



佳瑞莎膜衣錠100毫克

CAPRELSA Film-coated Tablets 100mg

衛部藥輸字 第 026645 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-05-26

特殊警語：QT延長、尖端扭轉型室性心搏過速(Torsades de pointes)、猝死
 CAPRELSA會延長QT間隔。CAPRELSA治療病人曾發生尖端扭轉型室性心搏過速(TORSADES DE POINTES)和猝死。病人若有低鈣血症、低鉀血症、低鎂血症或長QT症候群，不可使用CAPRELSA，使用CAPRELSA前必須先改善低鈣血症、低鉀血症、及/或低鎂血症。定期監測電解質。避免使用會延長QT間隔的藥物。CAPRELSA只能在「CAPRELSA台灣風險評估暨管控計劃」中，經由認證的醫師處方及受過訓練的藥局發藥[見警語/注意事項(5.1.1)及「CAPRELSA台灣風險評估暨管控計劃」]。

1 性狀

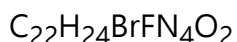
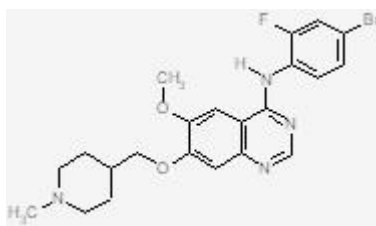
1.1 有效成分及含量

CAPRELSA口服錠有100 mg和300 mg兩種劑量，分別含有100 mg和300 mg的 vandetanib。

Vandetanib的化學名為

N-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazolin-4-amine。

結構和分子式為：

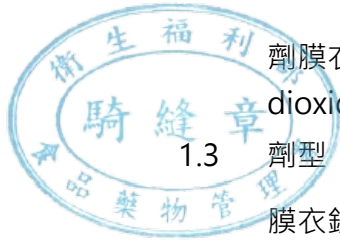


Vandetanib的分子量為475.36。Vandetanib的溶解度與pH值相關，在低pH值時溶解度增加。

Vandetanib實際上不溶於水，25°C (77°F)時溶解度為0.008 mg/mL。

1.2 賦形劑

錠劑核心含以下無活性成分(賦形劑)：calcium hydrogen phosphate dihydrate、microcrystalline cellulose、crospovidone、povidone和magnesium stearate。錠



劑膜衣含以下無活性成分(賦形劑)：hypromellose 2910、macrogol 300和titanium dioxide E171。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

CAPRELSA 100 mg錠是白色的圓形雙凸膜衣錠，一面凹刻‘Z 100’，另一面無記號。

CAPRELSA 300 mg錠是白色的橢圓形雙凸膜衣錠，一面凹刻‘Z 300’，另一面無記號。

2 適應症

無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲性的患者 (aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

CAPRELSA的每日建議劑量為口服300 mg。CAPRELSA治療應持續到病人發生疾病惡化或不能接受的毒性為止。

CAPRELSA可與食物併服或空腹服用。

如果病人忘記服藥，若距離下次給藥時間不到12小時，則不可補服用忘記的劑量。

對有吞嚥固體困難病人

CAPRELSA錠不應壓碎。如果不能吞服整粒CAPRELSA，可將錠劑放進一杯含2盎司水中，攪拌約10分鐘直至錠劑崩散(不會完全溶解)。不可使用其他液體。崩散液應立即服用。為確保服用完整的劑量，杯中殘留物應加入4盎司水再次混合後服用。

崩散液也可經鼻胃管或胃造瘻管給藥。

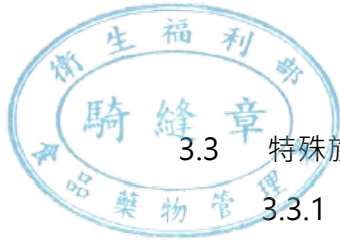
3.1.1 劑量調整

對於CTCAE (常見不良事件評價標準)第3級或更大毒性時，每天300 mg的劑量可降至200 mg (服用100 mg兩錠)，然後進一步降至 100 mg。

若發生下列事件必須中斷CAPRELSA治療：

- 如果Fridericia公式校正後QT間隔(QTcF)大於500 ms，中斷給藥直至QTcF回到小於450 ms，然後減低劑量恢復給藥。
- 對於CTCAE第3級或更大毒性時，中斷給藥直至毒性解除或改善至CTCAE第1級，然後減低劑量恢復給藥。

若再次發生毒性事件時，若評估應持續使用CAPRELSA治療，則在毒性解除或改善至CTCAE第1級後將劑量調降至100 mg。



由於半衰期為19天，不良反應(包括QT間隔延長)可能無法迅速解除。應進行適當的監測[見警語/注意事項(5.1.1-5.1.7, 5.1.9)]。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 老年人

超過65歲的病人無須調整起始劑量。超過75歲病人的資料有限[見特殊族群注意事項(6.5)]。

3.3.2 肝功能不全病人

從肝功能不全的志願者接受800 mg單一劑量得到的藥動學資料提示，藥動學與正常肝功能病人相比並無差別。用於肝功能不全病人(血清膽紅素大於正常值上限1.5倍以上)的資料有限。有中度(Child-Pugh B級)和重度(Child-Pugh C級)肝功能不全病人，不建議使用CAPRELSA，因為安全性和療效尚未確定。

