核准日期：2015 年 04 月 29 日
修改日期：2016 年 05 月 05 日；2016 年 07 月 18 日；2016 年 09 月 01 日；2019 年 10 月 25 日；2020 年 04 月 28 日；2020 年 11 月 02 日；2021 年 06 月 10 日；2024 年 04 月 18 日；2024 年 08 月 19 日；2025 年 04 月 22 日；2025 年 04 月 23 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

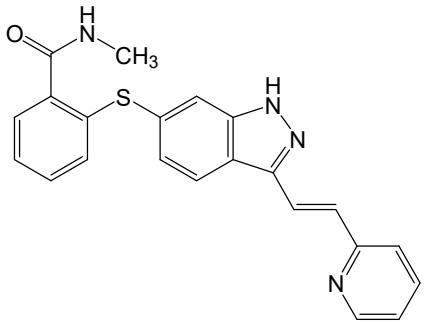
汉语拼音：Axitini Pian

【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-乙烯基)-1*H*-吲哚-6-基磺酰]-苯甲酰胺

化学结构式：



分子式：$C_{22}H_{18}N_4OS$

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。

【适应症】

阿昔替尼用于既往接受过一种酪氨酸激酶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。

阿昔替尼联合特瑞普利单抗用于中高危的不可切除或转移性肾细胞癌患者的一线治疗。

【规格】

（1）1mg；（2）5mg

【用法用量】

有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（下文简称 BID）。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】）。阿昔替尼应用一杯水整片吞服。

只要观察到了临床获益，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控制。

如果患者呕吐或漏服一次剂量，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。

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】）。如果需要从 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、茚地那韦、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 强效抑制剂给药前使用的剂量（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，应立即将阿昔替尼的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】）。

本品联合特瑞普利单抗时，特瑞普利单抗的用法用量及剂量调整方案参见其说明书。针对本品联合特瑞普利单抗治疗时的肝酶升高的推荐治疗调整方案见表 1。

表 1. 本品联合特瑞普利单抗治疗时肝酶升高的推荐治疗调整方案

不良反应	严重程度	治疗调整方案
肝酶升高	AST 或 ALT>3 倍 ULN 且≤10 倍 ULN，同时总胆红素≤2 倍 ULN	特瑞普利单抗和阿昔替尼均暂停用药，直至改善至 0-1 级
	AST 或 ALT>3 倍 ULN，同时总胆红素>2 倍 ULN 或 AST 或 ALT>10 倍 ULN	特瑞普利单抗永久停药 阿昔替尼暂停用药，直至改善至 0-1 级，重新给药时下调一个剂量；若再次发生则永久停药

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，当基线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】

下列有临床意义的重要风险将在说明书的其他章节中讨论（见【注意事项】）：

- 高血压和高血压危象*（见【注意事项】）*
- 动脉血栓栓塞事件*（见【注意事项】）*
- 静脉血栓栓塞事件*（见【注意事项】）*
- 出血*（见【注意事项】）*
- 心力衰竭*（见【注意事项】）*
- 胃肠穿孔和瘘管形成*（见【注意事项】）*
- 甲状腺功能不全*（见【注意事项】）*
- RPLS*（见【注意事项】）*
- 蛋白尿*（见【注意事项】）*
- 肝毒性*（见【注意事项】）*
- 肝损伤*（见【注意事项】）*。

临床试验经验

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不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 例患者中评价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】）。

接受阿昔替尼治疗的患者和接受索拉非尼治疗的患者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缓治疗。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 2。

表 2. ≥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	
	(N=359)		(N=355)	
	所有分级 [b]	3/4 级	所有分级 [b]	3/4 级
	%	%	%	%
腹泻	55	11	53	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	51	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
咳嗽	15	1	17	1
粘膜炎症	15	1	12	1
关节痛	15	2	11	1
口腔炎	15	1	12	<1
呼吸困难	15	3	12	3
腹痛	14	2	11	1
头痛	14	1	11	0
四肢疼痛	13	1	14	1
皮疹	13	<1	32	4
蛋白尿	11	3	7	2
味觉障碍	11	0	8	0
皮肤干燥	10	0	11	0
消化不良	10	0	2	0
瘙痒	7	0	12	0

不良反应 [a]	阿昔替尼		索拉非尼	
	(N=359)		(N=355)	
	所有分级 [b]	3/4 级	所有分级 [b]	3/4 级
	%	%	%	%
脱发	4	0	32	0
红斑	2	0	10	<1

[a] 治疗中发生、所有有相关性的事件
[b] 根据 NCI CTCAE，3.0 版

在<10%的接受阿昔替尼治疗的患者中报告的关注的不良事件（所有分级）包括头晕（9%）、上腹部疼痛（8%）、肌痛（7%）、脱水（6%）、鼻出血（6%）、贫血（4%）、痔疮（4%）、血尿（3%）、耳鸣（3%）、脂肪酶升高（3%）、舌痛（3%）、肺栓塞（2%）、直肠出血（2%）、咯血（2%）、深静脉血栓（1%）、视网膜静脉闭塞/血栓（1%）、红细胞增多症（1%）和一过性脑缺血发作（1%）。

