

凡德他尼[vandetanib]片使用说明书 2011 年第一版

批准日期: April 6, 2011 年 4 月 6 日; 公司: 阿斯利康公司 AstraZeneca

译自: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022405s000lbl.pdf

为罕见甲状腺癌批准新治疗。

Vandetanib 是为髓样髓样甲状腺癌批准的第一个药物

药物评价和研究中心肿瘤药品室主任 Richard Pazdur, M.D 说: “Vandetanib 批准强调 FDA 批准治疗罕见和难治疾病患者的承诺。”

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 vandetanib 所需所有资料。请参阅下文 vandetanib 的完整处方资料

初始美国批准: 2011

警告: QT 延长, 尖端扭转型室性心动过速, 和骤死

- Vandetanib 可能延长 QT 间期。曾报道接受 vandetanib 患者尖端扭转型室性心动过速和骤死
- 有低钙血症, 低钾血症, 低镁血症, 或长 QT 综合征患者中不应使用 Vandetanib。给予 vandetanib 前必须纠正低钙血症, 低钾血症和/或低镁血症和应定期监测。
- 应避免使用延长 QT 间期药物。如必须给予已知的延长 QT 间期药物, 建议更频繁监测心电图[ECG]
- 由于半衰期 19 天, 应得到在基线时, 开始用 vandetanib 后 2-4 周和 8-12 周和其后每 3 个月 1 次的 ECGs。为减低 QT 延长任何剂量后, 或任何剂量中断长于 2 周, 应如上所述进行 QT 评估
- 因为半衰期 19-天, 不良反应包括延长的 QT 间期不可能迅速解决。适当监测。
- 只有被严格分配计划认证的处方者和药房能够处方和分配 vandetanib。

适应症和用途

Vandetanib 是一种激酶抑制剂适用于治疗不能切除, 局部晚期或转移的有症状或进展的髓样甲状腺癌。

因为 vandetanib 治疗相关风险, 在惰性, 无症状或缓慢进展疾病患者中使用 vandetanib 应谨慎小心考虑。

剂量和给药方法

- (1) 300 mg 每天 1 次(2)
- (2) 在严重毒性事件或 QTc 间期延长时可能需要减低剂量(2.1)
- (3) 有中度和严重肾受损患者中开始剂量应减低至 200 mg。

剂型和规格

100 mg 和 300 mg 片(3)

禁忌证

有长 QT 综合征患者不要使用 vandetanib。

警告和注意事项

(1) 曾报道延长的 QT 间期，尖端扭转型室性心动过速和骤死。在基线，开始 vandetanib 治疗后 2-4 周和 8-12 周，和其后每 3 个月及剂量调整后，监查心电图和血清钾，钙和 TSH 水平。当剂量减低适当(2.1, 5.1)

(2) 曾观察到 Steven-Johnson 综合征导致死亡。严重皮肤反应可能促使永远终止 vandetanib(2.1, 5.2)

(3) 曾报道间质性肺疾病导致死亡。中断 vandetanib 和研究不能解释呼吸困难，咳嗽，和发热。为间质性肺病应采取适当测量(2.1, 5.3)

(4) 曾观察到缺血性脑血管事件，出血，心衰，腹泻，甲状腺低下症，高血压，和可逆性后脑白质脑病综合征(2.1, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10)

(5) 当 vandetanib 给予妊娠妇女可能致死。建议妇女当接受 vandetanib 和治疗后 4 个月时避免妊娠(5.14, 8.1)

(6) 因为 QT 延长，尖端扭转型室性心动过速和骤死的风险，只能通过严格分配计划被称为 vandetanib REMS 计划得到 vandetanib。只有经认证的处方者和药房能够处方和分配 vandetanib。通过电话 1-800-236-9933 或访问 www.Vandetanibrems.com 知道关于特殊 REMS 的要求和纳入 vandetanib REMS 计划(5.15)

不良事件

用 vandetanib 最常见药物不良反应(>20%)曾是腹泻，皮疹，痤疮，恶心，高血压，头痛，疲乏，食欲减退和腹痛。最常见实验室异常(>20%)是钙减低，ALT 升高，和葡萄糖减低(2.1, 5.2, 5.7, 5.9, 6.1)

为报告怀疑不良反应，联系 AstraZeneca Pharmaceuticals LP 电话 1-800-236-9933 或 FDA 电话 1-800-FDA-088 或 www.fda.gov/medwatch。

药物相互作用

与已知强 CYP 3A4 诱导剂同时使用可能减低 vandetanib 药物水平而应避免(7.1)。Vandetanib 与强 CYP 3A4 抑制剂伊曲康唑[itraconazole]未显示临床意义药物相互作用(7.2)。避免 vandetanib 与可能延长 QT 间期药物给药。