3.3.3 腎功能不全病人

有中度(肌酸酐清除率 ≥ 30 至 < 50 mL/min)腎功能不全的病人，起始劑量應降至200 mg [見警語/注意事項(5.1.13)和特殊族群注意事項(6.7)]。

3.3.4 併用CYP3A4強效誘導劑

避免同時使用CYP3A4強效誘導劑(例如dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifapentine、phenobarbital)。病人也應避免服用聖約翰草(St. John's Wort) [見警語/注意事項(5.1.12)和交互作用(7.1)]。

4 禁忌

有先天性長QT症候群的病人不可使用。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 QT延長和尖端扭轉型室性心搏過速(Torsades de Pointes)

CAPRELSA可能以與濃度相關的方式延長QT間隔[見藥效藥理特性(10.2)]，在CAPRELSA 300 mg的使用劑量下，平均QTc延長28 msec。首次發生QT間隔延長常見於治療開始的前3個月內，但其後仍有可能發生。考量CAPRELSA的半衰期為19天，其造成的QT間隔延長可能特別不易處理。在一個甲狀腺髓質癌第三期臨床試驗中，使用每日300 mg劑量下，觀察到有11%受試者發生ECG QT延長至超過500 msec。在有使用CAPRELSA的臨床試驗中發現，亞洲族群受試者有較高的藥物暴露量以及較高比例發生QT間隔延長。目前對於東亞族群的最適切劑量仍有不確定性。

服用CAPRELSA的病人曾有尖端扭轉型室性心搏過速(Torsades de pointes)、心室性心搏過速和猝死的報導，發生Torsades的風險會隨



著電解質不平衡而上升。

QTcF間隔大於450 ms的病人，不可開始CAPRELSA治療。有尖端扭轉型室性心搏過速、先天性長QT症候群、心搏徐緩(bradyarrhythmias)或非代償性心衰竭病史的病人，不可使用CAPRELSA。尚未在有心室性心律不整或近期心肌梗塞的病人中研究CAPRELSA。腎功能不全的病人，CAPRELSA暴露量增加，中度腎功能不全的病人，起始劑量應降至200 mg，並且要嚴密監測QT間隔。

應測得基期以及開始使用CAPRELSA治療後監測第1、3、6和12週及其後每3個月一次，至少持續1年的心電圖和血清中鉀、鈣、鎂和促甲狀腺激素(TSH)濃度。如果病人有腹瀉/脫水、電解質不平衡及/或腎功能不全，可能需要更頻繁的監測電解質和心電圖。在因QT間隔延長降低劑量或劑量中斷超過2週後，應如上所述重新進行QT評估。血鉀濃度應維持在4 mEq/L或更高(正常範圍內)，血鎂和血鈣應保持在正常範圍內，以減低心電圖 QT 延長的風險。

避免併用CAPRELSA和已知會延長心電圖QT間隔的藥物[見警語/注意事項(5.1. 12)和交互作用(7.3)]。正在服用CAPRELSA的病人如需併用此類藥物，而且沒有替代治療，應更頻繁的監測心電圖QT間隔。

發生QTcF大於500 ms的病人，應停止服用CAPRELSA。直至QTcF回到小於450 ms後，可用減低之CAPRELSA劑量恢復給藥[見用法用量(3.1.1)]。

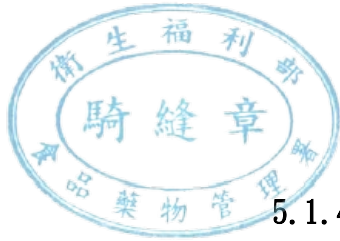
5.1.2 皮膚反應和 Stevens-Johnson 症候群

使用CAPRELSA曾有發生嚴重皮膚反應(包括Stevens-Johnson症候群)的報導，有些導致死亡。若發生嚴重皮膚反應，應考慮永久停用CAPRELSA治療。輕至中度皮膚反應可用症狀性治療並降低或暫停CAPRELSA。嚴重皮膚反應的治療包括全身性皮質類固醇，並且可能需要永遠停止CAPRELSA治療[見用法用量(3.1.1)]。

使用CAPRELSA期間直到停用後4個月內可能會增加光敏反應。應建議病人，當暴露於陽光下，要擦防曬霜和穿防曬的衣服。由於CAPRELSA的半衰期長，停止治療後應繼續擦防曬霜和穿防曬的衣服4個月。

5.1.3 間質性肺疾病

使用CAPRELSA曾觀察到間質性肺疾病(ILD)或肺炎，也有死亡的報告。病人若有如缺氧、肋膜積液、咳嗽、或呼吸困難等非特異性呼吸徵象和症狀，應考慮ILD的診斷。建議病人立即通報任何新的或惡化的呼吸症狀。



若出現急性或惡化的肺部症狀，應中斷CAPRELSA治療。若確診為間質性肺病，應永遠停止CAPRELSA的使用。

5.1.4 缺血性腦血管事件

使用CAPRELSA曾觀察到缺血性腦血管事件，有些病例曾致死。在隨機分配的甲狀腺髓質癌(MTC)臨床試驗中，CAPRELSA組比安慰劑組常發生缺血性腦血管事件(1.3%比0%)。未曾研究在缺血性腦血管事件解除後恢復CAPRELSA治療的安全性。發生嚴重缺血性腦血管事件的病人，停止CAPRELSA。

