

衛復守錠劑300毫克

VAFSEO Tablets 300 mg

衛部藥輸字第 028478 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-10-12

警語

本藥品治療期間可能發生包括腦梗塞、心肌梗塞和肺栓塞之嚴重血栓栓塞，而導致死亡。開始使用本藥品治療前，應評估血栓栓塞的風險，包括腦梗塞、心肌梗塞和肺栓塞等併發症，以及是否有血栓栓塞病史，審慎考量使用本藥品治療的適當性。此外，使用本藥品治療期間，應密切監測病人是否有疑似血栓栓塞的表徵和症狀。如果出現疑似血栓栓塞的症狀，應指導病人立即就醫。

為了減少嚴重心臟及血管栓塞的風險，應使用可避免紅血球輸注之最低劑量。

1 性狀

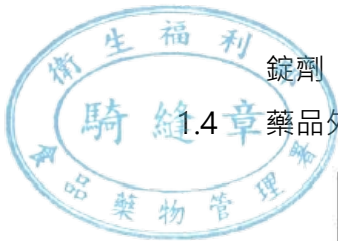
1.1 有效成分及含量

商品名	衛復守錠劑 150 毫克	衛復守錠劑 300 毫克
活性成分 (每錠)	Vadadustat 150 毫克	Vadadustat 300 毫克

1.2 賦形劑

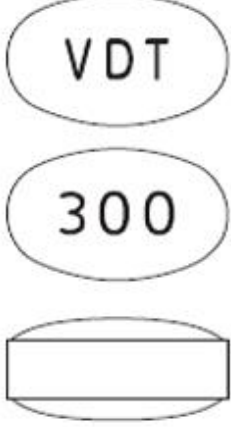
商品名	衛復守錠劑 150 毫克	衛復守錠劑 300 毫克
非活性成分	微晶纖維素 (Microcrystalline Cellulose)、羧甲基澱粉鈉 (sodium starch Glycolate)、羥丙甲纖維素(hypromellose)、輕質無水矽酸(light anhydrous silicic acid)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate)、聚乙烯醇 (部分皂化) (polyvinyl alcohol (partially saponified))、聚乙二醇 4000(macrogol 4000)、滑石粉(talc)、氧化鈦(titanium oxide)	微晶纖維素 (Microcrystalline Cellulose)、羧甲基澱粉鈉 (sodium starch Glycolate)、羥丙甲纖維素(hypromellose)、輕質無水矽酸(light anhydrous silicic Acid)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate)、聚乙烯醇 (部分皂化) (polyvinyl alcohol (partially saponified))、聚乙二醇 4000(macrogol 4000)、滑石粉(talc)、氧化鈦(titanium oxide)、黃色氧化鐵(ferric oxide)

1.3 劑型



錠劑

1.4 藥品外觀

商品名	衛復守 錠劑 150 毫克	衛復守 錠劑 300 毫克
說明	白色膜衣錠	黃色橢圓形膜衣錠
外觀		
大小 (mm)	約 8.1 (直徑)	約 7.8 (短徑) 約 12.9 (長徑)
厚度 (mm)	約 4.4	約 6.0
重量 (毫克)	約 239.2	約 474.6

2 適應症

治療透析成人病人因慢性腎臟疾病導致之貧血。

3 用法及用量

3.1 用法用量

成人劑量的起始劑量為每日一次口服 300 毫克 vadadustat。之後可依據病人的情況調整劑量，但最大劑量為每日一次 600 毫克。

服用方法

可隨餐或空腹口服使用，且應完整整顆吞服，不可咀嚼。

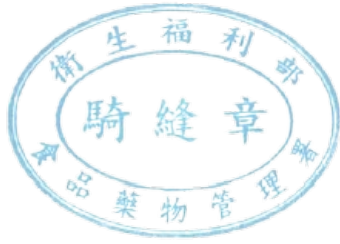
Vafseo 可在透析之前、期間或之後任何時間服用。

Vafseo 應在口服鐵質補充劑、主要成分含鐵的藥品或含鐵磷結合劑之前至少 1 小時服用。由於 vadadustat 可能與多價陽離子形成螯合物，Vafseo 應在非含鐵磷結合劑或其他主要成分含多價陽離子 (例如鈣、鎂或鋁) 的藥品之前至少 1 小時或之後至少 2 小時服用 (參見第7節)。

3.1.1 有關用法用量的注意事項

Vadadustat 應由有貧血處置經驗的醫師展開治療。

開始使用 Vafseo 治療之前和決定增加劑量時，應評估所有其他造成貧血的原



因。

貧血症狀和後遺症可能因年齡、性別和整體疾病情況而不同；醫師必須對個別病人的臨床病程和病情進行評估。除了出現貧血症狀外，評估個別病人的臨床病程和病情時，可考量例如血紅素 (Hb) 濃度下降率、過往對鐵劑治療的反應，以及需要輸注紅血球 (RBC) 的風險等標準。

劑量

用藥前評估

評估鐵質含量與營養因素

所有病人在治療之前和治療期間，應評估鐵質狀態。血清鐵蛋白 (serum ferritin) 少於 100 mcg/L 或血清運鐵蛋白 (serum transferrin) 飽和度低於 20% 時，應施用鐵質補充療法。

