

核准日期:

修改日期:

培唑帕尼片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语：肝毒性

曾在临床试验中观察到严重和致死性的肝毒性。应遵照本说明书中的建议进行肝功能监测，并中断治疗、减量或终止本品治疗【注意事项】。

【药品名称】

通用名称：培唑帕尼片

商品名称：维全特®（VOTRIENT®）

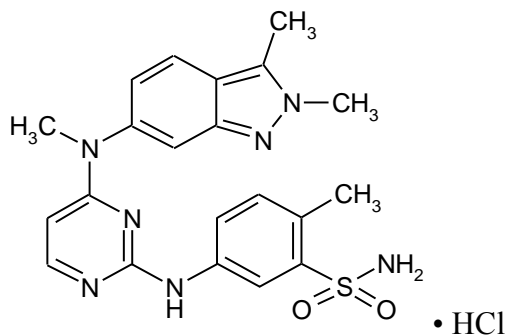
英文名称：Pazopanib Tablets

汉语拼音：Peizuopani Pian

【成份】本品主要活性成份为盐酸培唑帕尼。

化学名称：5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吡唑-6-基)甲氨基]嘧啶-2-基]氨基]-2-甲基苯磺酰胺单盐酸盐

化学结构式：



分子式：C₂₁H₂₃N₇O₂S HCl

分子量：473.99

【性状】

200mg 片为粉红色胶囊形薄膜衣片，一面平整，另外一面刻有凹形标志“GS JT”。

400mg 片为白色胶囊形薄膜衣片，一面平整，另外一面刻有凹形标志“GS UHL”。

【适应症】

本品适用于晚期肾细胞癌患者的一线治疗和曾接受细胞因子治疗的晚期肾细胞癌患者的治疗。

【规格】

(1) 200mg; (2) 400mg (按培唑帕尼计)

【用法用量】

本品治疗必须在有抗肿瘤药物应用经验的医师指导下进行。

推荐剂量

培唑帕尼的推荐剂量为 800 mg，每日一次。如果漏服剂量，且距下次剂量的服用时间不足 12 小时，则不应补服。

培唑帕尼不应与食物同时服用，餐前至少 1 小时或餐后至少 2 小时服用本品（见【药代动力学】）。培唑帕尼薄膜衣片应整片用水吞服，请勿掰开或嚼碎（见【药代动力学】）。

剂量调整

剂量调整应根据个体耐受情况，按 200 mg 的幅度逐步递增或递减，以控制不良反应。培唑帕尼的剂量不应超过 800 mg。

肾损害

培唑帕尼及其代谢产物很少经肾脏排泄，肾损害不会对培唑帕尼的药代动力学产生有临床相关性的影响（见【药代动力学】）。预计肾损害不会影响培唑帕尼的暴露量，因此，对肌酐清除率大于 30 ml/分的患者，无需调整剂量。对于肌酐清除率低于 30 ml/分的患者，建议慎用本品，因为目前尚无培唑帕尼用于这一人群的经验。

肝损害

对于肝损害患者的推荐剂量是基于在不同程度的肝功能不全患者中进行的药代动力学研究（见【药代动力学】）。在本品治疗开始前和进行过程中，应对所有患者的肝

功能进行检测，以明确是否有肝损害（见【注意事项】）。轻度或中度肝损害患者应慎用培唑帕尼，并且应密切监测耐受性。800 mg 培唑帕尼每日一次是用于血清肝功能检查轻度异常（定义为胆红素正常但有任何程度的丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高，或者无论 ALT 的值为多少，胆红素升高（> 35 %直接胆红素）不超过 1.5 倍正常值上限（ULN））患者的推荐剂量。对于中度肝损害（定义为无论 ALT 的值为多少，胆红素升高> 1.5-3 倍 ULN）患者，建议将培唑帕尼的剂量减少至 200 mg 每日一次（见【药代动力学】）。

由于缺乏重度肝损害（定义为无论 ALT 的水平如何，总胆红素>3 倍正常值上限 [ULN]）的患者的用药数据，因此不建议重度肝功能损害患者使用培唑帕尼。

有关对发生药物性肝毒性反应的患者进行肝功能监测和剂量调整的信息，见【注意事项】。

【不良反应】

安全性总结

对培唑帕尼在肾细胞癌（RCC）受试者（总计 n=1149）中的安全性和耐受性进行了总体评价，所评价数据为来自关键性 RCC 研究（VEG105192，n=290）、扩展研究（VEG107769，n=71）、支持性 II 期研究（VEG102616 组，n=225）和随机、开放性、平行组 III 期非劣效性研究（VEG108844，n=557）的汇总数据（见【临床试验】）。

对培唑帕尼在其他适应症受试者中的安全性和耐受性进行了总体评价（总安全性人群 n=382），所评价数据为来自其他适应症的关键性研究（VEG110727，n=369）和支持性 II 期研究（VEG20002，n=142）的汇总数据。除在 RCC 研究中已发现的不良反应外，仍有在其他适应症的研究中报告的治疗相关的不良反应如下，很常见：低白蛋白血症，剥脱性皮炎；常见：左心室功能不全，咳嗽，呃逆，口咽痛，支气管出血，耳鼻喉检查异常，血胆固醇异常；不常见：脑梗死，胃出血，腹膜炎，皮肤溃疡。

在 RCC 或其他适应症研究中确定的最重要的严重不良反应包括短暂性脑缺血发作、缺血性脑卒中、心肌缺血、心肌和脑梗塞、心功能不全、胃肠穿孔和瘘、QT 间期延长、肺、胃肠道和脑出血，所有这些不良反应报告率在经治患者中均低于 1%。在其他适应症的研究中确定的其他重要严重不良反应包括静脉血栓栓塞事件、左心室功能不全和气胸。

考虑与培唑帕尼可能相关的致死性事件包括胃肠道出血、肺出血/咯血、肝功能异常、肠穿孔和缺血性脑卒中。

在 RCC 和其他适应症的研究中最常见的任何级别不良反应（曾在至少 10% 的患者中出现）包括：腹泻、毛发颜色改变、皮肤色素减少、剥脱性皮炎、高血压、恶心、头痛、疲劳、食欲减退、呕吐、味觉障碍、口腔炎、体重下降、疼痛、丙氨酸氨基转移酶升高和天冬氨酸氨基转移酶升高。

按 MedDRA 身体系统器官、频率和严重程度等级分类的 RCC 和其他适应症受试者或上市后报告的所有等级的治疗相关不良反应如下。频率的分级采用以下惯例：

很常见 $\geq 1/10$

常见 $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$

不常见 $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$

罕见 $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$

非常罕见 $< 1/10,000$

未知（无法从现有的数据估计）

根据临床研究数据的绝对频率进行分类。另外还对所有培唑帕尼临床研究的上市后安全性和耐受性数据和来自自发报告的数据进行了评估。在每个系统器官分类中，相同频率的不良反应按严重程度递减的顺序列出。

不良反应列表

表 1 RCC 研究（n=1149）期间和上市后报告的治疗相关不良反应

系统器官分类	频率 （所有级别）	不良反应	所有级别 n (%)	3 级 n (%)	4 级 n (%)
感染和侵染性疾病	不常见	感染（伴或不伴中性粒细胞减少）†	未知	未知	未知
	不常见	牙龈感染	1 (< 1 %)	0	0
	不常见	感染性腹膜炎	1 (< 1 %)	0	0
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	不常见	癌痛	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
血液及淋巴系统疾病	常见	血小板减少	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	常见	中性粒细胞减少	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
	常见	白细胞减少	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	罕见	血栓性微血管病 (包括血栓性血小板减少性紫癜和溶血性尿毒综合征) †	未知	未知	未知

系统器官分类	频率 (所有级别)	不良反应	所有级别 n (%)	3 级 n (%)	4 级 n (%)
内分泌系统疾病	常见	甲状腺功能减退	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
代谢及营养类疾病	很常见	食欲减退 ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	常见	低磷血症	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	常见	脱水	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	不常见	低镁血症	10 (< 1 %)	0	0
精神病类	常见	失眠	30 (3 %)	0	0
神经系统疾病	很常见	味觉障碍 ^e	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	很常见	头痛	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	常见	眩晕	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	常见	昏睡	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	常见	感觉异常	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	常见	外周感觉神经病变	17 (1 %)	0	0
	不常见	感觉减退	8 (< 1 %)	0	0
	不常见	短暂性脑缺血发作	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	不常见	嗜睡	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	不常见	脑血管意外	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	不常见	缺血性脑卒中	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	罕见	可逆性后部脑病综合征/可逆性后脑白质脑病综合征 [†]	未知	未知	未知
眼部疾病	常见	视物模糊	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	不常见	视网膜脱离 [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
	不常见	视网膜撕裂 [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
	不常见	睫毛脱色	4 (< 1 %)	0	0
心脏疾病	不常见	心动过缓	6 (< 1 %)	0	0
	不常见	心肌梗死	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	不常见	心功能不全 ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	不常见	心肌缺血	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	不常见	尖端扭转型室性心动过速	未知	未知	未知
血管类疾病	很常见	高血压	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	常见	潮热	16 (1 %)	0	0
	常见	静脉血栓栓塞事件 ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	常见	潮红	12 (1 %)	0	0
	常见	血尿	未知	未知	未知
	不常见	高血压危象	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	不常见	出血	1 (< 1 %)	0	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病	常见	鼻衄	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	常见	发声困难	48 (4 %)	0	0