5.1.5 出血

使用CAPRELSA曾觀察到嚴重出血事件，有些病例曾致死。最近有咳血 $\geq 1/2$ 茶匙紅色血液的病人，不可使用CAPRELSA。有嚴重出血的病人，停止CAPRELSA。

5.1.6 心衰竭

使用CAPRELSA曾觀察到心衰竭，有些病例曾致死。有心衰竭病人可能需要停止CAPRELSA。停用CAPRELSA可能無法逆轉心衰竭。監測心衰竭的徵象和症狀。

5.1.7 腹瀉

在隨機分配的甲狀腺髓質癌(MTC)臨床試驗中，有11%接受CAPRELSA治療的受試者出現嚴重度大於等於3級的腹瀉。腹瀉可能導致電解質失調。因為使用CAPRELSA會見到QT延長，腹瀉病人使用應小心監測血清電解質和心電圖，以利及早偵測以及降低因脫水而造成QT延長的風險[見警語/注意事項(5.1.1)]。如果發生嚴重腹瀉，應停止CAPRELSA治療直至腹瀉改善；一旦改善，應減低劑量恢復CAPRELSA治療[見用法用量(3.1.1)]。

5.1.8 甲狀腺機能減退

在隨機分配的MTC研究中，進入試驗的病人有90%接受過甲狀腺切除術，49%隨機分至CAPRELSA組的病人和17%隨機分至安慰劑組的病人需要增加甲狀腺素替代治療的劑量。應測量基期時、開始用CAPRELSA治療後2-4週和8-12週、和其後每3個月的促甲狀腺激素(TSH)濃度。如果出現甲狀腺機能減退的徵象和症狀，應檢測甲狀腺激素濃度，據此調整甲狀腺素替代治療。

5.1.9 高血壓



使用CAPRELSA曾觀察到高血壓，包括高血壓危象。所有的病人均應接受高血壓監測，並視情況控制高血壓。可能需要降低劑量或中斷治療。如果無法控制高血壓，不可再開始CAPRELSA治療[見用法用量(3.1.1)]。

5.1.10 動脈瘤和動脈剝離

併有/或無高血壓病人使用VEGF訊息傳遞路徑抑制劑類藥品可能會促使動脈瘤和/或動脈剝離形成。對於具有高血壓或動脈瘤病史等危險因子的病人，在開始使用vandetanib前應謹慎考慮此風險。

5.1.11 可逆性後腦部白質病變症候群

使用CAPRELSA曾觀察到可逆性後腦部白質病變症候群(Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)，這是一種用腦部MRI診斷的皮質下血管性水腫症候群。病人若有癲癇發作、頭痛、視覺障礙、精神紊亂或精神功能改變等表現，應考慮此鑑別診斷。在臨床研究中，在4名使用CAPRELSA時發生RPLS的病人中有3人同時有高血壓。有RPLS的病人應考慮停止CAPRELSA治療。

5.1.12 藥物交互作用

CAPRELSA應避免與CYP3A4強效誘導劑併用[見特殊族群用法用量(3.3.4)和交互作用(7.1)]。

CAPRELSA應避免與抗心律不整藥(包括但不限於amiodarone、disopyramide、procainamide、sotalol、dofetilide)和可能會延長QT間期的藥物(包括但不限於chloroquine、clarithromycin、dolasetron、granisetron、haloperidol、methadone、moxifloxacin、及pimozide)併用[見交互作用(7.3)]。

5.1.13 腎衰竭

接受CAPRELSA治療的病人曾發生腎衰竭 [見不良反應(8.1)]。依據嚴重度可暫時停藥、降低劑量或永久停藥 [見用法用量(3.1)]。

腎功能不全的病人，CAPRELSA的暴露量增加。中度腎功能不全的病人，起始劑量應降至 200 mg，且應密切監測QT間期 [見用法用量(3.1)]。CAPRELSA不建議用於重度(肌酸酐清除率<30 mL/min)腎功能不全的病人。至於需要透析的末期腎病人者，無可用資料[見特殊族群用法用量(3.3.3)和特殊族群注意事項(6.7)]。

5.1.14 肝功能不全

有中度和重度肝功能不全的病人，因安全性和療效尚未確定，不建議使用CAPRELSA[見特殊族群用法用量(3.3.2)]。

5.1.15 傷口癒合不良的風險



接受VEGF訊息傳遞路徑抑制藥品的病人可能會有傷口癒合不良的情況。接受CAPRELSA治療的病人曾導致傷口癒合不良。

在常規手術前應停用CAPRELSA 至少1個月。重大手術後至傷口癒合前至少2週不要使用CAPRELSA。在傷口癒合併發症解除後，重新開始CAPRELSA治療的安全性尚未確定。

5.1.16 懷孕期使用

根據本藥作用機制，懷孕婦女使用CAPRELSA會導致胎兒損傷。在大鼠非臨床試驗中，當vandetanib暴露量等於或低於投予人體建議劑量300 mg/天預計達到的暴露量時，具有胚胎毒性、胎兒毒性和致畸胎性並且vandetanib對雌性生殖力、胚胎-胎兒發育及胎鼠出生後發育都有不良的影響。