完整处方资料

警告：QT延长，尖端扭转型室性心动过速，和骤死

Vandetanib可能延长QT间期。接受vandetanib患者中曾报道尖端扭转型室性心动过速和骤死。低钙血症，低钾血症，低镁血症，或长QT综合征患者中不应使用Vandetanib。给药前必须纠正低钙血症，低钾血症和/或低镁血症和应定期监测。应避免使用已知延长QT间期药物。如必须给药已延长QT间期药物，建议更经常监查ECG。给予半衰期19天，在基线，在开始用vandetanib治疗后2-和8-12周时和其后每3个月得到ECGs以便监视QT间期。对QT延长任何剂量减低后，或任何给药后大于2周，应如上述进行QT评估。因为19-天半衰期，不良反应包括延长QT间期可能不会很快解适当地监查。只有被受限制分配计划认证的处方者和药房开处方和发配vandetanib[见警告和注意项(5.15)]。

1. 适应证和用途

1.1 髓样甲状腺癌(MTC)

Vandetanib 适用于有不可切除局部进展或转移疾病有症状或进展髓样甲状腺癌患者的治疗。

因为 vandetanib 治疗相关风险，在有惰性，无症状或缓慢进展疾病患者中使用 vandetanib 应谨慎仔细考虑。

2. 剂量和给药方法

推荐的每天剂量为 300 mg vandetanib 口服。Vandetanib 治疗应继续直至患者从治疗再也不能获益为止或发生不能接受毒性。

Vandetanib 可与有或无食物使用。

如患者漏服一剂，如离下次剂量前小于 12 小时不应服用。

对有吞咽固体困难患者

Vandetanib 片不应压碎。如不能吞服整片 vandetanib，可将片分散在含 2 盎司[1 盎司=28.3495231 克]杯非-碳酸水和 stirred 拌接近 10 分钟直至片被分散为止(将不能晚期溶解)。不应使用其它液体。分散也应立即吞服。确保接受完整剂量，杯中残留应加入 4 盎司非-碳酸水再次混合和吞服。

分散液也可经鼻胃或胃造口管给药。

应避免压碎片与皮肤或粘膜直接接触。如发生这类接触，彻底冲洗。避免暴露于压碎片。

2.1 剂量调整

在校正 QT 间期的事件中，Fridericia(QTcF)大于 500 ms，中断给药直至 QTcF 返回至小于 450 ms，然后减低剂量恢复。

对 CTCAE(对不良反应常用名词标准)3 级或更大毒性，中断给药直至毒性解决或改善至 CTCAE 1 级，和然后减低剂量恢复。

因为半衰期 19-天，不良反应包括延长 QT 间期可能不会很快解决。适当地监查[见警告和注意事项(5.1-5.7, 5.9)]。

300-mg 每天剂量可减低至 200 mg (两 100-mg 片)和然后对 CTCAE 3 级或更大毒性至 100 mg。

2.2 老年人

对超过 65 岁患者无需调整起始剂量。对超过年龄 75 岁患者资料有限[见剂量和给药方法(2.4)]。

2.3 同时强 CYP3A4 诱导剂：避免同时使用强 CYP3A4 诱导剂(如，地塞米松[dexamethasone]，苯妥英[phenytoin]，卡马西平[carbamazepine]，利福平[rifampin]，利福布汀[rifabutin]，利福喷丁[rifapentine]，苯巴比妥[Phenobarbital])。患者还应避免服圣约翰草。[见警告和注意事项(5.11)和药物相互作用(7.1)]

2.4 有肾受损患者

在有中度(肌酐清除率 ≥ 30 至 < 50 mL/min)和严重(肌酐清除率 < 30 mL/min)肾受损患者中起始剂量应减低至 200 mg[见警告和注意事项(5.12)和特殊人群中使用(8.6)]。

2.5 有肝受损患者

来自有肝受损接受 800 mg 志愿者单剂量药代动力学资料提示与有正常肝功能患者比较药代动力学无差别。有肝受损患者资料有限(血清胆红素大于 1.5 倍正常上限)。有中度(Child-Pugh B)和严重(Child-Pugh C)肝受损患者中不建议使用 Vandetanib，因安全性和疗效尚未确定。

3. 剂型和规格

Vandetanib 100-mg 片是白色，圆，双凹，薄膜包衣，和一侧凹雕以‘Z 100’和另侧平坦。

Vandetanib 300-mg 片是白色，椭圆，双凹，薄膜包衣，和一侧凹雕以‘Z 300’和另侧平坦。

4. 禁忌证

有先天性长 QT 综合征患者中不要使用[见黑框警告]。

5. 警告和注意事项

5.1 QT 延长和尖端扭转型室性心动过速

Vandetanib 可能以浓度-依赖方式延长 QT 间期[见临床药理学(12.4)]。在给予 vandetanib 患者中曾报道尖端扭转型室性心动过速[Torsades de pointes]，室性心动过速和骤死。

在 QTcF 间期大于 450 ms 患者中不应开始 Vandetanib 治疗。有尖端扭转型室性心动过速，先天性长 QT 综合征，缓慢性心律失常或无代偿心衰史患者不应给予 Vandetanib。尚未在有室性心律失常或近期心肌梗死患者中研究 Vandetanib。肾功能受损患者中 Vandetanib 的暴露增加。在有中度至严重肾受损患者中起始剂量应减低至 200 mg 和应严密监查 QT 间期。

