

常見適應症 (藥物於 2009 年 FDA 允許上市)

| 適應症   | 時機  | 用法 | 劑量           |
|---|---|----|--------------|
| 晚期或轉移腎細胞癌 (RCC)<br>Pazopanib (N=290) vs placebo<br>(N=145)<br>PFS (mons): 9.2 vs. 4.2 (p<br><0.001)<br>OS : (22.9 vs<br>20.5 months, <i>P</i> = .224 )<br>Response Rate (CR + PR) (%) :<br>30 vs. 3<br><br>Ref.<br>1. Journal of Clinical<br>Oncology 2010 28:6, 1061-1068<br>2. Study Name : VEG105192<br>3. European Journal of Cancer 2013, 49 :<br>6, 1287-1296 | 未曾治療過或使用過<br>cytokine-based<br>systemic therapy | 單用 | 800 mg<br>QD |

| 其它適應症  | 時機   | 用法 | 劑量        |
|--|--|----|-----------|
| 先前接受過化療的晚期軟組織肉瘤 (STS)<br>“使用限制：尚未證明 VOTRIENT 治療脂肪軟組織肉瘤細胞 或胃腸道間質瘤的療效。”<br>Pazopanib (N=246) or placebo (N=123)<br>PFS (mons): 4.6 vs. 1.6 (p <0.001)<br>OS (mons): 12.6 vs. 10.7 [HR = 0.87 (95% CI: 0.67, 1.12)]<br>Response Rate (CR + PR) (%) : 4 vs. 0<br><br>Ref. Lancet. 2012 May 19;379(9829):1879-86. | 曾使用過化療，或不合適接受此類治療<br>gastrointestinal stromal tumors (GIST)、<br>adipocytic sarcoma病人被排除在試驗之外 | 單用 | 800 mg QD |

\* mPFS: medium progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival

藥師意見: Multi-target tyrosine kinase receptor inhibitor(多重酪胺酸酶抑制劑)常見用於腎癌治療與甲狀腺癌或肉瘤。標靶點過多時，也意味有許多副作用。Pazopanib 的 overall survival 都無法證實整體存活率有好處。

## 作用機轉

標靶藥物。多重酪胺酸酶抑制劑，作用目標包含血管內皮生長因子受體 (VEGFR-1,-2, -3)、血小板衍生生長因子受體 (PDGFR- $\alpha$ ,- $\beta$ )、纖維母細胞生長因子受體 (FGFR-1 and -3)、細胞激素受體 (c-KIT)、第二型介白素受體誘導 T 細胞激酶 (IL-2)與穿膜醣蛋白受體酪胺酸酶(transmembrane glycoprotein receptor tyrosine kinase) (c-Fms)。阻止腫瘤的微血管形成，以延緩腫瘤的生長或轉移。可干擾腫瘤細胞內訊息傳遞，進而抑制腫瘤細胞以及血管增生。

## 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (少於30%的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：白血球減少(37-44%; 3級：1%)、淋巴球減少(31-43% ; 3級：4-10% ; 4級：<1%)、血小板減少 (32-36% ; 3級：<1% ; 4級：≤1%)、嗜中性白血球減少(33-34% ; 3級：1-4% ; 4級：<1%)。如有感染或發燒，需暫時停藥。

## 注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：高血壓(40-42%)、心跳過緩(2-19%)、末梢水腫(14%)、心肌無力 (11-13%)、胸痛 (5-10%)、左心室功能障礙(8%)。請記錄血壓變化。
2. 皮膚系統：頭髮脫色(38-39%)、剝落性皮炎(18%)、掉髮(8-12%)、肢端紅腫症(6-11%)、皮膚色素脫色(11%)、皮疹(8%)、乾皮症(6%)。皮膚、頭髮顏色的改變，可在停藥後恢復。
3. 代謝及內分泌系統：體重減輕(9 -48%)、高血糖(41-45%)、血清白蛋白降低 (34%)、血磷酸鹽降低(34%)、血鈉降低(31%)、血鎂降低(26%)、低血糖(17%)、血鉀升高(16%)、甲狀腺功能低下(4-8%)。臨床醫師會抽血追蹤。
4. 胃腸系統：腹瀉(52-59%)、噁心(26--56%)、食慾減低(22-40%)、嘔吐(21-33%)、味覺障礙(8-28%)、胃腸疼痛(23%)、口腔黏膜破損(11-12%; 3級≤2%)、腹痛(11%)、消化不良(5-7%)。
5. 血液系統：出血 (13-22%; 4級：1%)。
6. 肝臟系統：AST升高(51-53%)、ALT升高(46-53% ; 大於正常範為上限10