≥10%的接受阿昔替尼或索拉非尼治疗的患者中报告的最常见实验室结果异常见表 3。

表 3. ≥10%的接受阿昔替尼或索拉非尼治疗的患者发生的实验室结果异常

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
		%	%		%	%
血液学						
血红蛋白下降	320	35	<1	316	52	4
淋巴细胞（绝对计数）下降	317	33	3	309	36	4
血小板下降	312	15	<1	310	14	0
白细胞计数下降	320	11	0	315	16	<1
临床生化						
肌酐升高	336	55	0	318	41	<1
碳酸氢盐下降	314	44	<1	291	43	0
低钙血症	336	39	1	319	59	2
ALP 升高	336	30	1	319	34	1
高血糖症	336	28	2	319	23	2
脂肪酶升高	338	27	5	319	46	15
淀粉酶升高	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

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
		%	%		%	%
低白蛋白血症	337	15	<1	319	18	1
高钾血症	333	15	3	314	10	3
低血糖症	336	11	<1	319	8	<1
低钠血症	338	13	4	319	11	2
低磷酸盐血症	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%）和高血钙（阿昔替尼治疗组 6% 比 索拉非尼治疗组 2%）。

有关本品联合特瑞普利单抗的临床试验安全性总结请参见特瑞普利单抗说明书。

上市后经验

以下不良反应来自阿昔替尼批准上市应用后的报告。由于这些反应由规模不详的人群自发报告，因此并不总能可靠地估计其发生频率或确定与药物暴露之间的因果关系。

*血管疾病：*动脉（包括主动脉）瘤、动脉夹层和破裂。

【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后 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证据，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至重度高血压有关的可逆性后部脑白质病综合征（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%）报告致死性脑血管意外。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（包括一过性脑缺血发作、脑血管意外、心肌梗死、视网膜动脉闭塞），有 2 例死亡继发于脑血管意外。

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、视网膜静脉闭塞、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 22/715 例患者（3%）报告静脉血栓栓塞事件，其中 2 例死亡继发于肺栓塞。

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。

血红蛋白或血细胞比容升高

阿昔替尼治疗过程中可能发生血红蛋白或血细胞比容升高，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血细胞比容。如果血红蛋白或血细胞比容升高至高于正常水平，应根据常规对患者进行治疗，将血红蛋白或血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

血事件（包括脑出血、咯血、血尿、下消化道出血和黑便）。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。如果出血事件需要药物干预，应暂停阿昔替尼给药。

动脉瘤和动脉夹层

在无论有无高血压的患者中使用血管内皮生长因子（VEGF）信号通路抑制剂均可能会促进动脉瘤和/或动脉夹层的形成。在开始阿昔替尼治疗之前，对于具有高血压或动脉瘤病史等风险因素的患者，应谨慎考虑该风险。

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需监测心力衰竭的体征或症状。可能需要通过永久停用阿昔替尼控制心力衰竭。

胃肠穿孔和瘘管形成

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%）报告甲状腺功能亢进。在治疗前促甲状腺激素（TSH）<5 μ U/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 μU/mL 或 10 μU/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进行治疗，以维持甲状腺功能正常状态。

伤口愈合不良的风险

接受抑制血管内皮生长因子（VEGF）信号通路药物的患者可能会出现伤口愈合不良。因此，阿昔替尼有可能对伤口愈合产生不利影响。

在非急需的手术前至少提前 2 天暂停阿昔替尼治疗。大手术后至少 2 周内不能给药，直到伤口完全愈合。在伤口愈合并发症解决后重新开始阿昔替尼治疗的安全性尚未确定。

可逆性后部脑白质病综合征

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%）报告可逆性后部脑白质病综合征（RPLS），接受索拉非尼治疗的患者未报告 RPLS（见【不良反应】）。在阿昔替尼其他临床试验中报告了两例 RPLS。

RPLS 是一种神经系统疾病，可能表现为头痛、癫痫发作、昏睡、意识模糊、失明、其他视觉和神经系统紊乱。还可能出现轻度至重度高血压。核磁共振成像是确认 RPLS

诊断所必需的。出现 RPLS 的患者应停用阿昔替尼。曾出现过 RPLS 的患者再次给予阿昔替尼治疗的安全性未知。

蛋白尿

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 39/359 例患者（11%）和接受索拉非尼治疗的 26/355 例患者（7%）报告蛋白尿。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 6/355 例患者（2%）报告 3 级蛋白尿（见【不良反应】）。

在开始阿昔替尼治疗前应监测尿蛋白，在阿昔替尼治疗期间应定期监测尿蛋白。出现*中度至重度蛋白尿的患者应降低阿昔替尼剂量或暂停使用阿昔替尼。*如果患者出现肾病综合征，应停用阿昔替尼。

肝毒性

阿昔替尼单药

在接受阿昔替尼单药治疗的 RCC 患者对照临床研究中，两个治疗组中分别有 22%的患者发生过所有级别的 ALT 升高。阿昔替尼治疗组中<1%的患者和索拉非尼治疗组中 2%的患者发生 3/4 级 ALT 升高事件。最常见的肝脏相关不良反应包括 ALT、AST 和血胆红素升高（见【不良反应】）。未观察到 ALT（>3 倍正常上限[ULN]）和胆红素（>2 倍 ULN）同时升高。

在一项临床剂量探索研究中，ALT（12 倍 ULN）和胆红素（2.3 倍 ULN）同时升高被认为是与药物相关的肝毒性，在接受阿昔替尼起始剂量 20 mg 每日两次（推荐起始剂量的 4 倍）的 1 例患者中观察到该毒性。