開始用藥

建議起始劑量為每天一次，每次 300 毫克。劑量增加頻率請勿超過每 4 週一次。劑量減少可較頻繁進行。

從紅血球生成刺激劑 (ESA) 治療轉換過來的病人

從 ESA 轉換到 Vafseo 時，建議的起始劑量為每天一次，每次 300 毫克。從基準點使用高劑量 ESA 轉換過來的病人，一開始血紅素濃度可能降低，然後逐漸恢復，至第 16 至 20 週回到基準點血紅素濃度 (有關個別試驗中治療期間的血紅素變化，請參閱第 12 節)。考量使用 Vafseo 時血紅素會逐漸升高，若血紅素數值下降至低於 9.0 g/dL，或者認定反應不可接受，轉換階段期間可考慮以紅血球輸血或 ESA 治療進行救援治療 (參見第 5.1 節)。接受紅血球輸血的病人，建議在輸血期間持續 Vafseo 治療。接受暫時性 ESA 救援治療的病人，應暫停 Vafseo，且可在血紅素濃度 ≥ 10 g/dL 時恢復。取決於使用的 ESA，Vafseo 治療暫停應延長至：

- 最後一劑 epoetin 後 2 天
- 最後一劑 darbepoetin alfa 後 7 天
- 最後一劑 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta 後 14 天。

在 ESA 救援治療後，應以先前劑量或高一個等級的劑量恢復 Vafseo，後續依據本節下文中的劑量調整準則調整劑量。

劑量調整

開始或調整治療時，應每兩週一次監測血紅素濃度直到穩定，然後至少每個月監測一次。劑量調整應在每日 150 毫克至每日最大建議劑量 600 毫克的範圍內，以 150 毫克增幅進行，以達到或維持 10 到 12 g/dL 的血紅素濃度。劑量增加頻率請勿超過每 4 週一次。劑量減少可較頻繁進行。

如果血紅素濃度未達到具臨床意義的增加，則不應持續治療超過 24 週。在重新使用 Vafseo 之前，應探討和處置對反應不足的其他原因 (參見表 1)。

表 1：Vafseo 劑量調整

血紅素數值的變化	低於 10 g/dL	10 至 12 g/dL	高於 12 g/dL 但低於 13 g/dL	13 g/dL 以上
----------	------------	--------------	------------------------	------------



血紅素的上升量在 2 週內未高於 1 g/dL，或在 4 週內未高於 2 g/dL	如果在過去 4 週內未調升劑量，增加 150 毫克	維持劑量	減少 150 毫克	中斷 Vafseo 用藥，直到血紅素低於或等於 12 g/dL，接著以中斷前劑量減少 150 毫克恢復用藥。如果病人在中斷前使用的劑量為 150 毫克，則以 150 毫克的劑量恢復用藥。
血紅素的上升量在任 2 週內高於 1 g/dL，或在 4 週內高於 2 g/dL	減少 150 毫克或維持*劑量	減少 150 毫克或維持*劑量	減少 150 毫克	

* 若只有單一血紅素數值，可能不必減少劑量。

監測

開始或調整治療時，應每兩週一次監測血紅素濃度直到穩定，然後至少每個月監測一次。

開始 Vafseo 治療之前、開始治療後三個月內每個月一次和之後視臨床情況而定，必須評估 ALT、AST 和膽紅素 (參見第 5.1 節)。

錯過劑量

如果錯過一劑，病人應在同一天記起時盡快服藥，並在隔天的平常時間服用下一劑。病人不應在同一天服用兩倍劑量。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

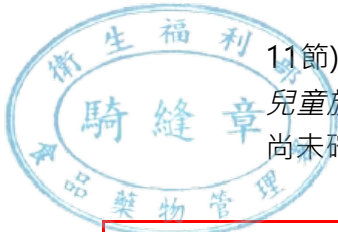
老年病人不建議調整劑量 (見第 11 節)。

腎功能不全

腎功能不全病人不需要調整劑量 (見第 11 節)。

肝功能不全

輕度或中度肝功能不全病人，不需要調整劑量。不建議將 Vafseo 用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 的病人，因為尚未在這個族群中評估過安全性和療效 (參見第 5.1 和



11節)。

兒童族群

尚未確立 Vafseo 用於兒童族群的安全性及療效。目前尚無資料。

4 禁忌

(本藥品禁用於下列病人。)

對有效成分或 1.2 節所列的任何賦形劑曾有過敏病史的病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

心血管和死亡風險

在需透析(dialysis-dependent)之慢性腎臟病病人(DD-CKD)為對象的對照臨床試驗中，使用 Vafseo 治療與使用紅血球生成刺激劑 darbepoetin alfa比較，在死亡、心肌梗塞和中風風險相近 (參見第 12節)。

出現嚴重心血管不良反應或中風表徵與症狀的病人，應依據標準治療及時進行評估和治療。中斷或停止治療的決定應依據個別病人的風險效益加以考量。

血栓栓塞事件

在兩個 DD-CKD 活性藥物對照臨床試驗中，病人極常發生血栓栓塞事件 (參見第 8.1 節)。因此，應審慎監測具有既有血栓栓塞事件危險因子及先前血栓栓塞事件 (例如，深層靜脈栓塞、肺栓塞和腦血管意外) 病史的病人。

出現血栓栓塞事件表徵和症狀的病人，應依據標準治療及時進行評估和治療。中斷或停止治療的決定應依據個別病人的風險效益加以考量。

肝功能不全

Vafseo 不建議用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 的病人 (參見第 3.3 和 11 節)。