若在懷孕期間使用本藥、或在使用本藥期間懷孕，應告知病人對胎兒的潛在危險性。有生育能力的婦女在使用CAPRELSA治療期間應避免懷孕，建議在治療期間和投與最後一劑CAPRELSA後至少4個月必須使用有效的避孕方法[見特殊族群注意事項(6.1)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕用藥類別D [見警語/注意事項(5.1.16)]。

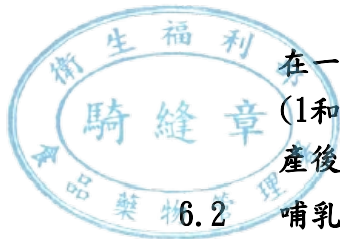
根據本藥作用機制，懷孕婦女使用CAPRELSA可能引起胎兒損傷。Vandetanib對大鼠在暴露量等於或低於投予人體建議劑量300 mg/天預計達到的暴露量時，具有胚胎毒性、胎兒毒性和致畸胎性。若在懷孕期間使用本藥、或在使用本藥期間懷孕，應告知病人對胎兒的潛在危險性。

在美國總人口中，重大先天缺陷和流產在臨床認可之懷孕估計背景風險分別為2%至4%和15%至20%。

動物資料

當雌性大鼠於交配前至懷孕第一週給予vandetanib 25 mg/kg/天，著床前流產和著床後流產增加，導致活胚胎數顯著減少。在大鼠器官形成期給予此劑量導致著床後流產增加，包含整窩幼仔喪失。

給予vandetanib劑量高於10mg/kg/天(約人體建議劑量時 C_{max} 的0.4倍)，會導致晚期胚胎-胎兒死亡及降低胎兒出生體重。給予vandetanib劑量高於或等於1 mg/kg/天時(約癌症病人建議劑量時 C_{max} 的0.03倍)，會導致劑量依賴性之心血管畸形及骨骼變異增加，包括顱骨、椎骨和胸骨的延遲骨化，表明胎兒發育遲緩。



在一項大鼠產前及產後發育試驗中，懷孕和/或哺乳期投予產生母體毒性的劑量(1和10 mg/kg/天)，vandetanib減低幼鼠存活率和/或減緩產後幼鼠生長。減緩產後幼鼠生長與體格發育遲緩有關。

6.2 哺乳

尚無資料關於vandetanib或其代謝物存在於人乳中，或vandetanib對哺乳兒童或產乳量的影響。Vandetanib可存在於哺乳大鼠的乳汁中（如以下動物資料）。由於Caprelsa可能會透過哺乳對哺乳兒童產生嚴重的不良反應，因此建議婦女在使用Caprelsa治療期間以及投予最後一劑治療後4個月內不要進行哺乳。

動物資料

在非臨床研究中，將vandetanib給予授乳的大鼠後，vandetanib會由大鼠乳汁中排出，在幼鼠血漿中也檢測得到。由於此藥的半衰期長，vandetanib轉移至乳汁中會導致在幼鼠的持續暴露。

6.3 有生育能力的女性與男性

懷孕試驗

開始服用CAPRELSA治療前，需確認育齡婦女的懷孕狀態[見特殊族群注意事項(6.1)]。

避孕

孕婦服用CAPRELSA會造成胎兒傷害[見特殊族群注意事項(6.1)]。

女性

建議育齡婦女在CAPRELSA治療期間和投與最後一劑CAPRELSA後至少4個月必須使用有效的避孕方法。

不孕

並無關於CAPRELSA對人類生育能力影響的資料。從動物試驗結果顯示vandetanib可損害雄性和雌性的生育能力[見臨床前安全性資料(10.3.1)]。

6.4 小兒

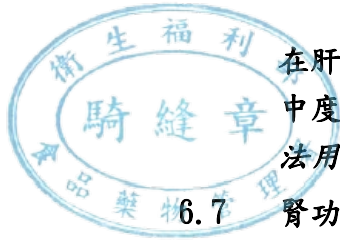
尚未確定CAPRELSA在小兒病人中的安全性和療效。

6.5 老年人

總體而言，18%使用CAPRELSA治療的甲狀腺髓質癌病人的年齡為65歲或以上，3%為75歲或以上。在老年和較年輕的病人之間未觀察到安全性和療效之總體差異。超過65歲的病人無需調整起始劑量。關於年齡超過75歲病人的資料有限。

6.6 肝功能不全

在有輕度(n = 8)、中度(n = 7)和重度(n = 6)肝功能不全和肝功能正常(n = 10)的受試者中投予800 mg單一劑量後，評估CAPRELSA的藥動學。有輕度(Child-Pugh A級)、中度(Child-Pugh B級)、和重度(Child-Pugh C級)肝功能不全的受試者，vandetanib的平均AUC和清除率值與肝功能正常的受試者相近。



在肝功能不全病人中的資料有限(血清膽紅素大於1.5倍正常上限值)。不建議有中度和重度肝功能不全的病人使用CAPRELSA，因為安全性和療效尚未確立[見用法用量(3.3.2)和警語/注意事項(5.1.14)]。

