

普来润®

核准日期：2020 年 06 月 02 日

修改日期：2021 年 09 月 26 日

2021 年 11 月 29 日

2023 年 05 月 12 日



马来酸阿法替尼片说明书

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：马来酸阿法替尼片

英文名称：Afatinib Dimaleate Tablets

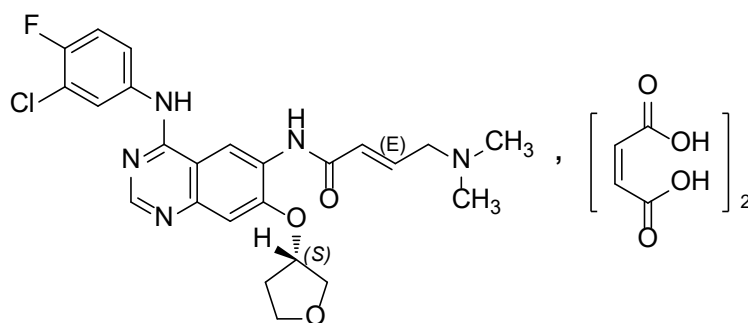
汉语拼音：Malaisuan Afatini Pian

【成份】

本品主要成份为马来酸阿法替尼。

化学名称：(2E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-7-[[[(3S)-氧杂-3-环戊基]氧]喹唑啉-6-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺二马来酸盐

化学结构式：



分子式： $C_{24}H_{25}ClFN_5O_3 \cdot 2C_4H_4O_4$

分子量：718.08

辅料：乳糖、微晶纤维素、交联聚维酮、二氧化硅、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色至淡黄色。

【适应症】

本品适用于以下患者治疗：

- 1.具有表皮生长因子受体（EGFR）基因敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)，既往未接受过 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗。
- 2.含铂化疗期间或化疗后疾病进展的局部晚期或转移性鳞状组织学类型的非小细胞肺癌(NSCLC)

【规格】按 $C_{24}H_{25}ClFN_5O_3$ 计（1）20mg；（2）30mg；（3）40mg

【用法用量】

本品应在经验丰富的医生指导下使用。开始治疗之前应采用经批准的检测方法确定 EGFR 的突变状态。

推荐剂量

阿法替尼的推荐剂量为 40mg，每日一次。目前尚无充分证据支持患者可从 50mg 剂量中得到更大获益。

阿法替尼不应与食物同服。在进食后至少 3 小时或进食前至少 1 小时服用阿法替尼。（见【药物相互作用】和【药代动力学】）。应整片用水吞服。

阿法替尼应持续治疗直至疾病发生进展或患者不能耐受（见下表 1）。

因不良反应调整剂量

对于有症状的药物不良反应（如伴有严重 / 持续腹泻或皮肤相关的不良反应），可根据表 1 所列，通过中断治疗和减少阿法替尼的剂量得到控制（见【不良反应】；关于处理具体药物相关不良事件（AE）的更多详情见【注意事项】）。

表 1：不良反应的剂量调整信息：

CTCAE ^a 药物相关不良事件	阿法替尼的建议给药量	
1 级或 2 级	不中断 ^b	不调整剂量
2 级（延长 ^c 或不耐受）或≥3 级	中断直到恢复至 0/1 级 ^b	以减量 10mg 递减继续 ^d

^a 美国国立癌症研究所（NCI）不良事件通用术语标准 3.0 版

^b 发生腹泻时，应立即使用抗腹泻药物（如洛哌丁胺），并且对于持续腹泻的情况应继续用药直到腹泻停止。

^c 腹泻>48 小时和/或皮疹>7 天。

^d 如果患者不能耐受 20mg/天，应考虑永久停用阿法替尼。

如果患者发生急性呼吸道症状或症状恶化，应考虑间质性肺疾病（ILD），此时应中断阿法替尼治疗并等待评估。如果确诊 ILD，应停用阿法替尼，并且必要时采取适当的治疗[见【注意事项】]。

漏服

如果漏服 1 次阿法替尼，患者应在当天记起时尽快服用。但是，如果距下次服药的时间不到 8 小时，则不需要额外补充漏服的剂量。

肾功能损害患者

尚无专门的试验研究肾功能损害患者服用阿法替尼的安全性、药代动力学以及有效性。基于群体药代动力学分析（见【药代动力学】），轻度或中度肾功能损害的患者不必调整起始剂量。不推荐严重肾功能损害患者（肌酐清除率 <30mL/min）接受阿法替尼治疗。

肝功能损害患者

轻度（Child Pugh A）或中度（Child Pugh B）肝功能损害患者的阿法替尼暴露量没有显著改变（见【药代动力学】）。轻度或中度肝功能损害患者不必调整起始剂量。尚未在严重（Child Pugh C）肝功能损害患者中研究阿法替尼。不推荐该人群接受阿法替尼治疗。

