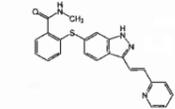


附件1阿昔替尼片说明书20160901（英立达）-1

核准日期：2015年04月29日

修订日期：2016年05月05日；2016年07月18日；2016年09月01日

阿昔替尼片说明书
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用
【药品名称】
通用名称：阿昔替尼片
商品名称：英立达 [®] /Inlyta [®]
英文名称：Axitinib Tablets
汉语拼音：Axitini Pian
【成份】
本品主要成份为阿昔替尼。
化学名称：N-甲基-2-[3-(E)-2-吡啶-2-基-乙氧基]-1H-咪唑-6-基嘧啶-1-基甲酸酯
化学结构式：



分子式：C₂₀H₁₆N₄OS

分子量：386.47

【性状】

1mg 片剂：红色椭圆形薄膜衣片。

5mg 片剂：红色三角形薄膜衣片。

实验室结果异常	N	阿昔替尼		N	索拉非尼	
		所有分级^a	3/4 级	所有分级^a	3/4 级	所有分级^a
		%	%	%	%	%
肌酐肌酐下降	314	44	<1	291	43	0
肌酐血肿	336	39	1	310	59	2
ALP 升高	336	30	1	319	34	1
血红蛋白低	336	28	2	319	23	2
胆红素升高	338	27	5	319	46	15
胆红素升高	338	25	2	319	33	2
ALT 升高	331	22	<1	313	22	2
AST 升高	331	20	<1	311	25	1
高钠血症	338	17	1	319	13	1
低白蛋白血症	337	15	<1	319	18	1
低钾血症	333	15	3	314	10	3
低氯血症	336	11	<1	319	8	<1
低钠血症	338	13	4	319	11	2
胆碱酯酶血症	336	13	2	318	49	16
^a 根据 NCI CTCAE, 3.0 版						
ALP: 碱性磷酸酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶						

<10%的接受阿昔替尼治疗的患者报告的被选实验室结果异常（所有分级）包括血红蛋白升高（高于正常值上限）（阿昔替尼治疗组 9% 比 索拉非尼治疗组 1%）和高血压（阿昔替尼治疗组 6% 比 索拉非尼治疗组 2%）。

【禁忌】

对阿昔替尼或任何辅料过敏。

【注意事项】

应在开始阿昔替尼治疗之前和治疗期间定期监测下列特定安全性事件。

高血压和高血压危象

在接受阿昔替尼治疗的 RCC 患者对照临床研究中，接受阿昔替尼治疗的 145/359 例患者（40%）和接受索拉非尼治疗的 103/355 例患者（29%）报告高血压。在接受阿昔替尼治疗的 56/359 例患者（16%）和接受索拉非尼治疗的 39/355 例患者（11%）中观察到 3/4 级高血压。接受阿昔替尼治疗的 2/359 例患者（<1%）报告高血压危象，接

在接受阿昔替尼治疗时，应建议育龄妇女避孕。如果在妊娠期间使用本品，或者如果接受本品的患者怀孕，应告知患者药物对胎儿的潜在危害（见【孕妇及哺乳妇女用药】）。

乳糖

本品含有乳糖。患有罕见遗传疾病包括半乳糖不耐受、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应使用本品。

对驾驶和使用机器能力的影响

阿昔替尼对驾驶和使用机器能力的影响很小。应将阿昔替尼治疗过程中患者可能发生的事件例如头晕和疲劳告知患者。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇用药

目前尚无在孕妇中服用阿昔替尼的充分和对照的研究。根据其作用机制，当孕妇服用阿昔替尼时，可能导致对胎儿的伤害。在小鼠发育毒性研究中，当母体暴露量低于临床推荐剂量的人体暴露量时，观察到阿昔替尼有致畸性、胚胎毒性和胎儿毒性。因此，当拟接受阿昔替尼治疗时，应建议患者避孕。如果本品在妊娠期间使用，或当患者接受本品治疗时怀孕，应告知患者药物对胎儿的潜在危害。

在交配前及第一周妊娠期间，将阿昔替尼灌输给于雌性小鼠，每日给药两次，在所有试验剂量组（≥15 mg/kg/剂量，是患者以推荐起始剂量给药所得全身暴露量[AUC]的约 10 倍）中，观察到黄体后损失率升高。在胚胎-胎仔毒性研究中，妊娠小鼠在生殖器形成期同经灌胃接受剂量为 0.15、0.5、1.5mg/kg/剂量的阿昔替尼（每日给药两次），在 1.5mg/kg/剂量组中（该剂量是以推荐起始剂量给予患者所得 AUC 的约 0.5 倍），当母体毒性时观察到的胚胎-胎仔毒性包括畸形（髯裂），在≥0.5 mg/kg/剂量组中（以推荐起始剂量给予患者所得 AUC 的约 0.15 倍），观察到的胚胎-胎仔毒性为骨骼钙化异常。

【适应症】

阿昔替尼用于既往接受过一种氟尿嘧啶类抑制剂或细胞因子治疗失败的进展期肾细胞癌（RCC）的成人患者。

【规格】

（1）1mg;（2）5mg

【用法用量】

肿瘤治疗经验的医生才可使用阿昔替尼治疗。

推荐剂量

阿昔替尼推荐的起始口服剂量为 5mg（每日两次）。阿昔替尼可与食物同服或在空腹条件下给药，每日两次给药的时间间隔约为 12 小时（见【药代动力学】）。应用一杯水送服阿昔替尼。