系统器官分类	频率 (所有级别)	不良反应	所有级别 n (%)	3 级 n (%)	4 级 n (%)
	常见	呼吸困难	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	常见	咳血	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	不常见	流涕	8 (< 1 %)	0	0
	不常见	肺出血	2 (< 1 %)	0	0
	不常见	气胸	1 (< 1 %)	0	0
胃肠系统疾病	很常见	腹泻	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	很常见	恶心	386 (34 %)	14 (1 %)	0
	很常见	呕吐	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
	很常见	腹痛 ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	常见	口腔炎	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	常见	消化不良	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	常见	肠胃胀气	43 (4 %)	0	0
	常见	腹胀	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	常见	口腔溃疡	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
	常见	口干	27 (2 %)	0	0
	不常见	胰腺炎	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	不常见	直肠出血	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	不常见	便血	6 (< 1 %)	0	0
	不常见	胃肠出血	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	不常见	黑便	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	不常见	排便频率增加	3 (< 1 %)	0	0
	不常见	肛门出血	2 (< 1 %)	0	0
	不常见	大肠穿孔	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	不常见	口腔出血	2 (< 1 %)	0	0
	不常见	上消化道出血	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	不常见	肠外瘘	1 (< 1 %)	0	0
	不常见	呕血	1 (< 1 %)	0	0
	不常见	痔出血	1 (< 1 %)	0	0
	不常见	回肠穿孔	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	不常见	食管出血	1 (< 1 %)	0	0
	不常见	腹膜后出血	1 (< 1 %)	0	0
肝胆系统疾病	常见	高胆红素血症	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	常见	肝功能异常	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
	常见	肝毒性	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	不常见	黄疸	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	不常见	药物性肝损伤	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	不常见	肝衰竭	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
皮肤及皮下组织类疾病	很常见	毛发颜色改变	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
	很常见	手足综合征	206 (18 %)	39 (3 %)	0
	很常见	脱发	130 (11 %)	0	0
	很常见	皮疹	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0

系统器官分类	频率 (所有级别)	不良反应	所有级别 n (%)	3 级 n (%)	4 级 n (%)
	常见	皮肤色素减少	52 (5 %)	0	0
	常见	皮肤干燥	50 (4 %)	0	0
	常见	瘙痒	29 (3 %)	0	0
	常见	红斑	25 (2 %)	0	0
	常见	皮肤褪色	20 (2 %)	0	0
	常见	多汗	17 (1 %)	0	0
	不常见	指甲疾病	11 (< 1 %)	0	0
	不常见	皮肤剥脱	10 (< 1 %)	0	0
	不常见	光敏反应	7 (< 1 %)	0	0
	不常见	红斑性皮疹	6 (< 1 %)	0	0
	不常见	皮肤疾病	5 (< 1 %)	0	0
	不常见	斑疹	4 (< 1 %)	0	0
	不常见	瘙痒性皮疹	3 (< 1 %)	0	0
	不常见	水泡样皮疹	3 (< 1 %)	0	0
	不常见	全身性瘙痒	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	不常见	全身性皮疹	2 (< 1 %)	0	0
	不常见	斑丘疹	2 (< 1 %)	0	0
	不常见	足底红斑	1 (< 1 %)	0	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	常见	关节痛	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	常见	肌痛	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	常见	肌肉痉挛	25 (2 %)	0	0
	不常见	肌肉骨骼痛	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
肾脏及泌尿系统疾病	很常见	蛋白尿	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	不常见	泌尿道出血	1 (< 1 %)	0	0
生殖系统及乳腺疾病	不常见	月经过多	3 (< 1 %)	0	0
	不常见	阴道出血	3 (< 1 %)	0	0
	不常见	子宫出血	1 (< 1 %)	0	0
全身性疾病及给药部位各种反应	很常见	疲劳	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	常见	粘膜炎	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	常见	乏力	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	常见	水肿 ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	常见	胸痛	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	不常见	寒战	4 (< 1 %)	0	0
	不常见	黏膜疾病	1 (< 1 %)	0	0
各种检查	很常见	丙氨酸氨基转移酶升高	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
	很常见	天冬氨酸氨基转移酶升高	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	常见	体重下降	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	常见	血胆红素升高	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	常见	血肌酐升高	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0

系统器官分类	频率 (所有级别)	不良反应	所有级别 n (%)	3 级 n (%)	4 级 n (%)
	常见	脂肪酶升高	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	常见	白细胞计数减少 ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	常见	血促甲状腺激素升高	36 (3 %)	0	0
	常见	淀粉酶升高	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
	常见	γ-谷氨酰转移酶升高	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	常见	血压升高	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	常见	血尿素升高	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	常见	肝功能检测异常	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	不常见	肝酶升高	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	不常见	血糖降低	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	不常见	心电图 QT 间期延长	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	不常见	氨基转移酶升高	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	不常见	甲状腺功能检测异常	3 (< 1 %)	0	0
	不常见	舒张压升高	2 (< 1 %)	0	0
	不常见	收缩压升高	1 (< 1 %)	0	0

†上市后报告的治疗相关不良反应(来自所有培唑帕尼临床研究的自发病例报告和严重不良反应)。

已将下列术语合并：

^a 腹痛，上腹痛和下腹痛

^b 水肿，外周水肿，眼部浮肿，局部水肿和脸部浮肿

^c 味觉障碍，味觉缺失和味觉减退

^d 白细胞计数减少，中性粒细胞计数下降，白细胞计数下降

^e 食欲下降和厌食

^f 心功能不全、左心室功能不全、心力衰竭和限制性心肌病

^g 静脉血栓栓塞事件、深静脉血栓、肺栓塞和血栓

中性粒细胞减少、血小板减少和手足综合征在东亚裔患者中观察到的发生率更高。

中国人群不良反应

中国人群的安全性数据结果来自 5 项临床研究：2 项大型 III 期随机、开放临床研究（VEG108844 和 VEG113078），共包括 209 名中国患者；1 项支持培唑帕尼在欧美上市的关键性研究（VEG105192）和 2 项支持性研究（VEG102616 和 VEG107769），共包括 19 例中国患者，其中 18 例为有效性和安全性分析人群。

VEG108844 研究是一项随机、开放性、III 期研究，在初治的晚期肾细胞癌受试者中评价了培唑帕尼对比舒尼替尼的有效性和安全性。VEG113078 研究是 III 期研究

VEG108844 的一项子研究，在中国、韩国和台湾地区进行，入组的患者人群与 VEG108844 研究相同，研究设计和实施也几乎完全相同，对两项研究汇总分析有效性和安全性数据。

在 VEG108844 和 VEG113078 这两项研究的中国人群中，最常见不良反应（任何治疗组发生率>35%）为高血压、腹泻、手足综合征、毛发颜色改变、ALT 升高、AST 升高、疲劳、食欲减退、蛋白尿、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数减少、血小板减少症和血小板计数减少（见表 2）。培唑帕尼和舒尼替尼治疗组的这些不良反应与 VEGF TKI 类药物观察到的常见不良反应相一致。其中，手足综合征、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数减少、血小板减少症和血小板计数减少在舒尼替尼组比在培唑帕尼组更常见，显示出在这些影响患者生存质量的常见不良反应中，患者对培唑帕尼耐受性要优于舒尼替尼。在中国人群中观察到的不良事件结果与总体人群相似。

表 2 在任一治疗组 ≥10% 受试者发生的治疗中不良事件总结（VEG108844 和 VEG113078 研究中国安全性人群）

首选术语	培唑帕尼 n (%) (N=109)	舒尼替尼 n (%) (N=100)
所有不良事件的受试者	108 (>99)	99 (99)
高血压	65 (60)	50 (50)
腹泻	57 (52)	37 (37)
手足综合征	52 (48)	57 (57)
毛发颜色改变	47 (43)	13 (13)
丙氨酸氨基转移酶升高	45 (41)	32 (32)
疲劳	43 (39)	41 (41)
天冬氨酸氨基转移酶升高	41 (38)	32 (32)
食欲减退	41 (38)	32 (32)
蛋白尿	39 (36)	39 (39)
白细胞减少症	33 (30)	43 (43)
血胆红素升高	27 (25)	21 (21)
中性粒细胞减少症	26 (24)	36 (36)
中性粒细胞计数减少	25 (23)	40 (40)
血小板计数减少	23 (21)	39 (39)
血肌酐升高	21 (19)	32 (32)
血小板减少症	20 (18)	39 (39)
恶心	19 (17)	15 (15)
呕吐	19 (17)	9 (9)
甲状腺功能减退	18 (17)	23 (23)
口腔溃疡	17 (16)	25 (25)
白细胞计数减少	17 (16)	33 (33)
眼睑水肿	16 (15)	28 (28)

