifampin、dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifabutin、rifapentine、phenobarbital 及聖約翰草)合併投予。建議選擇其它不具 CYP3A4/5 誘導作用或 CYP3A4/5 誘導作用極低的併用藥物[參見用法用量(3.1)、藥物動力學特性(11)]。中度 CYP3A4/5 誘導劑(如 bosentan、efavirenz、etravirine、modafinil 和 nafcillin)可能也會降低 axitinib 的血漿暴藥量，應盡可能避免使用。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以下臨床顯著的不良反應在本仿單的其他段落說明[參見警語及注意事項(5)]：

高血壓[參見警語/注意事項(5.1.1)]

動脈血栓栓塞事件[參見警語/注意事項(5.1.2)]

靜脈血栓栓塞事件[參見警語/注意事項(5.1.3)]

出血[參見警語/注意事項(5.1.4)]

心臟衰竭[參見警語/注意事項(5.1.5)]

胃腸穿孔與瘻管形成[參見警語/注意事項(5.1.6)]

甲狀腺功能障礙[參見警語/注意事項(5.1.7)]

可逆性後腦白質病變症候群[參見警語/注意事項(5.1.9)]

蛋白尿[參見警語/注意事項(5.1.10)]

肝臟毒性[參見警語/注意事項(5.1.11)]

肝功能不全[參見警語/注意事項(5.1.12)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。

曾在總共涵蓋 715 位病人(包括 537 位晚期 RCC 病人)的單一藥物治療研究中評估過 INLYTA 的安全性。下列資料[參見副作用/不良反應(8.2)]係反映 359 位晚期 RCC 病人在一項和 sorafenib 進行比較的隨機分組臨床研究中使用 INLYTA 治療後的結果。[參見臨床試驗資料(12)]

接受 INLYTA 治療之病人的治療時間中位數為 6.4 個月(0.03 至 22.0 個月)，接受 sorafenib 治療的病人則為 5.0 個月(0.03 至 20.1 個月)。有 199/359 位(55%)接受 INLYTA 治療的病人及 220/355 位(62%)接受 sorafenib 治療的病人因發生不良反應而調整劑量或暫時延遲治療。有 34/359 位(9%)接受 INLYTA 治療的病人及 46/355 位(13%)接受 sorafenib 治療的病人因發生不良反應而永久性地停止治療。

使用 INLYTA 治療後最為常見($\geq 20\%$)的不良反應為腹瀉、高血壓、疲倦、食慾降低、噁心、發聲困難、掌蹠紅斑觸痛(手足)症候群、體重減輕、嘔吐、無力、以及便秘。表 3 所示為在接受 INLYTA 或 sorafenib 治療的病人中發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應。

表 3. 在接受 INLYTA 或 Sorafenib 治療的病人中發生率 $\geq 10\%$ 的不良反應

不良反應 ^a	INLYTA (N=359)		Sorafenib (N=355)	
	所有 等級 ^b	第 3/4 級	所有 等級 ^b	第 3/4 級
	%	%	%	%
腹瀉	55	11	53	7
高血壓	40	16	29	11
疲倦	39	11	32	5
食慾降低	34	5	29	4
噁心	32	3	22	1
發聲困難	31	0	14	0
掌蹠紅斑觸痛症候群	27	5	51	16
體重減輕	25	2	21	1
嘔吐	24	3	17	1
無力	21	5	14	3
便秘	20	1	20	1
甲狀腺機能低下	19	<1	8	0
咳嗽	15	1	17	1
黏膜發炎	15	1	12	1

關節痛	15	2	11	1
口腔炎	15	1	12	<1
呼吸困難	15	3	12	3
腹痛	14	2	11	1
頭痛	14	1	11	0
四肢疼痛	13	1	14	1
皮疹	13	<1	32	4
蛋白尿	11	3	7	2
味覺障礙	11	0	8	0
皮膚乾燥	10	0	11	0
消化不良	10	0	2	0
搔癢	7	0	12	0
禿髮	4	0	32	0
紅斑	2	0	10	<1

^a 與治療相關、所有因果關係事件的百分比。

^b 美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準，第 3.0 版。

在使用 INLYTA 治療之病人中通報率<10%的不良反應(所有等級)包括頭暈(9%)、上腹痛(8%)、肌痛(7%)、脫水(6%)、鼻出血(6%)、貧血(4%)、痔瘡(4%)、血尿(3%)、耳鳴(3%)、解脂酶升高(3%)、舌痛(3%)、肺栓塞(2%)、直腸出血(2%)、咳血(2%)、深部靜脈血栓(1%)、視網膜靜脈阻塞/血栓(1%)、紅血球增多症(1%)、以及暫時性腦缺血發作(1%)。