肝毒性

Vafseo 曾報告導致 ALT、AST (頻率為常見) 及/或膽紅素 (頻率為少見) 增加 (參見第 8.1 節)。開始 Vafseo 治療之前、開始治療後三個月內每個月一次和之後視臨床情況而定，必須評估 ALT、AST 和膽紅素 (參見第 3.1.1節)。

若 ALT 或 AST 升高 > 3 倍 ULN，且伴隨膽紅素增加 > 2 倍 ULN，或 ALT 或 AST 持續 > 3 倍 ULN (參見第 3.1.1 和 8.1 節)，必須停用 Vafseo。

高血壓惡化

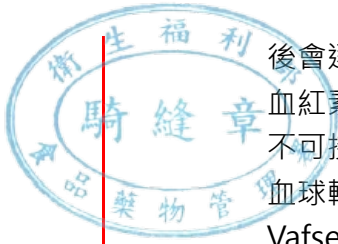
CKD 病人服用 Vafseo，可能伴隨高血壓惡化 (參見第 8.1 節)。應在開始治療之前和之後定期監測血壓，頻率可依據病人個別情況與當地臨床實務決定。應告知病人順從降血壓療法與監測血壓的重要性。

痙攣

接受 vadadustat 的病人，常有發生痙攣的報告 (參見第8.1 節)。Vadadustat 應謹慎用於有痙攣或抽搐病史、癲癇或與痙攣發作傾向相關的醫療狀況 (如中樞神經系統 [CNS] 感染) 的病人。中斷或停止治療的決定應依據個別病人的風險效益加以考量。

從 ESA 轉換過來的病人，初始血紅素濃度會降低

從 ESA 轉換到 Vafseo 的病人，一開始血紅素濃度可能降低，尤其是基準點使用高劑量 ESA 的病人。一般而言，基準點 ESA 劑量越高，血紅素濃度初始降低幅度越大，之



後會逐漸回復，至第 16 至 20 週回到基準點血紅素濃度 (有關個別試驗中，治療期間血紅素的變化，請參見第12 節)。若血紅素數值下降至低於 9.0 g/dL，或者認定反應不可接受，轉換階段期間可考慮進行救援治療，例如紅血球輸血或 ESA 治療。接受紅血球輸血的病人，建議在輸血期間持續 Vafseo 治療。ESA 救援治療期間應暫停 Vafseo，且可在血紅素濃度 ≥ 10 g/dL 時恢復 (參見第3.1.1節)。

治療反應不足

如果發生對 vadadustat 治療反應不足，應立即尋找原因。網狀紅血球計數應納入評估。如果排除無反應的典型原因，且病人患有網狀紅血球減少症，應考慮進行骨髓檢查。如果到第 24 週時未能找出治療反應不足的原因，應停用 Vafseo。

誤用

誤用可能造成紅血球容積過度增加，可能伴隨致命的併發症。

賦形劑

本藥品每顆膜衣錠的鈉含量低於 1 mmol (23 毫克)，基本上可視為「不含鈉」。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

Vadadustat 用於懷孕女性的資料有限。動物試驗並未顯示具有直接或間接的生殖毒性。做為一項預防措施，懷孕期間最好避免使用 vadadustat。

動物資料

在器官發生過程的胚胎-胎兒發育試驗中，雌性大鼠(懷孕第6天到17天)每天口服給予最高達160 mg/kg/day (以NDD-CKD病人的血漿藥物濃度-時間曲線下面積為基礎換算，相當於最高人體建議劑量的1.7倍)的劑量，結果發現繼發自母體體重增加幅度減少和食物消耗量減少，導致胎兒體重減輕及骨骼骨化不全的發生率增加，並未觀察到致畸胎作用。在大鼠劑量探索試驗中，雌性大鼠(懷孕第6天到17天)每天口服給予最高達240 mg/kg/day，觀察到胎兒體重減輕，但並無致畸胎性，此外在造成顯著母體毒性的劑量下 (≥ 120 mg/kg/day)，觀察到植入後胚胎流失增加。另一項器官發育過程的胚胎-胎兒發育試驗，雌性兔子(懷孕第6天到18天)每天給予最高達50 mg/kg/day (以NDD-CKD病人的血漿藥物濃度-時間曲線下面積為基礎換算，相當於最高人體建議劑量的0.16倍)的劑量，結果發現於23個母體中有3個母體死亡/瀕死，並未觀察到致畸胎或發育毒性。

在產前/產後的研究中，對大鼠每天口服給予最高達80 mg/kg/day，觀察到F1子代體重過輕，但並未影響F1子代功能發育及生殖功能。

6.2 哺乳

目前並不清楚 vadadustat 是否會分泌到人類乳汁中。現有的動物藥物動力學資料顯示，vadadustat 會分泌到乳汁中。無法排除對於嬰兒的風險。必須考量哺乳對孩子的效益，相較於女性接受治療的效益，而後決定是否停止哺乳，或停用 vadadustat 治療。

