



赛维可®

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
英文名称: Pazopanib Tablets
汉语拼音: Peizuopani Pian
【成份】

本品主要成份为盐酸培唑帕尼。
化学名: 5-[4-(2,3-二氢-2H-吲哚-6-基)甲氧基]吲哚-2-基氨基]-2-甲基苯磺酰胺盐酸盐
化学结构式:

分子式: C₂₁H₂₀N₂O₂S·HCl
分子量: 473.98
【性状】

本品为薄膜衣片, 除去包衣后呈白色或类白色。
【适应症】

本品适用于晚期肾细胞癌患者的一线治疗和接受免疫因子治疗的晚期肾细胞癌患者的治疗。

【用法用量】

口服(见【不良反应】)。

【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。

【用法用量】

培唑帕尼的推荐剂量为800mg, 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吞服, 请勿掰开或嚼碎(见【药代动力学】)。

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

【用法用量】

培唑帕尼及其代谢产物不经肾脏排泄, 肾功能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】)。预计肾功能不会显著影响培唑帕尼的暴露量。因此, 对肌酐清除率大于30ml/分的患者, 无需调整剂量。对于肌酐清除率小于30ml/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。

【用法用量】

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, 以明确是否有肝毒性(见【**注意事项**】)。轻度或中度肝损害患者应慎用培唑帕尼, 并应密切监测不良反应。对于ALT升高且胆红素升高的患者, 培唑帕尼的推荐剂量应根据胆红素和ALT升高的程度进行调整(见【**注意事项**】)。对于胆红素正常但存在任何程度的丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高者, 或者至少ALT的值为多少, 胆红素升高的程度直接胆红素>间接胆红素1.5倍正常值(上限200μmol/L)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, 建议按培唑帕尼的剂量减少至200mg每日一次(见【**药代动力学**】)。

【用法用量】

由于缺乏重度肝损害(定义为无论ALT的水平如何, 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。
在CRC或其他适应症中接受培唑帕尼治疗的患者应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
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=575)的汇总数据。
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不良反应如下, 很常见: 低白蛋白血症, 刺激性皮疹; 常见: 左心室功能不全, 咳嗽, 咽痛, 口咽痛, 支气管充血, 耳鼻喉检查异常, 鼻咽部异常; 不常见: 腹痛, 胃出血, 腹泻, 便秘, 皮疹, 脱发, 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、口口臭, 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。

【用法用量】

考虑与培唑帕尼可能相关的致死性事件包括肺动脉出血、肺出血、肺功能异常、肺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(发生在至少10%的患者中)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、口口臭, 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 ≥1/10

常见 ≥1/100至<1/10

不常见 ≥1/1,000至<1/100

罕见 ≥1/10,000至<1/1,000

非常罕见 <1/10,000

未知(无法从现有的数据得出)