只要观察到临床获益，就应继续治疗，或直至发生不能接受的毒性，该毒性不能通过合并用药或剂量调整进行治疗。

如果患者呕吐或腹泻一次剂量，不应另外服用一次剂量。应按常规服用下一次处方剂量。

剂量调整指南

建议根据患者安全性和耐受性的个体差异增加或降低剂量。

在治疗过程中，满足下述标准的患者可增加剂量：能耐受阿昔替尼至少两周连续治疗，未出现 2 级以上不良反应（根据美国国立癌症研究所（NCI）不良事件常见术语标准[CTCAE]）。血压正常、未接受降压药物治疗。当推荐从 5mg BID 开始增加剂量时，可将阿昔替尼剂量增加至 7mg BID, 然后采用相同标准，进一步将剂量增加至 10mg BID。

接受索拉非尼治疗的患者未报告高血压危象。高血压（收缩压>150mmHg，或舒张压>100mmHg）的中位发生时间在开始阿昔替尼治疗 1 个月内，并且在开始阿昔替尼治疗后 4 天就观察到血压升高。可采用标准抗高血压药物治疗高血压。接受阿昔替尼治疗的 1/359 例患者（<1%）因高血压停止阿昔替尼治疗，接受索拉非尼治疗的患者无因高血压停止治疗（见【不良反应】）。

在开始阿昔替尼治疗前，应控制好血压。应监测患者高血压出现情况，同时按需给予标准抗高血压药物治疗。如给予抗高血压药物治疗后仍存在持续性高血压，应降低阿昔替尼剂量。如果同时给予抗高血压药物并降低阿昔替尼剂量仍出现严重且持续性高血压，应停用阿昔替尼，一旦患者血压正常即重新开始给予较低剂量的阿昔替尼。如果出现高血压危象症状，应考虑停药。如果中断阿昔替尼给药，应监测接受抗高血压药物治疗的患者是否出现低血压（见【用法用量】）。

如果怀疑存在可能与轻度至重度高血压有关的可逆性后循环脑病综合征（RPLS）（见下），则应考虑进行诊断性脑部磁共振成像。

动脉血栓栓塞事件

在临床试验中，已报告包括死亡在内的动脉血栓栓塞事件。在接受阿昔替尼治疗的 RCC 患者对照临床试验中，接受阿昔替尼治疗的 4/359 例患者（1%）和接受索拉非尼治疗的 4/355 例患者（1%）报告 3/4 级动脉血栓栓塞事件。在接受阿昔替尼治疗的 359 例患者中，有 1 例患者（<1%）报告致死性脑血栓意外。在接受索拉非尼治疗的患者中未报告致死性脑血管意外（见【不良反应】）。

在阿昔替尼临床试验中，有 17/715 例患者（2%）报告动脉血栓栓塞事件（包括一过性缺血性发作、脑血栓意外、心肌梗死、视网膜动脉阻塞）。有 2 例死亡源于脑血管意外。

哺乳妇女用药

目前尚不明确阿昔替尼是否经人乳汁排泄。由于大多数药物经乳汁排泄，且哺乳婴儿存在发生阿昔替尼不良反应的可能，因此应考虑药物对母体的重要性，决定是否终止哺乳或停用药物。

【儿童用药】

尚未在儿童患者中研究阿昔替尼的安全性和有效性。

在阿昔替尼 BID 给药约 1 个月或更长时间的未成熟小鼠及大鼠中观察到骨和牙齿的毒性。在≥15 mg/kg/剂量（约为推荐起始剂量给予患者所得系统暴露量[AUC]的 6 倍、15 倍），观察到小鼠和大鼠的包括生长板增厚的骨的影响。在以≥5 mg/kg/剂量（约为推荐起始剂量给予患者所得 AUC 的 1.5 倍）每日两次给药的小鼠中，观察到生长中的门牙出现异常（包括龋齿、牙齿咬合不正、磨损和或缺失）。尚未在年幼动物中进行有关儿科患者的其他潜在毒性的评估。

【老年用药】

在接受阿昔替尼治疗的 RCC 患者对照临床研究中，接受阿昔替尼治疗的 123/359 例患者（34%）≥65 岁。尽管不能排除某些老年患者的敏感性较高，但在≥65 岁与 65 岁以下患者间，总体上未观察到阿昔替尼的安全性和有效性存在差异。

老年患者无需调整剂量（见【用法用量】和【药代动力学】）。

【药物相互作用】

体外数据提示阿昔替尼主要由 CYP3A4/5 代谢，少量经 CYP1A2、CYP2C19 和尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸基转移酶（UGT）1A1 代谢。

CYP3A4/5 抑制剂

酮康唑是 CYP3A4/5 的强效抑制剂，在健康志愿者中以 400 mg 每日一次的剂量给药 7 天，可使单次口服 5mg 阿昔替尼的平均曲线下面积（AUC）升高 2 倍，使 C_{max}

在治疗过程中，一些药物不良反应的治疗可能需要暂停或永久中止阿昔替尼给药，或降低阿昔替尼剂量（见【注意事项】）。如果要从 5mg BID 开始减量，则推荐剂量为 3mg BID，如果需要再次减量，则推荐剂量为 2mg BID。