動物資料

Vadadustat會排入大鼠的乳汁，乳汁對血漿比高達14.49。

6.3 有生育能力的女性與男性

動物試驗顯示，vadadustat 不會影響生育能力 (參見第10.3 節)。
對人類的潛在風險不明。

6.8 其他族群

6.8.1 有併發症或病史等的病人

6.8.1.1 惡性腫瘤病人

本藥品的血管新生促進作用可能會讓惡性腫瘤惡化。

6.8.1.2 增生性糖尿病視網膜病變、黃斑部水腫、濕性老年黃斑部病變、視網膜靜脈阻塞等病人

本藥品的血管新生促進作用可能造成視網膜出血。

7 交互作用

Vadadustat 在體外代謝穩定，且經由細胞色素 P450 (CYP) 的代謝量極低。相關代謝路徑為氧化，主要為葡萄糖醛酸化。血液中主要代謝物 vadadustat-O-glucuronide 會由多種尿苷-5'-雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶 (UGT，UGT1A1、1A7、1A8 和 1A9) 催化。

Vadadustat 與乳癌抗性蛋白 (BCRP) 受質、OAT3 受質、OAT1/3 抑制劑與治療劑量範圍狹窄的 CYP2C9 受質，可能發生具臨床意義的交互作用。

在體外實驗中，Vadadustat 會誘導 CYP2B6、抑制 CYP2C8，造成 CYP3A4 的表現量降低。不過，尚未在體內確認過這些交互作用。

其他藥品對於 vadadustat 藥物動力學的作用

鐵質補充劑、磷結合劑和主要成分含多價陽離子的其他藥品。

併用口服鐵質補充劑 (例如，檸檬酸鐵、硫酸亞鐵、檸檬酸亞鐵鈉)、含鐵的製品、含鐵的磷結合劑 (例如，檸檬酸鐵、羥基氧化蔗糖鐵) 和非含鐵磷結合劑 (醋酸鈣、碳酸 sevelamer) 會降低 vadadustat 的暴露量 (C_{max} 和 AUC)。

併用口服含鐵藥品，會使 vadadustat 的生體可用率 (AUC_{∞} 和 C_{max}) 降低多達 90% 和 92%。

併用非含鐵磷結合劑，會使 vadadustat 的生體可用率 (AUC_{∞} 和 C_{max}) 降低多達 55% 和 52%。

Vafseo 應在口服鐵質補充劑、主要成分含鐵的藥品或含鐵磷結合劑之前至少 1 小時服用。由於 vadadustat 可能與多價陽離子形成螯合物，Vafseo 應在非含鐵磷結合劑或其他主要成分含多價陽離子 (例如鈣、鎂或鋁) 的藥品之前至少 1 小時或之後至少 2 小時服用。

有機陰離子轉運蛋白 (OAT) OAT1/OAT3 抑制劑

併用 OAT1/OAT3 抑制劑 probenecid，會使 vadadustat 的 AUC 數值增加近 2 倍。若併用強效或中度 OAT1 或 OAT3 抑制劑 (例如，苧青黴素、teriflunomide 或 p-胺基馬尿酸)，處置病人應審慎，並評估 vadadustat 的過度作用。對於血紅素迅速升高時的可能不良反應和劑量調整，請參閱第8.1 和 3.1.1 節。

Vadadustat 對於其他藥品之藥物動力學的作用

BCRP 受質和某些 statin 類藥物

併用時，vadadustat 可能增加 BCRP 受質和某些 statin 類藥物的 AUC。可能需要調整同時開

立之 BCRP 受質的劑量。已進行過以下研究 (參見表 2)。

表 2：Vadadustat 與 BCRP 受質和特定 statin 類藥物之間，可能具臨床意義的藥物交互作用

併用藥品	對於濃度的影響	臨床備註
Sulfasalazine	Sulfasalazine AUC 升高 4.5 倍，活性代謝物無重大變化	監測 sulfasalazine 不良事件的表徵。
Simvastatin	Simvastatin AUC 升高約 2 倍	接受 Vafseo 治療的 CKD 病人，其 simvastatin 的最高劑量限制為每日 20 毫克。監測 simvastatin 不良事件的表徵。
Rosuvastatin	Rosuvastatin AUC 及 C_{max} 升高 2 至 3 倍	接受 Vafseo 治療的 CKD 病人，其 rosuvastatin 的最高劑量限制為每日 10 毫克。監測 rosuvastatin 不良事件的表徵。

除了 sulfasalazine、simvastatin 和 rosuvastatin 以外，監測併用 BCRP 受質 (例如 fluvastatin、nelfinavir、pitavastatin 和 topotecan) 時的過度作用表徵，以及降低其劑量之需求。

OAT3 受質

併用時，vadadustat 可能增加 OAT3 受質的 AUC。給予多劑 Vafseo (每日一次 600 毫克) 後，furosemide (40 毫克) 的 AUC 會增加 2 倍。監測併用之 OAT3 受質 (例如，famotidine、furosemide、methotrexate、olmesartan、sitagliptin 和 zidovudine) 過度作用的表徵。可能需要調整併用之 OAT3 受質的劑量。

CYP2C9 受質

併用 vadadustat (600 毫克) 和 celecoxib (200 毫克) 會使 celecoxib 的 C_{max} 和 AUC 分別增加 60% 和 11%。因此，接受 warfarin 或治療劑量範圍狹窄之其他 CYP2C9 受質 (例如，phenytoin) 的病人，以 vadadustat 治療時必須審慎處置，並評估過度作用。

CYP2B6 受質

Vadadustat 是 CYP2B6 的體外誘導劑。併用 vadadustat 和 CYP2B6 的敏感受質 (例如，efavirenz、bupropion) 可能改變其藥物動力學，因此兩者併用時應特別謹慎。

