



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

1 適應症與用途

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。

2 用法用量

2.1 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[參見臨床藥理學(12.3)]。INLYTA應以一杯水整顆吞服。

如果患者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。

2.2 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。

對可耐受5毫克每日兩次之INLYTA起始劑量治療，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])至少連續兩週、血壓正常、且未使用抗高血壓藥物的患者，可將其劑量提高至7毫克每天兩次，之後，依據相同標準，對可耐受7毫克每日兩次之INLYTA劑量的患者，可進一步提高至10毫克每日兩次的最高劑量。

在處置某些藥物不良反應時，可能須暫時中斷或永久停用INLYTA及(或)降低INLYTA的劑量[參見警語及注意事項(5)]。當必須從5毫克每日兩次降低劑量時，建議劑量為3毫克每日兩次；若必須再進一步降低劑量時，建議劑量為2毫克每日兩次。

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抑制劑的患者研究過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。[參見藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.3)]

肝功能受損：對輕度肝功能受損(Child-Pugh A級)的患者投予INLYTA時，並不須調整起始劑量。依據藥物動力學資料，對中度肝功能受損(Child-Pugh B級)的患者投予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受損(Child-Pugh C級)的患者進行過INLYTA的研究。[參見警語及注意事項(5.11)、特殊族群之使用(8.6)及臨床藥理學(12.3)]

3 劑型與含量

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。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 高血壓及高血壓危象

在一項使用INLYTA治療RCC患者的對照性臨床研究中，有145/359位(40%)接受INLYTA治療的患者及103/355位(29%)接受sorafenib治療的患者通報出現高血壓的現象。其中有56/359位(16%)接受INLYTA治療的患者及39/355位(11%)接受sorafenib治療的患者發生第3/4級高血壓。有2/359位(<1%)接受INLYTA治療的患者通報發生高血壓危象，在接受sorafenib治療的患者中則無此類病例。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治療的患者因發生高血壓而停止使用INLYTA治療，在接受sorafenib治療的患者中則無此類病例。[參見不良反應(6.1)]

在開始使用INLYTA之前，應使血壓獲得良好的控制。應監視患者是否出現高血壓的現象，並視需要以標準的抗高血壓療法治療。如果血壓在使用抗高血壓藥物之後仍持續偏高，則應降低INLYTA的劑量。對已接受標準的抗高血壓療法治療且INLYTA的劑量已調降，但仍持續嚴重高血壓的患者，應停用INLYTA。若有證據顯示為高血壓危象，應停用INLYTA。正在使用抗高血壓藥物治療的患者如果停用INLYTA，應小心監視是否有出現低血壓的現象。[參見用法用量(2.2)]

5.2 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患者的對照性臨床研究中，有4/359位(1%)接受INLYTA治療的患者及4/355位(1%)接受sorafenib治療的患者通報發生第3/4級動脈血栓栓塞事件。有1/359位(<1%)接受INLYTA治療的患者通報發生致死性腦血管意外事件，在接受sorafenib治療的患者中則無此類病例。[參見不良反應(6.1)]

在INLYTA的臨床研究中，有17/715位(2%)受試者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2例因為腦血管意外而死亡。對有發生這類事件之風險或病史的患者，使用INLYTA時應謹慎。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患者進行過INLYTA的研究。

5.3 靜脈血栓栓塞事件

在臨床試驗中，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患者的對照性臨床研究中，有11/359位(3%)接受INLYTA治療的患者及2/355位(1%)接受sorafenib治療的患者通報發生靜脈血栓栓塞事件。其中有9/359位(3%)接受INLYTA治療的患者及2/355位(1%)接受sorafenib治療的患者發生第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治療的患者發生致命的肺栓塞，在接受sorafenib治療的患者中則無此類病例。在INLYTA的臨床研究中，有22/715位(3%)受試者通報發生靜脈血栓栓塞事件，而有兩例因為肺栓塞而死亡。對有發生這類事件之風險或病史的患者，使用INLYTA時應謹慎。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患者進行過INLYTA的研究。