合用 CYP3A4/5 强效抑制剂：应避免合用 CYP3A4/5 强效抑制剂（比如：酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、阿扎那韦、地塞那韦、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素、伏立康唑）。建议选择无 CYP3A4/5 抑制潜能或有 CYP3A4/5 微弱抑制潜能的药物作为替代的合用药物。尽管尚未在接受 CYP3A4/5 强效抑制剂的患者中进行阿昔替尼剂量调整的研究，但如果必须与 CYP3A4/5 强效抑制剂合用，建议将阿昔替尼的剂量减半，因为预计降低剂量后，阿昔替尼血浆浓度-时间曲线下面积（AUC）将调整至不与抑制剂合用的 AUC 范围内。可根据患者安全性和耐受性的个体差异增加或降低随后剂量。如果停止与强效抑制剂合用，应将阿昔替尼剂量恢复至（当经过 3-5 个抑制剂半衰期后）开始 CYP3A4/5 强效抑制剂给药使用的剂量（见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

合用强效 CYP3A4/5 诱导剂

阿昔替尼与强效 CYP3A4/5 诱导剂合用可能降低阿昔替尼的血浆浓度（见【药物相互作用】）。建议选择无或仅有最低程度 CYP3A4/5 诱导可能性的药物作为替代的合用药物。

尽管尚未在接受强效 CYP3A4/5 诱导剂的患者中研究阿昔替尼剂量调整，但如果必须与强效 CYP3A4/5 诱导剂合用，建议逐渐增加阿昔替尼的剂量。据报道，大剂量强效 CYP3A4/5 诱导剂的最大诱导作用在合用该诱导剂治疗一周内出现。如果阿昔替尼的剂量增加，应仔细监测患者的毒性。一些不良药物反应的治疗可能需要暂停或永久中止阿昔替尼治疗，和/或降低阿昔替尼的剂量（见【注意事项】）。如果停止与强效诱导剂合用，应立即将阿昔替尼剂量恢复至开始强效 CYP3A4/5 诱导剂给药前使用的剂量（见【药物相互作用】）。

有发生此类事件风险或此类事件病史的患者应慎用阿昔替尼。目前尚未在之前 12 个月内发生动脉血栓栓塞事件的患者中研究阿昔替尼。

静脉血栓栓塞事件

临床试验已报告包括死亡在内的静脉血栓栓塞事件。在接受阿昔替尼治疗 RCC 的患者对照临床试验中，接受阿昔替尼治疗的 11/359 例患者（3%）和接受索拉非尼治疗的 2/355 例患者（1%）报告静脉血栓栓塞事件。接受阿昔替尼治疗的 9/359 例患者（3%）（包括肺栓塞、深静脉血栓、视网膜静脉炎、视网膜静脉血栓）和接受索拉非尼治疗的 2/355 例患者（1%）报告 3/4 级静脉血栓栓塞事件。致死性肺栓塞见于 1/359 例（<1%）接受阿昔替尼治疗的患者，接受索拉非尼治疗的患者无报告。在阿昔替尼临床试验中，有 22/175 例患者（3%）报告静脉血栓栓塞事件，其中 2 例死亡源于肺栓塞。

存在这些事件风险或曾有这些事件病史的患者应慎用阿昔替尼。目前尚未在之前 6 个月内发生静脉血栓栓塞事件的患者中研究阿昔替尼。

血红蛋白或红细胞比容升高

阿昔替尼治疗过程中可能发生血红蛋白或红细胞比容升高，反映红细胞总量增加（见【不良反应】）。红细胞总量增加可能增加血栓栓塞事件的风险。

应在开始阿昔替尼治疗前并在治疗过程中定期监测血红蛋白或红细胞比容。如果血红蛋白或红细胞比容升高甚至高于正常水平，应根据常规对患者进行治疗，将血红蛋白或红细胞比容降低至可接受的水平。

出血

在接受阿昔替尼治疗的 RCC 患者对照临床研究中，接受阿昔替尼治疗的 58/359 例患者（16%）和接受索拉非尼治疗的 64/355 例患者（18%）报告出血事件。接受阿昔替尼治疗的 5/359（1%）例患者和接受索拉非尼治疗的 11/355（3%）例患者报告 3/4 级出血。

升高 1.5 倍。阿昔替尼与强效 CYP3A4/5 抑制剂（例如酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、红霉素、阿扎那韦、非诺那韦、奈法唑酮、那非那韦、利托那韦、沙奎那韦和泰利霉素）合用可能升高阿昔替尼血浆浓度。葡萄糖苷可能升高阿昔替尼血浆浓度。建议选择无或最低程度 CYP3A4/5 抑制可能性的药物合用。如果必须与强效 CYP3A4/5 抑制剂合用，建议调整阿昔替尼的剂量（见【用法用量】）。

CYP3A4/5 诱导剂

利福平是 CYP3A4/5 的强效诱导剂，在健康志愿者中以 600 mg 每日一次的剂量给药 9 天，使单剂量 5mg 阿昔替尼的平均 AUC 降低 79%，使 C_{max} 降低 71%。