CYP3A4 受質

依據體外資料，vadadustat 有可能減少 CYP3A4 的表現量。併用 vadadustat 和 CYP3A4 受質可能改變其藥物動力學，因此兩者併用時應特別謹慎。

CYP2C8 受質

依據體外資料，vadadustat 可能抑制 CYP2C8，因此 CYP2C8 受質的暴露量可能增加，因此兩者併用時應特別謹慎。

8 副作用/不良反應

使用本藥品可能會發生下列不良反應。使用時應密切監測病人，如果觀察到任何異常情形，應採取適當的治療措施，例如停藥。

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全特性摘要

不良反應是依據兩項 DD-CKD 活性藥物對照試驗的合併資料，包含 1947 名接受 Vafseo 治療的病人，和 1955 名接受 darbepoetin alfa 治療的病人，其中 1514 名使用 Vafseo 至少 6 個月，1047 名使用 Vafseo 超過一年。

接受 vadadustat 治療病人最常見 (> 10%) 的不良反應為血栓栓塞事件 (13.7%)、腹瀉 (12.7%) 和高血壓 (11.1%)。

接受 vadadustat 治療病人最常見 ($\geq 1\%$) 的嚴重不良反應為血栓栓塞事件 (10.0%)、低血壓 (1.6%) 和高血壓 (1.1%)。

不良反應列表

所有不良反應 (ADR) 皆依據系統器官分類 (SOC) 和頻率列出：極常見 ($\geq 1/10$)、常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、少見 ($\geq 1/1\,000$ 至 $< 1/100$)、罕見 ($\geq 1/10\,000$ 至 $< 1/1\,000$)、極罕見 ($< 1/10\,000$)、未知 (無法從現有資料估計)，列於表 3。

表 3：不良反應

	極常見	常見	少見
神經系統異常		頭痛 痙攣 ^a	
血管方面的異常	高血壓 血栓栓塞事件 ^a	低血壓 過敏	
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常		咳嗽	
胃腸道疾病	腹瀉	便秘 噁心 嘔吐 上腹痛	
實驗室檢驗		肝臟酵素升高 ^b	血中膽紅素增加

a) 更多細節請參見後文的「血栓栓塞事件」和「痙攣」。

b) 包括常用術語 (PT term)：轉胺酶增加、ALT 增加、AST 增加、肝臟酵素增加、肝功能檢查異常

特定不良反應之說明

血栓栓塞事件

Vadadustat 和 darbepoetin alfa 組分別有 0.8% 和 0.9% (0.5 和 0.5 件事件/100 患者)



年 [PY]) 發生腦血管意外事件。

Vadadustat 和 darbepoetin alfa 組分別有 0.7% 和 0.5% (0.4 和 0.3 件事件/100 PY) 發生深層靜脈血栓 (DVT) 事件。

Vadadustat 和 darbepoetin alfa 組分別有 0.3% 和 0.5% (0.2 和 0.3 件事件/100 PY) 發生肺栓塞事件。

Vadadustat 和 darbepoetin alfa 組分別有 0.8% 和 0.4% (0.5 和 0.3 件事件/100 PY) 發生暫時性腦缺血發作事件。

Vadadustat 和 darbepoetin alfa 組分別有 4.3% 和 4.2% (3.1 和 2.9 件事件/100 PY) 發生急性心肌梗塞事件。

Vadadustat 和 darbepoetin alfa 組分別有 1.1% 和 1.1% (0.9 和 1.0 件事件/100 PY) 發生動靜脈移植血栓事件。

Vadadustat 和 darbepoetin alfa 組分別有 3.0% 和 2.3% (2.1 和 1.6 件事件/100 PY) 發生動靜脈瘻管血栓事件。

有關心血管和死亡風險及血栓栓塞的資訊，請參閱第 5.1 和 12 節。

肝臟酵素升高與血中膽紅素增加

Vafseo 導致肝細胞損傷的報告少見 (不到 0.2% 的病人)。絕大多數事件不嚴重、無症狀，且在停用 Vafseo 後緩解。通常發生在開始治療後的最初 3 個月內。肝臟酵素檢查異常：接受 Vafseo 治療的病人，分別有 1.8%、1.4% 和 0.3% 發生血清 ALT (3 倍 ULN)、AST (3 倍 ULN) 和膽紅素 (2 倍 ULN) 升高。

在一名不需透析之慢性腎臟病 (NDD-CKD) 臨床試驗病人發生一件嚴重的肝細胞損傷伴隨黃疸不良事件，發生在開始 Vafseo 後約 8 週。此個案具有多重因素，並在停用 Vafseo 和其他併用藥品後緩解。此單一個案並未符合海氏定律 (Hy's law) 標準，因為在膽紅素升高之前，鹼性磷酸酶 (ALP) 顯著升高，顯示膽汁鬱積是造成膽紅素升高的原因。

痙攣

在 DD-CKD 病人中，vadadustat 組有 1.6% 發生痙攣 (每 100 暴露人年 1.1 件)，而 darbepoetin alfa 組有 1.6% 發生 (每 100 暴露人年 1.3 件) (參見第 5.1 節)。