首选术语	培唑帕尼 n (%) (N=109)	舒尼替尼 n (%) (N=100)
上腹部疼痛	15 (14)	7 (7)
结合胆红素升高	15 (14)	6 (6)
血非结合胆红素升高	15 (14)	8 (8)
血红蛋白减少	13 (12)	31 (31)
皮肤色素沉着减少	13 (12)	3 (3)
血甘油三酯升高	12 (11)	14 (14)
血乳酸脱氢酶升高	9 (8)	18 (18)
鼻衄	9 (8)	11 (11)
味觉减退	9 (8)	12 (12)
四肢疼痛	9 (8)	12 (12)
皮疹	9 (8)	14 (14)
血促甲状腺激素升高	8 (7)	19 (19)
贫血	7 (6)	25 (25)
味觉障碍	6 (6)	12 (12)
外周水肿	6 (6)	14 (14)
血胆固醇升高	5 (5)	10 (10)
口腔炎	4 (4)	12 (12)
面部水肿	3 (3)	17 (17)
皮肤发黄	3 (3)	22 (22)
鼻咽炎	2 (2)	10 (10)
皮肤黄染	1 (<1)	10 (10)

在另外 3 项研究中，尽管中国入组患者较少（18 例），但在这些患者中观察的不良事件类型与东亚患者（51 例）相似，也与总体人群结果相一致。

上市后数据

在培唑帕尼批准后的使用中发现了以下不良反应。这包括自发的病例报告，以及来自针对尚未批准的适应症正在进行的研究、临床药理学研究和探索性研究中的严重不良事件。

感染及侵染类疾病

不常见 感染（伴或不伴中性粒细胞减少；见【注意事项】）

血液及淋巴系统疾病

罕见 血栓性微血管病（包括血栓性血小板减少性紫癜和溶血性尿毒症综合征；见【注意事项】）

神经系统疾病

不常见 可逆性后部脑病综合征（见【注意事项】）

胃肠系统疾病

常见 肠胃胀气

不常见 胰腺炎

肝胆系统疾病

常见 γ -谷氨酰转移酶升高

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病

很常见 关节痛

常见 肌肉痉挛

眼部疾病

不常见 视网膜脱离/撕裂

呼吸、胸及纵膈疾病

罕见 间质性肺病/肺炎（见【注意事项】）

【禁忌】

对活性成分或任何辅料过敏者禁用。

【注意事项】

对肝脏的影响

在培唑帕尼使用期间，已经报告有肝衰竭（包括死亡）的病例。轻度或中度肝功能损害患者应慎用培唑帕尼，并且应密切监测。培唑帕尼 800mg 每日一次是用于血清肝功能检查轻度异常（定义为胆红素正常但有任何程度的 ALT 升高，或者无论 ALT 的值为多少，胆红素升高不超过 1.5 倍 ULN）患者的推荐剂量。对于中度肝损害（定义为无论 ALT 的值为多少，胆红素升高 > 1.5-3 倍 ULN）的患者，建议将培唑帕尼的剂量减少至 200 mg 每日一次（见【用法用量】和【药代动力学】）。不建议重度肝损害（定义为无论 ALT 的水平如何，总胆红素 > 3 倍 ULN）患者使用培唑帕尼。在这些患者中，尽管差异较大，但在 200mg 剂量下的暴露量明显减少，认为不足以获得临床相关效果。

在培唑帕尼的临床研究中，可观察到血清氨基转移酶（ALT 和天冬氨酸氨基转移酶 [AST]）和胆红素升高（见【不良反应】）。在大多数情况下，ALT 和 AST 升高为孤立性报告，未伴有碱性磷酸酶或胆红素升高。60 岁以上的患者出现 ALT 轻度（>3 倍 ULN）至重度（>8 倍 ULN）升高的风险较高。

在培唑帕尼治疗开始之前，以及在第 3、5、7、9 周，应监测血清肝功能指标。此后，应在第 3 个月和第 4 个月以及有临床指征时进行监测。第 4 个月之后，应继续定期监测。

对于基线总胆红素的数值 ≤ 1.5 倍 ULN，且 AST 及 ALT 的数值 ≤ 2 倍 ULN 的患者，其剂量调整指南参见表 3。

表 3 针对药物性肝毒性的剂量调整指南

肝功能检测值	剂量调整方法
氨基转移酶升高至 3-8 倍 ULN	继续接受培唑帕尼治疗，并每周监测 1 次肝功能，直至氨基转移酶恢复到 1 级（NCI CTCAE）或基线值。
氨基转移酶升高至>8 倍 ULN	中断培唑帕尼治疗，直到氨基转移酶恢复到 1 级（NCI CTCAE）或基线值。如认为重新开始培唑帕尼治疗的潜在获益超过了肝毒性的风险，则将培唑帕尼的剂量降低至 400 mg 每日一次重新开始治疗，并每周检测一次血清肝功能，持续检测 8 周。重新开始培唑帕尼治疗后，如果再次出现氨基转移酶升高超过 3 倍 ULN，则应永久终止培唑帕尼治疗。
氨基转移酶升高至>3 倍 ULN，并伴胆红素升高至>2 倍 ULN	应永久终止培唑帕尼治疗。 应对患者持续进行监测，直至氨基转移酶恢复至 1 级（NCI CTCAE）或基线水平。培唑帕尼为 UGT1A1 抑制剂。患有 Gilbert 综合征的患者可能会出现轻度高间接（非结合性）胆红素血症。对于仅有轻度高间接胆红素血症的患者，如已确诊或疑似 Gilbert 综合征，且 ALT 升高至>3 倍 ULN 时，应根据针对孤立性 ALT 升高的推荐管理方案进行管理。

培唑帕尼和辛伐他汀合用会增加 ALT 升高的风险（见【药物相互作用】），应谨慎用药并密切监测。

对于已存在肝损害的患者，基于治疗期间血清肝功能检查的结果，除建议轻度肝损害的患者采用培唑帕尼 800mg 每日一次进行治疗和中度肝损害的患者将起始剂量降低至 200 mg 每日一次外，尚无进一步的剂量调整指南。

高血压

在培唑帕尼的临床研究中，已观察到高血压事件，包括新诊断的血压升高症状性发作（高血压危象）。在培唑帕尼治疗开始之前，应控制好血压。治疗开始后不久（培唑帕尼治疗开始后不超过 1 周），即应对患者的高血压进行监测，并在此后进行频繁监测，以确保血压能够得到控制。血压水平升高（收缩压 \geq 150 mm Hg 或舒张压 \geq 100 mm Hg）一般发生在治疗早期（约 40%的病例发生在前 9 天内；约 90%的病例发生在前 18 周内）。应监测血压并及时采用标准抗高血压治疗，同时调整培唑帕尼的剂量（根据临床判断中断治疗，然后以降低的剂量重新开始治疗）（见【用法用量】和【不良反应】）。如有证据表明患者存在高血压危象，或在使用抗高血压药物治疗并减少培唑帕尼的剂量的情况下仍存在严重和持续性的高血压，应终止培唑帕尼的治疗。

可逆性后部脑病综合征（PRES）/可逆性后脑白质脑病综合征（RPLS）

培唑帕尼的治疗中曾有 PRES/RPLS 病例的报告。PRES/RPLS 可能引发头痛、高血

压、癫痫发作、嗜睡、意识模糊、失明及其他视觉和神经系统紊乱，并且可能是致死性的。出现 PRES/RPLS 的患者应永久终止培唑帕尼治疗。

间质性肺病（ILD）/肺炎

曾报告过与培唑帕尼相关的 ILD（可能是致死性的，见不良反应）。应监测患者是否出现具有 ILD/肺炎指征的肺部症状，并对出现 ILD 或肺炎的患者停用培唑帕尼。

心功能不全/心力衰竭

在既往存在心功能不全的患者中开始治疗前应考虑培唑帕尼的风险和获益。尚未研究培唑帕尼在中度至重度心力衰竭患者或 LVEF 低于正常值的患者中的安全性和药代动力学。

在培唑帕尼的临床研究中，曾出现过心功能不全事件，如充血性心力衰竭和左心室射血分数（LVEF）降低（见【不良反应】）。在一项培唑帕尼对比舒尼替尼的 RCC 随机临床试验中，在有基线和后续 LVEF 测定值的受试者中，培唑帕尼组有 13%（47/362）的受试者出现心功能不全，舒尼替尼组有 11%（42/369）的受试者出现心功能不全。两组均有 0.5% 的受试者出现充血性心力衰竭。在其他适应症的随机临床试验中，培唑帕尼组有 11%（16/142）的患者出现了心肌功能不全障碍，而安慰剂组的这一比例为 5%（2/40）。在其他适应症的 III 期临床试验中，有 1%（3/240）的接受培唑帕尼治疗的患者出现了充血性心力衰竭，且该事件在研究结束时未缓解。在其他适应症的试验中，接受培唑帕尼治疗的 16 例心肌功能障碍患者有 14 例并发高血压，这可能会增加心脏后负荷，从而加重有风险因素的患者（如既往接受过蒽环类药物治疗的患者）的心功能障碍。应监测血压，并及时采用抗高血压治疗，同时调整培唑帕尼的剂量（根据临床判断中断治疗，然后以降低的剂量重新开始治疗）（见【注意事项】）。应密切监测患者是否有充血性心力衰竭的临床体征或症状。对于存在心功能不全风险（包括既往接受过蒽环类药物治疗）的患者，建议进行基线和定期的 LVEF 评价。在入组其他适应症的 III 期研究的患者中，有 99%（243/246）的患者接受了蒽环类药物治疗。既往蒽环类药物治疗可能是心功能不全障碍的风险因素。如有临床指征，LVEF 显著降低的患者在中断培唑帕尼治疗和/或减量的同时，应接受高血压治疗（如患有高血压，参见上文关于高血压的部分）。

QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速

在培唑帕尼的临床研究中，曾出现过 QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速事件（见【不良反应】）。对于既往有 QT 间期延长病史的患者、服用有可能延长 QT 间期的抗心律失常药物或其他药物的患者、以及先前存在心脏疾病的患者，应慎用培唑帕尼。当使用培唑帕尼时，建议进行基线和定期的心电图监测，并将电解质（如

钙，镁，钾）维持在正常范围内。

动脉血栓事件

在培唑帕尼的临床研究中，曾观察到心肌梗死、心绞痛、缺血性脑卒中以及短暂性脑缺血发作（见【不良反应】）。曾观察到致死性的动脉血栓事件。血栓事件的风险较高的患者或有血栓事件史的患者应慎用培唑帕尼。培唑帕尼的临床研究未纳入在既往 6 个月内发生过动脉血栓事件的患者。有关治疗方案的决策应以患者个体的获益/风险评估为基础。

静脉血栓栓塞事件

在培唑帕尼的临床研究中，曾出现过静脉血栓栓塞事件，包括静脉血栓和致死性肺栓塞。在其他适应症人群和 RCC 人群的发生率分别为 5% 和 2%。

血栓性微血管病

在培唑帕尼单药治疗、与贝伐珠单抗联合治疗、以及与托泊替康联合治疗的临床试验中，均曾报告出现过血栓性微血管病（TMA）（见【不良反应】）。出现 TMA 的患者应永久终止培唑帕尼治疗。治疗停止后观察到 TMA 逆转。培唑帕尼尚无与其它药物联合治疗的适应症。

出血事件

在培唑帕尼的临床研究中，曾报告有出血事件发生（见【不良反应】）。曾发生过致死性出血事件。培唑帕尼的临床研究未纳入在既往 6 个月内有咯血、脑出血或有临床意义的胃肠道出血史的患者。有显著出血风险的患者应慎用培唑帕尼。

胃肠穿孔和瘘

在培唑帕尼的临床研究中，曾有胃肠穿孔或瘘事件发生（见【不良反应】）。曾发生过致死性的穿孔事件。有胃肠穿孔或瘘风险的患者应慎用培唑帕尼。

伤口愈合

尚未进行过任何有关培唑帕尼对伤口愈合影响的正式研究。由于血管内皮生长因子（VEGF）抑制剂可能会损害伤口愈合，在进行择期手术前至少 7 天，应停止培唑帕尼治疗。决定手术后是否再次开始培唑帕尼治疗，应以切口完全愈合的临床判断为依据。对于伤口裂开的患者，应终止培唑帕尼治疗。

甲状腺功能减退

在培唑帕尼的临床研究中，曾有甲状腺功能减退事件发生（见【不良反应】）。在培唑帕尼治疗开始之前，建议检测基线甲状腺功能，对于甲状腺功能减退的患者，应

按照标准的医疗实践进行治疗。在培唑帕尼治疗期间，对所有患者应密切观察甲状腺功能减退的体征和症状。应定期进行甲状腺功能的实验室监测，并按照标准的医疗实践进行处理。

蛋白尿

在培唑帕尼的临床研究中，曾报告有蛋白尿事件发生。建议在基线和治疗期间定期进行尿液检查，并且应监测患者的蛋白尿恶化情况。如患者出现肾病综合征，应终止培唑帕尼治疗。

气胸

在培唑帕尼治疗其他适应症的临床研究中，曾有气胸事件发生（见【不良反应】）。患者在使用培唑帕尼治疗过程中，应密切观察是否有气胸体征和症状发生。

感染

曾有严重感染（伴或不伴中性粒细胞减少症）病例的报告，在一些病例中出现致死性结局。

与其它全身性抗癌疗法联合使用

出于对毒性和/或死亡率升高的担忧，提前终止了培唑帕尼联合培美曲塞（非小细胞肺癌（NSCLC））和拉帕替尼（宫颈癌）治疗的临床试验。有关这些治疗方案的安全有效的联合给药剂量尚不明确。

药物相互作用

由于有培唑帕尼暴露量增加的风险，应避免同时使用 CYP3A4、P-糖蛋白（P-gp）或乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的强抑制剂治疗（见【药物相互作用】）。应考虑选择对 CYP3A4、P-gp 或 BCRP 不具有潜在抑制作用或该作用极小的替代合用药物。

由于有培唑帕尼暴露量减少的风险，应避免同时使用 CYP3A4 诱导剂治疗（见【药物相互作用】）。

曾有在同时使用酮康唑期间发生高血糖的病例。

由于培唑帕尼是尿苷双磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 1A1（UGT1A1）的抑制剂，其 UGT1A1 底物（如伊立替康）同时给药时应谨慎。

培唑帕尼治疗期间应避免食用西柚汁（见【药物相互作用】）。

对驾驶和使用机械能力的影响

尚未进行培唑帕尼对驾驶和机械操作能力影响的研究。无法根据本品的药理学特性

预测其是否对这些活动具有不利影响。在考量患者执行任务需要判断、运动或认知技能的任务的能力时，应谨记患者的临床状况和本品的不良事件特征。患者如感到眩晕、疲倦或虚弱，应避免驾驶或操作机械。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无妊娠期妇女使用培唑帕尼的充分数据。动物研究显示本品具有生殖毒性（见【药理毒理】）。本品对人类的潜在风险尚不清楚。

怀孕期间不应使用培唑帕尼，除非该女性患者的病情确实需要培唑帕尼治疗。如果患者在怀孕期间使用培唑帕尼，或者在接受培唑帕尼治疗期间怀孕，应向患者说明本品对胎儿的潜在危害。

建议育龄期妇女在接受培唑帕尼治疗期间采用充分的避孕措施以避免怀孕。

哺乳期妇女

在哺乳期内使用培唑帕尼的安全性尚不明确。目前尚不清楚培唑帕尼是否经人类乳汁分泌。尚无培唑帕尼经动物乳汁分泌的数据。不能排除本品对母乳喂养的儿童具有风险。培唑帕尼治疗期间应停止哺乳。

生育力

动物研究表明，雄性和雌性的生育能力均有可能受到培唑帕尼治疗的影响。培唑帕尼可能会损害男性和女性的生育力。在大鼠雌性生殖毒性研究中，已经观察到雌性生育力降低（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

由于培唑帕尼的作用机制可严重影响啮齿类动物出生后早期发育阶段的器官生长和成熟（见【药理毒理】），出于对儿童器官发育和成熟的安全性考虑，培唑帕尼不得用于 2 岁以下儿童（见【药理毒理】）。

培唑帕尼在 2-18 岁的儿童中的安全性和有效性尚不明确（见【药理毒理】）。

【老年用药】

有关培唑帕尼用于 65 岁及以上患者的数据有限。在培唑帕尼的肾细胞癌研究中，本品的安全性在 65 岁以上的受试者与较年轻受试者之间在总体上未观察到临床显著性差异。临床实践中尚未发现老年患者与较年轻患者之间的缓解情况存在差异，但不能排除某些较为年长者具有更高的敏感性。

【药物相互作用】

其他药物对培唑帕尼的影响

体外研究表明，培唑帕尼在人肝微粒体的氧化代谢主要由CYP3A4介导，小部分由CYP1A2和CYP2C8介导。因此，CYP3A4的抑制剂和诱导剂可能会改变培唑帕尼的代谢。

CYP3A4，P-gp，BCRP抑制剂：

培唑帕尼是CYP3A4、P-gp和BCRP的底物。

与培唑帕尼单独给药（400 mg，每日一次，连续7日）相比，培唑帕尼（400 mg，每日一次）连续5日与CYP3A4和P-gp的强抑制剂酮康唑（400 mg，每日一次）同时给药，导致培唑帕尼的平均AUC₍₀₋₂₄₎和C_{max}分别增加66%和45%。培唑帕尼800 mg单独给药后的C_{max}和AUC₍₀₋₂₄₎均值范围分别为27.5-58.1μg/ml和48.7-1040μg*h/ml；培唑帕尼400 mg与酮康唑400 mg联合给药后，培唑帕尼的C_{max}和AUC₍₀₋₂₄₎均值分别为59.2μg/ml和1300μg*h/ml。上述药代动力学参数比较表明，在使用CYP3A4和P-gp强抑制剂的情况下，将培唑帕尼减量至400 mg每日一次，大多数患者的全身暴露量与800 mg培唑帕尼每日一次单独给药后观察到的暴露量相似。不过有的患者的培唑帕尼全身暴露量甚至可能会高于800 mg培唑帕尼单独给药后的暴露量。

培唑帕尼与CYP3A4家族的强抑制剂（如伊曲康唑、克拉霉素、阿扎那韦、茚地那韦、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素和伏立康唑）同时给药可能会升高培唑帕尼的血药浓度。西柚汁含有CYP3A4抑制剂，也可能会升高培唑帕尼的血药浓度。

与800 mg培唑帕尼单独给药相比，1500 mg拉帕替尼（CYP3A4和P-gp的底物和弱抑制剂、BCRP的强抑制剂）与800 mg培唑帕尼联合给药可导致培唑帕尼的平均AUC₍₀₋₂₄₎和C_{max}增加约50%至60%。拉帕替尼对P-gp和/或BCRP的抑制作用很可能导致培唑帕尼的暴露量增加。