阿昔替尼与强效 CYP3A4/5 诱导剂（例如利福平、地塞米松、苯妥英、卡马西平、利福布汀、利福喷汀、苯巴比妥及烟叶连翘[体外药代动力学]）合用可能降低阿昔替尼血浆浓度。建议选择无或最低程度 CYP3A4/5 诱导可能性的药物合用。如果必须与强效 CYP3A4/5 诱导剂合用，建议调整阿昔替尼的剂量（见【用法用量】）。

CYP1A2 和 CYP2C19 抑制剂

少量阿昔替尼（<10%）经 CYP1A2 和 CYP2C19 代谢。尚未研究这些同工酶的强效抑制剂对阿昔替尼药代动力学的影响。由于这些同工酶的强效抑制剂可能会增加阿昔替尼血浆浓度，因此应慎用。

CYP 和 UGT 抑制剂诱导的体外研究

体外研究表明治疗血浆浓度下，阿昔替尼不抑制 CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 或 UGT1A1。

体外研究表明阿昔替尼可能抑制 CYP1A2。因此，阿昔替尼与 CYP1A2 底物合用可能导致 CYP1A2 底物（例如茶碱）血浆浓度升高。

体外研究还表明阿昔替尼可能抑制 CYP2C8。然而，阿昔替尼与紫杉醇（一种已知的 CYP2C8 底物）合用，没有导致晚期癌症患者的紫杉醇血浆浓度升高，表明缺乏临床

【药物相互作用】

特殊人群

老人用药：老年患者无需调整剂量（见【老年用药】和【药代动力学】）。

肾损害：目前尚未进行阿昔替尼在肾损害患者中的试验。根据群体药代动力学分析结果，观察到阿昔替尼在轻度至重度肾损害患者中的清除率无显著差异（15 mL/min/肌酐清除率[CLcr]<89 mL/min）（见【药代动力学】）。轻度至重度肾损害患者无需调整阿昔替尼起始剂量。终末期肾病患者（CLcr<15 mL/min）应慎用本品。

肝损害：当轻度肝损害患者服用阿昔替尼时，无需调整起始剂量（Child-Pugh 分级，A 级）。根据药代动力学数据，当高级肝功能中度肝损害患者服用阿昔替尼时，起始剂量应减半（Child-Pugh 分级，B 级）。可根据患者安全性和耐受性的个体差异增加或降低随后剂量。目前尚未在重度肝损害（Child-Pugh 分级，C 级）患者中进行过阿昔替尼研究，不应在该人群中使用阿昔替尼（见【注意事项】和【药代动力学】）。

儿童人群

尚未在儿童患者中研究阿昔替尼的安全性和有效性。

【不良反应】

因为临床试验在各种不同条件下实施，因此一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率可能与另一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率进行直接比较，并且可能不能反映在临床实践中观察到的不良反应发生率。

在单药治疗研究的 715 例患者中评估了阿昔替尼的安全性，其中包括 537 例晚期 RCC 患者。所述数据反映了参加一项与索拉非尼相比的随机临床研究的 359 例晚期 RCC 患者服用阿昔替尼的安全性（见【临床试验】）。

将在说明书的其他章节中详细描述以下内容风险，包括应采取的相应措施（见【注意事项】）：高血压、动脉血栓栓塞事件、静脉血栓性事件、出血、心力衰竭、胃肠穿孔和食管穿孔。

事件（包括脑出血、咯血、尿尿、下消化道出血和粪便血），接受阿昔替尼治疗的 1/359（<1%）例患者（胃出血）和接受索拉非尼治疗的 3/355（1%）例患者报告致死性出血。目前尚未在未经治疗的脑转移患者或近期内出现活动性胃肠道出血患者中研究阿昔替尼，不应在这些患者中使用阿昔替尼。如果出现事件需要药物干预，应暂停阿昔替尼给药。

心力衰竭

在一项阿昔替尼治疗 RCC 患者的对照临床研究中，6/359 例（2%）接受阿昔替尼治疗的患者和 3/355 例接受索拉非尼治疗的患者（1%）报告心力衰竭。2/359 例（1%）接受阿昔替尼治疗的患者和 1/355（<1%）例接受索拉非尼治疗的患者报告 3/4 级心力衰竭。2/359 例（1%）接受阿昔替尼治疗的患者和 1/355 例（<1%）接受索拉非尼治疗的患者报告致死性心力衰竭。

在整个阿昔替尼治疗过程中监测心力衰竭的体征或症状，可能需通过永久停用阿昔替尼控制心力衰竭。

胃肠穿孔和食管穿孔

在接受阿昔替尼治疗的 RCC 患者对照临床研究中，接受阿昔替尼治疗的 1/359 例患者（<1%）报告胃肠穿孔。接受索拉非尼治疗的患者未报告胃肠穿孔。在阿昔替尼临床试验中，5/715 例患者（1%）报告胃肠穿孔，包括 1 例患者死亡。除胃肠穿孔患者外，还有 4/715 例患者（1%）报告形成瘘管。

在阿昔替尼治疗期间，应定期监测胃肠穿孔或瘘管形成的症状。

甲状腺功能不全

在接受阿昔替尼治疗的 RCC 患者对照临床研究中，接受阿昔替尼治疗的 69/359 例患者（19%）和接受索拉非尼治疗的 29/355 例患者（8%）报告甲状腺功能减退。接受阿昔替尼治疗的 4/359 例患者（1%）和接受索拉非尼治疗的 4/355 例患者（1%）报告 CYP2C8 抑制。