在开始阿昔替尼治疗前应监测 ALT、AST 及胆红素，并在整个治疗期间定期监测这些参数。

阿昔替尼联合特瑞普利单抗

在接受本品联合特瑞普利单抗治疗的患者中14例（6.7%）患者出现免疫相关性肝功能障碍和肝炎，其中2级为1例（0.5%），3级为11例（5.3%），4级为2例（1.0%）。至发生的中位时间为2.1个月（范围0.7-13.8个月），中位持续时间为1.1个月（范围0.4-13.0+个月）。有7例（3.4%）患者需要永久停用本品，9例（4.3%）患者需要暂停本品。其中10例（占71.4%）患者接受了皮质类固醇治疗，强的松中位起始剂量为50 mg（范围13.3-83.3 mg），中位给药持续时间为25天（范围1-393天），其中6例（占42.9%）患者接受高剂量（≥40 mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗。10例（占71.4%）患者病情缓解，中位缓解时间为1.0个月（范围0.4-2.4个月）。

与单药相比，在本品联合特瑞普利单抗治疗过程中观察到ALT升高和AST升高高于预期，应考虑更频繁的肝酶监测。对于肝酶升高，中断阿昔替尼和特瑞普利单抗给药或永久停药，并根据需要给予皮质类固醇（见【用法用量】）。

肝损害

在阿昔替尼临床研究中，中度肝损害（Child-Pugh B 级）受试者中阿昔替尼的全身暴露量大约比正常肝功能受试者高 2 倍。中度肝损害患者（Child-Pugh B 级）接受阿昔替尼治疗时，建议降低剂量。尚未在重度肝损害（Child-Pugh C 级）的患者中研究（见【用法用量】和【药代动力学】），不应在这类患者中使用阿昔替尼。

胚胎-胎儿毒性

根据阿昔替尼的作用机制和动物研究中的发现，孕妇服用阿昔替尼可能对胎儿造成致命伤害。目前尚无证明药物相关的风险的人体数据。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。

应告知有生育力的女性阿昔替尼对胎儿的潜在风险并建议其在接受阿昔替尼治疗期间和末次给药后 1 周内采取有效避孕措施。应建议有育龄女性伴侣的男性在接受阿昔替尼治疗期间和末次给药后 1 周内采取有效避孕措施（见【孕妇及哺乳期妇女用药】，【药理毒理】）。

当本品与特瑞普利单抗联用时，有关妊娠和避孕信息，请同时参阅特瑞普利单抗的说明书信息。

辅料

乳糖

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

膳食钠

本品每片薄膜衣片含钠少于 1 mmol（23 mg），即基本上是“无钠的”。

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/或疲劳告知患者。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

根据动物研究中的发现和阿昔替尼的作用机制，孕妇服药时，可能对胎儿造成伤害。目前尚无证明药物相关风险的人体数据。在小鼠发育毒性研究中，当母体暴露量低于临床推荐起始剂量的人体暴露量时，阿昔替尼有致畸性、胚胎毒性和胎仔毒性（见【药理毒理】）。应告知有生育力的女性本品对胎儿的潜在风险。

哺乳期妇女

目前尚无阿昔替尼存在于人乳汁中或其对哺乳婴儿或乳汁生成有影响的数据。由于哺乳婴儿存在发生阿昔替尼严重不良反应的可能，应建议哺乳期女性在接受治疗和末次给药后 2 周内停止哺乳。

有生育力的女性和男性

根据动物研究中的发现，孕妇服用阿昔替尼时，可能对胎儿造成伤害(见【药理毒理】)。在开始阿昔替尼治疗前，有生育力的女性应进行妊娠检查。

避孕

女性

孕妇服用阿昔替尼时，可能对胎儿造成伤害(见【药理毒理】)。应建议有生育力的女性在接受阿昔替尼治疗期间和末次给药后 1 周内采取有效的避孕措施。

男性

根据动物研究中的发现，应建议有育龄女性伴侣的男性在接受治疗期间和末次给药后 1 周内采取有效避孕措施。

不育症

女性和男性

根据在动物研究中的发现，阿昔替尼可能损害有生育力女性和男性的生育力（见【药理毒理】）。

当本品与特瑞普利单抗联用时，有关孕妇及哺乳期妇女用药信息，请同时参阅特瑞普利单抗的说明书信息。

【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。

幼年动物毒性数据

在阿昔替尼 BID 经口给药 1 个月或更长时间的未成熟小鼠及犬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），观察到小鼠和犬的包括生长板增厚的骨骼影响。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、破损和/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。尽管不能排除某些年长患者的敏感性较高，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】

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} 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、茚地那韦、奈法唑酮、那非那韦、利托那韦、沙奎那韦及泰利霉素）合用可能升高阿昔替尼血浆浓度。葡萄柚也可能升高阿昔替尼血浆浓度。建议选择无或有最低程度 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、苯巴比妥及贯叶连翘[也称作圣约翰草]）合用可能降低阿昔替尼血浆浓度。建议选择无或有最低程度 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 抑制和诱导的体外研究

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 CYP2C8 抑制。

人肝细胞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、与高血压相关的癫痫发作及致死性咯血。

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。将既往接受一种全身治疗方案（包括含舒尼替尼、贝伐单抗、替西罗莫司或细胞因子的方案）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，251 例患者（34.7%）曾接受一种以细胞因子（白介素-2 或干扰素-α）为主的治疗，59 例患者（8.2%）曾接受一种以贝伐单抗为主的治疗，24 例患者（3.3%）曾接受一种以替西罗莫司为主的治疗。阿昔替尼组与索拉非尼组之间的基线人口统计学和疾病特征相似，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。