培唑帕尼与CYP3A4、P-gp以及BCRP抑制剂（如拉帕替尼）同时给药将导致血浆中培唑帕尼的浓度增加。与P-gp或BCRP的强抑制剂同时给药也可能改变培唑帕尼的暴露量和分布，包括在中枢神经系统（CNS）的分布。

应避免本品与CYP3A4的强抑制剂同时使用。对于某种CYP3A4的强抑制剂，如无医学上可接受的替代药物可用，则应在合并给药期间将培唑帕尼的剂量降低至400mg每日一次（见【注意事项】）。如观察到可能与药物相关的不良事件，则应考虑进一步降低给药剂量。

应避免本品与P-gp或BCRP的强抑制剂联合用药，或者建议选择对P-gp或BCRP不具有潜在抑制作用或该作用极小的替代合用药物。

CYP3A4、P-gp，BCRP 的诱导剂：

CYP3A4 的诱导剂，如利福平，可降低血浆培唑帕尼的浓度。培唑帕尼与 P-gp 或 BCRP 的强诱导剂联合用药可能会改变培唑帕尼的暴露量和分布，包括在中枢神经系统中的分布。建议选择不具有酶或转运蛋白诱导作用或该作用极小的替代合用药物。

升高胃内 pH 值的药物

培唑帕尼与埃索美拉唑合并用药会使培唑帕尼的生物利用度降低约 40%（AUC 和 C_{max} ），因此应避免培唑帕尼与能升高胃内 pH 值的药物合并使用。如果医学上必须合并使用质子泵抑制剂（PPI），建议每晚不伴餐服用一次培唑帕尼，同时使用 PPI。如果医学上必须合并使用 H₂ 受体拮抗剂，应在 H₂ 受体拮抗剂给药前至少 2 小时或给药后至少 10 小时不伴餐服用培唑帕尼。应在短效抗酸药给药前至少 1 小时或给药后至少 2 小时服用培唑帕尼。有关培唑帕尼如何与 PPI 和 H₂ 受体拮抗剂同时给药的建议是基于生理学考虑而提出的。

培唑帕尼对其他药物的影响

在人肝微粒体中进行的体外研究表明，培唑帕尼可抑制CYP酶1A2、3A4、2B6、2C8、2C9、2C19和2E1。体外人PXR检测显示了其对CYP3A4具有潜在诱导作用。培唑帕尼800 mg每日一次的临床药理学研究已经证实，培唑帕尼对癌症患者使用咖啡因（CYP1A2的探针底物）、华法林（CYP2C9的探针底物）或奥美拉唑（CYP2C19的探针底物）的药代动力学无临床相关性影响。培唑帕尼导致咪达唑仑（CYP3A4的探针底物）的平均AUC和 C_{max} 增加30%左右，而口服右美沙芬（CYP2D6的探针底物）之后尿液中右美沙芬与右啡烷的比值从33%增加至64%。同时给予培唑帕尼800 mg每日1次和紫杉醇80 mg/m²（CYP3A4和CYP2C8底物）每周一次，导致紫杉醇的AUC和 C_{max} 分别平均增加25%和31%。

根据体外IC₅₀和体内血浆 C_{max} 的数值，培唑帕尼代谢物GSK1268992和GSK1268997可能也参与了培唑帕尼对BCRP的净抑制作用。此外，不能排除培唑帕尼在胃肠道中对BCRP和P-gp具有抑制作用。当培唑帕尼与其他口服BCRP和P-gp底物联合给药时需谨慎。

在体外，培唑帕尼抑制人有机阴离子转运多肽（OATP1B1）。不排除培唑帕尼可能会影响OATP1B1底物（如他汀类药物，见下文“培唑帕尼与辛伐他汀合并用药的影响”）的药代动力学。

在体外，培唑帕尼是尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1（UGT1A1）的抑制剂。伊立替康的活性代谢物SN-38是OATP1B1和UGT1A1的底物。培唑帕尼（400 mg，每日一次）与西妥昔单抗（250mg/m²）和伊立替康（150mg/m²）同时给药可使SN-38的全身暴露量增加约20%。与携带野生型等位基因的受试者相比，培唑帕尼对UGT1A1*28多态性受试者的SN-38的处置影响较大。但UGT1A1基因型并非总能预测培唑帕尼对SN-38处置的影响。培唑帕尼与UGT1A1底物同时给药时需谨慎。

培唑帕尼和辛伐他汀合并用药的影响

培唑帕尼和辛伐他汀合并用药会增加ALT升高的发生率。对培唑帕尼临床研究的汇总数据进行meta分析，结果表明在不使用他汀类药物的患者中，有126/895（14%）人报告了ALT>3倍ULN，而合并使用辛伐他汀的患者中有11/41（27%）人（P=0.038）报告了该事件。如果接受辛伐他汀合并用药的患者出现了ALT升高，应按照培唑帕尼剂量指南进行控制，并终止辛伐他汀治疗（见【注意事项】）。此外，因数据不足，无法评估其他他汀类药物和培唑帕尼合并用药对ALT水平的影响，因此当其他他汀类药物和培唑帕尼合并用药时需谨慎。不排除培唑帕尼会影响其他他汀类药物（如阿托伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀）的药代动力学。

食物对培唑帕尼的影响

培唑帕尼与高脂或低脂饮食同时服用时，其AUC和C_{max}升高约2倍。因此，培唑帕尼应在饭前至少1小时或饭后至少2小时给药。

【药物过量】

已在临床研究中评估了最高达 2000 mg 的培唑帕尼给药剂量。在 2000 mg/日和 1000 mg/日剂量下，3 名患者中分别有 1 名患者出现了 3 级疲劳（剂量限制毒性）和 3 级高血压。

尚无针对培唑帕尼过量的特异性解毒剂，药物过量的治疗应包括一般支持性措施。

由于培唑帕尼并非主要通过肾脏排泄，且其与血浆蛋白高度结合，故考虑血液透析不会增加本品的消除。

【临床试验】

研究 1

在一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究中，对培唑帕尼在肾癌患者中的安全性和有效性进行了评价。局部晚期和/或转移性肾细胞癌患者（435 例）随机接受培唑帕尼 800 mg 每日一次或安慰剂治疗。该研究的主要目的是评估和比较两个治疗

组的无进展生存期（PFS），次要终点是总生存期（OS）。其他目的是评价总缓解率和缓解持续时间。

在参加该研究435例患者中，233例为初治，202例为曾接受白介素-2（IL-2）或α干扰素（INFα）为基础的细胞因子治疗的二线患者。培唑帕尼组和安慰剂组之间的体能状态（ECOG评分）相似（ECOG评分0分：42%比41%；ECOG评分1分：59%比58%）。多数患者的MSKCC（美国Sloan Kettering癌症中心）/Motzer预后因素评估结果为低危（39%）或中危（54%）。所有患者组织学均为有透明细胞或以透明细胞为主。约一半的患者有3个或3个以上的器官受累，多数患者在基线时存在肺（74%）和/或淋巴结（54%）转移。

初治和曾接受细胞因子治疗的患者在两组中的比例相近（培唑帕尼组：53%和47%，安慰剂组：54%和46%）。在曾接受细胞因子治疗的患者中，大部分患者（75%）曾接受过以干扰素为基础的治疗。

两组间曾行肾切除术（培唑帕尼组和安慰剂组分别为89%和88%）和/或曾接受过放疗（培唑帕尼组和安慰剂组分别为22%和15%）的患者比例相近。

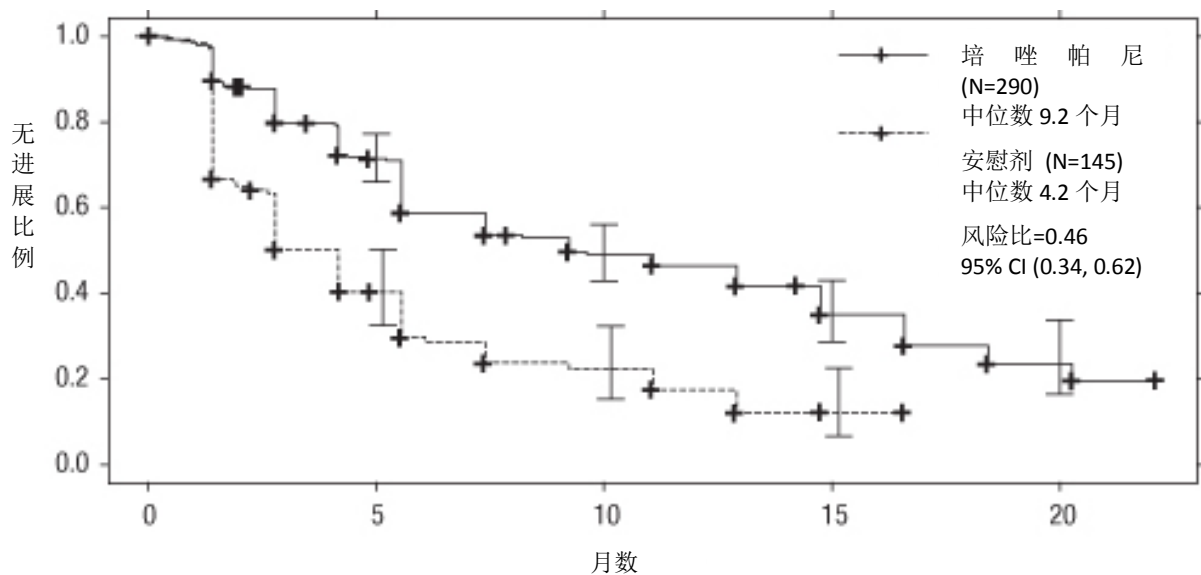
主要终点PFS的主要分析是以对整个研究人群（包括初治人群和曾接受过细胞因子治疗的人群）进行的独立影像学审查做出的疾病评估为基础的。

