

Inlyta(axitinib)使用说明书 2012 年第一版

批准日期：2012 年 1 月 27 日；公司：辉瑞 Pfizer Inc.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2023241bl.pdf

INLYTA® (axitinib)片为口服给药

适应证和用途

INLYTA 是一种激酶抑制剂适用于一种既往全身治疗失败后晚期肾细胞癌的治疗。

剂量和给药方法

- (1)开始剂量为 5 mg 口服每天 2 次。可根据个体安全性和耐受性调整剂量。(2. 1, 2. 2)
- (2) 约间隔 12 小时给予 INLYTA 剂量有或无食物。(2. 1)
- (3) INLYTA 应与一杯水整片吞服。(2. 1)
- (4) 如需要强 CYP3A4/5 抑制剂，减低 INLYTA 剂量约半量。(2. 2)
- (5) 对中度肝受损患者，减低开始剂量约半量。(2. 2)

剂型和规格

1 mg 和 5 mg 片。

禁忌证

无。

警告和注意事项

- (1) 曾观察到高血压包括高血压危象。开始 INLYTA 前应充分控制血压。需要监视和治疗高血压。尽管使用抗高血压药物，对持续高血压减低 INLYTA 剂量。(5. 1)
- (2) 曾观察到动脉和静脉血栓事件和可能致死。对这些事件风险增加患者慎用。(5. 2, 5. 3)
- (3) 曾报道出血事件，包括致命性事件。尚未在未治疗脑转移或最近活动性胃肠道出血证据患者中研究过 INLYTA 和在这些患者中不应使用。(5. 4)
- (4) 曾发生胃肠道穿孔和瘘管，包括死亡。对胃肠道穿孔或瘘管风险患者慎用。(5. 5)
- (5) 曾报道甲状腺低下症需要甲状腺激素替代。用 NLYTA 治疗开始前监视甲状腺功能，和自始至终定期。(5. 6)
- (6) 计划手术前至少 24 小时停止 INLYTA。(5. 7)
- (7) 曾观察到可逆性后部白质脑病综合征(RPLS)。如发生 RPLS 体征或症状永久终止 INLYTA。(5. 8)
- (8) 用 INLYTA 治疗开始前，和自始至终定期监视蛋白尿。对中度至严重蛋白尿，减低剂量或暂时中断用 INLYTA 治疗。(5. 9)
- (9) 用 INLYTA 治疗时曾观察到肝酶升高。用 INLYTA 治疗开始前和自始至终定期监视 ALT, AST 和胆红素。(5. 10)

(10) 中度肝受损患者如使用 INLYTA 开始剂量应减低。严重肝受损患者中未曾研究过 INLYTA。(2.2, 5.11)

(11) 当给予妊娠妇女根据其作用机制 INLYTA 可能致胎儿危害。应忠告生育能力妇女对胎儿潜在危害和当接受 INLYTA 避免成为妊娠。(5.12, 8.1)

不良反应

最常见($\geq 20\%$)不良反应是腹泻, 高血压, 疲乏, 食欲减低, 恶心, 发音障碍, 手掌-足底 erythrodysesthesia (手-足) 综合征, 体重减轻, 呕吐, 乏力, 和便秘。(6.1)

为报告怀疑不良反应, 联系 Pfizer, Inc 电话 1-800-438-1985 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch.

药物相互作用

- (1) 避免强 CYP3A4/5 抑制剂。如不可避免, 减低 INLYTA 剂量。(2.2, 7.1)
- (2) 避免强 CYP3A4/5 诱导剂。(7.2)

完整处方资料

1 适应证和用途

INLYTA 适用于的治疗晚期肾细胞癌 (RCC) 后一种既往全身治疗失败。

2 剂量和给药方法

2.1 推荐给药

INLYTA 的口服给药推荐剂量是 5 mg 每天 2 次。给予 INLYTA 剂量间隔约 12 小时有或无食物[见临床药理学(12.3)]。INLYTA 应与一杯水整片吞服。