倍：4%)、膽紅素升高(29-36%)、鹼性磷酸酶升高(32%)。臨床醫師會抽血監測肝功能。停藥後大多可恢復。

7. 中樞神經系統：腫瘤疼痛(29%)、頭暈(11%)、失眠(9%)、發聲困難(4-8%)。
8. 肌肉骨骼系統：肌肉骨骼痛(23%)、肌痛(23%)、無力(14%)。可用普拿疼緩解。
9. 腎臟系統：蛋白尿(1-9%)
10. 呼吸系統：呼吸困難(20%)、咳嗽(17%)、鼻出血(2-8%)。
11. 其它方面副作用：疲倦(19-65%)、頭痛(10-23%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1級)、中級(2級)、嚴重(3級)、致命(4級)或死亡(5級)。當發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4級情形，大多需要住院介入醫療處理。

## 劑量調整

- 腎功能不全：仿單無建議劑量
  - 嚴重腎功能不全者、血液透析者：仿單無建議劑量(未被研究過)
  - 惟pazopanib主要排除途徑並非透過腎臟，故血液透析理應不會增加此藥的排除。
- 肝功能不全
  - 輕度(bilirubin  $\leq$  1.5 times ULN或ALT > ULN)：不需要調整劑量(Shibata 2013)
  - 中度(bilirubin > 1.5 to 3 times ULN及any ALT)：考慮替代藥品  
若仍使用pazopanib，則降低劑量至200 mg每日一次。此為這類病人最高耐受劑量(Shibata 2013)
  - 重度(bilirubin > 3 times ULN及any ALT level)：不建議使用

| Recommended Pazopanib Dose Reduction Levels for Adverse Reactions |                      |                     |
|---|----------------------|---------------------|
| Dose reduction level  | Renal cell carcinoma | Soft tissue sarcoma |
| Usual (initial) dose  | 800 mg once daily    | 800 mg once daily   |
| First reduction   | 400 mg once daily    | 600 mg once daily   |
| Second reduction  | 200 mg once daily    | 400 mg once daily   |

Permanently discontinue pazopanib if unable to tolerate the second dose reduction.

### 警告/注意事項與不良反應有關的處理

| 毒性   | 症狀   | 處理  |
|------|--|---|
| 心臟血管 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 心臟毒性</li> <li>■ 心臟功能障礙(包括左心室射出分率下降、心臟衰竭)，經常發現同時有高血壓、先前有心臟功能障礙風險因子(如先前使用anthracycline類藥品)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 監測血壓，並依臨床狀況使用降血壓藥品(ASCO, 2017)。</li> <li>■ 監測心臟衰竭症狀</li> <li>■ 在有心臟功能障礙風險因子的病人，治療前及治療期間監測左心室射出分率。</li> <li>■ 有症狀的/3級：暫停治療，待恢復至3級(不含)以下，依照臨床判斷恢復治療。</li> <li>■ 4級：永久性停藥。</li> </ul>         |
|      | 高血壓(此藥可能造成高血壓或使高血壓惡化)，曾有3級/高血壓危象報告：平均發生時間在使用藥品18週內，當中4成的人在9天內發生  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前，須控制好病人血壓；治療後須持續監測及治療高血壓。</li> <li>■ 2或3級： <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 降低劑量及使用/調整高血壓治療</li> <li>✓ 若經上述方法，仍維持在3級高血壓，則永久性停藥</li> </ul> </li> <li>■ 4級/高血壓危象：永久性停藥</li> </ul> |
|      | QT間隔拉長( $\geq 500$ msec) [包括多形式心室性心律不整(torsades  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 當病人有相關風險因子(包括QT間隔拉長病史、正在服用抗心律不整藥</li> </ul>  |