表 4 独立评估的 RCC 总体有效性结果（VEG105192）

终点/研究人群	培唑帕尼	安慰剂	HR(95% CI)	P 值 (单侧)
PFS 全部* ITT 中位数（月数）	290 例 9.2	145 例 4.2	0.46 (0.34, 0.62)	<0.0000001
缓解率 %（95% CI）	290 例 30(25.1,35.6)	145 例 3(0.5,6.4)	—	<0.001

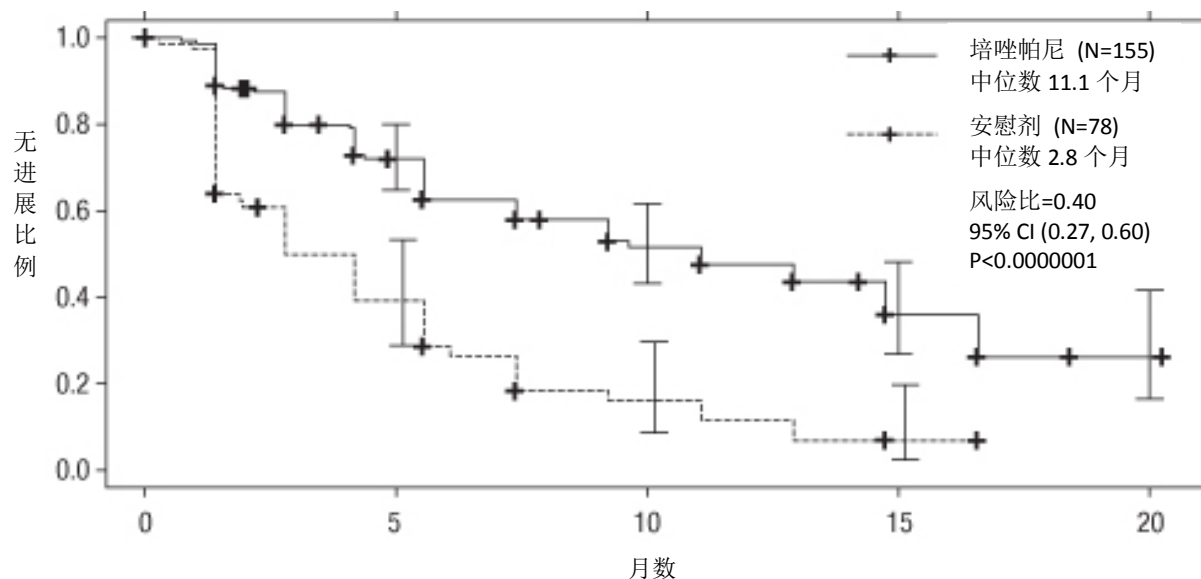
HR = 风险比；ITT = 意向治疗人群；PFS = 无进展生存期。*-初治人群和曾接受过细胞因子治疗的人群。

图1 独立评估的整体人群的无进展生存Kaplan-Meier曲线（初治和曾接受过细胞因子治疗的人群）（VEG105192）



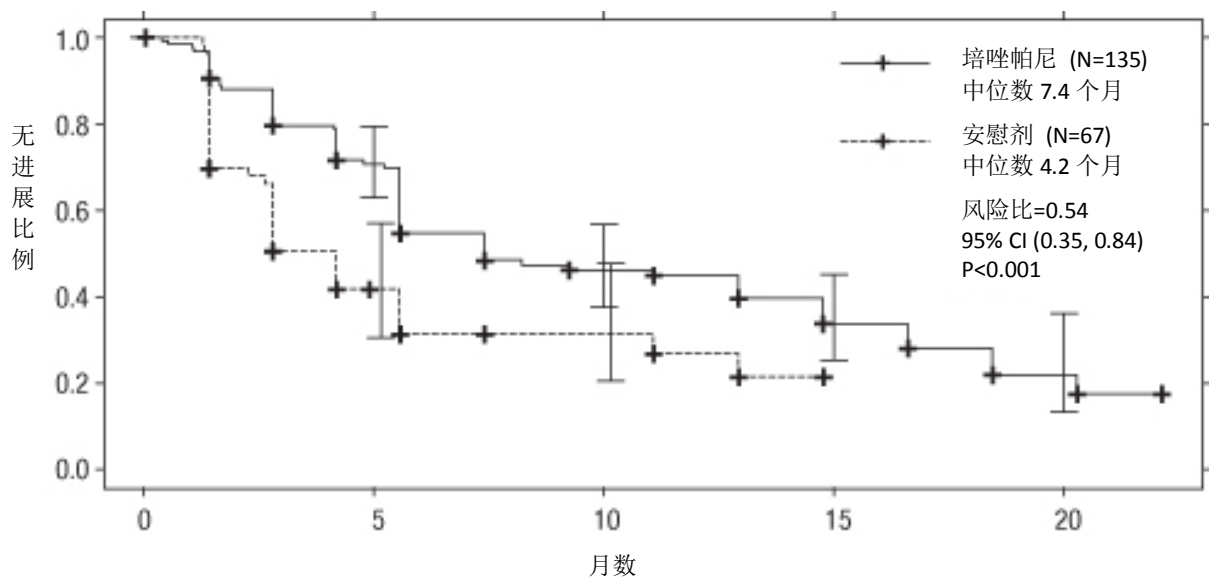
X轴：月数；Y轴：无进展比例，培唑帕尼—（290例），中位数9.2个月；安慰剂—（145例），中位数4.2个月；风险比HR= 0.46 ， 95%CI为（0.34， 0.62），P < 0.0000001

图 2 独立评估的初治人群的无进展生存 Kaplan-Meier 曲线（VEG105192）



X 轴：月数；Y 轴：无进展比例，培唑帕尼—（155 例），中位数 11.1 个月；安慰剂—（78 例），中位数 2.8 个月；风险比 HR= 0.40，95%CI 为（0.27， 0.60），P < 0.0000001

图 3 独立评估的曾接受过细胞因子治疗的人群的无进展生存 Kaplan-Meier 曲线（VEG105192）



X 轴：月数；Y 轴：无进展比例，培唑帕尼—（135 例），中位数 7.4 个月；安慰剂—（67 例），中位数 4.2 个月；风险比 HR=0.54，95%CI 为（0.35，0.84），P<0.001

对于治疗后出现缓解的患者，根据独立评估，中位缓解时间为 11.9 周，中位缓解持续时间为 58.7 周（VEG105192）。

随机分配至培唑帕尼组和安慰剂组的患者在方案规定的最终生存分析时的中位总生存期(OS)数据分别为 22.9 个月和 20.5 个月[HR=0.91 (95% CI: 0.71, 1.16; p=0.224)]。由于在该研究的扩展部分，安慰剂组中 54%的受试者在疾病进展后接受了培唑帕尼治疗，因此上述的 OS 数据可能存在潜在的偏倚。此外，66%的安慰剂组受试者接受了研究后治疗，而培唑帕尼组为 30%。

根据 EORTC QLQ - C30 和 EuroQoL EQ-5D 量表，两组间的整体生活质量无统计学差异。

研究 2

在 225 例局部复发或转移性肾透明细胞癌患者中开展的一项 II 期临床研究中，根据独立评估，客观缓解率为 35%，中位缓解持续时间为 68 周。中位 PFS 为 11.9 个月。

研究 3

在一项随机、开放、平行、III 期非劣效性研究（VEG108844）及其亚洲子研究一项随机、开放、平行对照 II 期研究（VEG113078）中，对比了培唑帕尼与舒尼替尼的安全性、有效性和对生活质量的影

在 VEG108844 中，既往未接受过全身性治疗的局部晚期和/或转移性 RCC 患者

(N=1110) 被随机分配接受培唑帕尼 800 mg 每日一次连续治疗或舒尼替尼 50mg 每日一次治疗（6 周为一周期，包括 4 周治疗期和 2 周休息期）。

本研究的主要目的是评价和比较培唑帕尼治疗患者和舒尼替尼治疗患者的 PFS。两组间的人口统计学特征相似。两组患者在初诊时和筛选时的疾病特征均衡，大多数患者组织学为透明细胞且为和 IV 期疾病。