如患者呕吐或漏失 1 次给药, 不应服用另剂量。应按通常时间服用下一次剂量。

2.2 剂量修改指南

建议根据个体安全性和耐受性增加或减低剂量。

跨越疗程, 患者耐受 INLYTA 至少连续两周无 >2 级不良反应(按照不良事件常用毒性标准[CTCAE]), 是 血压正常, 和不接受抗-高血压药物, 可增加剂量。建议剂量从 5 mg 每天 2 次增加, INLYTA 剂量可增加至 7 mg 每天 2 次, 和用相同标准进一步至 10 mg 每天 2 次。

跨越疗程，某些不良药物反应的处理可能需要暂时中断或永远终止和/或减低 INLYTA 治疗剂量[见警告和注意事项(5)]。如需要从 5 mg 每天 2 次减低剂量，推荐剂量是 3 mg 每天 2 次。如需要另外减低剂量，推荐剂量是 2 mg 每天 2 次。

强 CYP3A4/5 抑制剂： 应避免同时使用强 CYP3A4/5 抑制剂(如，酮康唑 [ketoconazole]，伊曲康唑 [itraconazole]，克拉霉素 [clarithromycin]，阿扎那韦 [atazanavir]，印地那韦 [indinavir]，奈法唑酮 [nefazodone]，萘非那韦 [nelfinavir]，利托那韦 [ritonavir]，沙奎那韦 [saquinavir]，泰利霉素 [telithromycin]，和伏立康唑 [voriconazole])。建议选择替换一种无或小 CYP3A4/5 抑制作用的同时药物。尽管 尚未在接受强 CYP3A4/5 抑制剂患者中研究过 INLYTA 剂量调整，如必须共同给予一种强 CYP3A4/5 抑制剂，建议减低 INLYTA 约半量，因为 剂量减低预计调整 axitinib 的血浆浓度时间曲线下面积 (AUC) 至无抑制剂观察到的范围。随后根据个体安全性和耐受性可增加或减低剂量。如终止强抑制剂共同给药，应恢复至强 CYP3A4/5 抑制剂开始前的 INLYTA 剂量(抑制剂的 3 - 5 半衰期后)[见药物相互作用(7.1)和临床药理学(12.3)]。

肝受损： 轻度肝受损患者(Child-Pugh 类别 A)无需调整开始剂量。根据药代动力学数据给予 INLYTA，基线中度肝受损(Child-Pugh 类别 B)患者 INLYTA 开始剂量应减低约半量。随后剂量根据个体安全性和耐受性可增加或减低。尚未在严重肝受损(Child-Pugh 类别 C)患者中研究用 INLYTA [见警告和注意事项(5.11)，特殊人群中使用(8.6)，和临床药理学(12.3)]。

3 剂型和规格

1 mg 片 INLYTA：红色，膜包衣，椭圆形片，一侧凹入有“Pfizer”和另一侧“1XNB”。

5 mg 片 INLYTA：红色，膜包衣，三角形片，一侧凹入有“Pfizer”和另一侧“5XNB”。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 高血压和高血压危象

在一项对照临床研究中用 INLYTA 治疗的 RCC 患者，接受 INLYTA 患者 145/359 例(40%)和接受索拉非尼[sorafenib]103 /355 例患者(29%)报道有高血压。接受 INLYTA 56/359 例患者(16%)和接受索拉非尼 39/355 例患者(11%)观察到 3/4 级高血压。接受 INLYTA 患者 2/359 例(<1%)报道高血压危象和接受索拉非尼患者没有。对高血压(收缩压 >150 mmHg 或舒张压 >100 mmHg)中位开始时间是在 INLYTA 开始治疗第 1 个月内和早在 INLYTA 开始后第 4 天已观察到血压增高后。用标准抗高血压治疗处理高血压。接受 INLYTA 1/359 例(<1%)患者由于发生高血压终止