|    |   |   |
|----|---|---|
|    | de pointes)]  | <p>品、或會使QT間隔拉長的藥品、心臟疾病等)，須特別注意。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前及治療期間監測心電圖 (ECG)</li> <li>■ 治療前及治療期間監測電解質(如鉀、鈣、鎂等)，並校正異常數值。</li> </ul>  |
|    | <p>血栓事件(可能致命)：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 動脈栓塞(Arterial thrombotic events)，包括：心肌梗塞、缺血、腦中風、暫時性腦缺血。</li> <li>■ 靜脈栓塞(Venous thrombotic events)，包括：肺栓塞、深層靜脈栓塞。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 臨床試驗收案條件均排除曾於6個月內發生動脈栓塞病人。</li> <li>■ 動脈栓塞：永久性停藥</li> <li>■ 靜脈栓塞： <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 3級：暫停治療，當穩定控制至少一週後，以相同劑量恢復治療</li> <li>✓ 4級：永久性停藥</li> </ul> </li> </ul> |
|    | <p>血栓性微血管病：包括血栓性血小板減少性紫癍 (thrombotic thrombocytopenic purpura)、溶血性尿毒症候群 (hemolytic uremic syndrome)；通常發生在開始用藥90天內。</p>  | <p>若發生，則永久性停藥。原則上會改善。</p>   |
|    | <p>傷口癒合併發症</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 預定手術前，停用治療1週以上；重大手術後，要先停藥2週以上，直至傷口充分癒合再行給藥。</li> <li>■ 傷口癒合併發症緩解後，再次使用 pazopanib 的安全性尚未被建立。</li> </ul>   |
| 皮膚 | <p>手足皮膚反應：是局部過度角質化的皮膚反應，症狀包括灼燒感、感覺異常、手腳刺痛；通常在開始治療的2至4週內發生。受壓皮膚、屈肌區域可能產生水</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前，檢查病人的皮膚狀況，並將病人的繭(calluses)以修腳(pedicure)去除。後續每次門診亦須確認皮膚狀況。</li> <li>■ 治療期間，每天兩次使用以潤膚劑為</li> </ul>   |

|        |   |  |
|--------|---|--|
|        | <p>泡、皮膚乾燥或龜裂、水腫、紅斑、脫屑或過度角化。</p>   | <p>基底的保濕霜，當手足皮膚反應產生時，改用以尿素(urea)為基底的保濕霜。可搭配局部使用的類固醇治劑，強化的抗發炎效果。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 避免過度摩擦、擠壓皮膚、避免穿包覆性較強的鞋子。</li> <li>■ 依嚴重程度，可能需要暫停治療 (Appleby 2011)</li> </ul>  |
|        | <p>皮膚色素脫失 (包括頭髮、皮膚)</p>   |  |
| 代謝及內分泌 | <p>甲狀腺功能低下 (TSH升高、T4降低)</p>   | <p>治療前及治療期間監測甲狀腺功能數值。根據標準來治療甲狀腺功能低下。</p>   |
| 胃腸     | <p>胃腸道穿孔、瘻管(可能致命)</p>   | <p>瘻管：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2/3級：暫停治療並依據臨床判斷恢復治療。</li> <li>■ 4級：永久性停藥</li> <li>■ 任何等級胃腸道穿孔：永久性停藥</li> </ul>  |
| 肝臟     | <p>肝毒性 (Boxed Warning) (可能致命)；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 最常發生在開始治療的18週內</li> <li>■ 65歲以上病人有較高的發生率</li> <li>■ 同時使用simvastatin會增加ALT上升的風險，改用其它statins藥品，其風險增加與否資料不足</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前及治療期間(第3、5、7、9週及第3、4個月及依臨床需求)監測肝功能，並遵循建議進行劑量調整、暫停治療或永久性停藥。</li> <li>■ 僅有ALT升高至正常範圍上限的3-8倍：持續治療，每週監測肝功能至恢復到1級或基礎值。</li> <li>■ 僅有ALT升高至正常範圍上限的8倍(不含)以上：</li> <li>■ 暫停治療恢復到1級或基礎值。</li> <li>■ 若繼續治療的效益大於肝毒性風險，則可以調整劑量繼續治療 (每日劑量不超過400 mg)，並且每週監測肝功能持續8週。</li> </ul> |