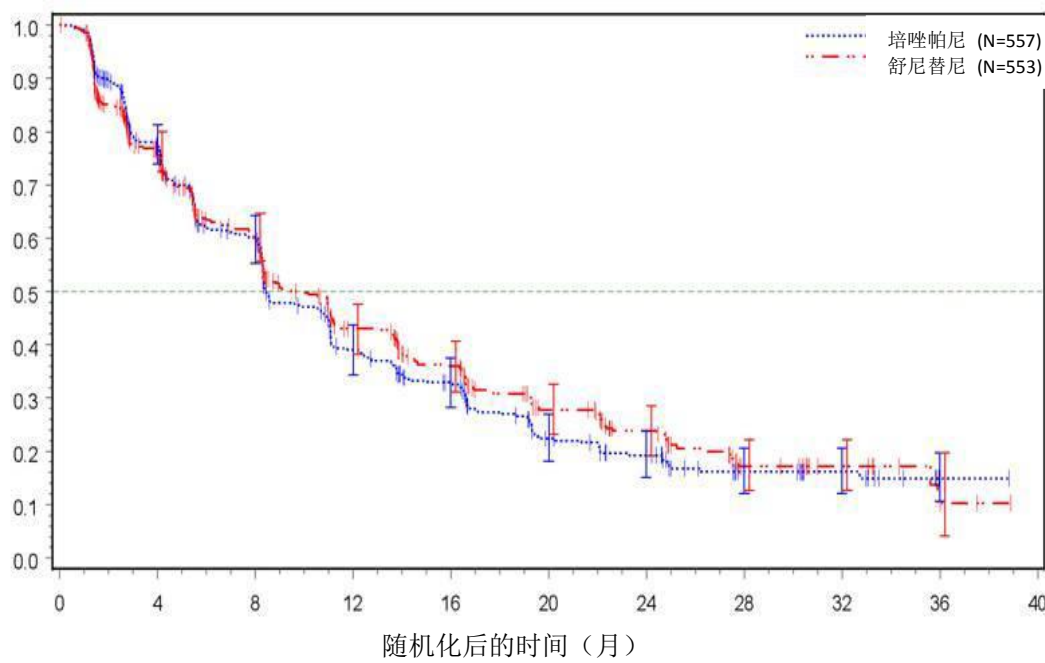
VEG108844 达到了其主要终点（即 PFS），并证实培唑帕尼非劣效于舒尼替尼，风险比 95% CI 的上限小于方案规定的非劣效性阈值 1.25。总体有效性结果见表 5。

表 5 总体有效性结果（VEG108844）

终点	培唑帕尼 557 例	舒尼替尼 N = 553 例	HR (95% CI)
PFS			
总体			
中位值（月）	8.4	9.5	1.047
(95 % CI)	(8.3, 10.9)	(8.3, 11.0)	(0.898, 1.220)
总生存期			
中位值（月）	28.3	29.1	0.915 ^a
(95 % CI)	(26.0, 35.5)	(25.4, 33.1)	(0.786, 1.065)

HR = 风险比；PFS = 无进展生存期；^a*P* 值 = 0.245 (双侧)

图 4. 独立评估的整体人群的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线（VEG108844）



中国人群的有效性数据

通过对 2 项大型 III 期随机、开放临床研究（VEG108844 和 VEG113078，共包括 209 名中国患者）进行汇总分析，对培唑帕尼一线治疗晚期肾细胞癌患者的有效性和安全性进行了研究；此外，还在另外 3 项研究中（一项支持培唑帕尼在欧美上市的关键研究 VEG105192 和 2 项支持性研究 VEG102616 和 VEG107769）共入组了 18 例中国患者，对培唑帕尼一线治疗肾细胞癌的有效性和安全性进行了研究。

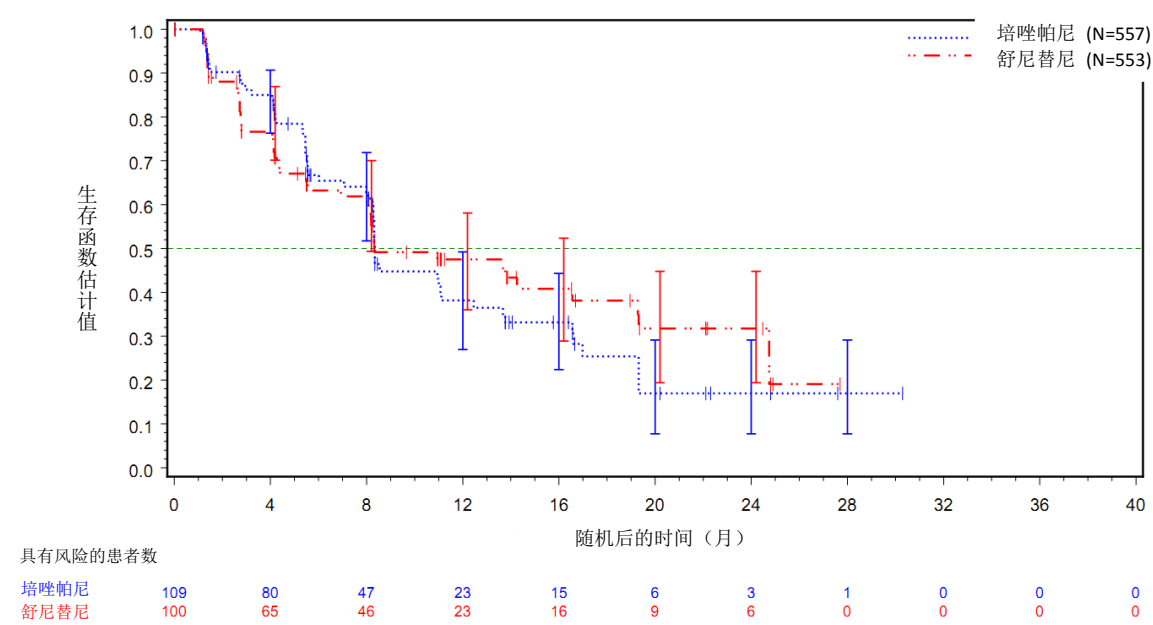
在 VEG108844 和 VEG113078 两项研究的汇总分析中，共有 209 例患者来自中国（其中 80 例受试者来自 VEG108844 研究，129 例受试者来自 VEG113078 研究）随机分组接受培唑帕尼（109 例受试者）或舒尼替尼（100 例受试者）。这 209 例中国患者的中位年龄为 57 岁（18-79 岁），绝大多数患者（97%）的病理类型为肾透明细胞癌，多数患者（71%）为 MSKCC 中高危风险患者，大部分患者（89%）既往接受过肾切除治疗。

这两项研究疗效汇总分析结果见表 6 和图 5，中国患者中培唑帕尼的疗效与舒尼替尼相似（IRC 评估的 PFS 风险比为 0.9927，与总人群结果相一致（HR=1.047）。两组中位 PFS 相同（均为 8.3 个月）。中国人群结果与在总人群中观察到的结果一致，也与在亚洲人群中观察到的结果一致。

表 6 IRC 评估的无疾病进展生存期（主要分析：VEG108844 和 VEG113078 研究中国 ITT 人群）

	培唑帕尼 (N=109)	舒尼替尼 (N=100)
PFS, 月		
风险比 (95% CI)	0.9927 (0.6760, 1.4580)	
中位数 (95% CI)	8.3 (8.2, 11.1)	8.3 (8.1, 19.3)
OS, 月		
风险比 (95% CI)	0.938 (0.583, 1.510)	
中位数 (95% CI)	NR (21.7, NR)	29.5 (17.8, 29.8)
Log-rank 检验 p 值	0.792	
ORR, %		
缓解率 (CR+PR), %	35	20
95% CI	(25.9, 43.8)	(12.2, 27.8)
P 值	0.020	

图5 IRC 评估的 Kaplan-Meier 无疾病进展生存曲线的总结（主要分析）（中国 ITT 人群）



在另外 3 项研究中，尽管中国患者入组例数有限，培唑帕尼用于东亚患者（包括来自中国的患者）的临床有效性与西方患者和总体人群观察到的结果相似。其中来自中国的 18 例患者观察到缓解率为 50% (95% CI: 26.9; 73.1)，疾病稳定率为 33%，只有 2 例患者（11.1%）出现了疾病进展。这个结果表明，中国患者使用培唑帕尼治疗临床缓解良好。因此，培唑帕尼这 3 项研究中取得的有效性结果也适用于中国 RCC 患者。

【药理毒理】

药理作用

培唑帕尼是血管内皮生长因子受体（VEGFR）1、2 和 3，血小板衍生生长因子（受体） α 和 β ，成纤维细胞生长因子受体（FGFR）-1 和-3，细胞因子受体（Kit）、白细胞介素-2 受体诱导的 T 细胞激酶（Itk）、白细胞特异性蛋白酪氨酸激酶（LcK）以及跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶（c-Fms）的多靶点酪氨酸激酶抑制剂。体外研究中，培唑帕尼抑制配体诱导的 VEGFR-2、Kit 和 PDGFR- β 受体的自体磷酸化。体内研究中，培唑帕尼抑制小鼠肺部血管内皮生长因子诱导的 VEGFR-2 磷酸化，抑制小鼠模型中的血管新生和一些人类肿瘤异种移植的生长。

毒理研究

重复给药毒性试验：培唑帕尼在小鼠、大鼠、家兔和猴进行了临床前安全性评估。在啮齿类动物的重复给药研究中，对各种组织（骨、牙齿、甲床、生殖器官、血液系统、肾脏和胰腺）的影响可能与抑制 VEGFR 和/或破坏 VEGF 信号传导通路的药理学作用相关，大部分反应出现在低于临床上观察到的血浆暴露水平。其他观察到的反应包括体重下降、腹泻和/或病态反应，这些反应可能继发于局部粘膜的药物高暴露量（猴）或药理学效应（鼠类）引起的局部胃肠道反应。在人类暴露量（基于 AUC）2.5 倍的剂量下，在雌性小鼠中可观察到增生性肝脏病变（嗜酸性粒细胞灶和腺瘤）。