在所有患者人群和 2 个主要亚组（既往舒尼替尼治疗和既往细胞因子治疗）中，对于主要终点 PFS，阿昔替尼在统计学上显著优于索拉非尼（见表 4 和图 1、2、3）。在不同既往治疗亚组中，中位 PFS 的改善程度不同。2 个亚组太小，无法给出可靠的结果（既往替西罗莫司治疗或既往贝伐单抗治疗）。在所有患者人群或按既往治疗分亚组中，组间 OS 的差异无统计学意义。

表 4. 有效性结果

终点 / 研究人群	阿昔替尼	索拉非尼	HR (95% CI)	P 值
总人群（ ITT）	**N = 361**	**N = 362**		
中位 PFS [a,b]，月（95% CI）	6.8 (6.4, 8.3)	4.7 (4.6, 6.3)	0.67 (0.56, 0.81)	< 0.0001[c]
中位 OS [d]，月（95% CI）	20.1 (16.7, 23.4)	19.2 (17.5, 22.3)	0.97 (0.80, 1.17)	NS
ORR [b,e] %（95% CI）	19.4 (15.4, 23.9)	9.4 (6.6, 12.9)	2.06[f] (1.41, 3.00)	0.0001[g]
既往舒尼替尼治疗亚组	**N = 194**	**N = 195**		
中位 PFS [a,b]，月（95% CI）	4.8 (4.5, 6.5)	3.4 (2.8, 4.7)	0.74 (0.58, 0.94)	0.0063[h]
中位 OS [d]，月（95% CI）	15.2 (12.8, 18.3)	16.5 (13.7, 19.2)	1.00 (0.78, 1.27)	NS
ORR [b,e] %（95% CI）	11.3 (7.2, 16.7)	7.7 (4.4, 12.4)	1.48[f] (0.79, 2.75)	NS
既往细胞因子治疗亚组	**N = 126**	**N = 125**		
中位 PFS [a,b]，月（95% CI）	12.0 (10.1, 13.9)	6.6 (6.4, 8.3)	0.52 (0.38, 0.72)	< 0.0001[h]
中位 OS [d]，月（95% CI）	29.4 (24.5, NE)	27.8 (23.1, 34.5)	0.81 (0.56, 1.19)	NS
ORR [b,e] % (95% CI)	32.5 (24.5, 41.5)	13.6 (8.1, 20.9)	2.39[f] (1.43-3.99)	0.0002[i]

CI=置信区间，HR=风险比（阿昔替尼/索拉非尼）；ITT：意向治疗；NE：无法估计；NS：无统计学意义；ORR：客观缓解率；OS：总生存期；PFS：无进展生存期。