5.4 出血

在一項使用INLYTA治療RCC患者的對照性臨床研究中，有58/359位(16%)接受INLYTA治療的患者及64/355位(18%)接受sorafenib治療的患者通報發生出血事件。在使用INLYTA治療的患者中，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治療的患者及11/355位(3%)接受sorafenib治療的患者發生第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治療的患者(胃出血)及3/355位(1%)接受sorafenib治療的患者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患者進行過INLYTA的研究，因此不可用於這些患者。有任何出血事件須介入治療時，應暫時中斷投予INLYTA。

5.5 胃腸穿孔與瘻管形成

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

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。

5.6 甲狀腺功能障礙

在一項使用INLYTA治療RCC患者的對照性臨床研究中，有69/359位(19%)接受INLYTA治療的患者及29/355位(8%)接受sorafenib治療的患者通報出現甲狀腺機能低下的現象。有4/359位(1%)接受INLYTA治療的患者及4/355位(1%)接受sorafenib治療的患者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 µU/mL的患者中，有79/245位(32%)接受INLYTA治療的患者及25/232位(11%)接受sorafenib治療的患者出現TSH升高至≥10 µU/mL的現象。[參見不良反應(6.1)]

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。

5.7 傷口癒合併發症

目前尚未有正式研究探討INLYTA對傷口癒合之影響。

在進行排定的手術之前，應停止使用INLYTA治療至少24小時。手術後重新開始使用INLYTA治療的決定應以傷口是否充分癒合的臨床判斷做為依據。

5.8 可逆性後腦白質病變症候群

在一項使用INLYTA治療RCC患者的對照性臨床研究中，有1/359位(<1%)接受INLYTA治療的患者通報發生可逆性後腦白質病變症候群(RPLS)，在接受sorafenib治療的患者中則無此類病例[參見不良反應(6.1)]。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的患者，應停用INLYTA。目前對先前曾發生RPLS之患者重新開始使用INLYTA治療的安全性仍未知。

5.9 蛋白尿

在一項使用INLYTA治療RCC患者的對照性臨床研究中，有39/359位(11%)接受INLYTA治療的患者及26/355位(7%)接受sorafenib治療的患者通報出現蛋白尿的現象。其中有11/359位(3%)接受INLYTA治療的患者及6/355位(2%)接受sorafenib治療的患者通報發生第3級蛋白尿。[參見不良反應(6.1)]

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患者，應降低劑量或暫時中斷使用INLYTA治療。

5.10 肝臟酵素升高

在一項使用INLYTA治療RCC患者的對照性臨床研究中，發生所有等級ALT升高的患者比例在INLYTA組與在sorafenib組皆為22%，其中INLYTA組有<1%患者，sorafenib組有2%患者出現第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。

5.11 肝功能受損

Axitinib在中度肝功能受損(Child-Pugh B級)之受試者中所達到的全身曝藥量比肝功能正常的受試者高。對中度肝功能受損(Child-Pugh B級)的患者投予INLYTA時，建議應降低劑量。目前尚未針對重度肝功能受損(Child-Pugh C級)的患者進行INLYTA的研究。[參見用法用量(2.2)、特殊族群之使用(8.6)及臨床藥理學(12.3)]

5.12 懷孕

依照INLYTA的作用機轉，對孕婦投予INLYTA可能會造成胎兒傷害。

目前尚無任何適當且控制良好的對孕婦使用INLYTA的研究。在小鼠的發育毒性試驗中，在母體曝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。

應告誡其生育能力的婦女，在使用INLYTA治療期間應避免懷孕。如果患者在懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的風險。[參見特殊族群之使用(8.1)]