INLYTA 治疗而接受索拉非尼患者没有[见不良反应(6.1)]。

开始 INLYTA 前应很好控制血压。应监视患者高血压和当需要时用标准抗高血压治疗。在持续高血压情况中尽管使用抗高血压药物，减低 INLYTA 剂量。如 尽管抗高血压治疗。高血压严重和持续终止 INLYTA 而 INLYTA 剂量减低，和如有高血压危象证据应考虑终止。如 INLYTA 被中断，患者接受抗高血压 药物应监视低血压[见剂量和给药方法(2.2)]。

5.2 动脉血栓事件

在临床试验中，曾报道动脉血栓事件，包括死亡。在一项对照临床研究中有 RCC 患者用 INLYTA 治疗，接受 INLYTA 患者 4/359 例(1%)报道 3 /4 级动脉血栓事件和 4/355 例患者(1%)接受索拉非尼。接受 INLYTA 患者 1/359 例(<1%)曾报道致命性脑血管意外而接受索拉非尼患者无[见不良反应(6.1)]。

在用 INLYTA 临床试验中，17/715 例患者(2%)中报道动脉血栓事件(包括短暂缺血发作，脑血管意外，心肌梗死，和视网膜动脉阻塞)，有两例继发于脑血管意外死亡。

处在这些事件风险或有发生史患者应谨慎使用 INLYTA。尚未在前 12 个月内有动脉血栓栓塞事件患者中研究 INLYTA。

5.3 静脉血栓栓塞事件

在临床试验中，曾报道静脉血栓栓塞事件，包括死亡。在有 RCC 患者用 INLYTA 治疗的一项对照临床研究中，接受 INLYTA 患者报道 11/359 例 (3%) 静脉血栓栓塞事件和接受索拉非尼患者 2/355 例(1%)。接受 INLYTA 患者 9/359(3%)报道 3/4 级静脉血栓栓塞事件(包括肺栓塞，深部静脉血栓形成，视网膜静脉阻塞和接受索拉非尼视网膜静脉血栓形成)和 2/355 例患者(1%)。接受 INLYTA 报道 1/359 例(<1%)患者致命性肺栓塞和接受索拉非尼患者无。用 INLYTA 临床试验中，报道 22/715 例(3%)患者静脉血栓栓塞事件(两例继发于肺栓塞死亡)。

有上述事件风险或病史患者中谨慎使用 INLYTA。未曾在 6 个月前内有静脉血栓形成事件患者中研究 INLYTA。

5.4 出血

在一项对照临床研究中有 RCC 患者用 INLYTA 治疗，在 58/359 例(16%)接受 INLYTA 患者中报道出血事件和接受索拉非尼患者 64/355 例(18%)。接受 INLYTA 患者报道 3/4 级出血事件 5/359 例(1%) (包括脑出血，血尿，咯血，下胃肠道出血，和黑便)和接受索拉非尼患者 11/355 例(3%)。报道接受 INLYTA 患者中致命性出血 1/359 例(<1%) (胃出血)和接受索拉非尼患者 3/355 例(1%)。

在有未治疗脑转移或最近活动性胃肠道出血证据患者中未曾研究过 INLYTA 和在

这些患者中不应使用。如任何出血需要医药干预，暂时中断 INLYTA 给药。

5.5 胃肠道穿孔和瘘管形成

在一项对照临床研究中有 RCC 患者用 INLYTA 治疗。接受 INLYTA 患者报道胃肠道穿孔 1/359 例 (<1%) 和接受索拉非尼患者无。用 INLYTA 临床试验中，报道 5/715 例 (1%) 患者胃肠道穿孔，包括 1 例死亡。除了胃肠道穿孔病例，在 4/715 例 (1%) 患者中报道瘘管。