9 過量

Vadadustat 用藥過量可能導致藥理學作用延長，例如血紅素增加和繼發的紅血球過多症。

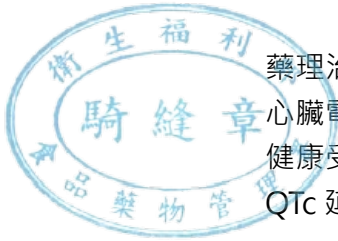
Vadadustat 用藥過量的症狀，應視臨床情況處置 (例如，減少 Vafseo 劑量或停藥)，並視臨床需要謹慎監測和治療。約 16% 的 vadadustat 劑量會由透析排出。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Vadadustat 是一種缺氧誘導因子脯胺酸羥化酶抑制劑，藉由穩定缺氧誘導因子，持續促進內源性紅血球生成素 (EPO) 產生，進而刺激內源性紅血球生成素 (EPO) 產生，增加鐵質移動和紅血球生成，使得血紅素濃度逐漸升高 (參見圖 1 和 2)。

10.2 藥效藥理特性



藥理治療分類：抗貧血藥物，其他抗貧血藥物，ATC 編碼：B03XA08。

心臟電生理學

健康受試者使用 600 毫克和 1200 毫克的 vadadustat 後，並未造成任何具臨床意義的 QTc 延長。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性試驗、致突變性及生育力損傷

致癌性試驗

在2年及6個月致癌性試驗，分別在大鼠及rasH2 Tg 小鼠每天口服給予最高達 20 mg/kg/day及50 mg/kg/day，並未觀察到與藥物相關之腫瘤。

致突變性試驗

Vadadustat在體外（細菌基因突變、哺乳類細胞染色體變異、GreenScreen 試驗）和體內（大鼠周邊血淋巴細胞染色體變異、大鼠肝臟彗星試驗）的試驗結果顯示基因毒性風險不高。

生育力損傷

在一項生育力試驗中，對大鼠每天口服給予最高達120 mg/kg/day，並未觀察到對生育力的影響。

11 藥物動力學特性

吸收

Vadadustat 在單次與重複口服下，可迅速吸收。達到最高血漿濃度時間 (T_{max}) 的中位數約為 2 到 3 小時。

健康受試者重複用藥後，並未觀察到明顯的累積情形。

Vafseo 可以隨餐或空腹服用。隨標準高脂肪餐點服用 450 毫克 Vafseo 藥錠，相對於空腹狀況， C_{max} 降低 27%，AUC 降低 6%。

分佈

Vadadustat 的蛋白質結合率很高 (在人體血漿中超過或等於 99.5%)。平均血液對血漿比不到 1 (0.50 至 0.55)，顯示整合進入紅血球 (RBC) 的比例極低。在 CKD 病人中的擬似分佈體積 (V_d/F) 為 11.6 L。

生物轉換

Vadadustat 主要經由 UDP 葡萄糖醛酸轉移酶 (UGT) 酵素代謝成 O-glucuronide 接合物。主要代謝物為 vadadustat-O-glucuronide (血漿放射活性 AUC 的 15%)。Vadadustat acyl glucuronide (血漿中總放射活性的 0.047%) 是次要代謝物。Vadadustat 代謝物不具活性。

排除

DD-CKD 病人體內的 vadadustat 半衰期為 9.2 小時。健康成人口服單劑放射線標記 650 毫克的 vadadustat 後，可回收 85.9% 的劑量 (58.9% 在尿液，26.9% 在糞便)。Vadadustat (原型) 的排出量，在尿液中不到 1%，在糞便中約為 9%。

特殊族群藥物動力學

腎功能不全

DD-CKD 病人相較於健康受試者，vadadustat 的暴露量高出約 2 倍。透析之前 4 小時或透析之後 2 小時服用 Vafseo，藥物動力學 (C_{max} 、AUC 或平均半衰期) 並未觀察到顯著的差異。

肝功能不全

中度肝功能不全 (Child-Pugh B 級) 相較於健康受試者，並未顯著影響 vadadustat 的 AUC 或 C_{max} 。肝功能正常受試者與中度肝功能不全受試者之間，vadadustat 的半衰期和擬似身體總清除率相近。目前尚未研究 vadadustat 用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 的情形。

年齡、性別、種族和體重

族群藥物動力學分析並未發現年齡 (19 至 104 歲)、性別、種族或體重 (47 至 118 kg)，對 vadadustat 的藥物動力學產生任何具臨床意義的影響。

針對體重極端值 (30.1 至 204 kg) 進行的敏感度分析，顯示在預先定義的 10 至 12 g/dL 目標範圍內，劑量調整流程可達到預測的血紅素濃度。因此並未有針對極端體重之特別劑量調整建議。

12 臨床試驗資料

針對 DD-CKD 成人病人治療貧血的療效和安全性在兩項 (INNO2VATE 1 和 INNO2VATE 2) 全球多中心、隨機分配、活性藥物對照、非劣性、開放標記試驗中，評估每日一次 vadadustat 與 darbepoetin alfa 相比。

使用 Vafseo 的 DD-CKD 族群年齡介於 19 至 93 歲，55.9% 為男性，白人、西語裔、黑人 (包括非裔美國人) 和亞裔病人的百分比分別為 64.5%、38.5%、24.1% 和 4.5%。