6.7 腎功能不全

腎功能不全病人的 vandetanib 暴露量會增加。中度(肌酸酐清除率 ≥ 30 至 < 50 mL/min)腎功能不全病人的起始劑量應減低至200 mg [見用法用量(3.3.3)、警語/注意事項(5.1.13)和藥物動力學特性(11)]。

重度腎功能不全(肌酸酐清除率 < 30 mL/min)的病人不建議使用vandetanib [見警語/注意事項(5.1.13)]。需要接受透析的末期腎病病人並未進行試驗 [見不良反應(8.1)]。

7 交互作用

7.1 CYP3A4誘導劑

CYP3A4誘導劑藥物可能改變CAPRELSA的血漿濃度。接受CAPRELSA治療時，應避免同時使用CYP3A4強效誘導劑。聖約翰草(St. John's Wort)可能不可預測地減低CAPRELSA暴露量，應該避免[見用法用量(3.3.4)和警語/注意事項(5.1.12)]。

7.2 CYP3A4抑制劑

在健康受試者中，CAPRELSA和CYP3A4強抑制劑itraconazole之間沒有具臨床意義的交互作用。

7.3 延長QT間期的藥物

CAPRELSA應避免與可能會延長QT間期的藥物併用[見警語及注意事項(5.1.12)]。

7.4 CAPRELSA對有機陽離子轉運蛋白(OCT2)的影響

CAPRELSA會增加經OCT2運輸的metformin血漿濃度。CAPRELSA與經OCT2運輸的藥物併用時必須謹慎並密切監測毒性[見藥物動力學特性(11)]。

7.5 CAPRELSA對Digoxin的影響

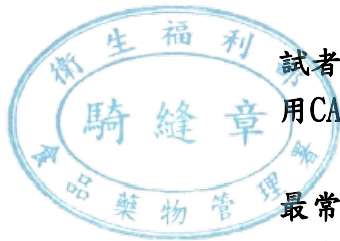
CAPRELSA會增加digoxin血漿濃度。CAPRELSA與digoxin併用時必須謹慎並密切監測毒性[見藥物動力學特性(11)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

因為臨床試驗是在差別很大的條件下進行的，一種藥物臨床試驗觀察到的不良反應率不能與另一藥物臨床試驗中的發生率直接比較，也可能無法反映出在臨床實務中觀察到的反應率。

在治療局部侵犯或轉移性的甲狀腺髓質癌臨床試驗中，231名受試者接受CAPRELSA 300 mg治療，而99名受試者接受安慰劑治療。接受CAPRELSA治療的受



試者有58%為男性，94%為白種人，其中位年齡為50歲。以下的不良反應資料為使用CAPRELSA 607天(中位數)的資料。

最常報導的不良藥物反應(>20%)是腹瀉/結腸炎、皮疹、痤瘡、噁心、高血壓、頭痛、上呼吸道感染、食慾減退和腹痛。

在使用CAPRELSA治療的受試者中，有109位(47%)需要劑量中斷，而83位(36%)需要劑量調降，28位(12%)接受CAPRELSA的病人發生需要中止治療的不良反應，而僅有3位(3.0%)接受安慰劑治療的病人發生需要中止治療的不良反應。接受CAPRELSA的病人發生需要中止治療的不良反應包括：乏力(1.7%)、紅疹(1.7%)、腹瀉(0.9%)、疲勞(0.9%)、發熱(0.9%)、肌酸酐上升(0.9%)、QT延長(0.9%)、以及高血壓(0.9%)。

臨床試驗中曾有以下不良反應之報告[見臨床試驗資料(12)]。

表1-隨機治療期間使用CAPRELSA的病人較安慰劑發生率高 $\geq 5\%$ 的不良反應

不良反應	CAPRELSA 300 mg N=231		安慰劑 N=99	
	所有級別	3 或 4級	所有級別	3 或 4級
腹瀉/結腸炎	57%	11%	27%	2%
皮疹 ¹	53%	5%	12%	0
痤瘡樣皮炎/ 痤瘡	35%	1%	7%	0
噁心	33%	1%	16%	0
高血壓/高血 壓危象/急進 性(惡性)高血 壓	33%	9%	5%	1%
頭痛	26%	1%	9%	0
疲倦	24%	6%	23%	1%
上呼吸道感染	23%	0	16%	0
食慾減退	21%	4%	12%	0
腹痛 ²	21%	3%	11%	0



皮膚乾燥	15%	0	5%	0
嘔吐	15%	1%	7%	0
心電圖QT延長 ³	14%	8%	1%	1%
光敏反應	13%	2%	0	0
角膜異常 ⁴	13%	0	1%	0
消化不良	11%	0	4%	0
低鈣血症	11%	2%	3%	0
搔癢	11%	1%	4%	0
蛋白尿	10%	0	2%	0
抑鬱	10%	2%	3%	0
口乾	9%	0	3%	0
指甲異常 ⁵	9%	0	0	0
視力模糊	9%	0	1%	0
禿頭	8%	N/A	0	N/A
味覺障礙	8%	0	3%	0
甲狀腺低下	6%	0	0	0
肌肉痙攣	6%	0	1%	0

¹包括皮疹、紅斑性皮疹、廣泛性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢、剝落性皮疹、皮炎、大皰性皮炎、廣泛性紅斑和濕疹。