[a] 从随机至任何原因导致的疾病进展或死亡的时间，取两者中先发生者。截止日期：2011 年 6 月 3 日。

[b] 由独立影像学审核根据实体瘤缓解评估标准（RECIST）进行评价。

[c] 按照 ECOG 体力状况和既往治疗进行分层的治疗的 log-rank 检验的单侧 p 值。

[d] 截止日期：2011 年 11 月 1 日。

[e] 截止日期：2010 年 8 月 31 日。

[f] ORR 使用风险比。风险比>1 表明阿昔替尼组中发生缓解的可能性更高；风险比<1 表明索拉非尼组中发生缓解的可能性更高。

[g] 按照 ECOG 体力状况和既往治疗进行分层的治疗的 Cochran-Mantel-Haenszel 检验的单侧 p 值。

[h] 按照 ECOG 体力状况进行分层的治疗的 log-rank 检验的单侧 p 值。

[i] 按照 ECOG 体力状况进行分层的治疗的 Cochran-Mantel-Haenszel 检验的单侧 p 值。

图 1. 独立评估的所有人群的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线

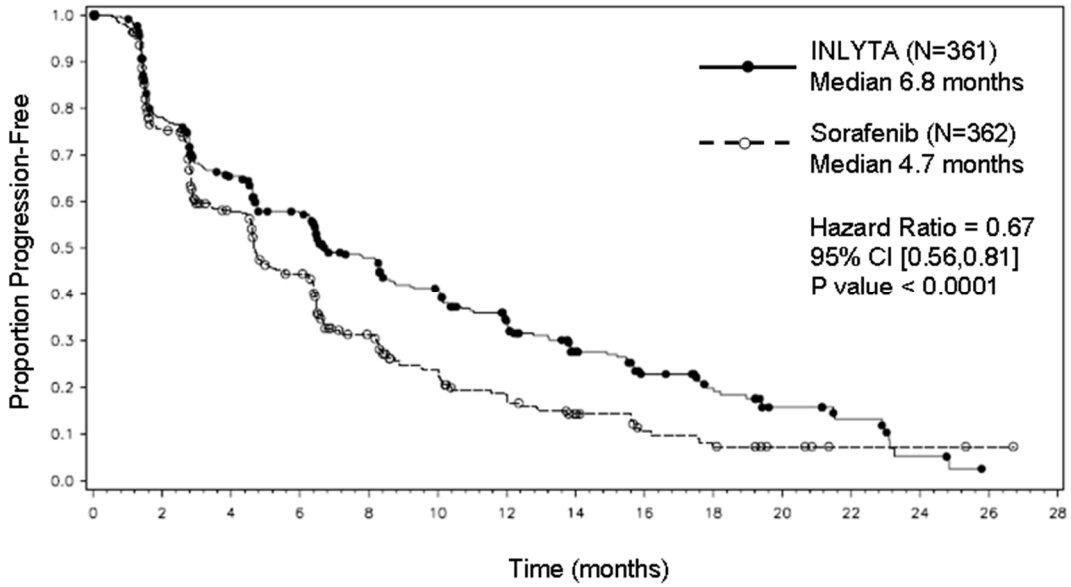


图 2. 独立评估的既往舒尼替尼治疗亚组的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线

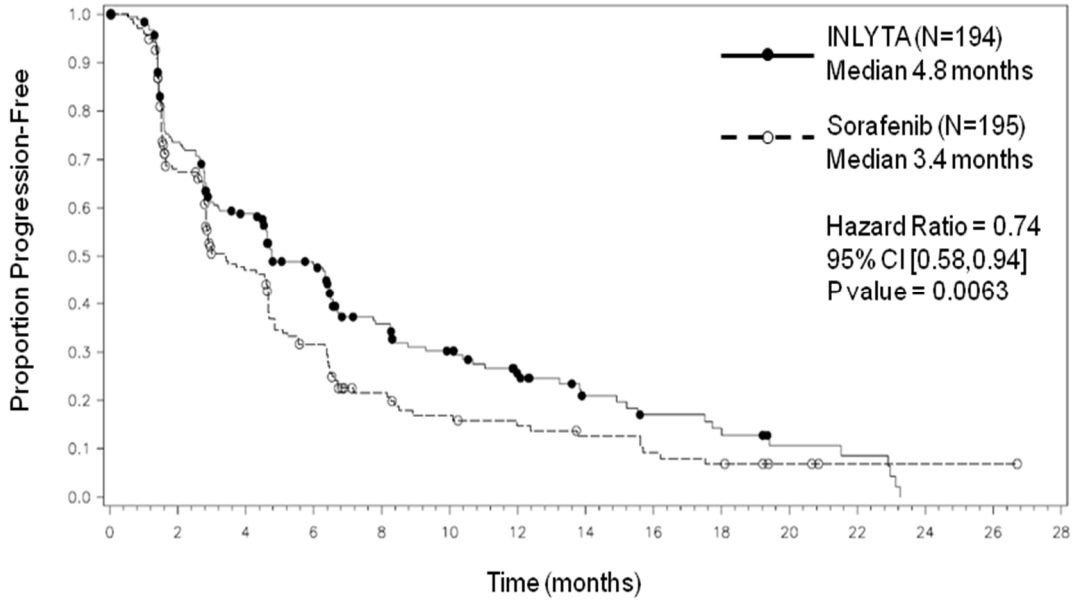
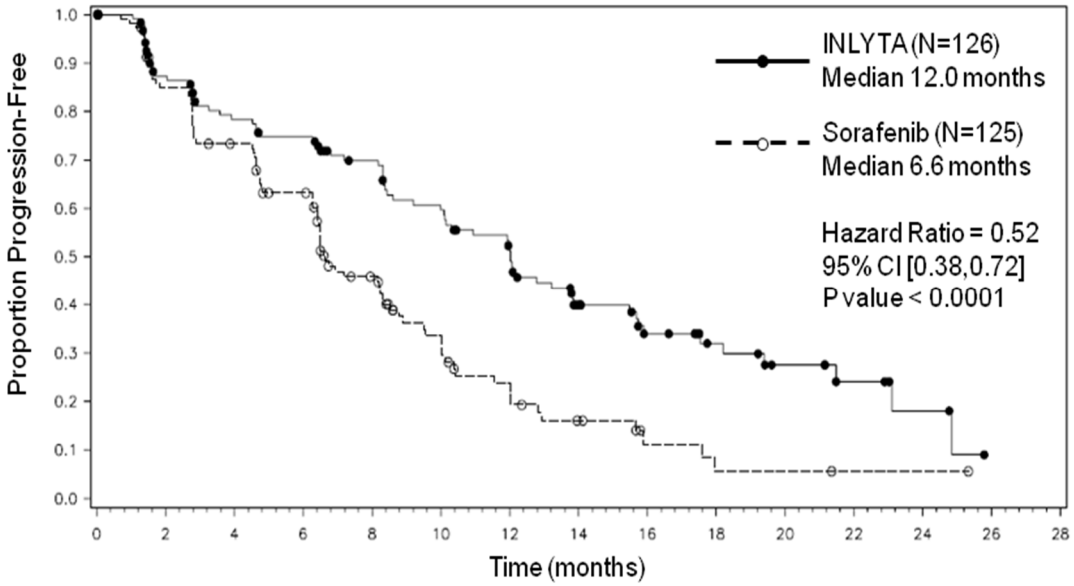


图 3. 独立评估的既往细胞因子治疗亚组的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



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（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 188 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 5。最终 PFS 分析时 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%）。