应得到在基线时，在开始用 vandetanib 治疗后 2-4 周和 8-12 周时和其后每 3 个月的 ECG 和血清钾，钙，酶和 TSH 水平。腹泻的病例中可能需要更经常监查电解质和 ECGs。任何剂量减低后对 QT 延长，或任何给药中断后大于 2 周，应如上所述进行 QT 评估。血清钾水平应维持在 4 mEq/L 或更高(正常范围内)和血清镁和血清钙 应保持在正常范围内以减低心电图 QT 延长的风险。

避免 vandetanib 与已知延长心电图 QT 间期药物使用[见警告和注意事项(5.11)和药物相互作用(7.3)]。如这类药物早已给予接受 vandetanib 患者和不存在另外治疗，应更频进行 ECG 监查 QT 间期。

患者发生 QTcF 大于 500 ms 应停止用 vandetanib 直至 QTcF 返回至小于 450 ms。可能在减低剂量恢复 vandetanib 给药[见剂量和给药方法(2.1)]。

5.2 皮肤反应和 Stevens-Johnson 综合征

用 vandetanib 曾报道严重皮肤反应(包括斯蒂芬斯-约翰逊[Stevens-Johnson]综合征)，有些导致死亡。严重皮肤反应的治疗曾包括全身皮质激素和永远终止 vandetanib。轻至中度皮肤反应可能表现为皮疹，痤疮，干皮肤，皮炎，瘙痒和其它皮肤反应(包括光敏反应和手足红重疼痛综合征)。轻至中度皮肤反应曾用局部和全身皮质激素，口服抗组胺，和局部和全身

抗生素治疗。如发生 CTCAE 3 级或更重的皮肤反应，应停止 vandetanib 治疗直至改善。在改善时，应考虑继续用减低剂量治疗或永远终止 vandetanib[见剂量和给药方法(2.1)]。

用 vandetanib 增加光敏反应。当暴露于阳光应建议患者用防晒霜和穿防护服。由于 vandetanib 的长半衰期，终止治疗后 4 个月应继续用防晒霜和穿防护服。

5.3 间质性肺疾病

用 vandetanib 曾观察到间质性肺疾病(ILD)或肺炎和曾报道死亡。在存在有非特异性呼吸征象和症状例如缺氧，胸腔积液，咳嗽，或呼吸困难患者，和借助适当研究已除外传染，肿瘤，和其它原因。建议患者及时报告呼吸症状的任何新或恶化考虑 ILD 的诊断。

患者发生放射学变化提示 ILD 和有很少或无症状在经治医生决定下可继续 vandetanib 治疗与严密监测。

如症状是中度，考虑中断治疗直至症状改善。可能有适应证使用皮质激素和抗生素。

对 ILD 的症状严重病例，终止 vandetanib 治疗和可能适用皮质激素和抗生素直至临床状解决。甚至严重 ILD 的解决，应考虑永远终止 vandetanib。

5.4 缺血性脑血管事件

用 vandetanib 曾观察到缺血性脑血管事件和有些病例曾致死。在随机化髓样甲状腺癌(TC)研究中观察到缺血性脑血管事件用 vandetanib 与安慰剂比较更频(1.3%与 0%比较)和未报道死亡。未曾研究 vandetanib 治疗后安全性的恢复一种缺血性脑血管事件的解决。在经受严重缺血性脑血管事件患者中终止 vandetanib。

5.5 出血

用 vandetanib 曾观察到严重出血事件，其中有些是致死。在随机化 MTC 研究中无致死出血事件。而在对 vandetanib 治疗临床研究中 3 例患者死于致死性出血事件。最近有 $\geq 1/2$ 茶匙红血咯血史患者不要给予 vandetanib。有严重出血患者终止 vandetanib。

5.6 心衰

心衰用 vandetanib 曾观察到和有些病例曾致死。在有心脏患者中可能需要终止 vandetanib。停止 vandetanib 可能不能逆转心衰。监测心衰的征象和症状。

5.7 腹泻

接受 vandetanib 患者中观察到腹泻。建议常规抗-腹泻药物。腹泻可能致电解质平衡失调。因为用 vandetanib 见到 QT 延长，有腹泻患者中应小心监测血清电解质和 ECGs[见警告和注意事项(5.1)]。如发生严重腹泻，应停止 vandetanib 治疗直至腹泻改善。改善后，应减低剂量恢复用 vandetanib 治疗[见剂量和给药方法(2.1)]。

5.8 甲状腺机能减退

在随机化 MTC 研究中纳入患者 90%既往曾有甲状腺切除术，随机化至 vandetanib 患者 49%需要增加甲状腺素替代治疗的剂量与之比较随机化至安慰剂患者为 17%。应得到在基线，开始用 vandetanib 治疗后 2 至 4 周和 8 至 12 周和其后每 3 个月甲状腺刺激激素(TSH)水平。

如发生甲状腺机能减退的体征和症状，应检查甲状腺激素水平和相应调整甲状腺素替代治疗。

5.9 高血压

用 vandetanib 曾观察到高血压，包括高血压危象。应监测所有患者高血压并应被适当控制。可能需要减低剂量或中断治疗。如不能控制高血压，不应再开始治疗[见剂量和给药方法(2.1)]。

