

常見適應症 (藥物於 2011 年 FDA 允許上市)

- 甲狀腺髓樣癌 (局部晚期或轉移性) , 一天一次 300mg , 持續服用直至疾病進展或出現不可接受的毒性。
- 除非 QTcF \leq 450 毫秒 , 否則不要開始治療。為降低 QT 間距延長的風險 , 將血清鈣和鎂維持在正常範圍內 , 並維持血清鉀 \geq 4 mEq/L。在擇期手術前暫時停用 vandetanib 至少 1 個月 ; 在大手術後至少 2 週內直至傷口完全癒合前不要使用 vandetanib 。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Symptomatic or progressive medullary thyroid cancer	Phase 3 trial 331 pts Unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer J Clin Oncol . 2012 Jan 10;30(2):134-41.	vandetanib (n=231) or placebo (n=100) PFS (mons): Not Reached vs. 16.4 (p <0.001) OS (mons): 81.6 vs. 80.4 (p= 0.975) ORR (%): 44 vs. 1	300 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

作用機轉

標靶藥物。多重酪胺酸酶抑制劑，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。作用目標包含 EGFR、VEGF、RET、BRK、EPH kinase receptors、SRC kinase receptors。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險 (低於30%的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：嗜中性白血球減少(10%；3/4級: <1%)、血小板減少(9%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：高血壓($\leq 33\%$)、高血壓危象($\leq 33\%$)、心電圖 QT 間距拉長(14%)。
2. 皮膚系統：皮疹(53%)、痤瘡樣皮疹($\leq 35\%$)、痤瘡($\leq 35\%$)、乾皮症(15%)、皮膚光敏感(13%)、搔癢(11%)、指甲疾病(9%)、掉髮(8%)。
3. 內分泌與代謝系統：低血鈣(11-57%)、低血糖(24%)、低血鎂(7%)、甲狀腺功能低下(6%)。Vandetanib 會延長 QT 間距。接受 vandetanib 治療的病人曾報告發生 Torsades de pointes 心律不整和猝死。不要在有低鈣血症、低鉀血症、低鎂血症或有長 QT 症候群的病人使用 Vandetanib。在 vandetanib 給藥前必須校正低鈣血症、低鉀血症和/或低鎂血症，恢復至正常水平值。定期監測電解質。避免使用已知會延長 QT 間距的藥物。
4. 胃腸道消化系統：結腸炎($\leq 57\%$)、腹瀉($\leq 57\%$)、噁心(33%)、腹痛(21%)、食慾減低(21%)、嘔吐(15%)、消化不良(11%)、口乾(9%)、味覺障礙(8%)。
5. 血液系統：出血(1/2 級：14%)。
6. 肝臟系統：ALT 升高(51%)。
7. 神經系統：憂鬱(10%)。
8. 骨骼肌肉系統：僵硬(6%)。
9. 視覺系統：角膜改變(13%)、視線模糊(9%)。
10. 腎臟系統：腎功能指數上升(16%)、蛋白尿(10%)。
11. 呼吸系統：上呼吸道感染(23%)。

12. 其它：頭痛(26%)、疲倦(24%)

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

- 腎功能不全者劑量調整
 - CrCl \geq 50 mL/minute：不需要調整劑量
 - CrCl $<$ 50 mL/minute：起始劑量為200mg QD，注意監測QT interval
 - ESRD requiring dialysis：仿單無建議劑量 (未被研究過)

- 肝功能不全者劑量調整
 - 輕度 (Child-Pugh class A)：不需要調整劑量
 - 中度、重度 (Child-Pugh class B or C)：不建議使用

- 依據副作用調整通則 (若下述有其他建議，從該建議)：
 - 3級以上副作用，暫停治療直到恢復至1級，接著以降低一階劑量恢復治療
 - 針對再次發生的副作用，暫停治療直到恢復至1級以下，若仍欲繼續治療，建議劑量為100 mg QD
 - 由於藥品半衰期長，副作用(包括prolonged QT interval) 並非迅速緩解，請持續監測之

項目	劑量
開始劑量	300 mg QD
第一階調降劑量	200 mg QD
第二階調降劑量	100 mg QD

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 3級以上副作用，暫停治療直到恢復至1級，接著以降低一階劑量恢復治療
- 針對再次發生的副作用，暫停治療直到恢復至1級以下，若仍欲繼續治療，建議劑量為100 mg QD
- 由於藥品半衰期長，副作用(包括prolonged QT interval)並非迅速緩解，請持續監測。

