

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)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 授乳母親

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(包括齦齒、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)。

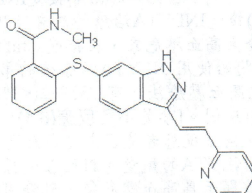
在一項INLYTA的臨床劑量確認研究中，以10毫克每日兩次或20毫克每日兩次之起始劑量治療的受試者都曾發生各種不良反應，包括高血壓、伴隨高血壓的癲癇發作，以及致命性的咳血。

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。

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。

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、一階吸收並帶有滯後時間的模式是最適合描述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2毫克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。單劑量口服投予5毫克axitinib的平均絕對生物利用度為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)]。