5.10 可逆性后部白质脑病综合征

用 vandetanib 曾观察到可逆性后部白质脑病综合征[Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS]，一种用脑 MRI 诊断的皮层下血管性水肿综合征。任何患者存在癫痫发作，头痛，视觉障碍，混乱或精神功能改变应考虑这种综合征。在临床研究中，当用 vandetanib 时发生 RPLS 有 3/4 患者，包括一例儿童患者，还有高血压。有 RPLS 患者应考虑终止 vandetanib 治疗。

5.11 药物相互作用

应避免 Vandetanib 与强 CYP3A4 诱导剂药物的给药[见剂量和给药方法(2.3)和药物相互作用(7.1)]。

应避免 Vandetanib 与抗心律失常药物的给药(包括，但不限于胺碘达隆[amiodarone]，达舒平[disopyramide]，普鲁卡因胺[procainamide]，索他洛尔[sotalol]，多菲莱德[dofetilide])和可能延长 QT 间期其他药物(包括但不限于氯喹[chloroquine]，克拉霉素[clarithromycin]，多拉司琼[dolasetron]，格拉司琼[granisetron]，氟哌啶醇[haloperidol]，美沙酮[methadone]，莫西沙星[moxifloxacin]，和匹莫齐特[pimozide])[见药物相互作用(7.3)]。

5.12 肾受损

肾功能受损患者中 Vandetanib 暴露增加。有中度至严重肾受损患者中起始剂量应减低至 200 mg 和应密切监视 QT 间期。对终末期肾疾病需要透析患者无可供利用资料[见黑框警告,剂量和给药方法(2.4)和特殊人群中使用时(8.6)]

5.13 肝受损

有中度和严重肝受损患者中，因安全性和疗效尚未确定，建议不使用 Vandetanib[见剂量和给药方法(2.5)]。

5.14 妊娠中使用

当给予妊娠妇女时 Vandetanib 可能致胎儿危害。在妊娠妇女中无 vandetanib 适当和对照良好的研究。在大鼠非临床研究中，在暴露等同于或低于预计推荐人用剂量 300 mg/day 时 vandetanib 是胚胎毒性，胎畜毒性和致畸胎性。如同其药理学作用预期，在大鼠中 vandetanib 曾显示对雌性生殖所有阶段显著效应。

如妊娠期间使用本药，或如用本药患者成为妊娠，应忠告患者对胎儿的潜在危害。应建议有生育能力妇女用 vandetanib 治疗期间避免妊娠。建议妇女在治疗期间和末次 vandetanib 给药后至少 4 个月必须使用有效避孕防止妊娠[见特殊人群中使用时(8.1)]。

5.15 Vandetanib REMS (风险评价和避免战略)计划

因为 QT 延长，尖端扭转型室性心动过速，和骤死的风险，只能通过受限制的分布计划被称为 Vandetanib REMS 计划得到 vandetanib。只有被计划认证的处方者和药房能开处方和发配 vandetanib。

纵观对处方者和药房要求被包括如下

(1) 被认证，处方者必须复习佳于资料，同意遵照 REMS 要求，和纳入计划。

(2) 被认证分配 vandetanib 的药房必须纳入计划，训练药房工作人员，发放至患者前证明每张处方是有被认证处方者书写，和同意遵照 REMS 要求。

为学习关于特殊 REMS 要求和纳入 Vandetanib REMS 计划电话 1-800-817-2722 或 visit 访问 www.vandetanibrems.com.

6. 不良反应

最常报道不良药物反应(>20%)曾是腹泻，皮疹，痤疮，恶心，高血压，头痛，疲乏，食欲减退，和腹痛。最常见实验室异常(>20%)是钙减低，增加 ALT，和减低葡萄糖[见剂量和给药方法(2.1)和警告和注意事项(5.2， 5.3 和 5.9)]。

因为临床试验是在广泛不同条件下进行，某药临床试验观察到的不良反应率不能与另一药物临床试验中的发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

6.1 临床研究经验

用 vandetanib 300 mg(n=231)或安慰剂(n= 99)治疗患者有不可切除局部进展或转移髓样甲状腺癌。由研究者确定患者进展或资料截止期后继续能接受开放 vandetanib 治疗患者。曾报道以下不良反应[见临床研究(14.1)]。

接受 vandetanib 患者中不良事件导致死亡(N=5)是呼吸衰竭，呼吸停止，吸入性肺炎，有心律不齐心衰，和败血症。接受安慰剂患者中不良反应导致死亡是胃肠道出血(1%)和胃炎(1%)。此外数据截止期后接受 vandetanib 患者有一例骤死和一例来自心跳呼吸骤停死亡。Vandetanib-治疗患者中终止原因，>1 患者包括虚弱，疲乏，皮疹，关节痛，腹泻，高血压，QT 间期延长，肌酐增加和发热。在 vandetanib-治疗患者中严重不良事件>2%患者包括 d 腹泻，肺炎，和高血压。接受 vandetanib 患者中相比较患者接受安慰剂临床上不常见重要不良药物反应包括胰腺炎(0.4%相比 0%)和心衰(0.9%相比 0%)。在安全性数据库的整合小结中，接受 vandetanib 患者中最常死亡原因是肺炎。