用 INLYTA 治疗自始至终定期监视胃肠道穿孔或瘘管的症状。

5.6 甲状腺功能减退

在一项对照临床研究中有 RCC 患者用 INLYTA 治疗，接受 INLYTA 患者报道甲状腺低下症 69/359 例 (19%) 和接受索拉非尼患者为 29/355 例 (8%)。接受 INLYTA 患者报道甲状腺机能亢进症 4/359 例 (1%) 和接受索拉非尼患者 4/355 例 (1%)。治疗前有促甲状腺激素 (TSH) $<5 \mu\text{U/mL}$ 患者中，接受 INLYTA 患者有 79/245 例 (32%) 发生 TSH 升高至 $\geq 10 \mu\text{U/mL}$ 和接受索拉非尼患者为 25/232 例 (11%) [见不良反应 (6.1)]。

用 INLYTA 治疗开始前和自始至终定期监视甲状腺功能。治疗甲状腺低下症和甲状腺机能亢进症按照标准医疗实践保持甲状腺功能正常状态。

5.7 伤口愈合并发症

尚未进行正式研究 INLYTA 对伤口愈合的影响。

预定手术前至少 24 小时停止用 INLYTA 治疗。手术后应根据适当伤口愈合的临床判断决定恢复 INLYTA 治疗。

5.8 可逆性后部白质脑病综合征

在一项对照临床研究中有 RCC 患者用 INLYTA 治疗，报道在接受 INLYTA 患者中 1/359 例 (<1%) 可逆性后部白质脑病综合征 (RPLS) 而接受索拉非尼患者无 [见不良反应 (6.1)]。其它 INLYTA 临床试验中报道另外两个 RPLS。

RPLS 是一种神经学疾患可能存在头痛，癫痫发作，昏睡，混乱，失明和其他视觉和神经紊乱。可能存在轻度至严重高血压。需要磁共振成像确认 RPLS 的诊断。发生 RPLS 患者终止 INLYTA。不知道既往经受 RPLS 患者重新开始 INLYTA 治疗的安全性。

5.9 蛋白尿

在一项对照临床研究中有 RCC 患者用 INLYTA 治疗。接受 INLYTA 患者中报道 39/359 例 (11%) 蛋白尿而接受索拉非尼患者 26/355 例 (7%)。接受 INLYTA 患者 11/359 例 (3%) 报道 3 级蛋白尿而接受索拉非尼患者为 6/355 例 (2%) [见不良反应 (6.1)]。

建议用 INLYTA 治疗开始前和自始至终定期监视蛋白尿。对发生中度至严重蛋白尿患者，减低剂量或暂时中断 INLYTA 治疗。

5.10 肝酶升高

在一项对照临床研究中用 INLYTA 治疗有 RCC 患者，两组均有 22% 患者发生所有级别的谷丙转氨酶 (ALT) 升高，INLYTA 组 < 1% 患者有 3/4 级事件和索拉非尼组为 2% 患者。

用 INLYTA 治疗开始前和自始至终定期监视 ALT，谷草转氨酶 (AST) 和胆红素。

5.11 肝受损

有中度肝受损受试者 (Child-Pugh 类别 B) 与有正常肝功能受试者比较对 axitinib 全身暴露较高。建议对有中度肝受损 (Child-Pugh 类别 B) 患者当给予 INLYTA 时减低剂量。尚未在有严重肝受损 (Child-Pugh 类别 C) 患者中研究 INLYTA [见剂量和给药方法 (2.2)，特殊人群中使用 (8.6)，和临床药理学 (12.3)]。

5.12 妊娠

当给予妊娠妇女 INLYTA 根据其作用机制可致胎儿危害。在妊娠妇女中没有使用 INLYTA 适当和对照良好的研究。在小鼠发育毒性研究中，在母体暴露低于人推荐临床剂量暴露时 axitinib 是致畸胎性，胚胎毒性和胎儿毒性。

应劝告有生育能力妇女当接受 INLYTA 时避免成为妊娠。如妊娠期间使用此药，或如当接受此药患者成为妊娠，应忠告患者对胎儿的潜在危害 [见特殊人群中使用 (8.1)]。