表 4 所示為在接受 INLYTA 或 sorafenib 治療之病人中最常見(通報率≥10%)的實驗室檢驗異常。

表 4. 在接受 INLYTA 或 Sorafenib 治療之病人中發生率≥10%的實驗室檢驗異常

實驗室 檢驗異常	N	INLYTA		N	Sorafenib	
		所有 等級 ^a	第 3/4 級		所有 等級 ^a	第 3/4 級
		%	%		%	%
血液學分析						
血紅素降低	320	35	<1	316	52	4
淋巴球(絕對值)降低	317	33	3	309	36	4
血小板降低	312	15	<1	310	14	0
白血球降低	320	11	0	315	16	<1
化學分析						
肌酸酐升高	336	55	0	318	41	<1
碳酸氫鹽降低	314	44	<1	291	43	0
低血鈣	336	39	1	319	59	2
ALP 升高	336	30	1	319	34	1

高血糖	336	28	2	319	23	2
解脂酶升高	338	27	5	319	46	15
澱粉酶升高	338	25	2	319	33	2
ALT 升高	331	22	<1	313	22	2
AST 升高	331	20	<1	311	25	1
高血鈉	338	17	1	319	13	1
低白蛋白血症	337	15	<1	319	18	1
高血鉀	333	15	3	314	10	3
低血糖	336	11	<1	319	8	<1
低血鈉	338	13	4	319	11	2
低磷酸鹽血症	336	13	2	318	49	16

^a美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準，第 3.0 版

ALP：鹼性磷酸酶；ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天冬胺酸轉胺酶

接受 INLYTA 治療之病人中，通報率<10%的實驗室檢驗異常(所有等級)包括血紅素增加(超過正常上限)(在 INLYTA 組為 9%，而在 sorafenib 組為 1%)，以及高血鈣(在 INLYTA 組為 6%，而在 sorafenib 組為 2%)。

8.3 上市後經驗

在 INLYTA 獲得核准後的使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應都是源自不特定大小之族群的主動通報，因此通常無法確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物間的因果關係。

血管異常：動脈性(包含主動脈)血管瘤、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

INLYTA 使用過量並無特定的治療方式。

在一項使用 INLYTA 治療 RCC 病人的對照性臨床研究中，有 1 位病人不慎連續 4 天使用了 20 毫克每日兩次的劑量，並出現頭暈的反應(第 1 級)。

在一項 INLYTA 的臨床劑量確認研究中，以 10 毫克每日兩次或 20 毫克每日兩次之起始劑量治療的受試者都曾發生各種不良反應，包括高血壓、伴隨高血壓的癲癇發作、以及致命性的咳血。

如果出現疑似用藥過量的現象，應停用 INLYTA，並採取支持性的照護措施。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Axitinib 在治療血漿濃度下可抑制酪胺酸激酶，包括血管內皮生長因子接受體(VEGFR)-1、VEGFR-2 及 VEGFR-3 的作用。這些接受體都和病理性血管新生、腫瘤生長及癌症進展有關。體外及老鼠試驗已證實 Axitinib 可抑制 VEGF 所媒介的內皮細胞增生與存活的作用。在異種移植腫瘤的老鼠試驗中，axitinib 可抑制腫瘤生長和 VEGFR-2 的磷酸化作用。

10.2 藥效藥理特性

曾在一項隨機分組、單盲的雙向交叉研究中，針對 35 位健康受試者評估在合併及未合併 ketoconazole 的情況下，口服投予單劑 INLYTA (5 毫克)對 QTc 間期的影響。相較於安慰劑組在給藥後 3 個小時的平均 QTc 間期(即 >20 微秒)並未有很大的改變，但並未能排除平均 QTc 間期些微增長(即 <10 微秒)的可能性。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚未針對 axitinib 進行致癌性研究。

體外細菌逆突變(Ames)分析顯示 axitinib 不具致突變性，人類淋巴球染色體變異分析結果顯示 axitinib 不具基因斷裂性(clastogenic)。Axitinib 在活體小鼠骨髓微核分析中顯示具基因毒性。