|    |   |  |
|----|---|--|
|    |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 若經劑量調整仍造成ALT升高至正常範圍上限的3倍(不含)以上，則永久性停藥。</li> <li>■ ALT升高至正常範圍上限的3倍(不含)以上伴隨著bilirubin升高至正常範圍上限的2倍(不含)以上：永久性停藥，並持續觀察病人。</li> <li>■ 吉伯特氏症(Gilbert syndrome)伴隨著輕微</li> </ul> |
| 血液 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 出血(可能致命)：最常見血尿、鼻出血、咳血、肛門/直腸出血、口腔出血。</li> <li>■ 嚴重出血事件包括肺部、腸胃道、泌尿道出血；曾有罕見的腦/顱內出血報告。</li> <li>■ 臨床試驗已排除六個月內有咳血、腦出血、腸胃道出血的病人</li> <li>■ 在病人有CNS metastases的情況下使用此藥，曾有發生致命的顱內出血(intracranial hemorrhage)的案例。</li> <li>■ 在病人合併使用lenvatinib、everolimus時，曾有發生致命的腦出血(cerebral hemorrhage)的案例。</li> <li>■ 曾有嚴重或致命的腫瘤相關出血事件(tumor-related</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2級：暫停治療，待恢復至1級，調整劑量；若以調整劑量治療後，仍再次發生2級副作用，則停止治療。</li> <li>■ 3/4級：停止治療。</li> </ul>  |

|    |  |  |
|----|--|--|
|    | <p>bleeding events) 案例。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 在甲狀腺未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma) 病人，發生嚴重或致命的頸動脈出血 (carotid artery hemorrhages) 比率較高，在此類病人的治療，其安全性與有效性尚未被建立。</li> </ul> |  |
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 腫瘤溶解症候群</li> <li>■ 風險因子：快速成長的腫瘤、高腫瘤負荷、腎功能不全、脫水，可以考慮使用預防性治療</li> </ul>   |  |
| 免疫 | 感染(可能致命)   | 嚴重感染：需給予合適的抗生素，並考慮暫停或停止治療。   |
|    | 肺毒性(可能致命)：包括間質性疾病/肺炎   | 若發生任何等級間質性肺部疾病，須停止治療。  |
| 腎臟 | 蛋白尿：曾有罕見腎病症候群 (Nephrotic syndrome) 報告。   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前及治療期間監測尿液分析，依臨床需求監測24小時尿蛋白。</li> <li>■ <math>\geq 3</math> g/24 hours：暫停治療，待恢復至1級，調整劑量；若未恢復至1級或以調整劑量治療後，仍再次發生，則停止治療。</li> <li>■ 腎病症候群：停止治療。</li> </ul> |
| 神經 | 眼毒性：曾有視網膜剝離(retinal detachment/tear)的報告  |  |
|    | 可逆性後部腦白質變性 (reversible posterior leukoencephalopathy)  | 若產生可逆性後部腦白質變性，須停止治療。   |

|      |  |  |
|------|--|--|
|      | syndrome, RPLS) 。症狀包括癲癇、頭痛、視覺障礙、混亂、意識改變等。以MRI診斷。   |  |
| 特殊族群 | 東亞：根據臨床試驗分析，3/4級嗜中性白血球減少、血小板減少、肢端紅腫症發生率較高。   |  |
|      | 65歲以上：3/4級疲倦、高血壓、食慾減低、肝毒性發生率較高。  |  |
|      | 兒童：根據其機轉，可預期會嚴重影響器官發展 (尤其是2歲以下)，故此藥病未核准使用在兒童。  |  |
|      | 藥物基因體個體差異：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>■ (TA)7/TA7 genotype (UGT1A1*28/*28) 相對於 (TA)6/(TA)6 and (TA)6/(TA)7 genotypes，高膽紅素血症發生率較高。</li> <li>■ 病人帶有HLA-B*57:01 allele相對於noncarriers，發生2/3級ALT升高機率較高。</li> </ul> |  |

### 藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP1A2 (minor), CYP2C8 (minor), CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (major)，可能存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