6 不良反應

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位患者(包括537位晚期RCC患者)的單一藥物治療研究中評估過INLYTA的安全性。下列資料[參見不良反應(6.1)]係反映359位晚期RCC患者在一項和sorafenib進行比較的隨機分組臨床研究中使用INLYTA治療後的結果。[參見臨床研究(14)]

下列風險及應採取的適當行動在本仿單的其它段落中有更為詳盡的說明[參見警語及注意事項(5.1-5.10與5.12)]：高血壓、動脈血栓栓塞事件、靜脈血栓栓塞事件、出血、胃腸穿孔與瘻管形成、甲狀腺功能障礙、傷口癒合併發症、RPLS、蛋白尿、肝臟酵素升高、以及胎兒發育。

6.1 臨床試驗的經驗

接受INLYTA治療之患者的治療時間中位數為6.4個月(0.03至22.0個月)，接受sorafenib治療的患者則為5.0個月(0.03至20.1個月)。有199/359位(55%)接受INLYTA治療的患者及220/355位(62%)接受sorafenib治療的患者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治療的患者及46/355位(13%)接受sorafenib治療的患者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(≥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1所示為在接受INLYTA或sorafenib治療的患者中發生率≥10%的不良反應。

表1. 在接受INLYTA或Sorafenib治療的患者中發生率≥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治療之患者中通報率<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、紅血球增多症(1%)、以及暫時性腦缺血發作(1%)。

表2所示為在接受INLYTA或Sorafenib治療之患者中最常見(通報率≥10%)的實驗室檢驗異常。

表2. 在接受INLYTA或Sorafenib治療之患者中發生率≥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
		%	%		%	%
血紅素分析						
淋紅素降低	320	35	<1	316	52	4
珠巴球(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
凝粉酶升高	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	336	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：丙氨酸轉胺酶；AST：天冬氨酸轉胺酶

接受INLYTA治療之患者中，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%)。

7 藥物交互作用

體外試驗的資料顯示，axitinib主要會經由CYP3A4/5代謝，也有少部份會經由CYP1A2、CYP2C19及UGT1A1代謝。

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的血漿曝藥量。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(2.2)和臨床藥理學(12.3)]

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的血漿曝藥量。應避免將INLYTA與強效的CYP3A4/5誘導劑(如rifampin、dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifabutin、rifapentin、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(2.2)和臨床藥理學(12.3)]。中度CYP3A4/5誘導劑(如bosentan、efavirenz、etravirine、modafinil及nafcillin)可能也會降低axitinib的血漿曝藥量，應盡可能避免使用。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

妊娠用藥分級D [參見**警語及注意事項(5.12)**]。

目前尚無任何對孕婦使用INLYTA適當且控制良好的研究。依據INLYTA作用機轉，對孕婦使用INLYTA可能會對胎兒造成傷害。在小鼠曝藥量低於人類臨床建議起始劑量下之曝藥量時，axitinib具致畸胎性、胚胎毒性及胎兒毒性。如果患者在懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的風險。

在交配前到懷孕的第一週時對母鼠口服投予axitinib每天兩次，發現在所有測試驗劑量(≥15毫克/公斤/劑量，約相當於對病患投予建議起始劑量後所達到之AUC的10倍)，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(約相當於對病患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(約相當於對病患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。

8.3 授乳/母乳

目前並不確知axitinib是否會分泌進入人類的乳汁。

由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且餵哺母乳的嬰兒可能會因INLYTA而發生嚴重的不良反應，因此，應考慮此藥物對母親的重要性，然後據以決定是要停止餵哺母乳，還是停用此藥。

8.4 兒童之使用

目前尚未研究過INLYTA對兒童病患的安全性與療效。

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，分別約相當於對病患建議投予起始劑量後所達到之全身曝藥量(AUC)的6和15倍)。在口服給予axitinib ≥5毫克/公斤/劑量每天兩次(約相當於對病患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患而言可能值得注意的毒性作用。