人肝组织的体外研究还表明阿昔替尼不诱导 CYP1A1、CYP1A2 或 CYP3A4/5。因此预期阿昔替尼联合用药不会降低合用的 CYP1A1、CYP1A2 或 CYP3A4/5 底物的体内血浆浓度。

P-糖蛋白的体外研究

体外研究表明阿昔替尼抑制 P-糖蛋白。然而，预期在治疗血浆浓度下阿昔替尼不会抑制 P-糖蛋白。因此预期阿昔替尼联合用药不会增加体内地高辛或其它 P-糖蛋白底物的血浆浓度。

【药物过量】

尚无针对阿昔替尼药物过量的治疗。

在接受阿昔替尼治疗的 RCC 患者的一项对照临床研究中，有 1 例患者意外接受 20mg 剂量，每日两次持续治疗 4 天，出现头晕（1 级）。

在一项阿昔替尼临床剂量探索研究中，接受 10mg BID 或 20mg BID 起始剂量的受试者发生的不良反应包括高血压、与高血压相关的头痛发作及致死性咯血。

在怀疑过量情况下，应停用阿昔替尼，同时给予支持性治疗。

【临床试验】

A4061032 研究（全球研究）

该研究为一项随机、开放、全球范围的多中心 3 期研究，评价了阿昔替尼的安全性和有效性。拟既往接受一种全身治疗方案（包括舒尼替尼、贝伐单抗、替西罗莫司或细胞因子方案）治疗过程中或治疗后疾病进展的晚期 RCC 患者（N=723）随机分组（1：1）接受阿昔替尼（N=361）或索拉非尼（N=362），由盲态独立中心审查委员会评估主要终点无进展生存期（PFS），次要终点包括客观缓解率（ORR）和总生存期（OS）。

在参与该研究的患者中，389 例患者（53.8%）曾接受一种以舒尼替尼为主的治疗，

孔和堵塞形成、甲状腺功能不全、伤口愈合并发症、RPLS、蛋白尿、肝酶升高、肝损害和胎儿发育。

临床试验经验

接受阿昔替尼治疗的患者和接受索拉非尼治疗的患者中的中位治疗时间分别为 6.4 个月（范围：0.03–22.0）和 5.0 个月（范围：0.03–20.1）。199/359 例接受阿昔替尼治疗的患者（55%）和 220/355 例接受索拉非尼治疗的患者（62%）由于不良事件需要调整剂量或暂停治疗。34/359 例接受阿昔替尼治疗的患者（9%）和 46/355 例接受索拉非尼治疗的患者（13%）由于不良反应永久停药。

阿昔替尼治疗最常见（≥20%）的不良反应为腹泻、高血压、疲乏、食欲减退、恶心、发声困难、掌跖红肿疼痛（手足）综合征、体重减轻、呕吐、乏力和便秘。≥10%的接受阿昔替尼或索拉非尼治疗的患者报告的不良反应见表 1。

表 1. ≥10%的接受阿昔替尼或索拉非尼治疗的患者发生的不良反应

不良反应^a	阿昔替尼		索拉非尼	
	所有分级^b	3/4 级	所有分级^b	3/4 级
	N=359	N=355	N=355	N=355
	%	%	%	%
腹泻	55	11	33	7
高血压	40	16	29	11
疲乏	39	11	32	5
食欲减退	34	5	29	4
恶心	32	3	22	1
发声困难	31	0	14	0
掌跖红肿疼痛综合征	27	5	11	16
体重减轻	25	2	21	1
呕吐	24	3	17	1
乏力	21	5	14	3
便秘	20	1	20	1
甲状腺功能减退	19	<1	8	0
头痛	15	1	17	1
四肢疼痛	13	1	12	1
低氧血症	13	2	11	1
白蛋白低	13	1	12	<1
呼吸困难	13	3	12	3

甲状腺功能减退，在治疗前促甲状腺激素（TSH）<5μIU/mL 的患者中，接受阿昔替尼治疗的 79/245 例患者（32%）及接受索拉非尼治疗的 25/232 例患者（11%）的 TSH 升高至 10 μIU/mL 或 10 μIU/mL 以上（见【不良反应】）。

在开始阿昔替尼治疗前应监测甲状腺功能，在阿昔替尼治疗期间应定期监测甲状腺功能。应根据常规对甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进行治疗，以维持甲状腺功能正常状态。

伤口愈合并发症

尚未上报阿昔替尼对伤口愈合

附件1阿昔替尼片说明书20160901 (英立达) -2

图2. 独立评估的既往舒尼替尼治疗组的无进展生存期的Kaplan-Meier曲线

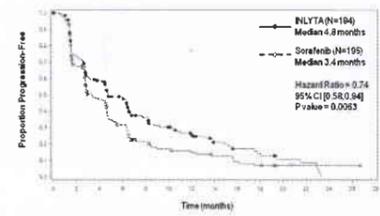
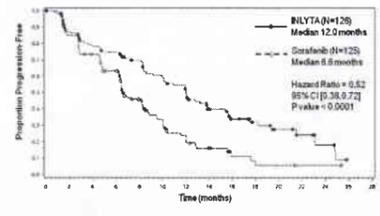