²包括腹痛、上腹痛、下腹痛和腹部不適。

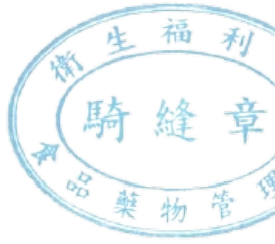
³使用Fridericia校正心電圖，69% QT間隔延長>450 ms，7% QT間隔延長>500 ms。

⁴包括角膜水腫、角膜混濁、角膜失養、角膜色素沉澱、角膜病變、脂性角膜弓、角膜沉積、後天角膜失養。

⁵包括指甲疾患、甲床發炎、甲床壓痛、甲溝炎、甲床感染、指甲感染。

其他臨床相關不良作用

接受CAPRELSA或安慰劑(試驗NCT00410761)治療甲狀腺髓質癌的病人中，臨床上出現之重要非常見的藥物不良反應為：胰臟炎(CAPRELSA組0.4%、安慰劑組0%)、



腸穿孔 (CAPRELSA組0.4%、安慰劑組0%)及心衰竭(CAPRELSA組0.9%、安慰劑組0%)。

本試驗常有視力模糊之通報 (CAPRELSA組9%、安慰劑組1%)。規則的裂隙燈檢查顯示接受治療的病人角膜混濁(渦狀角膜病變[vortex keratopathies])，這可能導致光環(halos)和視力減退。若病人發生視力變化，建議作眼科檢查，包括裂隙燈。病人若有視力模糊，不要開車或操作機械。

接受CAPRELSA治療的病人比接受安慰劑的病人也更常發生1-2級出血事件 (CAPRELSA組14%、安慰劑組7%)。

表2提供隨機接受CAPRELSA或安慰劑治療的甲狀腺髓質癌病人報告的實驗室異常頻率和嚴重程度。

表2-隨機治療期間使用CAPRELSA的病人較安慰劑發生率高 $\geq 5\%$ 的實驗室異常

實驗室參數	CAPRELSA 300 mg N=231		安慰劑 N=99	
	所有級別	3 或 4級	所有級別	3 或 4級
化學				
鈣減低	57%	6%	25%	3%
ALT增加	51%	2%	19%	0
葡萄糖減低	24%	0	7%	1%
肌酸酐增加	16%	0	1%	0
鎂減低	7%	<1%	2%	0
血液				
嗜中性白血球減低	10%	<1%	5%	2%
血小板減低	9%	0	3%	0

在隨機甲狀腺髓質癌(MTC)研究中，使用CAPRELSA的病人有51%發生丙胺酸轉氨酶升高。2%病人出現3-4級ALT升高，沒有病人同時有膽紅素增加。ALT升高曾導致短暫停用CAPRELSA。在研究計畫中，ALT是每3個月監測一次，需要時監測更頻繁。

8.2 臨床試驗經驗

[見臨床重要副作用/不良反應(8.1)]

8.3 上市後經驗

於CAPRELSA上市後有以下不良反應發生。

由於這些反應是從不確定的病人數中自主通報的，無法可靠的預估其發生頻率或建立藥物曝露的因果關係。

血管疾病：動脈（包括主動脈）動脈瘤，剝離和破裂。

全身性疾病：傷口癒合不良

9 過量

CAPRELSA用藥過量沒有特異性治療，過量時可能出現的症狀尚未確定。因為半衰期為19天，不良反應可能不會很快解除。在健康志願者研究和病人中，多次給予等於和高於300 mg的劑量時，觀察到某些不良反應的頻率和嚴重程度增加，例如皮疹、腹瀉和高血壓。此外，應考慮到QTc延長和尖端扭轉型室性心搏過速的可能性。

伴隨藥物過量的不良事件要對症治療；尤其是嚴重腹瀉必須給予適當的處理。萬一用藥過量，必須阻止進一步給予CAPRELSA，並採取適當措施以確保不發生不良事件，例如24小時內心電圖監測以及密切的心電圖監測是否發生QTc延長[見用法用量(3.1.1)]。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

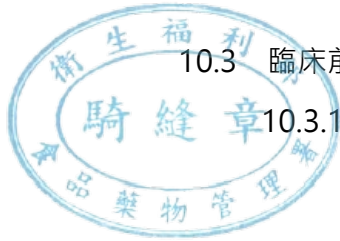
Vandetanib是一種激酶抑制劑。體外試驗顯示vandetanib抑制酪胺酸激酶的活性，其中包括表皮生長因子受體(EGFR)的成員、血管生長因子受體(VEGFR)、轉染重排(RET)、蛋白質酪胺酸激酶(BRK)的成員、TIE2、EPH受體激酶家族的成員、和酪胺酸激酶Src成員的活性。這些酪胺酸激酶成員參與正常細胞功能及病理進程，像是腫瘤形成、轉移、腫瘤血管生成、和腫瘤微環境的維持。除此之外，此藥N-desmethyl代謝物，呈現7~17%的vandetanib暴露量，對VEGF受體(KDR and Flt-1) 及EGFR與原型藥具有相似之抑制活性。

體外vandetanib抑制腫瘤細胞和內皮細胞中表皮生長因子(EGF)刺激的受體酪胺酸激酶磷酸化，和內皮細胞中VEGF刺激的酪胺酸激酶磷酸化。在體外血管生成模型中，vandetanib抑制內皮細胞遷移、增殖、生存和新血管生成。