年龄、种族、性别

无需基于患者年龄、种族或性别调整剂量（见【药代动力学】）。

儿科人群

尚未在儿科患者中研究阿法替尼的安全性和有效性。因此，不推荐儿童或青少年接受阿法替尼治疗。

因药物相互作用调整剂量

P-糖蛋白（P-gp）抑制剂

如果需要使用 P-糖蛋白(P-gp)抑制剂，应采用交错剂量给药，即 P-gp 抑制剂给药与阿法替尼给药的间隔应尽可能长。P-gp 抑制剂应在阿法替尼给药后间

隔 6 小时（P-gp 抑制剂每天两次给药）或 12 小时（P-gp 抑制剂每天一次给药）给药。对于需要 P-gp 抑制剂治疗的患者，如果不能耐受，可将阿法替尼每日剂量降低 10mg。停用 P-gp 抑制剂后，只要可以耐受，可继续以之前的剂量治疗（见【注意事项】、【药物相互作用】及【药代动力学】）。

P-糖蛋白（P-gp）诱导剂

对于需要 P-gp 诱导剂长期治疗的患者，只要可以耐受，阿法替尼的每日剂量增加 10mg。停用 P-gp 诱导剂 2-3 日后，继续以之前的剂量接受阿法替尼治疗（见【药物相互作用】及【药代动力学】）。

替代给药方法

如果不能吞咽完整药片，可将阿法替尼片分散于大约 100 毫升非碳酸饮用水中。不应使用其他液体。将药片置入水中时不应压碎，间或搅拌，最长 15 分钟，直到药片分散成极小的颗粒。应立刻服下分散液。用大约 100 毫升水冲洗玻璃杯，然后饮用。分散液也可通过胃管给药。

【不良反应】

药物安全性概要

不良反应（ADRs）的种类一般均与阿法替尼作用机制即对 EGFR 的抑制相关。最常见的不良反应为腹泻和皮肤相关不良事件，以及口腔炎和甲沟炎（见表 2 和表 3）。总体而言，降低剂量（见【用法用量】）可使常见不良反应的发生率降低。

对于阿法替尼 40mg（每日一次）治疗的患者，因药物不良反应而降低剂量的患者比例 LUX-Lung3(1200.32)为 57%， LUX-Lung6(1200.34)为 33.1%和 LUX-Lung8 (1200.125) 为 25%。由于腹泻和皮疹/痤疮不良反应导致停药的患者比例分别为 1.3%和 0% (LUX-Lung3)， 0%和 2.5% （LUX-Lung6）以及 3.8%和 2.0%（LUX-Lung8）。

临床试验经验

【注意事项】 章节中阿法替尼有临床意义的不良反应数据是基于入组的 4257 名患者数据，包括 LUX-Lung3（n=229），LUX-Lung8（n=392）和 42 项研究的 3636 名肿瘤患者，这些研究中阿法替尼单药治疗或者与其他抗肿瘤药联合使用，剂量范围为日剂量 10-70mg 或者在其他治疗方案中剂量范围 10-160mg。平均的暴露时间为 5.5 个月。患者

人群包括多个瘤种，最常见的为非小细胞肺癌，乳腺癌，结直肠癌，脑癌和头颈癌。

在关键性LUX-Lung 3（1200.32）临床试验中，总共229例未接受过EGFR TKI治疗的患者以起始剂量40mg每日1次接受阿法替尼治疗。共有111例患者接受培美曲塞 / 顺铂治疗。接受阿法替尼40mg每日1次治疗的患者和接受培美曲塞/顺铂治疗的患者的药物不良反应（ADR）的总体发生率相似（100%对比96%）。阿法替尼治疗患者与培美曲塞/顺铂治疗患者相比，腹泻（95%对比15%）和皮疹 / 痤疮（89%对比6%）发生率更高。57%的阿法替尼治疗患者因发生ADR而减少剂量。总体剂量减少会使致常见不良事件频率降低（即首次减少剂量后，不计原因的腹泻频率从96%降至52%）。

接受每日1次阿法替尼40mg治疗的患者与接受培美曲塞/顺铂治疗的患者相比，因ADR终止治疗的患者更少（8%对比12%）。在接受阿法替尼治疗的患者中，因ADR腹泻和皮疹 / 痤疮而停止治疗的患者分别为1.3%和0%。