6 不良反应

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在 715 例患者单药治疗研究中曾评价 INLYTA 的安全性，其中包括 537 例晚期 RCC 患者。所描述数据 [见不良反应 (6.1)] 反映在 59 例晚期 RCC 患者对 INLYTA 暴露与参加一项相比索拉非尼的随机化临床研究 [见临床研究 (14)]。

在说明书的其他章节内更详细讨论以下风险，包括采取适当的行动 [见警告和注意事项 (5.1-5.10 和 5.12)]：高血压，动脉血栓事件，静脉血栓形成事件，出血，胃肠道穿孔和瘘管形成，甲状腺功能减退，伤口愈合并发症，RPLS，蛋白尿，肝酶升高，和胎儿发育。

6.1 临床试验经验

接受 INLYTA 患者治疗的中位时间是 6.4 个月(范围 0.03 至 22.0)和接受索拉非尼患者 5.0 个月(范围 0.03 至 20.1)。在 99/359 例 (55%)接受 INLYTA 患者由于发生一种不良反应剂量调整或治疗暂时延后和接受索拉非尼为 220/355 例(62%)患者。接受 INLYTA 患者中 由于发生一种不良反应永远终止药物为 34/359 例(9%)而接受索拉非尼为 46/355 例(13%)患者。

INLYTA 治疗后观察到最常见($\geq 20\%$)不良反应是腹泻, 高血压, 疲乏, 食欲减低, 恶心, 发音障碍, 手掌-脚底红肿综合征, 体重减轻, 呕吐, 乏力, 和便秘。表 1 为接受 INLYTA 或索拉非尼患者报道 $\geq 10\%$ 不良反应。

UnRegistered

表 1.接受 INLYTA 或索拉非尼患者发生 ≥10%的不良反应

| 不良反应 ^a | INLYTA(N=359) | | 索拉非尼(N=355) | |
|-------------------|-------------------|------|-------------------|------|
| | 所有级别 ^b | 3/4级 | 所有级别 ^b | 3/4级 |
| | % | % | % | % |
| 腹泻 | 55 | 11 | 53 | 7 |
| 高血压 | 40 | 16 | 29 | 11 |
| 疲乏 | 39 | 11 | 32 | 5 |
| 食欲减低 | 34 | 5 | 29 | 4 |
| 恶心 | 32 | 3 | 22 | 1 |
| 发音障碍 | 31 | 0 | 14 | 0 |
| 手掌-脚底红肿综合征 | 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 |
| 甲状腺低下症 | 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 |
| 肢体痛 | 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 |
| 干皮肤 | 10 | 0 | 11 | 0 |
| 消化不良 | 10 | 0 | 2 | 0 |
| 瘙痒症 | 7 | 0 | 12 | 0 |
| 脱发 | 4 | 0 | 32 | 0 |
| 红斑 | 2 | 0 | 10 | <1 |

^a 百分率是治疗-出现, 所有因果关系事件 ^b 美国国立癌症研究所对不良时间常用名词标准, 版本3.0

在<10%用 INLYTA 治疗患者中报道的选定不良反应(所有级别)包括头晕(9%), , 上腹痛(8%), 肌肉痛(7%), 脱水(6%), 鼻衄(6%), 贫血(4%), 痔疮(4%), 血尿(3%), 耳鸣(3%), 酯酶增加(3%), 肺栓塞(2%), 直肠出血 (2%), 咯血(2%), 深部静脉血栓形成(1%), 视网膜静脉阻塞/血栓形成(1%), 红细胞增多症(1%), 短暂缺血发作(1%), 和 RPLS (<1%).