表 5. 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[a]，月（95% CI）[b]	6.5 (4.7, 9.1)	4.8 (3.0, 6.5)	0.731 [c] (0.506, 1.058)	0.0531 [d]
中位 OS[a]，月（95% CI）[b]	17.2 (14.8, NE)	18.1 (12.1, NE)	0.959 [c] (0.609, 1.511)	0.4289 [d]
经证实的总体 ORR[a] %（95% 精确 CI）[f]	23.7 (16.8, 31.8)	10.1 (4.2, 19.8)	2.339 [g] (1.094, 5.002)	0.0090 [h]
既往舒尼替尼治疗亚组	**N=67**	**N=34**		
中位 PFS[a]，月（95% CI）[b]	4.7 (4.5, 6.5)	2.8 (2.7, 6.4)	0.629 [c] (0.377, 1.048)	0.0412 [e]
中位 OS[a]，月（95% CI）[b]	14.9 (12.8, 19.8)	14.9 (9.1, NE)	0.866 [c] (0.478, 1.568)	0.3163 [e]
经证实的总体 ORR[a] %（95% 精确 CI）[f]	14.9 (7.4, 25.7)	5.9 (0.7, 19.7)	2.532 [g] (0.571, 11.232)	0.0963 [i]
既往细胞因子治疗亚组	**N=68**	**N=35**		
中位 PFS[a]，月（95% CI）[b]	10.1 (6.5, 12.0)	6.5 (4.8, 12.0)	0.860 [c] (0.502, 1.475)	0.2945 [e]
中位 OS[a]，月（95% CI）[b]	NE (15.9, NE)	NE (13.5, NE)	1.104 [c] (0.544, 2.238)	0.6077 [e]
经证实的总体 ORR[a] %（95% 精确 CI）[f]	32.4 (21.5, 44.8)	14.3 (4.8, 30.3)	2.263 [g] (0.939, 5.454)	0.0240 [i]

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。

[a] 数据截止日期：2011 年 10 月 31 日。

[b] 基于 Brookmeyer 和 Crowley 方法。

[c] 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。

[d] 对于总体人群分析，p 值来自按 ECOG 体力状况和既往治疗分层的治疗单侧 log-rank 检验。

[e] p 值来自按 ECOG 体力状况分层的单侧 log-rank 检验。

[f] 使用基于 F 分布的精确方法。

[g] 基于 Mantel-Haenszel 估计值的风险比和 CI；针对与 Cochran-Mantel-Haenszel 检验相同的分层因素对风险比进行校正。

[h] 对于总体人群分析，p 值源自按照 ECOG 体力状况和既往治疗分层的治疗单侧 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。

[i] 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 6。

表 6. 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[a]，月（95% CI）[b]	6.4 (4.6, 8.3)	4.6 (2.8, 6.5)	0.785 [c] (0.536, 1.149)	0.1138 [d]
中位 OS[a]，月（95% CI）[b]	17.2 (14.3, NE)	18.1 (11.7, NE)	0.911 [c] (0.576, 1.440)	0.3439 [d]
经证实的总体 ORR[a] %（95% 精确 CI）[f]	21.8 (14.9, 30.1)	9.4 (3.5, 19.3)	2.369 [g] (1.038, 5.408)	0.0133 [h]
既往舒尼替尼治疗亚组	**N=61**	**N=30**		
中位 PFS[a]，月（95% CI）[b]	4.6 (2.8, 6.4)	2.8 (1.5, 4.6)	0.708 [c] (0.417, 1.200)	0.1068 [e]
中位 OS[a]，月（95% CI）[b]	14.9 (11.6, 19.8)	11.8 (6.4, NE)	0.832 [c] (0.459, 1.510)	0.2720 [e]
经证实的总体 ORR[a] %（95% 精确 CI）[f]	11.5 (4.7, 22.2)	6.7 (0.8, 22.1)	1.732 [g] (0.381, 7.88)	0.2315 [i]
既往细胞因子治疗亚组	**N=63**	**N=34**		
中位 PFS[a]，月（95% CI）[b]	10.1 (6.4, 12.0)	6.5 (4.8, 12.0)	0.876 [c] (0.504, 1.524)	0.3231 [e]
中位 OS[a]，月（95% CI）[b]	NE (15.9, NE)	NE (12.1, NE)	1.032 [c] (0.504, 2.113)	0.5350 [e]
经证实的总体 ORR[a] %（95% 精确 CI）[f]	31.7 (20.6, 44.7)	11.8 (3.3, 27.5)	2.701 [g] (1.002, 7.281)	0.0148 [i]

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。

[a] 数据截止日期：2011 年 10 月 31 日。

[b] 基于 Brookmeyer 和 Crowley 方法。

[c] 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。

[d] 对于总体人群分析，p 值来自按 ECOG 体力状况和既往治疗分层的治疗单侧 log-rank 检验。

[e] p 值来自按 ECOG 体力状况分层的单侧 log-rank 检验。

[f] 使用基于 F 分布的精确方法。

[g] 基于 Mantel-Haenszel 估计值的风险比和 CI；针对与 Cochran-Mantel-Haenszel 检验相同的分层因素对风险比进行校正。

[h] 对于总体人群分析，p 值源自按照 ECOG 体力状况和既往治疗分层的治疗单侧 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。

[i] p 值来自按照 ECOG 体力状况分层的单侧 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。

不可切除或转移性肾细胞癌一线研究

JS001-036-III-RCC是一项随机、开放、阳性药对照、多中心、III期临床研究，旨在评估特瑞普利单抗联合阿昔替尼对比舒尼替尼在晚期肾细胞癌患者中的有效性和安全

性。入组人群为经组织学确诊的不可切除或转移性透明细胞型肾细胞癌（含或不含肉瘤样成分）患者，危险分层根据国际转移性肾细胞癌联合数据库（IMDC）标准达到中高危，既往未接受过针对转移性肿瘤的系统性抗肿瘤治疗（除外细胞因子治疗）。对于复发性肾细胞癌患者，复发与既往新辅助/辅助治疗末次用药的间隔时间至少为12个月。