在LUX-Lung 6（1200.34）临床试验中，总共239例未接受过EGFR TKI治疗的患者以起始剂量40mg每日1次接受阿法替尼治疗。共有113例患者接受吉西他滨/顺铂治疗。接受阿法替尼40mg每日1次治疗的患者和接受吉西他滨/顺铂治疗的患者的药物相关不良反应（ADR）的总体发生率相似（98.7%对比99.1%）。阿法替尼治疗患者与吉西他滨/顺铂治疗患者相比，腹泻（90.0%对比15.0%）和皮疹/痤疮（81.2%对比9.7%）发生率更高。33.1%的阿法替尼治疗患者因发生ADR而减少剂量。

接受每日1次阿法替尼40mg治疗的患者与接受吉西他滨/顺铂治疗的患者相比，因ADR终止治疗的患者更少（10.0%对比39.8%）。在接受阿法替尼治疗的患者中，因ADR腹泻和皮疹 / 痤疮而停止治疗的患者分别为0%和2.5%。

在关键性LUX-Lung8（1200.125）临床试验中，总共392名鳞状NSCLC患者以40mg每日1次的起始剂量接受阿法替尼治疗，共有395名患者接受150mg每日1次的厄洛替尼治疗。首个治疗周期（28天）后，39名（10%）患者的阿法替尼剂量递增至50mg。接受阿法替尼或厄洛替尼治疗的患者的ADR中总体发生率分别为93%对比81%。阿法替尼治疗的患者中腹泻发生率高于厄洛替尼治疗的患者（70%对比33%），皮疹 / 痤疮发生率两组相当（67%对比67%）。接受阿法替尼治疗的患者中有27% 的患者减少剂量。阿法替尼治疗的患者有11%的患者因不良反应终止治疗，厄洛替尼治疗的患者中为5%。

阿法替尼日剂量为40mg或50mg的所有NSCLC研究

在对EGFR突变或者EGFR突变富集的患者NSCLC临床试验中（阿法替尼40 mg起

始剂量在包括试验1200.22, 1200.32, 1200.34, 1200.123的497例未经EGFR TKI治疗的NSCLC患者中使用；阿法替尼50 mg起始剂量在包括试验1200.23, 1200.33, 1200.41, 1200.42的1638例既往接受过EGFR TKI治疗的NSCLC患者中使用）合并分析并评估了阿法替尼单药治疗（起始剂量40mg或50mg每日1次）的安全性。这些患者人群中主要组织学类型为肺腺癌。总体上，ADR的类型与阿法替尼对EGFR的抑制模式有关。对患者（阿法替尼40mg或50mg每日1次）进行合并分析时，ADR谱与LUX-Lung 3是一致的。接受阿法替尼40mg和50mg治疗的患者分别有58.8%和53.1%发生CTCAE 1级或2级ADR。对于2个不同患者人群的2种剂量，大部分ADR都是CTCAE 1级或2级，并且可按照【用法用量】和【注意事项】章节中的描述处理。接受阿法替尼40mg和50mg治疗的患者分别有38%和41%发生CTCAE 3级或4级ADR。CTCAE 3级ADR也可按照【用法用量】和【注意事项】章节中的描述处理，这使得两种起始剂量因ADR中止治疗的发生率都很低（7%和11.7%）。

临床研究中，EGFR突变阳性或突变富集的NSCLC患者人群接受阿法替尼单药治疗的常见ADR（腹泻和皮疹 / 痤疮）总结于表2。

表2：临床研究中，EGFR突变阳性或突变富集的NSCLC患者接受阿法替尼单药治疗的药物相关腹泻和皮疹 / 痤疮的合并分析：

	EGFR TKI初治 (起始剂量40mg/天) N=497	EGFR TKI经治 (起始剂量50mg/天) N=1638
CTCAE 3级皮疹 / 痤疮	14.3%	11.8%
CTCAE 3级腹泻	9.9%	17.6%
因皮疹 / 痤疮（所有等级）中止治疗	1.2%	1.9%
因腹泻（所有等级）中止治疗	0.6%	4.5%

在接受40mg起始剂量的患者中，1例（0.2%）发生4级皮疹 / 痤疮。在接受50mg起始剂量的患者中，1例（0.1%）发生4级皮疹 / 痤疮，同时有3例（0.2%）发生4级腹泻。

LUX-Lung8试验中，对肺鳞状细胞癌患者以起始剂量40mg接受阿法替尼单药治疗的安全性进行了评估。最常见的ADR与阿法替尼EGFR抑制的作用机制有关，结果与在肺腺癌患者中开展的LUX-Lung 3研究结果一致。大部分ADR（65%）都是CTCAE 1级或2级，CTCAE 3/4级腹泻发生率为9.9%/0.5%。药物相关CTCAE 3级皮疹发生率为5.9%。11%的患者由于ADR导致治疗终止。因不计严重等级的腹泻和皮疹 / 痤疮而终止治疗的患者分别是3.8%和2.0%。