表 2 展示接受 INLYTA 或索拉非尼患者报道的≥10%最常见实验室异常。

用 INLYTA 治疗患者报道的<10%选定的实验室异常(所有级别)包括血红蛋白增加(正常上限以上)(INLYTA9%相比索拉非尼 1%)。

表2. 接受INLYTA或索拉非尼患者发生 ≥10%实验室异常

| 实验室异常 | INLYTA | | | 索拉非尼 | | |
|------------|--------|------------------------|-----------|------|------------------------|-----------|
| | N | 所有级别 ^a % | 3/4级 % | N | 所有级别 ^a % | 3/4级 % |
| 血液学 | | | | | | |
| 血红蛋白减低 | 320 | 35 | <1 | 316 | 52 | 4 |
| 淋巴细胞(绝对)减低 | 317 | 33 | 3 | 309 | 36 | 4 |
| 血小板减低 | 312 | 15 | <1 | 310 | 14 | 0 |
| 白细胞减低 | 320 | 11 | 0 | 315 | 16 | <1 |
| 化学 | | | | | | |
| 肌酐增加 | 336 | 55 | 0 | 318 | 41 | <1 |
| 碳酸氢盐减低 | 314 | 44 | <1 | 291 | 43 | 0 |
| 低钙血症 | 336 | 39 | 1 | 319 | 59 | 2 |
| ALP增加 | 336 | 30 | 1 | 319 | 34 | 1 |
| 高血糖 | 336 | 28 | 2 | 319 | 23 | 2 |
| 酯酶增加 | 338 | 27 | 5 | 319 | 46 | 15 |
| 淀粉酶增加 | 338 | 25 | 2 | 319 | 33 | 2 |
| ALT增加 | 331 | 22 | <1 | 313 | 22 | 2 |
| AST增加 | 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 |
| 高钾血症 | 333 | 15 | 3 | 314 | 10 | 3 |
| 低血糖 | 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 美国国立癌症研究所对不良时间常用名词标准, 版本3.0

ALP: 碱性磷酸酶; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶

7 药物相互作用

体外数据表明 axitinib 主要被 CYP3A4/5 代谢和较低程度, CYP1A2, CYP2C19, 和尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸(UGT)1A1。

7.1 CYP3A4/5 抑制剂

在健康志愿者中酮康唑, 一种 CYP3A4/5 的强抑制剂的共同给药, 增加 axitinib 的血浆暴露。应避免 INLYTA 与强 CYP3A4/5 抑制剂的共同给药。柚子或柚子汁也可能增加 axitinib 血浆浓度和应避免。建议选择无或很小 CYP3A4/5 抑制潜能同时用药。如必须同时给予一种强 CYP3A4/5 抑制剂, 应减低 INLYTA 剂量[见剂量和给药方法(2.2)和临床药理学(12.3)]。

7.2 CYP3A4/5 诱导剂

在健康志愿者中利福平[rifampin]的共同给药, 一种 CYP3A4/5 的强诱导剂, 减低 axitinib 的血浆暴露。应避免 INLYTA 与强 CYP3A4/5 诱导剂的共同给药(如, 利福平, 地塞米松[dexamethasone], 苯妥英[phenytoin], 卡马西平[carbamazepine], 利福布汀[rifabutin], 利福喷汀[rifapentin], 苯巴比妥

[Phenobarbital], 和圣约翰草[St. John's wort])。建议选择无或很小 CYP3A4/5 诱导潜能同时用药[见剂量和给药方法(2.2)和临床药理学(12.3)]。中度 CYP3A4/5 诱导剂(如, 波生坦[bosentan], 依法韦仑[efavirenz], 依曲韦林[etravirine], 莫达非尼[modafinil], 和奈夫西林[nafcillin])也可能减低 axitinib 的血浆暴露和如可能应避免。

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(5.12)]。

在怀孕妇女中无用 INLYTA 的适当和对照良好研究。当给予妊娠妇女根据其作用机制 INLYTA 可能致胎儿危害。Axitinib 在小鼠中在暴露低于推荐起始剂量是致畸胎性, 胚胎毒性和胎鼠毒性。妊娠期间如使用此药, 或接受此药时患者成为妊娠, 应忠告患者对胎儿的潜在危害。