INLYTA 可能會影響人類的生殖功能與生育力。在重覆劑量毒性試驗中，對小鼠口服投予 ≥ 15 毫克/公斤/劑量每天兩次(約相當於對病人投予建議起始劑量後所達到之全身暴藥量(AUC)的 7 倍)的劑量之後，以及對狗口服投予 ≥ 1.5 毫克/公斤/劑量每天兩次(約相當於對病人建議投予起始劑量後所達到之 AUC 的 0.1 倍)的劑量之後，曾在睪丸/附睪觀察到一些雄性生殖道方面的影響(器官重量減輕、萎縮或退化、生殖細胞數量減少、精蟲量過低或精蟲形態異常、精蟲濃度和數量降低)。對小鼠和狗投予 ≥ 5 毫克/公斤/劑量(分別約相當於對病人投予建議起始劑量後所達到的 AUC 的 1.5 或 0.3 倍)的劑量之後，觀察到的雌性生殖道影響包括性成熟延遲的徵兆、黃體減少或缺乏、子宮重量減輕及子宮萎縮。

在一項小鼠生育力研究中，在口服最高達 50 毫克/公斤/劑量的所有試驗劑量，連續投予至少 70 天的情況下(約相當於對病人建議投予起始劑量後所達到之 AUC 的 57 倍)，axitinib 都不會影響小鼠的交配能力或生育率。對母小鼠連續投予 axitinib 至少 15 天之後，在所有的試驗劑量下(口服投予 ≥ 15 毫克/公斤/劑量每天兩次，AUC 約相當於對病人投予建議起始劑量後所達到之 AUC 的 10 倍)觀察到生育力及胚胎存活能力降低的現象。

11 藥物動力學特性

將 17 個針對健康受試者與癌症病人的臨床研究數據整合並進行族群藥動學分析二室模式分布、一階次吸收並帶有滯後時間的模式是最適合闡述 axitinib 濃度-時間概況。

吸收與分布

口服投予單劑 5 毫克後，其 T_{max} 中位數範圍為 2.5 到 4.1 小時。依照其血漿半衰期，預計在 2~3 天到達穩定狀態。相較於單一劑量，每日投予兩次 axitinib 5 毫克，穩定狀態下的累積量大約為單次投予的 1.4 倍。在穩定狀態下，axitinib 的劑量從 1 到 20 毫克大約呈現線性動力學。單劑量口服投與 5 毫克 axitinib 的平均絕對生體可用率為 58%。

與中度脂肪飲食服用時，INLYTA 的 AUC 比空腹一夜後服藥低 10%。與高脂、高熱量飲食服用後，INLYTA 的 AUC 比空腹一夜後服藥高出 19%。INLYTA 可與食物併服，亦可不與食物併服。[參見用法用量(3.1)]

Axitinib 與人類血漿蛋白質具有高度結合率(>99%)，主要與白蛋白結合，並會與 α_1 -酸性糖蛋白中度結合。對晚期 RCC 病人(n=20)每日兩次於進食狀態下投予 5 毫克的劑量之後， C_{max} 與 AUC_{0-24} 的幾何平均數(CV%)分別為 27.8 ng/mL(79%)與 265 ng.h/mL(77%)。口服清除率與表面分布體積的幾何平均數(CV%)分別為 38 L/hr(80%)與 160L(105%)。