表 3 对阿法替尼 40mg 或 50mg 作为单药治疗在所有 NSCLC 试验的 ADRs 发生率进行了总结。下列术语被用于对 ADR 的发生率进行排序:非常常见($\geq 1/10$),常见($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$),不常见 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$),罕见 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$),非常罕见 ($< 1/10,000$)。在每个频率组,不良反应均按照严重程度逐渐降低的顺序列出。

表 3：每个频率组的 ADRs 总结

身体系统	非常常见 (≥1/10)	常见 (≥1/100 至<1/10)	不常见 (≥1/1,000 至<1/100)
感染和侵染	甲沟炎 ¹	膀胱炎	
代谢和营养疾病	食欲下降	脱水 低钾血症	
神经系统疾病		味觉障碍	
眼部疾病		结膜炎 干眼症	角膜炎
呼吸系统、胸腔和纵膈疾病	鼻衄	鼻溢	间质性肺疾病
胃肠道疾病	腹泻 口腔炎 ² 恶心 呕吐	消化不良 唇炎	胰腺炎
肝胆疾病		丙氨酸转氨酶升高 (ALT) 天冬氨酸转氨酶升高 (AST)	
皮肤和皮下组织疾病	皮疹 ³ 痤疮样皮炎 ⁴ 皮肤瘙痒 ⁵ 皮肤干燥 ⁶	掌跖感觉丧失性红斑综合征 指甲疾病 ⁸	Stevens-Johnson 综合征 ⁷ 中毒性表皮坏死松解症 ⁷
肌肉骨骼和结缔组织疾病		肌肉痉挛	
肾脏和泌尿系统疾病		肾功能损害/ 肾功能衰竭	
全身疾病和给药部位疾病		发热	
检查		体重下降	

¹ 包括甲沟炎，指甲感染，甲床感染

² 包括口腔炎，阿弗他口炎，黏膜发炎，口腔溃疡，口腔黏膜糜烂，黏膜糜烂，黏膜溃疡

³ 包括首选术语为皮疹的一组疾病

⁴ 包括痤疮，脓疱型痤疮，痤疮样皮炎

⁵ 包括瘙痒，全身瘙痒

⁶ 包括皮肤干燥，皮肤皸裂

⁷ 基于上市后经验

⁸ 包括指甲疾病，指甲松离，指甲毒性，指甲折断，嵌甲，指甲凹陷，指甲脱落，指甲变色，甲营养不良，指甲条纹和指甲弯曲

上市后经验

以下不良反应在阿法替尼上市后使用中确认，由于这些不良反应是由不确定样本量的人群主动报告，因此无法估计其发生率或者确定与药物暴露的因果关系。

- 胰腺炎
- 中毒性表皮坏死松解症/Stevens-Johnson 综合征

【禁忌】

阿法替尼禁用于已知对阿法替尼或任何辅料过敏的患者。

【注意事项】

腹泻

腹泻，包括严重腹泻，在阿法替尼治疗期间已有报告（见【不良反应】）。腹泻可导致伴有或不伴有肾功能损害的脱水，在极少的病例中可导致致命结果。腹泻通常在治疗的最初 2 周内发生。3 级腹泻最常发生于治疗的最初 6 周内。腹泻的主动管理（包括充足的补液结合抗腹泻剂，特别是在治疗的最初 6 周内）很重要，并且应在最初出现腹泻症状时就开始。应使用抗腹泻剂（如洛哌丁胺），如有必要，应将剂量递增至经批准的最高推荐剂量。患者应随时可获取抗腹泻剂，以便在首次出现腹泻症状时即可开始治疗，并持续到腹泻停止 12 小时。严重腹泻的患者（持续超过 48 小时的 2 级腹泻或 3 级腹泻）需要中断和减少剂量，或停止阿法替尼治疗（见【用法用量】）。脱水的患者可能需要经静脉给予电解质和液体。

皮肤相关不良反应

在接受阿法替尼治疗的患者中已经报告了皮疹 / 痤疮（见【不良反应】）。总体上，皮疹都表现为轻度或中度的红斑性和痤疮样皮疹，可在暴露于日光的部位发生或恶化。对于暴露于日光的患者，建议穿防护衣，和/或使用防晒品。对皮肤病反应进行早期干预（如润肤剂、抗生素）有利于持续进行阿法替尼治疗。

伴有持久或严重皮肤反应的患者也可能需要暂时中断治疗、减少剂量（见【用法用量】）、接受额外的治疗干预、以及转诊至具有管理这些皮肤病反应的经验的专家处。已经报道了大疱性、疱性以及剥脱性皮肤病，其中极少病例可能是Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症。如果患者发生严重大疱性、疱性或剥脱性皮肤病，应永久停用阿法替尼治疗。