副作用	處理
心衰竭 (可能致命)	監測症狀，考慮停止治療，停藥後可能緩解
高血壓 (可能高血壓危象)	<ul style="list-style-type: none">■ 須監測血壓，並依需求處方/調整降血壓藥品。■ 考慮調整劑量或暫停治療■ 若仍無法適當地控制高血壓，需考慮暫停或永久性停藥
缺血性腦血管事件 (Ischemic cerebrovascular events) (可能致命)	若為嚴重事件，須暫停治療。恢復治療的安全性尚未被研究。

<p>QT間隔拉長/ torsade de pointes/猝死 (台灣警語/ US Boxed Warning) · 亦有心室心搏過速(Ventricular tachycardia)的報告，劑量越大發生率越高。為劑量依賴性 (dose dependent)。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 有以下疾病，其安全性尚未被研究：ventricular arrhythmias or recent myocardial infarction ■ 有以下病史不得使用：torsade de pointes, congenital long QT syndrome, bradyarrhythmias, or uncompensated heart failure ■ 在低血鈣、低血鉀、低血鎂、long QT syndrome病人不得使用此藥品，須先校正之後方能使用。 ■ 依照QTcF給予治療建議： ■ 治療前 >450 msec：不得開始治療 ■ 治療中 >500 msec：暫停治療，待恢復至 <450 msec，降低一階劑量恢復治療 ■ 任何降階治療或停藥2週以上，均須再次進行 QT assessments。 ■ 治療期間，定期監測電解質，不得使用QT-prolonging agents，若無法避免使用，那須更頻繁監測ECG。 ■ 監測電解質、TSH、ECG (基礎值、開始治療後2-4週、8-12週，接著每3個月或依臨床需求)。 ■ 為降低風險，須將血鈣、血鎂維持在正常範圍內，維持血鉀≥ 4 mEq/L ■ 由於半衰期很長(19天)，故副作用緩解速度緩慢，應持續監測。
<p>曾有史蒂芬強生症候群 (Stevens Johnson syndrome)、中毒性表皮壞死症候群(Toxic epidermal necrolysis)，可能致命。</p>	<p>永久性停止治療並立即處理</p>

痤瘡型皮疹 (acneiform rash)	<ul style="list-style-type: none"> ■ (Lacouture 2014) ■ 1級：topical corticosteroids and topical antibiotics ■ 2級：topical corticosteroids and systemic (oral) antibiotics ■ 3/無法耐受的2級：暫停治療、topical corticosteroids and systemic (oral) antibiotics and systemic corticosteroids。若為嚴重副作用，則永久性停藥。 ■ 症狀緩解後，依臨床判斷調整劑量或是永久性停藥。
光敏感性反應(Photosensitivity reactions)：治療中至治療結束4個月內都可能發生	<ul style="list-style-type: none"> ■ 須使用防曬乳、物理性防曬
甲狀腺功能低下	<ul style="list-style-type: none"> ■ 監測TSH (基礎值、2-4週、8-12週、接著每3個月) ■ 先前切除過甲狀腺(thyroidectomy)病人，可能需要提高其甲狀腺素劑量 ■ 依臨床反應調整甲狀腺素劑量
腹瀉 (可能3級以上)：可能導致電解質不平衡	<ul style="list-style-type: none"> ■ 密集監測電解質、ECG，注意是否有因脫水導致QT prolongation的狀況 ■ 可能需要給予止瀉藥 ■ 暫停治療直到症狀緩解，接著以降低劑量恢復治療
在腎功能不全的病人可能會增加藥品曝露量	密集監測QT interval
出血(可能致命)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 若產生嚴重的出血事件，須停止治療。 ■ 請勿處方於近期有咳血(hemoptysis)超過2.5mL的病人。

傷口癒合併發症	<ul style="list-style-type: none"> ■ 預定手術前，停用治療1個月以上；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。 ■ 傷口癒合併發症緩解後，再次使用 vandetanib 的安全性尚未被建立。
間質性肺炎/致命性肺炎：症狀包括持續咳嗽、呼吸困難及發燒。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 若為急性或惡化中的肺部症狀，則暫停治療 ■ 若間質性肺炎確診，須停止治療。
可逆性後部腦白質變性 (reversible posterior leukoencephalopathy 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。	停止治療
CAPRELSA 台灣風險評估暨管控計劃/ US REMS program [台灣警語/US Boxed Warning]	須由認證的醫師處方及受過訓練的藥局發藥

藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (major)、Inhibits OCT2
- 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。

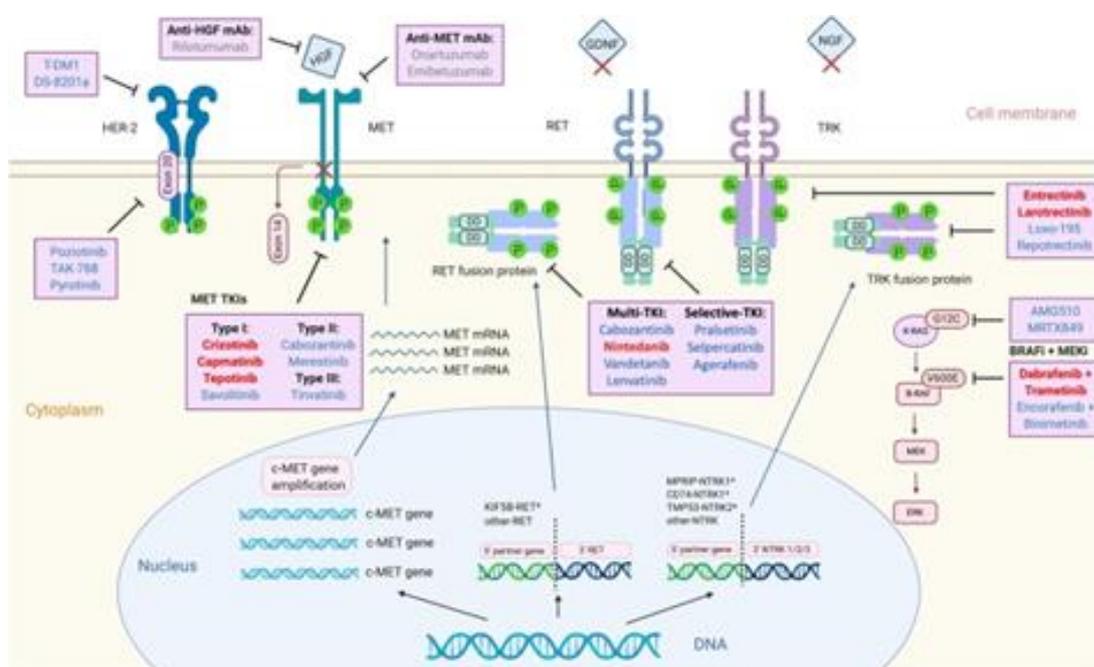
臨床監測項目

- 電解質(鈣、鎂、鉀)、TSH、ECG(QT interval) (基礎值、第2-4週、第8-12週、接著每3個月)
- 當因QT interval副作用而降低劑量或延遲治療兩週以上，重新以相同之頻率監測QT interval。
- 當腹瀉發生時，增加監測電解質、ECG頻率
- 肝腎功能、血壓、懷孕狀態、監測下列疾病症狀 [心衰竭、可逆性後部腦白質

變性(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)、肺臟、皮膚毒性)、服藥遵從性。

- B型肝炎檢測(ASCO [Hwang 2020]) : hepatitis B surface antigen, hepatitis B core antibody, total Ig or IgG, and antibody to hepatitis B surface antigen
- 在癌症治療之前檢測或治療開始時
- 依據檢測結果給予B型肝炎治療

機轉



藥師小叮嚀

1. 不得補服。
2. 無法吞服之病人，可將錠劑放入約 60 mL 飲用水中（不可使用碳酸飲料或其他液體），攪拌 10 分鐘崩散之(不會完全溶解)並立即服用，再以 120 mL 的水潤洗杯子後飲下。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 若有出血、黑便、胃絞痛等情形請馬上連絡醫護人員。
5. 為避免光敏感性反應，服藥期間至停藥後 4 個月內須防曬。
6. 痤瘡型皮疹的副作用自我照護請參照副作用症狀解釋與自我照護中《痤瘡型皮疹》的章節。
7. 腹瀉的自我照護，請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
8. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，女性病人於服藥期間至停藥後 4 個月內應採有效避孕措施及避免哺乳。
9. 間質性肺炎的症狀為持續咳嗽、呼吸困難及發燒，如有發生此情形請盡速就醫。
10. 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。
11. 臨床監測項目：電解質、心電圖、肝腎功能、血壓。