髓样甲状腺癌(MTC)研究随机化部分中，接受 vandetanib 患者中 1-2 级出血事件的发生率是 14%与之比较安慰剂为 7%。在 300 mg 单药治疗安全性计划发生率相似有 13%的发生率。

接受 vandetanib 患者中相比较接受安慰剂对髓样甲状腺癌患者视力模糊更常见(分别 9%相比 1%)。计划裂隙灯检查曾揭示在被治疗患者中角膜混浊(涡角膜病变[vortex keratopathies])，

可能导致光环[halos]和视力减低。不知道终止后这是否将改善。在报道视力变化患者中建议眼科检查，包括裂隙灯。如患者有视力模糊，不要驾驶开车或操作机械。

表 2 提供有髓样甲状腺癌患者接受用 vandetanib 或安慰剂随机化治疗报道的实验室异常频数和严重程度。

表 2：患者中实验室异常

实验室参数	Vandetanib 300 mg N = 231		安慰剂 N = 99	
	所有级别	3-4级	所有级别	3-4级
化学				
钙减低	132 (57%)	13 (6%)	25 (25%)	3 (3%)
ALT增加	118 (51%)	4 (2%)	19 (19%)	0
葡萄糖减低	55 (24%)	0	7 (7%)	1 (1%)
肌酐增加	38 (16%)	0	1 (1%)	0
胆红素增加	29 (13%)	0	17 (17%)	0
镁减低	17 (7%)	1 (<1%)	2 (2%)	0
钙增加	16 (7%)	2 (1%)	9 (9%)	1 (1%)
钾减低	15 (6%)	1 (<1%)	3 (3%)	0
钾增加	13 (6%)	1 (<1%)	4 (4%)	2 (2%)
葡萄糖增加	12 (5%)	4 (2%)	7 (7%)	0
镁增加	6 (3%)	0	4 (4%)	0
血液学				
WBC减低	45 (19%)	0	25 (25%)	0
血红蛋白减低	31 (13%)	1 (<1%)	19 (19%)	2 (2%)
嗜中性减低	21 (9%)	1 (<1%)	5 (5%)	2 (2%)
血小板减低	18 (8%)	0	3 (3%)	0

在随机化髓样甲状腺癌(MTC)研究中用 vandetanib 患者 51%发生丙氨酸转氨酶升高。2%患者中见到 3-4 级 ALT 升高而没有患者同时有胆红素增加。ALT 升高曾导致短暂终止 vandetanib。但是，在继续 300 mg vandetanib 中 16/22 例患者有 ALT 2 级升高。7 例继续用 vandetanib 患者在 6 周内正常 ALT。在方案中，每 3 个月监测 ALT 和有指示监测更频。

7. 药物相互作用

7.1 CYP3A4 诱导剂

CYP3A4 诱导剂药物可能改变 vandetanib 的血浆浓度。当接受 vandetanib 治疗应避免同时使用已知强 CYP3A4 诱导剂。圣约翰草[St. John's Wort]可能不可预测地减低 vandetanib 暴露而应避免[见剂量和给药方法(2.3)和警告和注意事项(5.11)]。

7.2. CYP3A4 抑制剂

在健康受试者中，vandetanib 和强 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑间无临床意义的相互作用。

7.3 延长 QT 间期药物

应避免 Vandetanib 与可能延长 QT 间期药物的给药[见警告和注意事项(5.11)]。

8. 特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠类别 D[见警告和注意事项(5.14)].

当给予妊娠妇女 Vandetanib 可能引起胎儿危害。在妊娠妇女中没有适当和对照良好 vandetanib 研究。在暴露等同于或低于推荐人用剂量 300 mg/day 期望值时 Vandetanib 对大鼠是胚胎毒性，胎畜毒性，和致畸胎性。当雌性大鼠交配前和至妊娠第一周给予 vandetanib，植入前丢失和植入后丢失增加导致活胚胎数显著减少。大鼠器官形成期间给予此剂量致植入后丢失增加包括胚胎死亡。器官形成期间至预计分娩当给予剂量 25 mg/kg/day Vandetanib 致总窝丢失。当器官形成期间给予 vandetanib 剂量 1, 10 和 25 mg/kg/day(分别接近癌症患者推荐人用剂量时 C_{max} 的 0.03, 0.4, 和 1.0 倍)致心血管畸形和颅骨，椎骨和胸骨的延迟骨化，表明胎畜延迟发育。在本研究中未确定对这些畸形无效应水平。在一项大鼠围产期发育研究中，妊娠和/或哺乳期间产生母体毒性剂量(1 和 10 mg/kg/day)，vandetanib 减低幼崽生存和/或减低产后新生幼崽生长。减低产后新生幼崽生长伴随机体发育延迟。

如妊娠期间使用此药，或如患者用此药时成为妊娠，应忠告对胎儿潜在危害。应建议有生育能力妇女用 vandetanib 时和末次至少 vandetanib 后至少 4 个月避免妊娠。