女性、低体重以及潜在的肾功能损害

已经观察到在女性患者、较低体重患者以及有潜在肾功能损害患者中阿法替尼暴露量更高（见【药代动力学】）。这可导致发生 EGFR 介导的不良事件的风险更高，如腹泻、皮疹 / 痤疮和口腔炎。建议密切监测具有这些风险因素的患者。

间质性肺疾病（ILD）

不同临床试验中接受阿法替尼治疗的4257例患者中，有1.6%发生间质性肺疾病或者ILD样不良反应（例如，肺浸润、肺炎、急性呼吸窘迫综合征或过敏性肺炎），其中0.4%死亡。亚裔患者（2.3%；38/1657）相比白人患者（1.0%；23/2241）的ILD发生率更高。在LUX-Lung3中，阿法替尼治疗患者中3级或以上ILD的发生率为1.3%，并导致1%死亡。在LUX-Lung8中，阿法替尼治疗患者中3级或以上ILD的发生率为0.9%，并导致0.8%的死亡。尚未对有ILD病史的患者进行研究。应对出现肺部症状（呼吸困难、咳嗽、发烧）急性发作和/或不可解释恶化的所有患者进行仔细的评估以排除ILD。应中断阿法替尼治疗，并对这些症状进行研究。如果确诊ILD，则应永久停用阿法替尼，并且必要时采取适当的治疗（见【用法用量】）。

严重肝功能损害

已经报道了有少于1%的患者在阿法替尼治疗期间发生了肝功能衰竭，包括死亡。在这些患者中，混杂因素包括既存肝病和/或与潜在恶性肿瘤进展相关的合并症。对于预先存在肝病的患者，建议定期检查肝功能。肝功能发生恶化的患者可能需要中断阿法替尼治疗（见【用法用量】）。对于在应用阿法替尼期间发生严重肝功能损害的患者，应停用阿法替尼。

角膜炎

出现急性或恶化的眼部炎症、流泪、光敏感、视力模糊、眼痛和/或红眼等症状应及时转诊至眼科专家。如果诊断证实有溃疡性角膜炎，应中断或停止阿法替尼治疗。如果诊断是角膜炎，应仔细考量继续治疗的获益和风险。对于有角膜炎、溃疡性角膜炎或严重干眼症病史的患者，应慎用阿法替尼。使用隐形眼镜也是角膜炎和溃疡的风险因素（见【不良反应】）。

左心室功能

左心室功能不全与HER2抑制有关。现有的临床试验数据未提示阿法替尼会对心脏收缩力造成不良影响。但是，尚未在左室射血分数（LVEF）异常或有严重心脏病史的患者中研究阿法替尼。对于有心脏风险因素的患者和具有影响LVEF条件的患者，应当考虑进行心脏监测（包括在基线时和在阿法替尼治疗期间评估LVEF）。对于在治疗期间发生相关心脏体征/症状的患者，应考虑进行心脏监测（包括LVEF评估）。

对于射血分数低于正常下限的患者，应考虑心脏科会诊及中断或停止阿法替尼治疗。

P-糖蛋白（P-gp）相互作用

如果在阿法替尼之前给予P-gp强抑制剂，可能会导致阿法替尼暴露量增加，因此应

慎用。如果需要使用P-gp抑制剂，应与阿法替尼同时给药或在其之后给药。与P-gp强诱导剂同时治疗可能会减少阿法替尼的暴露量（见【用法用量】、【药物相互作用】和【药代动力学】）。

对驾驶和机械操作能力的影响

阿法替尼对驾驶和机器操作能力的影响较小。在治疗期间，部分患者报告的眼部不良反应（结膜炎，干眼症，角膜炎），这可能会影响患者驾驶或操作机械的能力。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

阿法替尼的非临床研究显示，当达到（含）母体致死剂量水平时没有致畸现象。不良改变限于出现明显毒性剂量水平（见【药理毒理】）

没有孕妇使用阿法替尼的研究。因此对人体的潜在风险未知。应建议育龄妇女在接受阿法替尼期间避免怀孕。治疗期间以及末次给药后至少2周内应采取充分的避孕措施。如果在妊娠期间使用阿法替尼或患者在接受阿法替尼治疗期间怀孕，应告知患者药物对胎儿的潜在危害。

哺乳

基于非临床数据（见【药理毒理】），阿法替尼有可能被排泄到人乳汁中，不能排除哺育小孩带来的风险。应建议母亲在接受阿法替尼治疗时停止母乳喂养。

生育

尚未对阿法替尼进行人体生育力影响的研究。现有的非临床毒理学数据已发现较高的剂量对生殖器官有影响（见【药理毒理】）。因此，不能排除阿法替尼治疗对人类生育力有不良影响。