代謝與排除

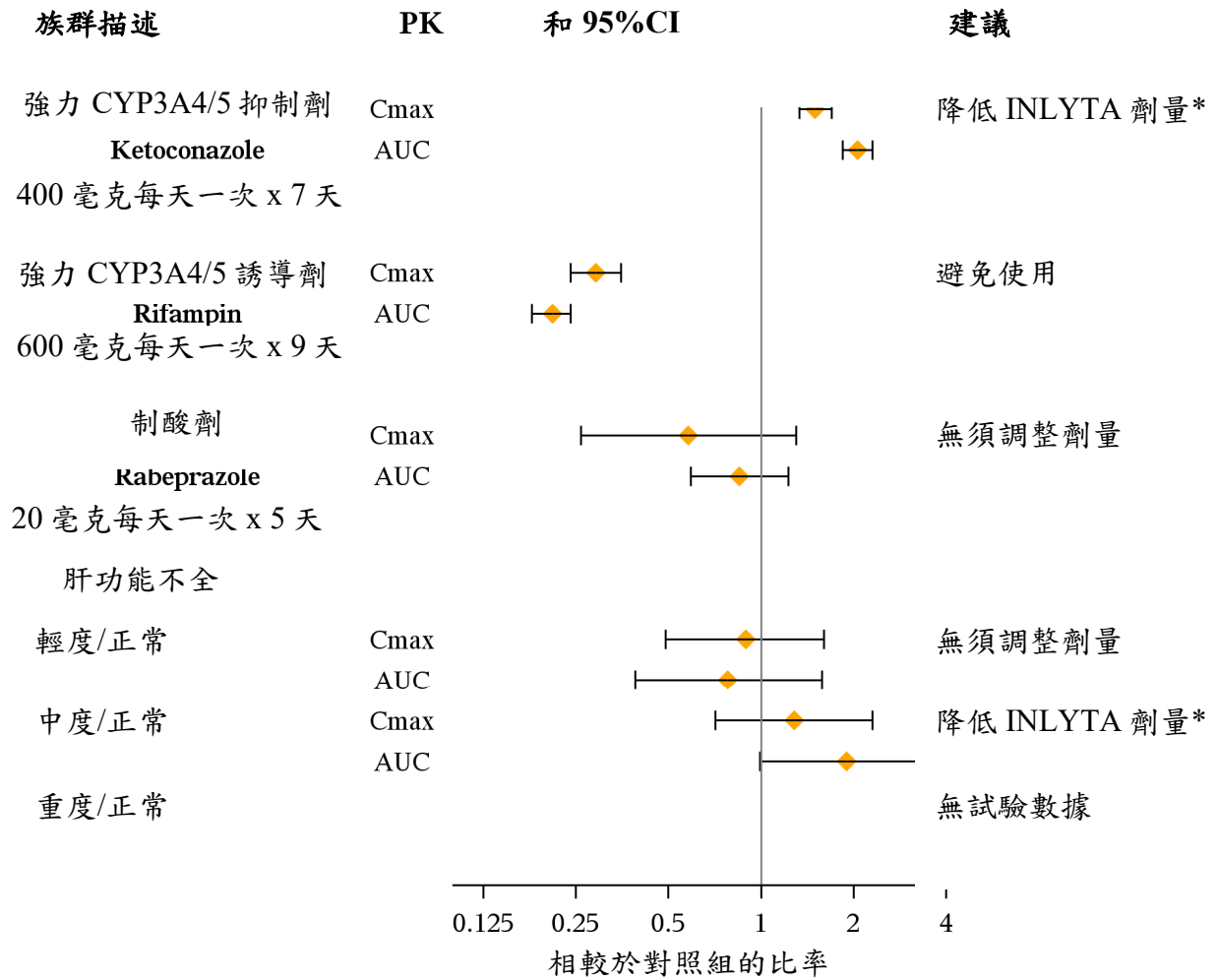
INLYTA 的血漿半衰期為 2.5 到 6.1 小時。Axitinib 主要會在肝臟經由 CYP3A4/5 代謝，也有少部份會經由 CYP1A2、CYP2C19 及 UGT1A1 代謝。口服投予一劑 5 毫克含有放射標記的 axitinib 之後，有大約 41%的放射活性在糞便中檢出，並約有 23%的放射活性在尿液中檢出。在糞便中檢出的主要以原型態的 axitinib 為主，相當於投予劑量的 12%。在尿液中並未檢出原型態的 axitinib，放射活性成分大部份為 carboxylic acid 代謝物與 sulfoxide 代謝物。在血漿中，N-glucuronide 代謝物是主要的放射活性成分(佔循環放射活性的 50%)，原型態的 axitinib 與 sulfoxide 代謝物則各佔循環放射活性的 20%左右。Sulfoxide 代謝物與 N-glucuronide 代謝物對 VEGFR-2 的體外抑制效力要比 axitinib 低 400 倍以上。

藥物間交互作用

其他藥品對 INLYTA 的作用

Axitinib 主要是在肝臟以 CYP3A4/5 代謝。Axitinib 在水溶液的溶解度具 pH 相關性，pH 值越高，溶解度越低。強力 CYP3A4/5 抑制劑、強力 CYP3A4/5 誘導劑及制酸劑對 axitinib 藥物動力學的影響顯示在圖 1 [參見用法用量(3.1)和交互作用(7.1, 7.2)]。

圖 1. 合併藥物和肝功能不全對 Axitinib 藥物動力學的影響



AUC: 曲線下面積；Cmax: 最高血中濃度；*參見用法及用量(3)