受试者以 1:1 的比例随机分组，接受特瑞普利单抗（240 mg，每 3 周一次）联合阿昔替尼或舒尼替尼治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。随机分层因素为风险水平（中危 vs 高危）（根据 IMDC 标准）。在筛选时进行肿瘤评估（作为基线），首次给药后的 54 周内每 6 周进行一次肿瘤影像学检查（按照 RECIST v1.1 标准评估），此后每 12 周评估 1 次。主要疗效终点为 IRC 评估的 PFS。次要疗效终点包括 ORR、OS 等。

研究总共入组了421例晚期肾细胞癌受试者，其中特瑞普利单抗联合阿昔替尼组210例，舒尼替尼组211例。两组间基线特征均衡：中位年龄为60岁，男性比例为75.8%，ECOG评分为1的比例为48.2%，肿瘤分期IV期的比例为98.8%，中危和高危的比例分别为81.5%和18.5%，61.0%的受试者的转移器官个数≥2，肺、肝和骨转移的比例分别为68.6%、15.4%和21.6%，以及62.2%的受试者既往接受过肾脏切除手术。

截至2023年3月31日，中位随访时间14.6个月。表7总结了意向治疗人群的主要疗效指标。

表7. JS001-036-III-RCC研究的主要疗效结果

终点	特瑞普利单抗+阿昔替尼（N=210）	舒尼替尼（N=211）
PFS‡		
所观察到的事件数（%）	88（41.9）	109（51.7）
风险比*（95%CI）	0.65（0.490，0.864）	
P值†	0.0028	
中位数，月（95%CI）	18.0（15.0，NE）	9.8（8.3，13.8）
ORR‡		
完全缓解（%）	10（4.8）	8（3.8）
部分缓解（%）	109（51.9）	57（27.0）
ORR（95%CI）	56.7%（49.7，63.5）	30.8%（24.6，37.5）
P值§	<0.0001	
OS		

所观察到的事件数（%）	38（18.1）	57（27.0）
风险比*（95%CI）	0.61（0.404，0.922）	
中位数，月（95%CI）	NE（NE，NE）	26.8（24.5，NE）

NE：未达到。

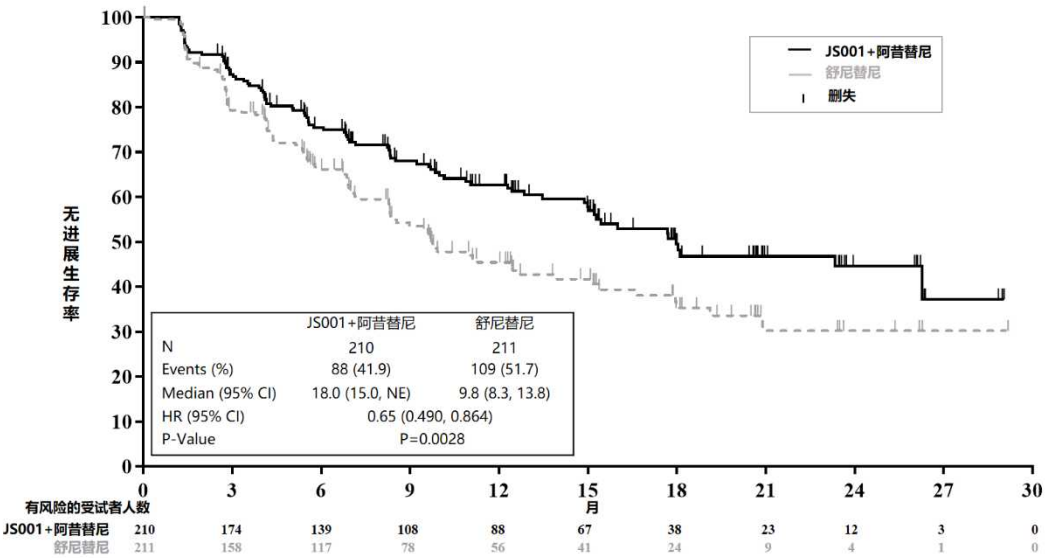
‡：由 IRC 根据 RECIST v1.1 标准进行的评估。

*：采用 Cox 比例风险模型估算风险比。

†：基于分层对数秩检验。

§：基于分层 Cochran Mantel Haenszel 方法比较组间差异。

图 4：独立审评委员会根据 RECIST v1.1 标准评估的无疾病进展生存期（PFS）的 Kaplan-Meier 曲线（截至 2023 年 3 月 31 日）



【药理毒理】

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

髓微核试验结果阳性。

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），或犬经口给药 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/附睾重量降低、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（大鼠与犬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，妊娠小鼠在脏器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）时可见胚胎-胎仔毒性，包括畸形（腭裂）；在≥0.5mg/kg 剂量（约为人体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。采用有一级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。根据血浆半衰期，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，导致药物约 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、高热量膳食一同给药，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】）。

阿昔替尼与人血浆蛋白高度结合（>99%），优先与白蛋白结合，与 α_1-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 AUC_{0-24} 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。