8.3 哺乳母亲

在非临床研究中，vandetanib 被排泄至大鼠乳汁中和在哺乳大鼠给药后幼畜血浆中发现。由于药物长半衰期 Vandetanib 转运至乳腺乳汁导致在幼畜中相对地恒定暴露。不知道此药是否被排泄至人乳汁。因为许多药物被排泄至人乳汁和因为哺乳婴儿来自 vandetanib 的潜在严重不良反应，应做出决策是否终止哺乳或终止药物。考虑药物对母亲的重要性。

8.4 儿童使用

尚未确定 vandetanib 在儿童患者中的安全性和疗效。

8.5 老年人使用

总共，18% 髓样甲状腺癌用 vandetanib 治疗患者是年龄 65 岁或以上，和 3% 为 75 岁或以上。老年和较年轻患者间未观察到安全性和疗效中总体差别。超过 65 岁患者无需调整起始剂量。年龄超过 75 岁患者资料有限。

8.6 肾受损

在有轻度(n = 6)，中度(n = 8)，和严重(n = 6) 肾受损和正常(n = 10)肾功能受试者中单剂量 800 mg 后评价 Vandetanib 的药代动力学。有轻度肾受损与正常肾功能受试者有可比性的平均 AUC 和清除率值。有中度和严重肾受损受试者与有正常肾功能患者比较中，vandetanib 的平均 AUC 分别增加 39% 和 41%。有中度和严重肾受损患者中起始剂量应减低至 200 mg[见剂量和给药方法(2.4)和警告和注意事项(5.12)]。

8.7 肝受损

在有轻度(n = 8)，中度(n = 7)，和严重(n = 6)肝受损和正常肝功能(n = 5)受试者中单剂量 800 mg 后评价 Vandetanib 的药代动力学。受试者有轻度(Child-Pugh 类别 A)，中度(Child-Pugh 类别 B)，和严重(Child-Pugh 类别 C)肝受损与正常肝功能受试者有可比性的平均 AUC 和清除率值。

有肝受损患者资料有限(血清胆红素大于正常上限 1.5 倍)。建议有中度和严重肝受损患者中不使用 Vandetanib，因为尚未确定安全性和疗效[见剂量和给药方法(2.5)和警告和注意事项(5.13)]。

10. 药物过量

在用 vandetanib 过量事件时无特异性治疗和尚未确定过量的可能症状。因为半衰期 19-天，不良反应可能不会很快解决。在临床 1 期试验中，用每天剂量高达 600 mg 治疗患者数有限和健康志愿者用每天剂量至 1200 mg。健康志愿者研究在多次给药时和剂量高于 300 mg 观察到某些不良反应的频数和严重程度增加，如皮疹，腹泻和高血压。此外应考虑到 QTc 延长和尖端扭转型室性心动过速的可能性。

伴有症状不良事件药物过量将被治疗；尤其是，必须适当处理严重腹泻。在药物过量事件中，必须中断进一步 vandetanib 给药，和采取适当措施确保该不良事件不发生，即 24 小时内 ECG 测定 QTc 延长[见剂量和给药方法(2.1)]。

11. 一般描述

为口服给予的(Vandetanib)片有两种规格，100 mg 和 100 mg，分别含 100 mg 和 300 mg 的 Vandetanib。片中含以下无活性成分：片芯：二水磷酸氢钙，微晶纤维素，交聚维酮，聚乙烯吡啶酮，和硬脂酸镁。片的包膜含以下无活性成分：hypromellose 2910, macrogol 300, and titanium dioxide E171。

Vandetanib 在 化 学 上 描 述 为 N-(4-Bromo-2-fluoroanilino)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazolin-4-amine 结构和分子式为：



C₂₂H₂₄BrFN₄O₂

Vandetanib 的分子量为 475.36。Vandetanib 表现 pH-依赖溶解度，在低 pH 时增加溶解度。Vandetanib 实际上不溶于水在 25°C(77°F)时溶解度值为 0.008 mg/mL。

12. 临床药理学

12.1 作用机制

Vandetanib 是一种激酶抑制剂。体外研究曾显示 Vandetanib 抑制剂酪氨酸激酶包括表皮生长因子受体(EGFR)，血管生长因子受体(VEGFR)，转染期间重排(RET)，蛋白激酶 6(BRK)的成员，TIE2，EPH 受体激酶家族的成员，和酪氨酸激酶 Src 成员的活性。在体外血管生成模型中 Vandetanib 抑制内皮细胞迁移，增殖，生存和新血管生成。Vandetanib 抑制在肿瘤细胞和内皮细胞中表皮生长因子(EGF)-刺激的受体酪氨酸激酶磷酸化和内皮细胞中 VEGF-刺激的酪氨酸激酶磷酸化。

在体内在小鼠肿瘤模型中 Vandetanib 给药减低肿瘤细胞-诱导血管生成，肿瘤血管通透性，和抑制肿瘤生长和转移。

没有 RET 突变和 Vandetanib 疗效相互关系的证据。

12.3 药代动力学

在 231 例 MTC 患者每天口服给予 300 mg 剂量后进行一项 vandetanib 群体药代动力学分析。MTC 患者中 300 mg 剂量时 Vandetanib 药代动力学特征是平均清除率接近 13.2 L/h，平均分布容积接近 7450 L，和中位半衰期 19 天。