INLYTA 對其他藥物的影響

體外研究顯示 axitinib 可能會抑制 CYP1A2 和 CYP2C8，但併用 axitinib 和 paclitaxel (CYP2C8 受質)不會增加 paclitaxel 在病人的血漿濃度。

體外研究顯示 axitinib 在治療血漿濃度範圍內不會抑制 CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 或 UGT1A1。人類肝細胞體外研究顯示 axitinib 不會誘導 CYP1A1、CYP1A2 或 CYP3A4/5。

體外研究顯示 axitinib 是排出運輸蛋白 P-gp 的抑制劑，但 INLYTA 在治療血漿濃度範圍內不會抑制 P-gp。

特殊族群

肝功能不全之病人

肝功能不全對 INLYTA 的藥物動力學的影響請參閱圖 1 [參見特殊族群用法用量(3.3)、警語/注意事項(5.1.12)、特殊族群注意事項(6.6)]

腎功能不全之病人

曾針對 590 位健康志願者和病人進行族群藥物動力學分析，其中有 5 位是嚴重腎功能不全 (15 毫升/分鐘 ≤ CL_{Cr} < 29 毫升/分鐘)，64 位中度腎功能 (30 毫升/分鐘 ≤ CL_{Cr} < 59 毫升/分鐘) 及 139 位輕度腎功能不全 (60 毫升/分鐘 ≤ CL_{Cr} < 89 毫升/分鐘)。輕度到重度腎功能受損並不會明顯影響 axitinib 的藥物動力學。目前只有一位末期腎病病人的數據 [參見特殊族群注意事項(6.7)]。

其他內因性因素

族群藥物動力學分析顯示，年齡、性別、種族、體重、體表面積、UGT1A1 基因型或 CYP2C19 基因型都不會對 axitinib 的清除率產生臨床相關的影響。

12 臨床試驗資料

曾在一項隨機分組的開放性多中心第 3 期研究中評估過 INLYTA 的安全性與療效。先前曾在使用一種全身性療法 (包括含有 sunitinib、bevacizumab、temsirolimus 或細胞激素 (cytokine) 的療法) 治療時或治療後出現病情惡化現象的晚期 RCC 病人 (N=723) 經隨機分組後 (1:1) 分別接受 INLYTA (N=361) 或 sorafenib (N=362) 的治療。無惡化存活時間 (PFS)，乃是由一個盲性的獨立中央審核委員會進行評估。其他的終點指標包括客觀反應率 (ORR) 及整體存活時間 (OS)。

在這項研究所收錄的病人中，有 389 位病人 (54%) 先前曾接受一種以 sunitinib 為主之療法，有 251 位病人 (35%) 先前曾接受一種以細胞激素 (白血球間素-2 或干擾素 α) 為主之療法，有 59 位病人 (8%) 先前曾接受一種以 bevacizumab 為主之療法，並有 24 位病人 (3%) 先前曾接受一種以 temsirolimus 為主之療法。INLYTA 組與 sorafenib 組在年齡 (中位數 61 歲)、性別 (72% 男性)、種族 (75% 白種人、21% 亞洲人)、美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態 (55% 為 0、45% 為 1) 及組織學 (99% clear cell) 等方面的基礎人口學概況與疾病特徵都大致相當。