雌性小鼠交配前和直至妊娠第一周经口给予每天 2 次 axitinib, 在所有受试剂量(≥ 15 mg/kg/剂约为患者在推荐起始剂量全身暴露(AUC)的 10 倍)引起植入后丢失增加。在胚胎-胎鼠发育毒性研究, 妊娠小鼠在器官形成阶段期间经口接受剂量 0.15, 0.5 和 1.5 mg/kg/剂 axitinib 每天 2 次。在在 1.5 mg/kg/剂(约为患者推荐起始剂量 AUC 的 0.5 倍)缺乏母体毒性时观察到胚胎-胎鼠毒性包括畸形(腭裂)和在 ≥ 0.5 mg/kg/剂(患者推荐起始剂量 AUC 的约 0.15 倍骨骼骨化的变异。

8.3 哺乳母亲

不知道 axitinib 是否排泄在人乳汁中。因为许多药物排泄在人乳汁和因为婴儿来自 INLYTA 严重不良反应潜能, 应做出决策是否终止哺乳或终止 t 药物, 考虑药物对母亲的重要性。

8.4 儿童使用

未曾研究在儿童患者中的 INLYTA 安全性和疗效。

在未成熟小鼠和犬中经口给予 axitinib 每天 2 次共 1 个月或更长观察到骨和牙齿毒性。在小鼠和犬 ≥ 15 mg/kg/剂(分别为推荐起始剂量患者全身暴露(AUC)的约 6 和 15 倍)时在骨中效应由生长板增厚组成。小鼠经口给予 axitinib 每天 2 次 ≥ 5 mg/kg/剂(推荐起始剂量时患者 AUC 的约 1.5 倍观察到生长中门牙中异常(包括龋齿, 牙合和牙齿破坏和/或缺失)。尚未在幼年毒物中评价在儿童患者关注的其它潜在毒性。

8.5 老年人使用

在一项对照临床研究中用 INLYTA 治疗有 RCC 患者, 123/359 例(34%)用 INLYTA

治疗患者是 ≥ 65 岁。尽管不能除外有些较老年隔天敏感性较高，未观察到 ≥ 65 岁和较年轻患者间的 INLYTA 安全性和有效性总体差别。

在老年患者中无需调整剂量[见剂量和给药方法(2.2)和临床药理学(12.3)]。

8.6 肝受损

在一项专门肝受损试验，有基线轻度肝受损(Child-Pugh 类别 A)受试者和基线中度肝受损较高受试者(Child-Pugh 类型 B)与正常肝功能受试者比较单剂量 INLYTA 后全身暴露相似。

当给予 INLYTA 至轻度肝受损患者(Child-Pugh 类型 A)起始剂量无需调整。当给予 INLYTA 至有中度肝受损(Child-Pugh 类型 B)患者建议起始剂量减低[见剂量和给药方法(2.2)，警告和注意事项(5.11)，和临床药理学(12.3)]。

未曾在有严重肝受损(Child-Pugh 类型 C)受试者中研究 INLYTA。

8.7 肾受损

未进行专门对 axitinib 肾受损试验。根据群体药代动力学分析，未观察到有预先存在轻度至严重肾受损($15 \text{ mL/min} \leq \text{肌酐清除率}[\text{CLcr}] < 89 \text{ mL/min}$)患者中 axitinib 清除率显著差别[见临床药理学(12.3)]。对预先存在轻度至严重肾受损患者无需调整起始剂量。有终末期肾病($\text{CLcr} < 15 \text{ mL/min}$)患者应谨慎使用。

10 药物过量

对 INLYTA 过量无特异性治疗。

在一项对照临床研究中有 RCC 患者用 INLYTA 治疗，1 例患者不经意地接受 20 mg 每天 2 次共 4 天和经受头晕(1 级)。

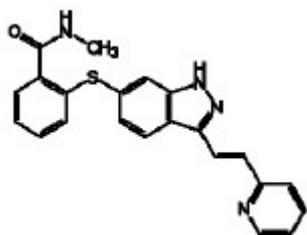
在用 INLYTA 临床剂量发现研究，接受开始剂量 10 mg 每天 2 次或 20 mg 每天 2 次受试者经受不良反应包括高血压，伴高血压癫痫发作，和致命性咯血。。