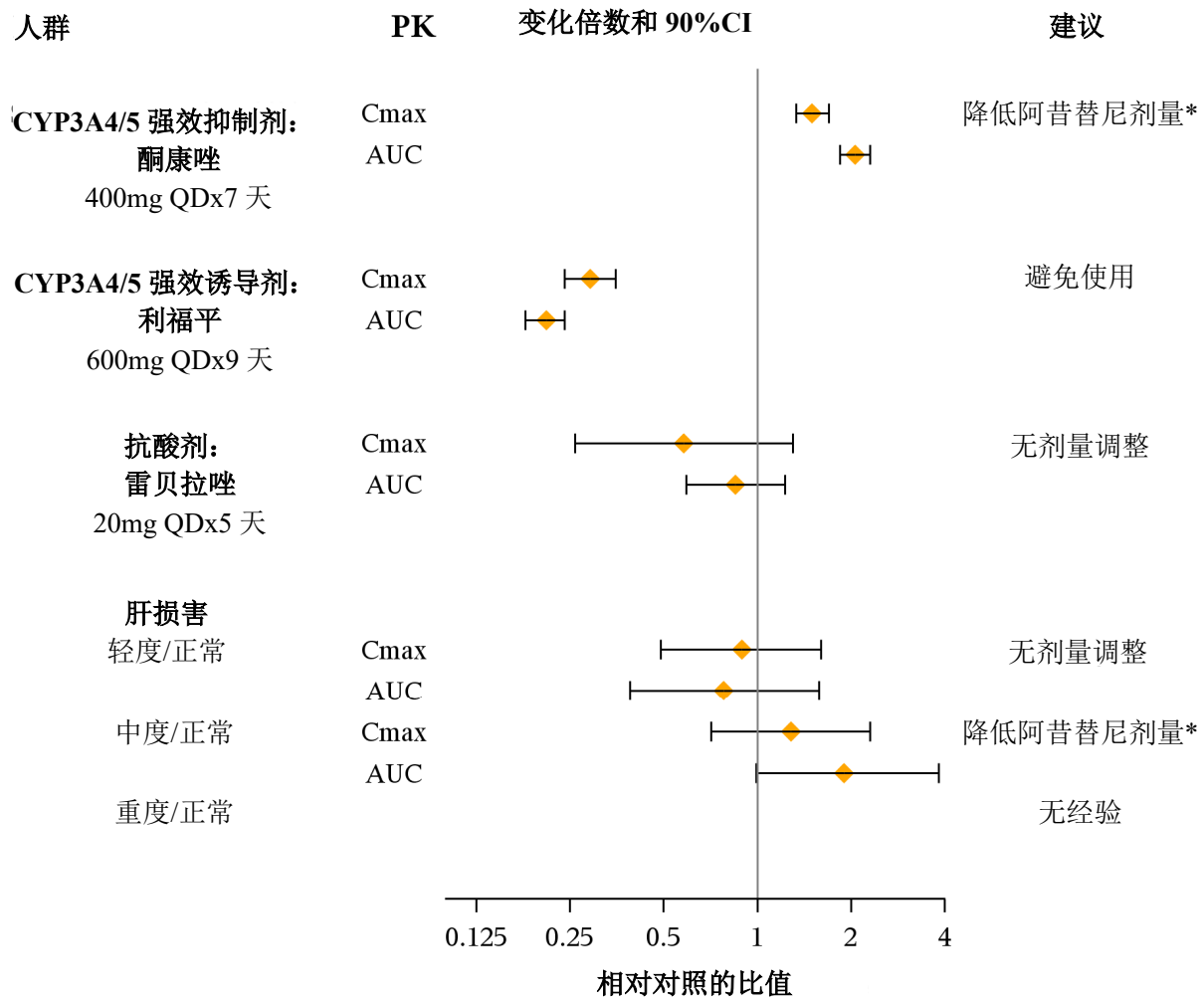
代谢和排泄：阿昔替尼的血浆半衰期范围为 2.5~6.1 小时。阿昔替尼主要经肝脏 CYP3A4/5 代谢，少量经 CYP1A2、CYP2C19、UGT1A1 代谢。当阿昔替尼以 5mg 放射活性剂量口服给药后，约 41%放射活性从粪便中回收，有 23%放射活性从尿液中回收。阿昔替尼原形药物（占给药剂量的 12%）是粪便中确认的主要成分；羧酸代谢产物和亚砜代谢产物占尿液中放射活性的绝大多数。在血浆中，N-葡萄糖醛酸代谢产物代表主要放射活性成分（占循环放射活性的 50%），阿昔替尼原形药物和亚砜代谢产物各占循环放射活性的 20%。

与阿昔替尼相比，亚砜代谢产物和 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。

药物-药物相互作用

其他药物对阿昔替尼的影响：阿昔替尼主要经肝脏 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 5（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

图 5. 药物合用和肝损害对阿昔替尼药代动力学的影响



AUC：曲线下面积；C_{max}：最大浓度；*见用法用量（2）

<u>阿昔替尼对其他药物的影响：</u>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

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 5（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】

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。

【批准文号】

（1）1mg 规格：国药准字 HJ20150219，国药准字 HJ20150220

（2）5mg 规格：国药准字 HJ20150221，国药准字 HJ20150222

【药品上市许可持有人】

名　　称：Pfizer Europe MA EEIG

注册地址：Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

【生产企业】

企业名称：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

生产地址：Mooswaldallee 1 79108 Freiburg Im Breisgau Germany

【境内责任人/境内联系人】

名称：辉瑞投资有限公司

注册地址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层

邮政编码：200041

电　　话：400 910 0055

网　　址：www.pfizer.com.cn