在這兩項試驗中，若 2 個治療組的平均血紅素自基準點之估計平均變化差異的 95% CI，大於預先指定的 -0.75 g/dL，則會得出 vadadustat 不劣於 darbepoetin alfa 的結論。病人按 1:1 比例隨機分配接受 Vafseo 起始劑量 300 毫克，每日一次，或依據處方資訊皮下注射或靜脈輸注施用 darbepoetin alfa，持續 52 週，以評估療效指標。Vafseo 以 150 毫克增減幅度，將劑量調整到最高 600 毫克，以達到病人的血紅素目標。52 週後，病人持續試驗治療，以評估長期安全性，直到達到事件驅動之重大心血管不良事件 (MACE) 評估指標為止。每項試驗的主要療效評估指標為基準點到主要評估期 (第 24 至 36 週) 的血紅素平均變化差異。重大次要療效指標為基準點到次要評估期 (第 40 至 52 週) 的血紅素平均變化差異。主要安全性評估指標為首次發生 MACE 的時間。MACE 定義為所有原因死亡率、非致命心肌梗塞 (MI) 和非致命中風。

貧血治療

DD-CKD 兩項試驗 (INNO2VATE 1 和 INNO2VATE 2)，納入的美國成人受試者其基準點血紅素在 8.0 至 11.0 g/dL 之間，而美國以外的成人受試者基準點血紅素在 9.0 至 12.0 g/dL 之間。INNO2VATE 1 試驗納入開始參加試驗之前 16 週內開始透析，未曾使用過紅血球生成刺激劑 (ESA)、先前 ESA 使用量有限或維持 ESA 治療的 DD-CKD 病人。INNO2VATE 2 試驗納入接受超過 12 週的長期維持性透析，從先前 ESA 療法轉換過來的病人。在這兩項試驗中，依據預先定義的非劣性邊界 (-0.75 g/dL)，Vafseo 皆達到主要血紅素評估指標。主要和次要療效評估指標的結果，列於表 4。個別試驗治療期間的血紅素變化，請見圖 1 和圖 2。

表 4：INNO2VATE 試驗

	INNO2VATE 1		INNO2VATE 2	
血紅素 (g/dL)	Vafseo N = 181	Darbepoetin Alfa N = 188	Vafseo N = 1777	Darbepoetin Alfa N = 1777
基準點平均 (SD)	9.37 (1.07)	9.19 (1.14)	10.25 (0.85)	10.23 (0.83)



主要評估指標， 第 24 至 36 週平均 (SD)	10.36 (1.13)	10.61 (0.94)	10.36 (1.01)	10.53 (0.96)
自基準點的調整 後平均變化 (LSM) [95% CI]	1.26 [1.05, 1.48]	1.58 [1.37, 1.79]	0.19 [0.12, 0.25]	0.36 [0.29, 0.42]
重要次要評估指 標，第 40 至 52 週平均 (SD)	10.51 (1.19)	10.55 (1.14)	10.40 (1.04)	10.58 (0.98)
自基準點的調整 後平均變化 (LSM) [95% CI]	.42 [1.17, 1.68]	1.50 [1.23, 1.76]	0.23 [0.16, 0.29]	0.41 [0.34, 0.48]
CI = 信賴區間；LSM：最小均方；SD = 標準差				

圖 1：INNOVATE 1 Vafseo 矯正之血紅素自基準點的平均 (+/-SD) 變化 (g/dL)

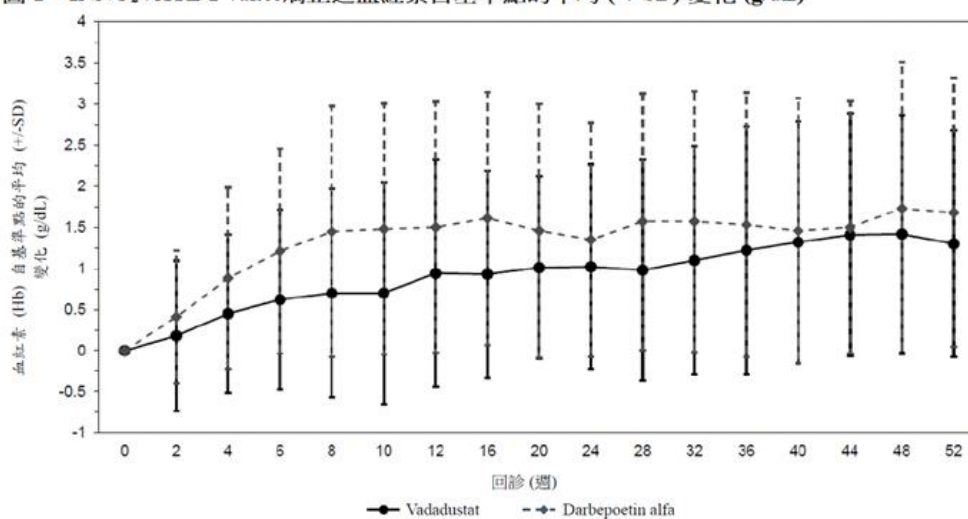
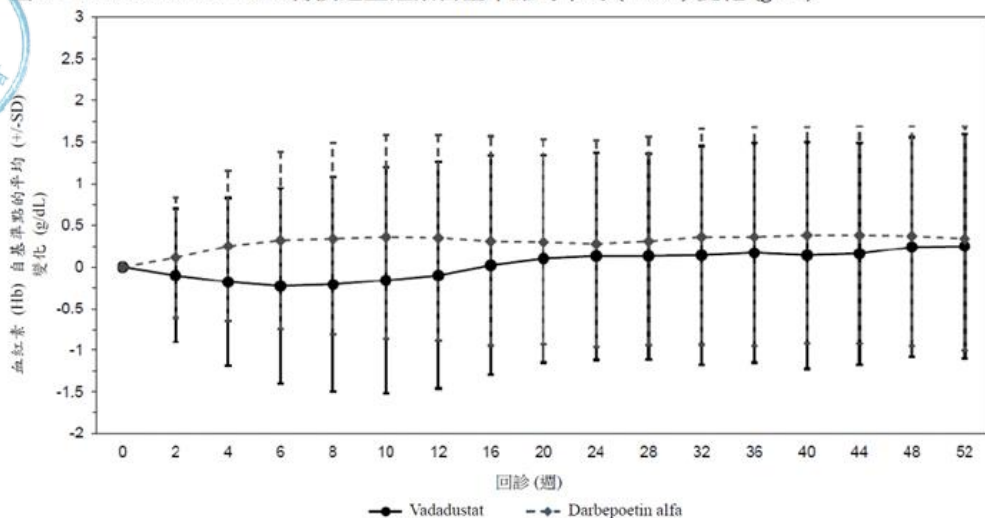