【儿童用药】

尚未在儿科患者中研究阿法替尼的安全性和有效性。因此，不推荐儿童或青少年接受阿法替尼治疗。

【老年用药】

无需基于患者年龄、种族或性别调整剂量（见【药代动力学】）。

【药物相互作用】

与P-糖蛋白（P-gp）相互作用

根据体外试验数据，阿法替尼是P-gp的一个底物。根据临床数据，与P-gp抑制剂或诱导剂同时用药可能会改变阿法替尼的暴露量。药物相互作用试验结果证实，只要与阿法替尼同时给药或在其后给药，P-gp抑制剂（如利托那韦）可安全地与阿法替尼联合使用。如果在阿法替尼之前给药，P-gp强抑制剂（包括但不限于利托那韦、环孢霉素A、酮康唑、伊曲康唑、红霉素、维拉帕米、奎尼丁、他克莫司、奈非那韦、沙奎那韦和胺碘酮）可能会增加阿法替尼的暴露量，应慎用（见【用法用量】、【注意事项】和【药代动力学】）。

P-gp强诱导剂（包括但不限于利福平、卡马西平、苯妥因、苯巴比妥或贯叶连翘）可能会减少阿法替尼的暴露量。（见【注意事项】和【药代动力学】）。

食物对阿法替尼的影响

阿法替尼与高脂餐同服会导致阿法替尼暴露量显著降低， C_{max} 降低约50%， $AUC_{0-\infty}$ 降低约39%。阿法替尼不应与食物同服（见【用法用量】和【药代动力学】）。

【药物过量】

症状

在I期临床试验中有限的患者中进行研究的阿法替尼最高剂量为160mg，每日1次，连续3日和100mg，每日1次，连续2周。该剂量的不良反应主要是皮肤病（皮疹/痤疮）和胃肠道事件（特别是腹泻）。2名各摄入360mg阿法替尼（作为混合服药的一部分）的健康青少年的药物过量相关不良反应是恶心、呕吐、乏力、头晕、头痛、腹痛和淀粉酶升高（ <1.5 倍ULN）。2名受试者都从这些不良事件中恢复。

治疗

阿法替尼药物过量没有专门的解毒剂。当怀疑药物过量时，应停止给予阿法替尼，并采取支持治疗。

如果有指征，可通过催吐或洗胃来清除未吸收的阿法替尼。

【药理毒理】

药理作用

阿法替尼与 EGFR(ErbB1), HER2(ErbB2)和 HER4(ErbB4)的激酶区域共价结合, 不可逆地抑制酪氨酸激酶自磷酸化, 导致 ErbB 信号下调。

在患者达到浓度下阿法替尼抑制自体磷酸化, 对部分细胞系的体外增殖表现出抑制作用, 这些细胞系表达野生型 EGFR、或表达选择性 EGFR 外显子 19 缺失突变或外显子 21 L858R 突变(包括某些表达继发 T790M 突变的细胞系)。此外阿法替尼还抑制 HER2 过表达细胞系的体外增殖。荷瘤裸鼠给予阿法替尼, 肿瘤生长受到抑制, 这些肿瘤模型有的过量表达野生型 EGFR 或 HER2, 有的具有 EGFR L858R/T790M 双突变。

毒理研究

重复给药毒性试验: 在经口重复给药毒性试验(大鼠给药达 26 周, 小型猪给药达 52 周)中, 主要毒性靶器官为皮肤(大鼠真皮变化、上皮萎缩以及毛囊炎)、胃肠道(大鼠和小型猪腹泻、胃糜烂、上皮萎缩)和肾脏(大鼠肾乳头坏死)。上述变化可发生在临床治疗相关暴露量之下、范围内或之上。在两个动物种属中均可见多器官发生药理作用介导的上皮萎缩。

遗传毒性: 阿法替尼在 Ames 试验中有 1 个细菌实验株中出现了反应范围上限的阳性反应; 阿法替尼在非细胞毒性浓度下的体外染色体畸变试验、体内骨髓微核试验、体内彗星试验以及 Muta™ 小鼠经口给药 4 周的致突变试验中结果均为阴性。