8.5 老年人之使用

在一項使用INLYTA治療RCC患者的對照性臨床研究中，有123/359位(34%)使用INLYTA治療之患者的年齡≥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歲與較年輕的患者之間並未發現任何INLYTA之安全性及有效性方面的整體性差異。

對老年病患並不須調整劑量[參見**用法用量(2.2)**及**臨床藥理學(12.3)**]。

8.6 肝功能受損

在一項針對肝功能受損病患的臨床研究中，輕度肝功能受損(Child-Pugh A級)的受試者在投予單劑INLYTA後所達到的全身曝藥量和肝功能正常的受試者相當，中度肝功能受損(Child-Pugh B級)的受試者則較高。

對輕度肝功能受損(Child-Pugh A級)的患者投予INLYTA時，並不須調整起始劑量。對中度肝功能受損(Child-Pugh B級)的患者投予INLYTA時，建議應降低起始劑量。[參見**用法用量(2.2)**、**警語及注意事項(5.11)**及**臨床藥理學(12.3)**]

目前尚未針對嚴重肝功能受損(Child-Pugh C級)的患者進行過INLYTA的研究。

8.7 腎功能受損

目前尚未針對腎功能受損的患者進行過INLYTA的研究。依據族群藥物動力學分析結果，在輕到重度腎功能受損(15毫升/分鐘≤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**臨床藥理學(12.3)**]。輕到重度腎功能受損患者的起始劑量不須調整。針對末期腎臟病(CLcr<15毫升/分鐘)患者應謹慎使用。

10 過量

INLYTA使用過量並無特定的治療方式。

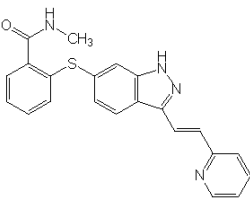
在一項使用INLYTA治療RCC患者的對照性臨床研究中，有1位患者不慎連續4天使用了20毫克每日兩次的劑量，並出現頭暈的反應(第1級)。

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、伴隨高血壓的癱瘓發作、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。

11 性狀說明

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C₂₂H₁₈N₄OS，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，以及微晶纖維素、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/羧丙甲纖維素15cP、二氧化鈦、三醋精(三乙酸甘油酯)、以及紅色氧化鐵。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Axitinib在治療血漿濃度下可抑制酪氨酸激酶，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。

12.2 藥效學

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。

12.3 藥物動力學

將17個針對健康受試者與癌症患者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Tmax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(2.1)**]

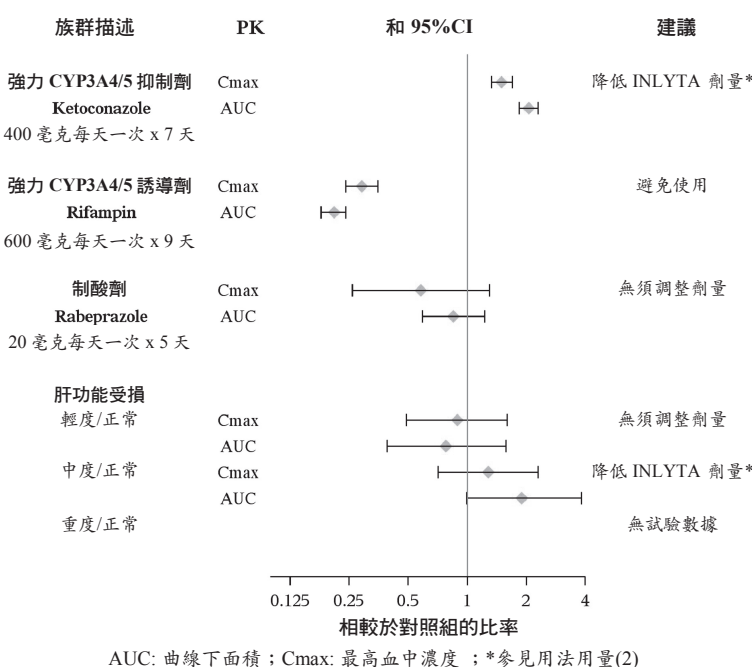
Axitinib與人類血漿蛋白質具有高度結合率(>99%)，主要與白蛋白結合，並會與α₁-酸性糖蛋白中度結合。對晚期RCC患者(n=20)每日兩次於進食狀態下投予5毫克的劑量之後，C_{max}與AUC₀₋₂₄的幾何平均數(CV%)分別為27.8 ng/mL (79%)與265 ng.h/mL (77%)。口服清除率與表面分布體積的幾何平均數(CV%)分別為38 L/hr (80%)與160L (105%)。