吸收

口服给予 vandetanib 后，吸收缓慢峰血浆浓度典型地在给药后中位 6 小时达到，范围 4-10 小时。多次给药时接近 3 个月达到稳态 Vandetanib 积蓄接近 3 倍。Vandetanib 的暴露不受食物影响。

分布

在体外 Vandetanib 与人血清白蛋白和 α_1 -酸性-糖蛋白结合与代表结合接近 90%。来自结肠直肠癌患者暴露于 300 mg 每天 1 次稳态时体外体内血浆样品，平均蛋白结合百分率为 93.7%(范围 92.2 至 95.7%)。

代谢

口服给予 ¹⁴C-vandetanib 后，血浆，尿和粪中检测到未变化的 vandetanib 和代谢物 vandetanib 氮氧化物和 N-去甲基 vandetanib。只在排泄物中见到一种葡萄糖苷酸结合物为次要代谢物。N-去甲基-vandetanib 主要由 CYP3A4 生成和由含黄素单加氧酶 FMO1 和 FMO3 生成 vandetanib-N-氧化物。循环 N-去甲基-vandetanib 和 vandetanib-N-氧化物浓度分别接近 vandetanib 的 7-17.1%和 1.4-2.2%。

消除

单剂量 ¹⁴C-vandetanib 后 21-天采集期内，在粪中回收接近 69%而尿中 44%。根据血浆半衰期预计剂量的消除缓慢和超过 21 天进一步消除。

在 HEK293 细胞中 Vandetanib 不是表达的 hOCT2[人有机阴离子转运蛋白]的底物。Vandetanib 抑制被 HEK-OCT2 细胞选择性 OCT2 标志底物 ¹⁴C-肌酐的摄取，平均 IC₅₀ 为接近 2.1 μ g/ml。

这较高于多次给予剂量 300 mg 时的 vandetanib 血浆浓度(接近 0.81 μ g/ml)观测值。Vandetanib 对肾消除肌酐的抑制左右提供对人受试者接受 vandetanib 中所见血浆肌酐增高的解释。

12.4 QT 延长

在 3 期临床试验中 231 例髓样甲状腺癌随机化至接受 vandetanib 患者 300 mg 每天 1 次，vandetanib 伴随持续血浆浓度-依赖 QT 延长。根据暴露-反应相互关系，对 300-mg 剂量平均 (90% CI)QTcF 从基线的变化(Δ QTcF)为 35(33-36)ms。试验期间(直至 2 年) Δ QTcF 保持在 30 ms

以上。此外，36%患者经受 $\Delta QTcF$ 大于 60 ms 增加和 4.3%患者有 $QTcF$ 大于 500 ms。曾报道 Cases of 尖端扭转型室性心动过速和骤死病例[见黑框警告和警告和注意事项(5.1, 5.11)]。

13. 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

未曾用 vandetanib 进行致癌性研究。

体外细菌回复突变(Ames)试验中 Vandetanib 无致突变性和在体外用人淋巴细胞细胞遗传试验或在体内大鼠微核试验中二者均无致染色体断裂。

根据非临床发现，用 vandetanib 处理雄性和雌性生育力可能受损。在一项雄性大鼠中生育力研究中，当为给药雌性与给予 1, 5, 或 20 mg/kg/day vandetanib 雄性交配(分别接近 0.03, 0.22, 或癌症患者在推荐人用剂量 300 mg/day 时 AUC 的 0.40 倍)vandetanib 对性交或生育力率无影响。在 20 mg/kg/day 剂量时活胚胎数轻度减低和在 >5 mg/kg/day 剂量时植入前丢失增加。在一项雌性生育力研究中，动情周期趋向于增加不规则性，妊娠发生率略微减低和植入丢失增加。在大鼠重复毒性研究中，给予 75 mg/kg/day vandetanib (癌症患者推荐人用剂量时 AUC 的接近 1.8 倍)共 1 个月，在给药大鼠卵巢中黄体数减少。

13.2 动物药理学和/或毒理学

在一个伤口愈合动物模型中，小鼠给予 vandetanib 与对照比较曾减低皮肤断裂强度。这提示 vandetanib 显示但不能阻止伤口愈合。尚未确定终止 vandetanib 和随后需要的选择手术间适当间隔以避免受损伤口愈合的风险。

在一项用 ≥ 5 mg/kg/day vandetanib 处理期间(分别接近癌症患者中推荐人用剂量 300 mg/day 时 AUC 的 0.22 或 0.40 倍)大鼠中 6-个月毒理学研究中观察到结节性肿块。在临床评估时早在 13 周触摸到肿块，在多个器官中观察到，和伴随出血或炎症发现。