幼龄动物毒性：在幼龄动物毒性研究中，自产后第 9 天至产后第 14 天，对提前离乳大鼠给药（剂量约为成年人临床暴露量 AUC 的 0.1 倍）时，培唑帕尼可导致死亡率升高，肾、肺、肝和心异常生长/成熟。自产后第 21 天至产后第 62 天，对离乳大鼠给药后获得的毒理学研究结果与在相似暴露量下成年大鼠中观察到的骨、气管、牙齿、肾上腺、胰腺、胃、十二指肠、淋巴结、雄性乳腺和生殖器官方面的变化相似。在大鼠中，产后第 21 天断奶，相当于人类 2 岁的儿童。与成人相比，儿童患者出现骨和牙齿反应的风险增加，因为这些变化（包括肢体缩短）发生在成年人临床暴露量（ $\geq 10 \text{ mg/kg/日}$ 剂量）的 0.1 至 0.2 倍，基于 AUC 计算。

遗传毒性：在 Ames 试验、人体外周血淋巴细胞染色体畸变试验和大鼠体内微核试验中，培唑帕尼未引起遗传性损害。培唑帕尼原料药中存在一个生产过程中人工合成的低剂量中间体，该中间体在 Ames 试验中无致突变性，但在小鼠淋巴瘤试验和体内小鼠微核试验中显示有遗传毒性。

生殖毒性：培唑帕尼对雄性大鼠的交配或生育力未见影响。但连续给药 15 周后，在 $\geq 3 \text{ mg/kg/日}$ 剂量下观察到精子生成率和睾丸精子浓度降低，在 $\geq 30 \text{ mg/kg/日}$ 剂量下出现了附睾精子浓度降低，在 $\geq 100 \text{ mg/kg/日}$ 剂量下出现了精子活力降低。在培唑帕尼 $\geq 30 \text{ mg/kg/日}$ 剂量下（约为人体临床暴露量的 0.35 倍）连续给药 15 周和 26 周后，雄性大鼠出现了睾丸和附睾重量下降；在此剂量下的雄性大鼠 6 个月毒性研究中也观察到了睾丸萎缩和退化，同时出现无精、精子减少和附睾筛状改变。

培唑帕尼在雌性大鼠中给药剂量 $\geq 30 \text{ mg/kg/日}$ （约为人体临床暴露量的 0.4 倍，基于 AUC 计算）时，出现生育力下降（包括着床前流产增加、早期胚胎吸收）。在 300 mg/kg/日 （约为基于 AUC 的人体临床暴露量的 0.8 倍）时出现了胚胎全吸收。在接受 $\geq 10 \text{ mg/kg/日}$ （约为人体临床暴露量的 0.3 倍）给药的雌性中观察到了着床后流产、胚胎死亡、胎仔体重下降。在小鼠 $\geq 100 \text{ mg/kg/日}$ 连续 13 周的给药中观察到了黄体减少和囊肿增加，在大鼠 $\geq 300 \text{ mg/kg/日}$ 连续 26 周的给药中观察到了卵巢萎缩

（分别约为人体临床暴露量的 1.3 倍和 0.85 倍）。对猴 500mg/kg/日（约为人体临床暴露量的 0.4 倍）最长达 34 周的给药中也观察到了黄体减少。

【药代动力学】

吸收

实体瘤患者口服800mg单剂量培唑帕尼后，中位达峰（血药浓度峰值 C_{max} 约为 $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ ）时间为3.5小时（范围为1.0-11.9小时）， $AUC_{0-\infty}$ 约为 $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 。每日1次的给药方法可使 AUC_{0-T} 增加1.23倍至4倍。

培唑帕尼剂量高于800mg时， AUC 或 C_{max} 未出现持续性升高。

当与食物同服时，培唑帕尼的全身暴露量增加。培唑帕尼与高脂或低脂饮食同服时，其 AUC 和 C_{max} 升高约 2 倍。因此，培唑帕尼应在饭前至少 1 小时或饭后至少 2 小时给药（见【用法用量】）。

与整片给药相比，将培唑帕尼片400 mg碾碎给药时，其 $AUC_{(0-72)}$ 增加46%， C_{max} 增加约2倍，而 t_{max} 减少约2小时。这些结果表明，服用碾碎的培唑帕尼片时，其生物利用度和口服吸收率相对高于整片吞服（见【用法用量】）。

分布

培唑帕尼与人体内血浆蛋白的结合率大于 99%，在 10-100 $\mu\text{g/ml}$ 的剂量范围内，无浓度依赖性。体外研究表明，培唑帕尼是 P-gp 和 BCRP 的底物。

生物转化

体外研究结果证明，培唑帕尼的代谢主要是由CYP3A4介导的，小部分由CYP1A2和CYP2C8介导。培唑帕尼的四种主要代谢产物只占血浆暴露量的6%。其中一种代谢产物抑制VEGF诱导的人脐静脉内皮细胞的增殖，与培唑帕尼原型药物的效价相似，比其他代谢产物的活性高10-20倍。因此，培唑帕尼的活性主要依赖于培唑帕尼原型药物的暴露量。

消除

培唑帕尼消除缓慢，给予推荐剂量800 mg后的平均半衰期为30.9小时。主要经粪便消除，经肾脏排泄的比例不到给药剂量的4%。

特殊人群

肾损害

研究结果表明，只有不到 4% 的口服培唑帕尼剂量以培唑帕尼及其代谢产物的形式

经尿液排出体外。群体药代动力学模型的计算结果（来自基线 CLCR 值在 30.8 ml/分-150 ml/分范围内的受试者的数据）表明，肾损害不会对培唑帕尼的药代动力学产生临床相关影响。肌酐清除率>30 ml/分的患者，无需调整剂量。对于肌酐清除率低于 30 ml/分的患者，建议慎用，因为目前尚无培唑帕尼用于这一人群的经验（见【用法用量】）。

肝损害

轻度

800mg 每日一次给药后，轻度肝损害患者（定义为胆红素正常且存在不同程度的 ALT 升高，或无论 ALT 的值为多少，胆红素升高不超过 1.5 倍 ULN）的中位稳态培唑帕尼 C_{max} 和 $AUC_{(0-24)}$ 与非肝功能损害患者中的中位值相似（见表 7）。800mg 培唑帕尼每日一次是针对血清肝功能检测测试为轻度异常的患者的推荐剂量（见【用法用量】）。

中度

中度肝损害患者（定义为胆红素升高>1.5 倍至 3 倍 ULN，无论 ALT 的值为多少）的培唑帕尼最大耐受剂量（MTD）为 200 mg 每日一次。培唑帕尼 200mg 每日一次给药后，中度肝损害受试者的 C_{max} 和 $AUC_{(0-24)}$ 中位稳态值分别约为 800 mg 每日一次给药后肝功能正常受试者中相应中位值的 44% 和 39%（见表 7）。

基于安全性和耐受性数据，中度肝损害受试者的培唑帕尼剂量应减少至 200mg 每日一次（见【用法用量】）。

重度

培唑帕尼 200mg 每日一次给药后，重度肝损害受试者中的 C_{max} 和 $AUC_{(0-24)}$ 中位稳态值分别约为 800 mg 每日一次给药后肝功能正常受试者中相应中位值的 18% 和 15%。鉴于本品在重度肝损害患者（总胆红素>3 倍 ULN，无论 ALT 的水平如何）中的暴露量减少，且此类患者的肝储备功能有限，因此，不建议该人群使用培唑帕尼（见【用法用量】）。

表 7 在肝损害受试者测量的中位稳态培唑帕尼药代动力学值

组别	研究剂量	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{(0-24)}$ (µg x hr/ml)	推荐剂量
肝功能正常	800 mg OD	52.0 (17.1-85.7)	888.2 (345.5-1482)	800 mg OD
轻度肝损害	800 mg OD	33.5 (11.3-104.2)	774.2 (214.7-2034.4)	800 mg OD
中度肝损害	200 mg OD	22.2 (4.2-32.9)	256.8 (65.7-487.7)	200 mg OD

重度肝损害	200 mg OD	9.4 (2.4-24.3)	130.6 (46.9-473.2)	不建议
-------	-----------	-------------------	-----------------------	-----

OD – 每日一次

【贮藏】

30℃以下保存。

【包装】

带聚丙烯儿童安全盖的高密度聚乙烯瓶。

200mg: 30 片/瓶, 90 片/瓶;

400mg: 30 片/瓶, 60 片/瓶

【有效期】

24 个月

【执行标准】

进口药品注册标准: JX××××××××

【进口药品注册证号】

200mg: H××××××××

400mg: H××××××××

【生产企业】

公司名称: Glaxo Group Limited

生产厂: Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations)

生产地址: Priory Street, Ware Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom (英国)

联系地址: 上海市西藏中路 168 号都市总部大楼 6 楼

邮政编码: 200001

电话号码: 021-23019800

传真号码: 021-23019801