在活體小鼠腫瘤模型中，給予vandetanib減少腫瘤細胞誘導的血管生成、腫瘤血管通透性、抑制腫瘤生長和轉移。

10.2 藥效藥理特性

在第三期臨床試驗中，231名甲狀腺髓質癌病人隨機接受CAPRELSA 300 mg每天1次治療，CAPRELSA伴隨持續的血漿濃度依賴型QT延長。根據暴露-反應關係，就300 mg劑量而言，平均(90% CI) QTcF從基線的變化(Δ QTcF)為35 (33-36) ms。試驗期間(長達2年) Δ QTcF保持在30 ms以上。此外，36%病人經歷過 Δ QTcF增加大於60 ms，4.3%病人QTcF大於500 ms。曾有尖端扭轉型室性心搏過速和猝死的病例報告[見警語/注意事項(5.1.1, 5.1.12)]。



10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力受損

在一個2年的研究中，每日口服灌飼大鼠劑量高達10 mg / kg (人體臨床劑量300mg時C_{max} 的0.7倍)，或每日口服灌飼Tg·RasH2小鼠劑量高達30 mg / kg (約為人體臨床劑量300mg時C_{max} 的5倍) 持續26週，Vandetanib 沒有產生致癌性。Vandetanib在體外細菌回復突變(Ames)試驗中無致突變性，並且在體外使用人類淋巴細胞進行的細胞遺傳試驗或在體內大鼠微核試驗中均不會使染色體斷裂(clastogenic)。

根據非臨床試驗結果，vandetanib治療可能會損害雄性和雌性生育力。在一項雄性大鼠的生育力試驗中，當未用藥的雌鼠與給予vandetanib 1、5、或20 mg/kg/天(分別約為癌症病人使用人體建議劑量300 mg/天時AUC的0.03、0.22、或0.40倍)的雄鼠交配，vandetanib對性交或生育率無影響。然而給予雄鼠劑量為20 mg/kg/天時，被交配雌鼠的活胚胎數略為減少，並且在劑量≥5 mg/kg/天時，胚胎著床前流失增加。在一項雌性生育力試驗中，動情週期傾向於不規則性增加，懷孕發生率略微減低以及著床流失增加。在為期1個月的大鼠重覆劑量毒性試驗中，大鼠接受 vandetanib 75 mg/kg/天(約為癌症病人使用人體建議劑量300 mg/天時AUC的1.8 倍) 1個月，卵巢中黃體數減少。

10.3.2 動物藥理學和/或毒理學

在傷口癒合動物模型中，接受vandetanib的小鼠皮膚破壞的強度比對照組小。這暗示CAPRELSA減緩但不能防止傷口癒合。停用CAPRELSA和隨後擇期手術間所需適當之間隔以避免損害傷口癒合的風險，仍尚未確定。

在大鼠一項為期6個月的毒理試驗使用≥5 mg/kg/天的vandetanib (分別約為癌症病人使用人體建議劑量300 mg/天時AUC的0.22或0.40倍)治療期間觀察到結節性腫塊，多種器官早在第13週臨床評估就觸及到腫塊，並且伴有出血或炎症的發現。

11 藥物動力學特性

231名MTC病人每天口服給予300 mg的劑量後進行CAPRELSA族群藥動學分析。MTC病人服用300 mg的劑量時，CAPRELSA的藥動學特徵是平均清除率約13.2 L/h，平均分佈體積約7450 L，中位半衰期19 天。

吸收

口服給予CAPRELSA後吸收緩慢，最高血漿濃度通常在給藥後中位6小時達到，範圍4至10小時。多次給藥約3個月達穩定狀態，vandetanib積蓄接近 8 倍。

Vandetanib暴露量不受食物影響。

分布



Vandetanib與人類血清白蛋白和 α 1酸性糖蛋白結合，體外蛋白結合率約90%。從結腸直腸癌病人服用300 mg 每天1次後於穩定狀態暴露量時取得的離體(ex vivo)血漿樣本中，平均蛋白結合率為93.7% (範圍92.2-95.7%)。

代謝

口服 ^{14}C -vandetanib後，在血漿、尿和糞中檢測到未變化的vandetanib和代謝物vandetanib N-oxide和N-desmethyl vandetanib。有一種葡萄糖苷酸結合物作為次要代謝物，僅見於排泄物中。N-desmethyl vandetanib主要由CYP3A4生成，vandetanib N-oxide主要由含黃素單加氧酶FMO1和FMO3生成。循環的N-desmethyl-vandetanib和vandetanib-N-oxide濃度分別約為vandetanib的7-17.1%和1.4-2.2%。

排泄

在給予單一劑量 ^{14}C -vandetanib後21天採集期內，約回收69% (44%在糞中，25%在尿中)。劑量的排泄緩慢，根據血漿半衰期，預期有超過21天後仍會持續排泄。

Vandetanib不是HEK293細胞所表達之hOCT2 (人類有機陽離子轉運蛋白)的受質，但vandetanib會抑制具選擇性的OCT2標誌受質— ^{14}C -肌酸酐被HEK-OCT2細胞攝取，平均 IC_{50} 約2.1 $\mu\text{g/mL}$ ，抑制濃度高於多次給予300 mg時觀測到的vandetanib血漿濃度(約0.81 $\mu\text{g/mL}$)。Vandetanib抑制腎臟排除肌酸酐的現象，可作為受試者接受vandetanib後發生血漿肌酸酐增高的一種解釋。