在主要終點指標 PFS 方面，INLYTA 的表現在統計學上明顯優於 sorafenib (參見表 5 與圖 2)。而兩組間的整體存活時間則無統計顯著差異。

表 5. 療效結果

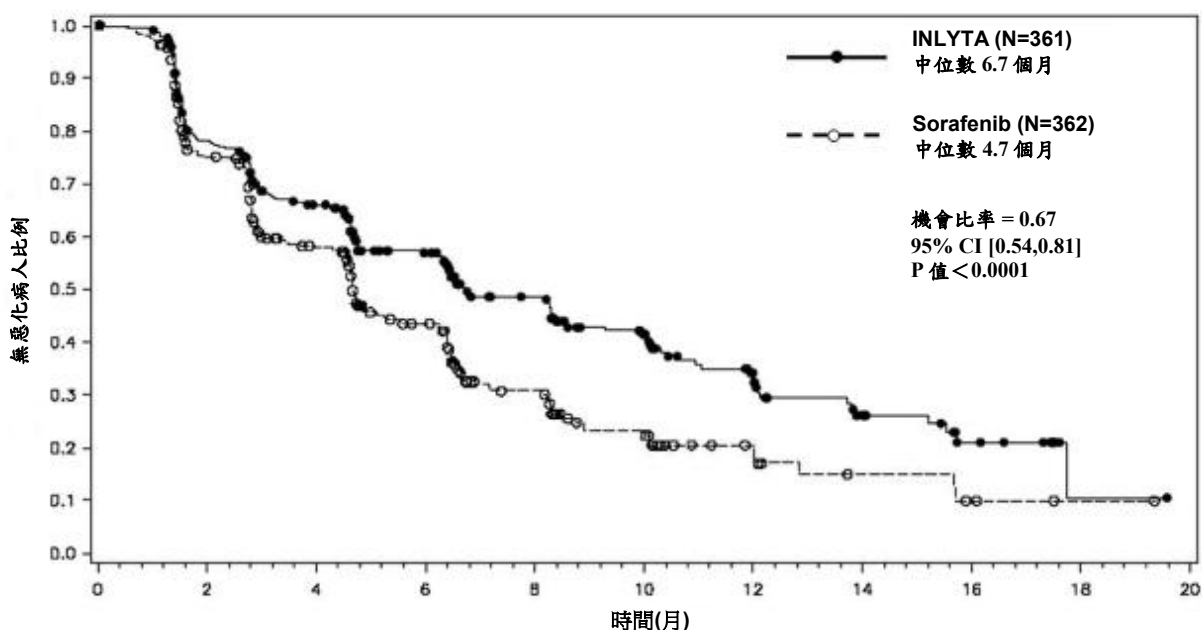
終點指標/研究族群	INLYTA	Sorafenib	HR (95% CI)	P 值
整體 ITT 族群	N=361	N=362		
PFS 中位數 ^{a, b} , 月 (95% CI)	6.7 (6.3, 8.6)	4.7 (4.6, 5.6)	0.67 (0.54, 0.81)	<0.0001 ^c
OS 中位數, 月 (95% CI)	20.1 (16.7, 23.4)	19.2 (17.5, 22.3)	0.97 (0.80, 1.17)	NS
ORR% (95% CI)	19.4 (15.4, 23.9)	9.4 (6.6, 12.9)	2.06 ^d (1.41, 3.00)	- ^e
PFS (依先前之治療)				
Sunitinib 治療無效子群	N=194	N=195		

中位數, 月(95% CI)	4.8 (4.5, 6.4)	3.4 (2.8, 4.7)	0.74 (0.57, 0.96)	- ^c
Cytokine 治療無效子群	N=126	N=125		
中位數, 月(95% CI)	12.1 (10.1, 13.9)	6.5 (6.3, 8.3)	0.46 (0.32, 0.68)	- ^c

CI：信賴區間；HR：危險比(INLYTA/sorafenib)；ITT：意圖治療；ORR：客觀反應率；NS：不顯著；OS：整體存活時間；PFS：無惡化存活時間

- ^a 從隨機分組到出現惡化現象或因任何原因而死亡(以先發生者為準)所經過的時間。
- ^b 由獨立放射審核機構依據 RECIST 進行評估。
- ^c 將治療組依 ECOG 體能狀態及先前之治療分層後再進行對數等級檢定所獲得的單邊 p 值(如果單邊 p 值<0.023, 即認定比較的結果具有統計意義)。
- ^d 利用風險比率(risk ratio)來進行 ORR 的比較。風險比率>1 表示 axitinib 組出現治療反應的可能性較高；風險比率<1 則表示 sorafenib 組出現治療反應的可能性較高。
- ^e 由於多重檢定未經調整, 故 P 值未列入。

圖 2. 獨立評估之無惡化存活時間的 Kaplan-Meier 曲線圖(意圖治療族群)



13 包裝及儲存

13.1 包裝

INLYTA 錠劑的包裝規格如下：

1 毫克錠劑為紅色的橢圓形膜衣錠，一面印有「Pfizer」字樣，另一面印有「1 XNB」字樣；4~1000 錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

5 毫克錠劑為紅色的三角形膜衣錠，一面印有「Pfizer」字樣，另一面印有「5 XNB」字樣；4~1000 錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

13.2 效期

請見外盒包裝指示。

13.3 儲存條件

儲存於 30°C 以下。

版 本：USPI 202407-2

製造廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

廠 址：Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

藥 商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地 址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