圖 2：INNOVATE 2 Vafseo轉換之血紅素自基準點的平均 (+/-SD) 變化 (g/dL)



心血管結果

針對兩項 DD-CKD 病人的全球療效試驗長期安全性評估中，評估重大心血管不良事件 (MACE) 的發生率。Vafseo 達到綜合主要安全性評估指標，定義為在全球族群中，服用Vafseo 到發生 MACE的時間不劣於 darbepoetin alfa (1.3 不劣性 邊界 [HR (95% CI) 為 0.96 (0.83, 1.11)]) (參見表 5)。

表 5：INNO2VATE 的 3 項 MACE 綜合及個別心血管評估指標的分析*

	Vafseo N = 1947 n (%)	Darbepoetin Alfa N = 1955 n (%)	危險比 [95% CI]
任何重大心血管不良事件 (MACE)	355 (18.2)	377 (19.3)	0.96 [0.83, 1.11]
所有原因死亡率	253 (13.0)	253 (12.9)	
非致命心肌梗塞	76 (3.9)	87 (4.5)	
非致命中風	26 (1.3)	37 (1.9)	

*MACE 分析的對象為接受過至少 1 劑試驗治療的隨機分配受試者。CI = 信賴區間；MACE：重大心血管不良事件。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

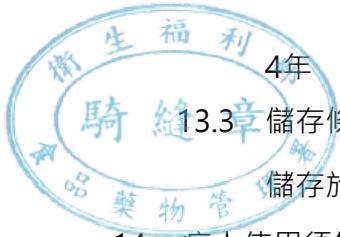
<衛復守 錠劑 150 毫克>

100 錠 [10 錠/鋁箔片裝 (PTP) × 10片]

<衛復守 錠劑 300 毫克>

100 錠 [10 錠/鋁箔片裝(PTP) × 10片]

13.2 效期



13.3 儲存條件

儲存於25°C以下

14 病人使用須知

14.1 配藥注意事項

以鋁箔片包裝 (PTP) 提供的藥物，請指導病人在使用前從包裝中取出藥物。如果吞食 PTP 鋁箔片，鋁箔片的尖角可能會刺破食道黏膜，造成縱膈炎等嚴重併發症。

15 其他

物理化學特性

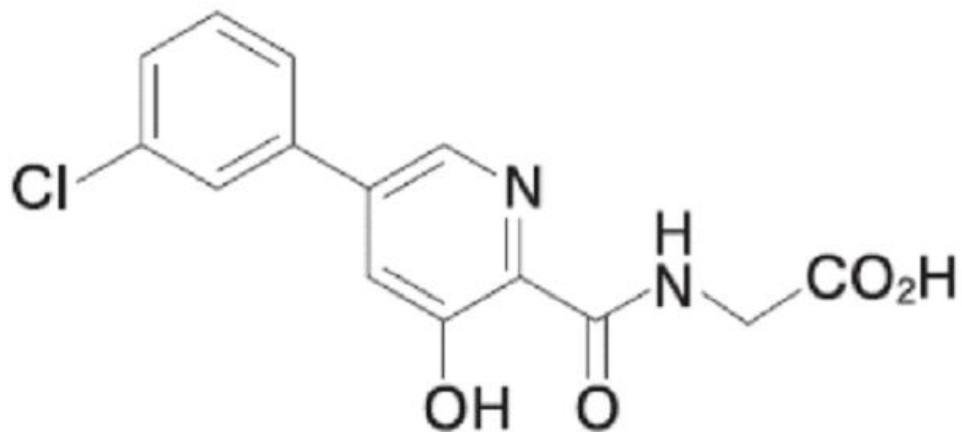
一般名稱：Vadadustat

化學名稱：[5-(3-Chlorophenyl)-3-hydroxypyridine-2-carboxamido]acetic acid

分子式：C₁₄H₁₁ClN₂O₄

分子量：306.70

結構式：



熔點：174°C

製造廠

製造廠：Patheon Inc.

111 Consumers Drive, Whitby, Ontario, Canada, L1N 5Z5

包裝廠：Mitsubishi Tanabe
Pharma Factory Ltd. Yoshitomi
Plant

955, Oaza-Koiwai, Yoshitomi-cho, Chikujou-gun, Fukuoka
871- 8550, Japan

國外許可證持有者：Mitsubishi
Tanabe Pharma Corporation

3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka

藥商

台田藥品股份有限公司

台北市南港區市民大道七段8號14樓之1