图3. 独立评估的既往细胞因子治疗组的无进展生存期的Kaplan-Meier曲线



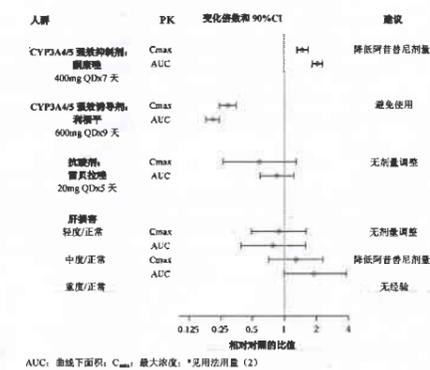
研究 A4061051 (亚洲研究)

该研究是在亚洲区域开展的随机、对照、开放、多中心研究，在既往一线全身治疗

药物-药物相互作用

其他药物对阿昔替尼的影响 阿昔替尼主要经肝酶 CYP3A4/5 代谢。此外，阿昔替尼水溶性取决于 pH 值，pH 值升高导致溶解度降低。CYP3A4/5 强效抑制剂、CYP3A4/5 强效诱导剂和抗酸剂对阿昔替尼药代动力学的影响见图 4 (见【用法用量】和【药物相互作用】)。

图 4. 药物合用和肝损害对阿昔替尼药代动力学的影响



(含舒尼替尼、细胞因子或两种药物)后出现疾病进展的 mRCC 患者中，对比研究了阿昔替尼与索拉非尼的有效性和安全性。共 204 例既往接受过治疗的亚洲患者 (包括 185 例中国患者)按 2:1 的比例被随机分配接受阿昔替尼 (N=135)或索拉非尼 (N=69) 治疗。主要终点为无进展生存期 (PFS) 采用盲法独立中心审核进行评估。次要终点包括总生存期 (OS) 和客观缓解率 (ORR)。

本研究入组的患者中，101 例患者 (49.5%) 既往接受过一种含舒尼替尼方案治疗，103 例患者 (50.5%) 既往接受过一种含细胞因子方案治疗。阿昔替尼组和索拉非尼组之间的人口统计学和基线特征相似，包括年龄、性别、种族、东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状况、地理区域和既往治疗。

按照治疗总结的既往接受过治疗的患者的 PFS 见表 4。最终 PFS 分析对 OS 数据尚不成熟。ORR 证实阿昔替尼治疗优于索拉非尼治疗 (ORR 分别为 23.7%和 10.1%)。

阿昔替尼对其他药物的影响 体外研究显示，阿昔替尼可能抑制 CYP1A2 和 CYP2C8。但是，阿昔替尼和紫杉醇 (是一种 CYP2C8 底物) 合用并不升高患者的紫杉醇血浆浓度。

体外研究显示，阿昔替尼在治疗血浆浓度下并不抑制 CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 或 UGT1A1。人肝细胞体外研究显示，阿昔替尼也不诱导 CYP1A1、CYP1A2 或 CYP3A4/5。

在体外，阿昔替尼是外排转运蛋白 P-糖蛋白 (P-gp) 的一种抑制剂。但是，预计达到治疗量血浆浓度的阿昔替尼并不抑制 P-gp。

特殊人群药代动力学

儿童使用 尚未在 18 岁以下患者中研究阿昔替尼。

肝损害 肝损害对阿昔替尼药代动力学的影响见图 4 (见【用法用量】和【注意事项】)。

肾损害 在 590 例健康志愿者和患者中完成了群体药代动力学分析 (根据事先存在的肾功能情况分析)，其中包括 5 例重度肾损害患者 (15 mL/min ≤CLcr <29 mL/min)、64 例中度肾损害 (30 mL/min ≤CLcr <59 mL/min) 患者和 139 例轻度肾损害 (60 mL/min ≤CLcr <89 mL/min) 患者。轻度至重度肾损害对阿昔替尼药代动力学无有意义的影响。仅获得一例终末期肾病患者的数据 (见【用法用量】)。

其他内在因素 人群药代动力学分析结果显示，患者年龄、种族、体重、体表面积、UGT1A1 基因型或 CYP2C19 基因型对阿昔替尼的清除率无临床相关性影响。

【贮藏】

30°C 以下保存。

【包装】

表 4. 有效性结果

	阿昔替尼	索拉非尼	HR (95% CI)	p 值
总人群	N=135	N=69		
中位 PFS*, 月 (95% CI)†	6.5 (4.7, 9.1)	4.8 (3.0, 6.5)	0.73†	0.031‡
中位 OS*, 月 (95% CI)‡	17.2 (16.8, 18.1)	18.1 (12.1, NE)	0.93* (0.669, 1.511)	0.4289*
经证实的总体 ORR*% (95% CI)†	23.7 (16.8, 31.8)	10.1 (4.2, 19.8)	2.33* (1.094, 5.002)	0.0090*
既往舒尼替尼治疗亚组	N=67	N=34		
中位 PFS*, 月 (95% CI)†	4.7 (4.5, 6.5)	2.8 (2.7, 6.4)	0.628* (0.377, 1.048)	0.0412*
中位 OS*, 月 (95% CI)‡	14.9 (12.8, 19.8)	14.9 (9.1, NE)	0.866* (0.478, 1.585)	0.3163*
经证实的总体 ORR*% (95% CI)†	14.9 (7.4, 25.7)	5.9 (0.7, 19.7)	2.52* (0.571, 11.232)	0.0963†
既往细胞因子治疗亚组	N=68	N=35		
中位 PFS*, 月 (95% CI)†	10.1 (6.5, 12.0)	6.5 (4.8, 12.0)	0.869* (0.502, 1.475)	0.2945*
中位 OS*, 月 (95% CI)‡	NE (13.9, NE)	NE (11.3, NE)	1.104* (0.544, 2.238)	0.6077*
经证实的总体 ORR*% (95% CI)†	32.4 (21.5, 44.8)	14.3 (4.8, 30.3)	2.263* (0.936, 5.454)	0.0240†