根据临床研究数据的绝对频率进行分类。另外还不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 (%)	
感染和侵袭性疾病	不常见	感染(伴或不伴中性粒细胞减少) ^a	未知	未知	未知	
	不常见	牙周感染	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	癌瘤	1 (<1%)	0	0	
	常见	血小板减少	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)	
血液及淋巴系统疾病	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) ^b	未知	未知	未知	
内分泌系统疾病	常见	甲状腺功能减退	83 (7%)	1 (<1%)	0	
	很常见	食欲减退 ^c	317 (28%)	14 (1%)	0	
代谢及营养类疾病	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	
	常见	失眠	30 (3%)	0	0	
精神类	很常见	味觉障碍 ^d	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	嗜睡	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 ^e	7 (<1%)	4 (<1%)	0	
	不常见	嗜睡	2 (<1%)	1 (<1%)	0	
	不常见	脑缺血管外 ^f	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	
	不常见	缺血性脑卒中 ^g	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 ^h	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 ⁱ	1 (<1%)	1 (<1%)	0	
	不常见	视网膜水肿 ^j	1 (<1%)	1 (<1%)	0	
	不常见	瞳孔散大	4 (<1%)	0	0	
心脏类疾病	不常见	心动过缓	6 (<1%)	0	0	
	不常见	心脏骤停	5 (<1%)	0	0	
	不常见	心动过速 ^k	4 (<1%)	1 (<1%)	0	
心血管类疾病	不常见	胸痛	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	
	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 ^l	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)	
	常见	潮热	12 (1%)	0	未知	
	不常见	高血压危象	6 (<1%)	未知	未知	
	不常见	出血	1 (<1%)	0	0	
	常见	鼻衄	50 (4%)	1 (<1%)	0	
	常见	发声困难	48 (4%)	0	0	
呼吸系统、胸及纵隔疾病	常见	呼吸困难	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)	
	常见	咳嗽	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	气短	4 (<1%)	0	0	
	不常见	肺水肿	1 (<1%)	0	0	
	很常见	恶心	886 (34%)	14 (3%)	0	
	很常见	呕吐	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)	
	很常见	腹痛	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	腹痛	36 (3%)	2 (<1%)	0	
	常见	口腔溃疡	28 (2%)	3 (<1%)	0	
	胃肠系统疾病	不常见	胆汁	27 (2%)	0	0
不常见		便秘	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		胃结肠出血	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		大便异常	2 (<1%)	1 (<1%)	0	
不常见		大便出血	2 (<1%)	0	0	
不常见		大便带血	2 (<1%)	1 (<1%)	0	
不常见		大便颜色异常	1 (<1%)	0	0	
不常见		大便性状异常	1 (<1%)	0	0	
不常见		大便颜色异常	1 (<1%)	0	0	
各种检查		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%)	0	0	
	不常见	肝衰竭	1 (<1%)	0	1 (<1%)	
	很常见	实验室检查	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	
	常见	皮肤色素减少	52 (5%)	0	0	
	常见	皮肤干燥	50 (4%)	0	0	
	常见	疼痛	29 (3%)	0	0	
	常见	红斑	25 (2%)	0	0	
	常见	皮肤潮红	20 (2%)	0	0	
各种检查	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	指甲变色	6 (<1%)	0	0	
	不常见	皮肤疼痛	5 (<1%)	0	0	
	不常见	斑疹	4 (<1%)	0	0	
	不常见	水肿性皮疹	3 (<1%)	0	0	
	不常见	水泡性皮疹	3 (<1%)	0	0	
	不常见	过敏性皮疹	3 (<1%)	0	0	
	不常见	全身性皮疹	2 (<1%)	0	0	
	不常见	带状疱疹	2 (<1%)	0	0	
	不常见	足跖红斑	1 (<1%)	0	0	
	各种检查	常见	足背水肿	48 (4%)	8 (<1%)	0
		常见	肌痛	35 (3%)	2 (<1%)	0
常见		肌力减退	25 (2%)	0	0	
不常见		肌肉骨骼痛	9 (<1%)	1 (<1%)	0	
很常见		蛋白尿	135 (12%)	32 (3%)	0	
不常见		泌尿道出血	1 (<1%)	0	0	
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	
很常见		疲劳	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)	
常见		眩晕	86 (7%)	5 (<1%)	0	
常见		乏力	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)	
常见		水肿 ^m	72 (6%)	21 (2%)	1 (<1%)	
常见		腹痛	18 (2%)	2 (<1%)	0	
不常见		便秘	4 (<1%)	0	0	
不常见	腹泻	1 (<1%)	0	0		
各种检查	不常见	味觉障碍	1 (<1%)	0	0	
	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	血钾升高	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
	常见	血钠升高	55 (5%)	3 (<1%)	0	
	常见	血脂升高	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)	
	常见	白细胞计数减少 ⁿ	51 (4%)	3 (<1%)	0	
	常见	血肌酐升高	36 (3%)	0	0	
	常见	淀粉酶升高	35 (3%)	7 (<1%)	0	
	常见	γ-谷氨酰转氨酶升高	31 (3%)	9 (3%)	4 (<1%)	
	常见	血压升高	15 (1%)	2 (<1%)	0	
	常见	血尿素氮升高	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%)	0	0		
不常见	心电图QTc间期延长	7 (<1%)	1 (<1%)	0		
不常见	心电图QT/QTc间期延长	7 (<1%)	0	0		
不常见	甲肝抗体检测阳性	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: * 腹痛, 上腹痛和下腹痛。 * 水肿, 外周水肿, 眼部水肿, 局部水肿和脸部水肿。 * 味觉障碍, 味觉缺失和味觉减退。 * 白细胞计数减少, 中性粒细胞计数下降, 白细胞计数下降。 * 食欲下降和厌食。 * 心功能不全, 左心室功能不全, 心力衰竭和限制性心肌病。 * 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项随机III期临床试验, 开放临床试验(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1990名中国患者。 * VEG108844研究是一项随机、开放性、III期研究。在初始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研究是一项III期研究(3+3)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≥3%)为高血压、腹泻、手足综合征、毛发颜色改变、ALT升高、疲劳、食欲减退、蛋白尿、白蛋白低、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一些不良反应与VEGF TKI类药物观察到的常见不良反应一致。其中, 手足综合征、白细胞减少、中性粒细胞计数减少、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相比培唑帕尼组更常见。虽然在东亚患者中生存质量的常见不良反应中, 患者对培唑帕尼耐受性优于舒尼替尼, 在中国人群中观察到的一些不良事件结果与总体人群相似。 表2 在任一治疗组≥10%受试者中发生的任何治疗相关不良事件总结 表2 VEG108844和VEG113078研究中国安全性数据						

不良反应	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)
血钾升高	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)
白蛋白计数减少	17 (16)	33 (33)
眼睑水肿	15 (14)	28 (28)
上腹部疼痛	15 (14)	7 (7)
结合胆红素升高	15 (14)	6 (6)
非结合胆红素升高	15 (14)	8 (8)
血蛋白减少	13 (12)	31 (31)
皮肤色素沉着减少	13 (12)	3 (3)
甘油三酯升高	12 (11)	14 (14)
血乳酸脱氢酶升高	9 (8)	18 (18)
味觉障碍	9 (8)	11 (11)
便秘	9 (8)	12 (12)
四肢疼痛	9 (8)	12 (12)
血促甲状腺激素升高	9 (8)	14 (14)
贫血	7 (6)	25 (25)
味觉		