生殖毒性: 在一项生育力试验中, 雌雄大鼠每日经口给予阿法替尼 4、6 或 8mg/kg。雄性大鼠在 6mg/kg(约为推荐人用剂量每日 40mg 时的 AUC 水平)或更高剂量下, 精子数减少或无精子的发生率升高, 但总体生育力未见影响; 一般毒理试验可见睾丸细胞凋亡以及精囊和前列腺萎缩发生率增高, 支持上述精子计数降低的结果。8mg/kg(约为推荐人用剂量每日 40mg 时 AUC 的 0.63 倍)剂量组雌性动物的黄体数轻度升高, 并伴有因早期吸收而着床后丢失的轻度升高。在一项重复给药 4 周毒性试验中, 各给药组雌性大鼠卵巢重量降低, 2 周恢复期结束尚未完全恢复。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中, 妊娠兔给予阿法替尼 5mg/kg(约为推荐人用剂量每日 40mg 时 AUC 的 0.2 倍)或更高剂量, 可见着床后丢失增加, 出现母体毒性的动物中可见妊娠晚期流产。给药剂量为 10mg/kg(约为推荐人用剂量每日 40mg 时 AUC 的 0.7 倍)时, 可见胎仔体重减轻, 胎仔短小、内脏和皮肤变异的发生率增加。大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中, 16mg/kg 剂量(约为推荐人用剂量每日 40mg 时 AUC 的 2 倍)可见骨骼变异(包括骨化不完全或骨化延迟)和胎仔体重减轻。

大鼠放射性研究结果显示, 阿法替尼可进入乳汁, 药后 1h 和 6h 时, 乳汁中的平均

浓度大约是相应血浆浓度的 80 倍和 150 倍。

致癌性：尚未进行致癌性试验。

光毒性：体外 3T3 光毒性检测提示阿法替尼具有光毒性。

【药代动力学】

吸收和分布

阿法替尼口服给药后大约 2-5 小时观察到阿法替尼的最大血药浓度 (C_{max})。阿法替尼剂量范围从 20mg 至 50mg 时，平均 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 值有略微超出比例的升高。高脂餐时给药与空腹状态给药相比，阿法替尼的全身暴露量减少 50% (C_{max}) 和 39% ($AUC_{0-\infty}$)。基于来自各种肿瘤类型的临床试验的群体药代动力学数据，在服用阿法替尼前 3 小时内或之后 1 小时内进餐时，观察到 $AUC_{\tau,ss}$ 平均降低 26%。因此，在服用阿法替尼之前至少 3 小时内并且之后至少 1 小时内不应进食。(见【用法用量】和【药物相互作用】)。给予阿法替尼之后，与口服溶液相比，平均相对生物利用度是 92% (校正的 $AUC_{0-\infty}$ 几何平均值比值)。

在体外，阿法替尼与人血浆蛋白的结合率大约是 95%。

代谢和排泄

阿法替尼在体内的酶促代谢反应可忽略。阿法替尼的主要循环代谢物是蛋白质共价加合物。

给予 15mg 阿法替尼口服溶液后，在粪便中可回收 85.4% 的剂量，尿液中可回收 4.3%。母体化合物阿法替尼占回收剂量的 88%。表观终末半衰期是 37 小时。阿法替尼在多次给药后 8 天内达到稳态血浆浓度，造成药物蓄积 2.77 倍 (AUC) 和 2.11 倍 (C_{max})。

肾功能损害

阿法替尼单次给药通过肾脏的排泄量不足 5%。尚未专门在肾功能损害患者中研究阿法替尼的安全性、药代动力学和有效性。基于来自各种肿瘤类型的临床试验的群体药代动力学数据，对于轻度或中度肾功能损害的患者无需调整剂量 (见“特殊人群的群体药代动力学分析”和【用法用量】)。

肝功能损害

阿法替尼主要通过胆汁 / 粪便排泄消除。阿法替尼 50mg 单次给药后，轻度 (Child Pugh A 级) 或中度 (Child Pugh B 级) 肝功能损害的受试者与健康志愿者相比暴露量相

似。这与来自各种类型肿瘤的临床试验的群体药代动力学数据是一致的（见“特殊人群的群体药代动力学分析”）。对于轻度或中度肝功能损害的患者无需调整起始剂量（见【用法用量】）。尚未在严重（Child Pugh C 级）肝功能不全的患者中研究阿法替尼的药代动力学（见【注意事项】）。

特殊人群的群体药代动力学分析

在接受阿法替尼单药治疗的 927 例癌症患者（764 例 NSCLC）中进行了群体药代动力学分析。对于以下任何已检测的协变量都无需调整起始剂量。

年龄

没有观察到年龄（范围：28-87 岁）对阿法替尼的药代动力学有显著影响。

体重

相对于 1 例体重 62kg（总体患者人群的中位体重）的患者，1 例 42kg（第 2.5 百分位数）的患者的血浆暴露量（ $AUC_{t,ss}$ ）增加 26%，1 例 95kg（第 97.5 百分位数）的患者减少 22%。