14 临床研究

一项双盲，安慰剂对照研究随机化有不可切除局部晚期或转移髓样甲状腺癌患者至 Vandetanib 300 mg(n=231)相比较安慰剂(n=100)。研究主要目的是显示用 Vandetanib 相比较安慰剂的无进展生存(PFS)改善。其它终点包括总生存和总体客观缓解率(ORR)。采用集中[Centralized]，独立盲态评审对影像资料 PFS 和 ORR 的评估结果。根据研究者对客观疾病进展的评估，从盲态研究终止患者并选择接受开放给予 Vandetanib。疾病进展后，最初随机化至接受开放 Vandetanib 患者 19%(44/231)，和最初随机化至安慰剂患者 58%(58/100)选择疾病进展后接受开放 Vandetanib。PFS 分析的结果根据集中审评 RECIST 评估，显示 T for 患者随机化至 vandetanib(风险比 = 0.35; 95%可信区间(CI) = 0.24-0.53; $p < 0.0001$)PFS 中统计显著意义。在纳入前 6 个月内有症状或有进展子组患者中的分析显示相似 PFS 结果(对有症状患者 HR = 0.31 95% CI: 0.19, 0.53; 对纳入前 6 个月内有进展患者 HR = 0.41 95% CI: 0.25, 0.66)。

PFS 的主要分析时，15%患者已死亡而两治疗组间总体生存无显著差别。对随机化至 vandetanib 患者总体客观缓解率(ORR)为 44%与之比较随机化至安慰剂患者为 1%。所有客观缓解是部分缓解。

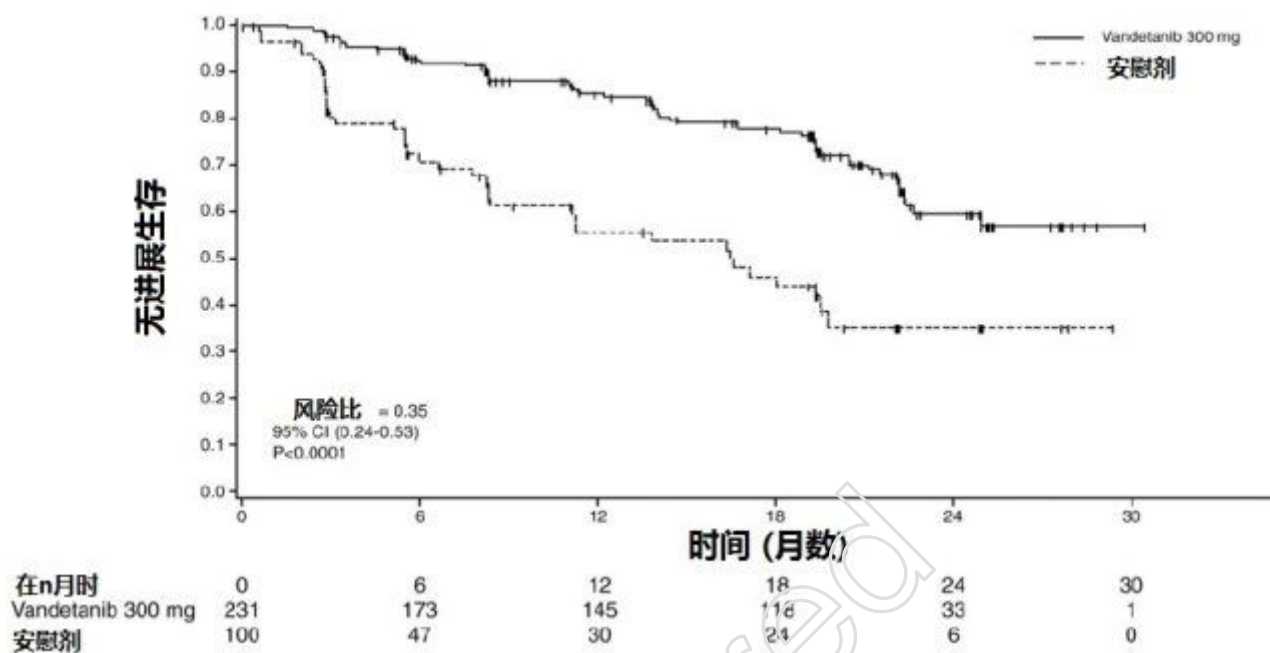


图 1- 无进展生存

表3: 关键疗效发现总结

无进展生存	N ^a	中位PFS(95% CI)	HR ^b	95% CI	p-值
Vandetanib 300 mg	59/231 (26%)	未达到(22.6月, NE ^[d])			
安慰剂	41/100 (41%)	16.4月(8.3, 19.7)	0.35	0.24, 0.53	<0.00

^[a] N = 事件数/随机化患者数

^[b] HR= 风险比, Cox比例风险模型

^[c] Logrank检验

^[d] NE = 不可估算

15. 参考资料

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for disease of Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs: Am J Health-Syst Pharm. (2006) 63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L. O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology nursing Society.

16. 如何供应/贮存和处置

100 mg 片- 可得到含 30 片瓶(NDC 0310-7810-30).

300 mg 片- 可得到含 30 片瓶(NDC 0310-7830-30).

16.1. 贮存和处置

Vandetanib 片应贮存在 25°C (77°F); 外出时允许至 15°C – 30°C (59°F – 86°F)[见 USP 控制室温]。

曾发表几个指导原则[1-4]。 Vandetanib 片不应被压碎。应避免皮肤和粘膜不要直接接触压碎片。如发生这类接触，如同参考资料彻底冲洗。人员应避免暴露至亚碎片。

UnRegistered