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(2.2)**和**藥物交互作用(7.1, 7.2)**]。

圖1. 合併藥物和肝功能受損對Axitinib藥物動力學的影響



AUC: 曲線下面積；Cmax: 最高血中濃度；*參見用法用量(2)

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在病患的血漿濃度。

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。

特殊族群的藥物動力學

兒童之使用：目前尚未針對<18歲的患者進行過INLYTA的研究。

肝功能受損：肝功能受損對INLYTA的藥物動力學的影響請參閱圖1[參見**用法用量(2.2)**、**警語及注意事項(5.11)**及**特殊族群之使用(8.6)**]

腎功能受損：曾針對590位健康志願者和患者進行族群藥物動力學分析，其中有5位是嚴重腎功能受損(15毫升/分鐘≤CLcr<29毫升/分鐘)，64位中度腎功能(30毫升/分鐘≤CLcr<59毫升/分鐘)及139位輕度腎功能受損(60毫升/分鐘≤CLcr<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患者的數據[參見**特殊族群之使用(8.7)**]。

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。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

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(約相當於對病患投予建議起始劑量後所達到之全身曝藥量(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(約相當於對病患建議投予起始劑量後所達到之AUC的0.1倍)的劑量之後，曾在罕見/附罕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(分別約相當於對病患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(約相當於對病患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約相當於對病患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。

14 臨床研究

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患者(N=773)中隨機分組後(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患者中，有389位患者(54%)先前曾接受一種以sunitinib為主之療法，有251位患者(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位患者(8%)先前曾接受一種以bevacizumab為主之療法，並有24位患者(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的表现在統計學上明顯優於sorafenib (參見表3與圖2)。而兩組間的整體存活時間則無統計顯著差異。

表3. 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 ^d (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)	- ^e
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)	- ^e

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。

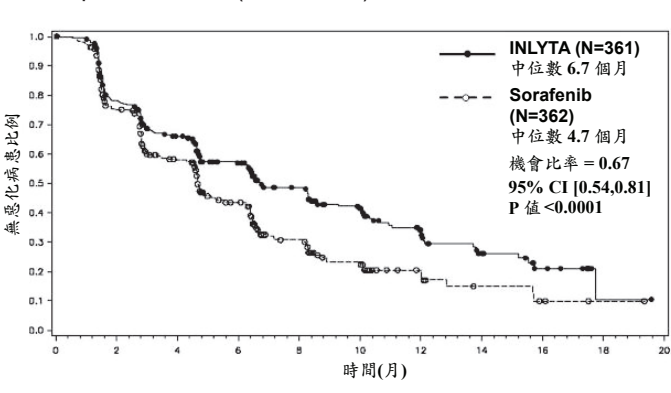
^b 由獨立放射審核機構依據RECIST進行評估。

^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)



16 包裝規格/貯存與操作

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錠鉛箔盒裝、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錠鉛箔盒裝、塑膠瓶裝。

請存放於20-25°C (68-77°F)的環境中；攜帶外出時允許接觸15-30°C (59-86°F)的溫度[參見USP的控制室溫相關說明]。

版本：USPI 201309-1

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：新北市淡水區中正東路二段177號