CI=置信区间; HR=风险比 (阿昔替尼/索拉非尼); NE=无法估计; ORR=客观缓解率; OS=总生存期; PFS=无进展生存期。
* 数据截止日期: 2014 年 10 月 31 日。
† 基于 Brookmeyer 和 Crowley 方法。
‡ 假设风险成比例。风险比 <1 表示阿昔替尼更好的风险率降低; 风险比 >1 表示索拉非尼更好的风险率降低。按照与 log-rank 检验相同的分层因素对风险比进行调整。
§ 针对总体人群分析。p 值来自按照 ECOG 体力状况和既往治疗分层的单侧 log-rank 检验。
¶ p 值来自按照 ECOG 体力状况分层的单侧 log-rank 检验。
** 使用基于 F 分布的推断方法。
*** 基于 Mantel-Haenszel 估计值的风险比和 CI。针对按 Cochran-Mantel-Haenszel 检验相同的分层因素对风险比进行调整。
†† 对于总体人群分析。p 值来自按照 ECOG 体力状况和既往治疗分层的单侧 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。
‡‡ p 值来自按照 ECOG 体力状况分层的单侧 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。

中国亚组的有效性结果见表 5。

高密度聚乙烯瓶或铝箔/铝箔泡罩包装。

包装规格:

1mg 片剂: 180 片/瓶; 14 片/盒; 28 片/盒; 56 片/盒

5mg 片剂: 60 片/瓶; 14 片/盒; 28 片/盒; 56 片/盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20130209 且符合《中国药典》2015 年版要求。

【批准文号】

进口药品注册证号:
(1) 1mg 规格: H20150219, H20150220
(2) 5mg 规格: H20150221, H20150222

【生产企业】

生产企业: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg
地址: Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

国内联系地址:
北京市东城区朝阳门北大街 3-7 号五矿广场 B 座 8-13 层

邮编: 100010

电话: 010-85167000

产品咨询热线: 400 910 0055

【贮藏】

30°C 以下保存。

【包装】

表 5. 有效性结果 - 中国亚组

	阿昔替尼	索拉非尼	HR (95% CI)	p 值
总人群	N=124	N=64		
中位 PFS*, 月 (95% CI)†	6.4 (4.6, 8.3)	4.6 (2.8, 6.5)	0.785†	0.1138*
中位 OS*, 月 (95% CI)‡	17.2 (14.3, 20.1)	18.1 (11.7, NE)	0.911†	0.3439*
经证实的总体 ORR*% (95% CI)†	21.8 (14.9, 30.1)	9.4 (3.5, 19.3)	2.369†	0.0133*
既往舒尼替尼治疗亚组	N=61	N=30		
中位 PFS*, 月 (95% CI)†	4.6 (2.8, 6.4)	2.8 (1.5, 4.6)	0.708* (0.417, 1.200)	0.1068*
中位 OS*, 月 (95% CI)‡	14.9 (11.6, 19.8)	11.8 (6.4, NE)	0.832* (0.459, 1.510)	0.2720*
经证实的总体 ORR*% (95% CI)†	11.9 (4.7, 22.2)	8.7 (0.8, 22.1)	1.732* (0.381, 7.88)	0.2315†
既往细胞因子治疗亚组	N=63	N=34		
中位 PFS*, 月 (95% CI)†	10.1 (6.4, 12.0)	6.5 (4.8, 12.0)	0.876* (0.504, 1.524)	0.3231*
中位 OS*, 月 (95% CI)‡	NE (15.9, NE)	NE (12.1, NE)	1.032* (0.504, 2.113)	0.5350*
经证实的总体 ORR*% (95% CI)†	31.7 (20.6, 44.7)	11.8 (3.3, 27.5)	2.701* (1.002, 7.281)	0.0148†

CI=置信区间; HR=风险比 (阿昔替尼/索拉非尼); NE=无法估计; ORR=客观缓解率; OS=总生存期; PFS=无进展生存期。
* 数据截止日期: 2014 年 10 月 31 日。
† 基于 Brookmeyer 和 Crowley 方法。
‡ 假设风险成比例。风险比 <1 表示阿昔替尼更好的风险率降低; 风险比 >1 表示索拉非尼更好的风险率降低。按照与 log-rank 检验相同的分层因素对风险比进行调整。
§ 针对总体人群分析。p 值来自按照 ECOG 体力状况和既往治疗分层的单侧 log-rank 检验。
¶ p 值来自按照 ECOG 体力状况分层的单侧 log-rank 检验。
** 使用基于 F 分布的推断方法。
*** 基于 Mantel-Haenszel 估计值的风险比和 CI。针对按 Cochran-Mantel-Haenszel 检验相同的分层因素对风险比进行调整。
†† 对于总体人群分析。p 值来自按照 ECOG 体力状况和既往治疗分层的单侧 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。
‡‡ p 值来自按照 ECOG 体力状况分层的单侧 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。