特殊族群

年齡和性別的影響

在一個對癌症病人進行的族群藥動學評估中，口服清除率和病人年齡或性別之間沒有明顯的關係。

種族

根據在人數有限的病人中進行的交叉研究比較，日本($n=3$)和中國($n=7$)病人平均而言，vandetanib暴露量比接受相同劑量的白人($n=7$)病人高。

小兒

尚未在小兒病人評估CAPRELSA的藥動學。

12 臨床試驗資料

一項雙盲、安慰劑對照研究，將無法進行手術切除的局部晚期或轉移性甲狀腺髓質癌病人隨機分配分別接受CAPRELSA 300 mg ($n=231$)或安慰劑($n=100$)。

研究主要目的是證明使用CAPRELSA與安慰劑相比，無惡化存活期(PFS)將有所改善。其他評估指標包括整體存活期(OS)和整體客觀反應率(ORR)。以「中央獨立盲性影像資料評估」來執行PFS和ORR的評估。當試驗主持人判定病人有疾病惡化時，便停止試驗盲性治療，病人可以自由選擇是否接受開放標記的CAPRELSA治療。試驗結果顯示：原隨機分配至CAPRELSA組的病

人，有19% (44/231)在疾病惡化後選擇接受開放標記的CAPRELSA，而原隨機分配至安慰劑組的病人，有58% (58/100)在疾病惡化後選擇接受開放標記的CAPRELSA。

「中央獨立盲性影像資料評估」根據RECIST評估PFS，試驗結果顯示：隨機分配至CAPRELSA的病人，統計上顯著地改善PFS (風險比[HR]= 0.35; 95%信賴區間[CI] = 0.24-0.53 ; $p<0.0001$)。在具有症狀或進入試驗前疾病惡化在6個月內的次群體，亦顯示類似的PFS分析結果(具有症狀的病人HR = 0.31，95% CI: 0.19, 0.53；進入試驗前疾病惡化在6個月內的病人HR = 0.41，95% CI: 0.25, 0.66)。

於執行主要療效PFS分析時，15%的病人已死亡，兩個治療組之間整體存活期並無顯著的差別。隨機分配至CAPRELSA組的病人的整體客觀反應率(ORR)為44%，隨機分配至安慰劑組的病人則為1%。所有具客觀反應者均為部分反應。

圖1 -無惡化存活期

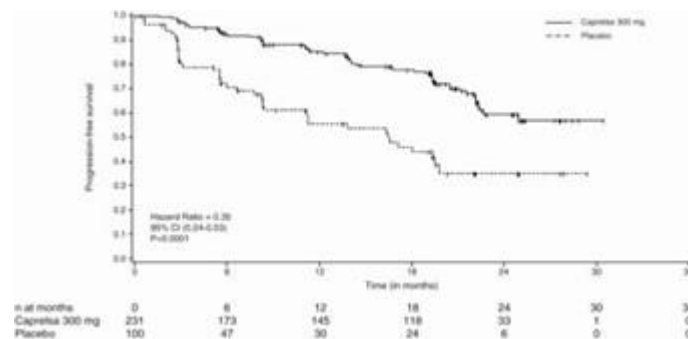
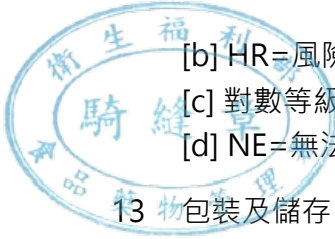


表3-總結重要療效結果

無惡化存活期	N ^a	中位PFS (95% CI)	HR ^b	95% CI	p-值 ^c
CAPRELSA 300 mg	59/231 (26%)	未達到 (22.6 · NE ^d)	0.35	0.24, 0.53	<0.0001
安慰劑	41/100 (41%)	16.4個月 (8.3, 19.7)			
總體存活期	N ^a	中位OS (95% CI)	HR ^b	95% CI	p-值 ^c
CAPRELSA 300 mg	116/231 (50.2%)	81.6個月 (64.6, 98.5)	0.99	0.72, 1.38	0.975
安慰劑	52/100 (52.0%)	80.4個月 (52.5 · NE ^d)			

[a] N=事件數/隨機分配病人數



[b] HR=風險比，Cox比例風險模型

[c] 對數等級檢定

[d] NE=無法估計

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠PVC/PVDC鋁箔包裝。

13.2 效期

標示於藥品鋁箔與外盒包裝上。

13.3 儲存條件

貯藏在不超過30°C。

15 其他

Ref. USPI 2022.03 (CCDS v4)

製造廠

EUROAPI UK LIMITED

37 HOLLANDS ROAD, HAVERHILL, SUFFOLK, CB9 8PU,
UNITED KINGDOM

台灣大昌華嘉股份有限公司

桃園市楊梅區梅獅路二段629號

PENN PHARMACEUTICAL
SERVICES LIMITED

Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar,
Gwent, Wales, NP22 3AA, United Kingdom

藥商

賽諾菲股份有限公司

台北市信義區松仁路3號7樓