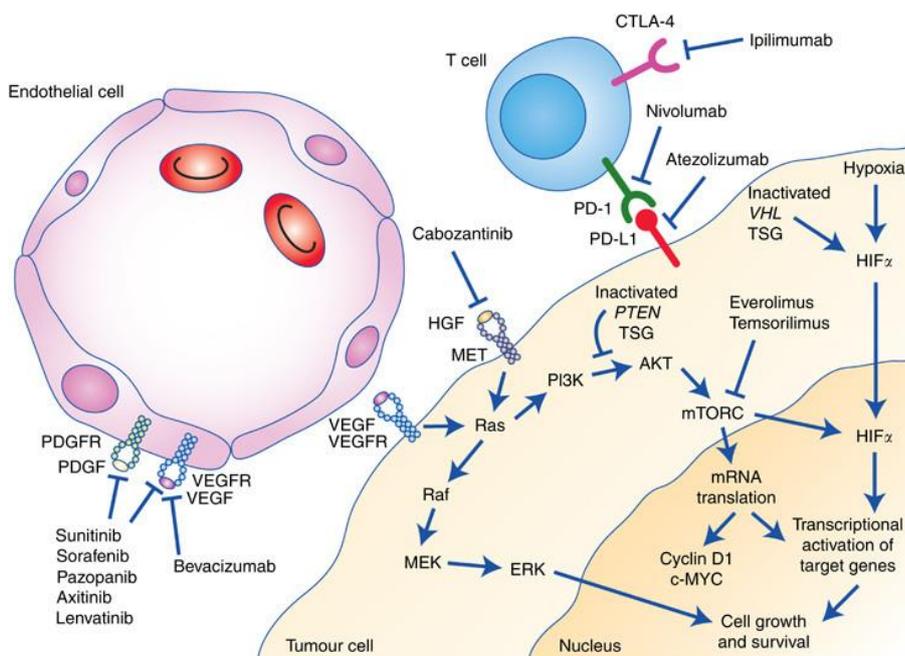
## 臨床監測項目

- 肝功能(ALT, AST, bilirubin)基礎值、第3、5、7、9週及第3、4個月，接著依照臨床狀況定期檢測，若ALT升高發生，則改為每週監測直到恢復至1級以下
- 電解質(例如鈣、鎂、鉀等)基礎值及依臨床狀況、尿液分析(蛋白尿)基礎值及定期檢測，依臨床狀況使用24小時尿蛋白(24-hour urine protein)。
- 甲狀腺功能(TSH、T4)基礎值、每6至8週檢測TSH (Appleby 2011)
- 在治療前(有生殖能力的女性)檢查妊娠狀態、血壓、若病人有發生QT間隔拉長的風險因子，則監測心電圖(ECG)基礎值及定期檢測、若病人有發生心臟功能障礙風險因子，則監測左心室射出分率(LVEF)基礎值及定期檢測
- 監測下列疾病症狀 [心臟衰竭、胃腸道穿孔、瘻管、手足皮膚反應、出血、肝毒性、感染、間質性肺疾病/肺炎、可逆性後部腦白質變性(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)、血栓事件(VTE and PE)、血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy)、腫瘤溶解症候群、傷口癒合併發症。
- 服藥遵從性。

## 機轉

Pazopanib is a tyrosine kinase (multikinase) inhibitor; limits tumor growth via inhibition of angiogenesis by inhibiting cell surface vascular endothelial growth

factor receptors (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), platelet-derived growth factor receptors (PDGFR-alpha and -beta), fibroblast growth



receptor (FGFR-1 and -3), cytokine receptor (cKIT), interleukin-2 receptor inducible T-cell kinase, lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (Lck), and transmembrane glycoprotein receptor tyrosine kinase (c-Fms).

### 藥師小叮嚀

1. 高血壓病史病人請進行血壓監測，每人血壓變化程度不一。如果血壓太高，可能需要服用降血壓藥物或停用。
2. 請空腹服用 (飯前一小時與飯後兩小時)，整粒吞服，勿磨粉或咬碎。
3. 可能影響傷口癒合，要進行手術計畫、拔牙在一週前需先停藥，重大手術後，至少要兩週且傷口適當癒合後，方能恢復用藥。
4. 用藥期間需避孕，直到停藥兩週後 (男女相同)。
5. 用藥期間，請勿飲用葡萄柚(汁)。會使藥物血中濃度過高。
6. 與制酸劑、胃藥有交互作用，使用前請諮詢藥師安排合適服藥時間。
7. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
8. 臨床監測項目: 肝功能、電解質、驗尿、甲狀腺功能(TSH、T4)基礎值、請記錄血壓變化。