【药物毒理】

药理作用

阿昔替尼在治疗剂量下可以抑制酪氨酸激酶受体，包括血管内皮生长因子受体

(VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3)。这些受体与病理性血管生成、肿瘤生长和癌症进展相关。体外试验与小鼠体内模型试验显示阿昔替尼可抑制 VEGF 介导的内皮细胞增殖与存活; 在荷瘤小鼠模型中，阿昔替尼可抑制肿瘤生长及 VEGFR-2 的磷酸化。

毒理学研究

遗传毒性 阿昔替尼 Ames 试验和人淋巴细胞染色体畸变试验结果为阴性，小鼠骨髓微核试验结果为阴性。

生殖毒性 阿昔替尼可能损害人的生殖功能和生育力。在重复给药毒性试验中，小鼠经口给药 2 次/天，≥15 mg/kg/剂量 (约为人推荐起始剂量时系统暴露 (AUC) 的 7 倍)，或大经口给药 2 次/天，≥1.5 mg/kg/剂量 (约为人推荐起始剂量时系统暴露的 0.1 倍)，可引起雄性动物睾丸重量降低、萎缩或退化、生发细胞数量减少、精子减少或异常精子形成、精子密度或计数减少; 在 ≥5 mg/kg/剂量 (大鼠与人分别是人推荐起始剂量时系统暴露的 1.5 倍或 0.3 倍) 下可见雌性小鼠和雌性犬生殖道异常，包括性成熟延迟、黄体数减少或缺失、子宫重量降低和子宫萎缩。

小鼠生育力试验中，雄性小鼠经口给药 2 次/天，至少 70 天，阿昔替尼 50mg/kg/剂量 (约为人推荐起始剂量时系统暴露的 57 倍) 对雄性小鼠交配率与生育率未见影响。雌性小鼠经口给药 2 次/天，至少 15 天，≥15mg/kg/剂量 (约为人推荐起始剂量时系统暴露的 10 倍) 可引起雌性小鼠生育力及胚胎存活率降低。

在胚胎-胎仔毒性研究中，妊娠小鼠在妊娠形成期间经口给予阿昔替尼，剂量为 0.15、0.5、1.5mg/kg，2 次/天，1.5mg/kg 剂量 (约为人推荐起始剂量时系统暴露量的 0.5 倍) 对可见胎仔-胎仔毒性，包括畸形 (畸形); 在 ≥0.5mg/kg 剂量 (约为人推荐起始剂量的系统暴露量的 0.15 倍) 时可见骨骼钙化异常。

【药代动力学】

群体药代动力学分析汇总了在健康受试者和癌症患者中完成的 17 项试验的数据。采用有一根吸收和滞后时间的双室模型可充分描述阿昔替尼的浓度-时间曲线。

吸收和分布 以 5mg 剂量单次口服给药后，中位 T_{max} 范围为 2.5-4.1 小时。根据血浆浓度，预计在给药后 2-3 天内达到稳态。与单次给药相比，阿昔替尼以 5mg 每日给药两次，导致药物的 1.4 倍蓄积。稳态时，阿昔替尼在 1mg-20mg 剂量范围内表现出线性药代动力学。口服 5mg 剂量后，阿昔替尼的平均绝对生物利用度为 58%。

与空腹过夜服用相比，阿昔替尼与中等脂肪膳食同服，结果导致 AUC 下降 10%，与高脂肪、高热膳食同服，结果导致 AUC 升高 19%。阿昔替尼可与食物同服或空腹给药 (见【用法用量】)。

阿昔替尼与血浆蛋白高度结合 (>99%)，优先与白蛋白结合，与 α₁-酸性球蛋白的结合率适中。在晚期 RCC 患者 (n=20) 中，在进食状态下每日给予两次 5mg 剂量，C_{max} 和 AUC₀₋₂₄ 的几何平均值 (CV%) 分别为 27.8 (79%) ng/mL、265 (77%) ng·h/mL。清除率和表观分布容积的几何平均值 (CV%) 分别为 38 (80%) L/h、160 (105%) L。

代谢和排泄 阿昔替尼的血浆半衰期范围为 2.5-6.1 小时，阿昔替尼主要经肝酶 CYP3A4/5 代谢，少量经 CYP1A2、CYP2C19、UGT1A1 代谢。当阿昔替尼以 5mg 放射性剂量口服给药后，约 41% 放射性从粪便中回收，有 23% 放射性从尿液中回收。

阿昔替尼原形药物 (占给药剂量的 12%) 是粪便中确认的主要成分; 阿昔替尼原形药物和亚砷代谢产物占尿液中放射性的绝大多数。在血浆中，N-葡萄糖醛酸代谢产物代表主要放射性成分 (占循环放射性的 50%)，阿昔替尼原形药物和亚砷代谢产物占循环放射性的 20%。

与阿昔替尼相比，亚砷代谢产物和 N-葡萄糖醛酸代谢产物作用于 VEGFR-2 的体外效价降低 400 倍或 400 倍以上。