性别

女性患者的血浆暴露量（ $AUC_{t,ss}$ ，已校正体重）比男性患者高 15%。

种族

亚洲人和高加索人患者的阿法替尼药代动力学没有统计学显著性差异。也没有检测到美洲印第安人 / 阿拉斯加土著或黑人患者之间的药代动力学有明显差异（基于这些人群的有限数据，927 例患者中分别有 6 例和 9 例纳入了分析）

肾功能损害

随着肌酐清除率（CrCL）降低，阿法替尼的暴露量中度增加，即与 CrCL 为 79mL/min（分析的总体患者人群的中位 CrCL）的患者相比，CrCL 为 60 或 30mL/min 的患者的阿法替尼的暴露量（ $AUC_{t,ss}$ ）分别增加 13%和 42%，而 CrCL 为 90 或 120mL/min 的患者的暴露量分别减少 6%和 20%。

肝功能损害

通过异常肝功能检查结果发现的轻度和中度肝功能损害的患者阿法替尼暴露量没有任何显著改变。

其他患者特征 / 内在因素

对阿法替尼暴露量有显著影响的其他患者特征 / 内在因素包括：ECOG 功能状态评分、乳酸脱氢酶水平、碱性磷酸酶水平和总蛋白水平。这些协变量的单独影响不具有临床意义。

吸烟史、饮酒或肝转移不会显著影响阿法替尼的药代动力学。

药代动力学相互作用

药物转运蛋白：

P-糖蛋白(P-gp)

P-糖蛋白抑制剂和诱导剂对阿法替尼的作用

进行了 2 项试验来评估利托那韦（一种 P-gp 强抑制剂）对阿法替尼药代动力学的影响。在 1 项试验中，研究了利托那韦（200mg，每日 2 次，连续 3 天）与单次 40mg 阿法替尼同时给药或在其之后 6 小时给药时，阿法替尼的相对生物利用度。与利托那韦同时给药时，阿法替尼的相对生物利用度是 119% ($AUC_{0-\infty}$) 和 104% (C_{max})，当利托那韦在阿法替尼之后 6 小时给药时，阿法替尼的相对生物利用度是 111% ($AUC_{0-\infty}$) 和 105% (C_{max})。在第 2 项试验中，当利托那韦（200mg，每天 2 次，连续 3 天）在单次 20mg 阿法替尼之前 1 小时给药时，阿法替尼的暴露量增加 48% ($AUC_{0-\infty}$) 和 39% (C_{max})（见【用法用量】、【注意事项】，以及【药物相互作用】）。

采用利福平（一种 P-gp 强诱导剂）预先治疗（每日 600mg，连续 7 天）可在 40mg 阿法替尼单次给药后将阿法替尼的血浆暴露量降低 34% ($AUC_{0-\infty}$) 和 22% (C_{max})（见【注意事项】和【药物相互作用】）。

阿法替尼对 P-gp 底物的作用

基于体外试验数据，阿法替尼是 P-gp 的一个中度抑制剂。因此阿法替尼治疗不太可能会引起其他 P-gp 底物血浆浓度的变化。

乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)

体外研究显示阿法替尼是转运蛋白 BCRP 的一个底物和抑制剂。

药物摄取转运系统

体外数据显示因 OATB1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 和 OCT3 转运抑制而引起阿法替尼药物-药物相互作用是不大可能的。

药物代谢酶：

细胞色素 P450 (CYP) 酶

CYP 酶诱导剂和抑制剂对阿法替尼的作用

体外数据显示，因伴随用药引起CYP酶抑制或诱导不太可能引起阿法替尼药物-药物相互作用。人体研究发现，酶促代谢反应对阿法替尼代谢的作用可忽略。大约2%的阿法替尼剂量通过FMO3代谢，而CYP3A4依赖的N-去甲基化量太低，无法定量检测。

阿法替尼对 CYP 酶的作用

阿法替尼不是 CYP 酶的抑制剂或诱导剂。因此，阿法替尼不太可能会影响其他依赖 CYP 酶的药物代谢。

UDP-葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1)

体外数据显示，因 UGT1A1 抑制引起阿法替尼药物-药物相互作用是不太可能的。

【贮藏】

密封，在 30℃ 以下保存

【包装】

铝塑包装，加干燥剂，外套复合膜袋，10 片/板/袋/盒；10 片/板×3 板/袋/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

YBH01552020

【批准文号】

- (1) 20mg: 国药准字 H20203230
- (2) 30mg: 国药准字 H20203233
- (3) 40mg: 国药准字 H20203229

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区庐山路 8 号

邮政编码：222047

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9：00-17：00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>

602119B03