在怀疑过量情况中。INLYTA 应被制止和开始支持医护。

11 一般描述

INLYTA(axitinib)是一种激酶抑制剂。Axitinib 有化学名 N-methyl-2-[3-((E)2-pyridin-2-yl-vinyl)-1H-indazol-6-ylsulfanyl]-benzamide. 分子式 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 和分子量 386.47 Daltons. 化学结构为：

Axitinib 是一种白色至浅黄色粉末有 pKa 为 4.8。在水介质中 axitinib 溶解度范围跨度 pH 1.1 至 pH 7.8 是超过 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 。分配系数(正辛醇/水)是 3.5。



INLYTA 以红色，膜包衣片含或 1 mg 或 5 mg axitinib 与微晶纤维素，乳糖一水合物，交联羧甲基纤维素钠，硬脂酸镁，和 Opadry® II 红 32K15441 为无活性成分在一起供应。Opadry II 红 32K15441 膜包衣含乳糖一水合物，HPMC 2910/羟丙甲纤维素 15cP，二氧化钛，三醋酸甘油酯，和氧化铁红。red iron oxide

12 临床药理学

12.1 作用机制

Axitinib 曾显示在治疗血浆浓度时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, 和癌进展中有牵连。在体外和小鼠模型中 axitinib 抑制 VEGF-介导内皮细胞增殖和生存。肿瘤异种移植小鼠模型中 Axitinib 显示抑制肿瘤生长和 VEGFR-2 的磷酸化。

12.2 药效动力学

在一项 5 例健康受试者随机化, 单盲, 两因素交叉研究中评价在缺乏和存在 400 mg 酮康唑单剂量口服 INLYTA (5 mg) 对 QTc 间期的影响。至给药后 3 小时未检测到与安慰剂平均 QTc 间期(即, >20 ms) 巨大变化。但是, 不能除外平均 QTc 间期小的增加 (i. e., <10 ms)。

12.3 药代动力学

来自健康受试者和癌症患者中 17 项试验合并资料的群体药代动力学分析。一个有一级吸收和滞后时间的二房室处置模型适当地描述 axitinib-时间图形。

吸收和分布: 单次口服 5-mg 剂量给药后, 中位 T_{max} 范围从 2.5 至 4.1 小时。根据血浆半衰期, 预计稳态是给药后 2 至 3 天内。在 5 mg 每天 2 次 axitinib 给药与单剂量给药比较导致约积蓄 1.4-倍。在 1-mg 至 20-mg 剂量范围内稳态, axitinib 表现接近线性药代动力学。口服 5 mg 剂量后 axitinib 的平均绝对生物利用度为 58%。

与过夜空腹比较, 与与中度脂肪餐给予 INLYTA 导致 AUC 较低 10%和高脂肪高热餐导致 AUC 较高 19%。INLYTA 可有或无食物给药[见剂量和给药方法(2.1)]。

Axitinib 是与人血浆蛋白高度结合(>99%)优先结合至白蛋白和与 α 1-酸性糖蛋白中度结合。In with 晚期 RCC 患者(n=20)，在进食转台 5 mg 每天 2 次剂量，C_{max} 和 AUC₀₋₂₄ 几何均数(CV%)分别是 27.8 (79%) ng/mL 和 265 (77%) ng.h/mL。清除率和表观分布容积的几何均数(CV%)分别是 38 (80%) L/h 和 160 (105%) L。

代谢和消除： INLYTA 的血浆半衰期范围从 2.5 至 6.1 小时。Axitinib 主要在肝中被 CYP3A4/5 和较低程度被 CYP1A2, CYP2C19, 和 UGT1A1 代谢。口服给予 5-mg 放射性剂量 axitinib 后，在粪中回收约 41%的放射性和在尿中回收约 23%。未变化 axitinib，占剂量的 12%，是在粪中主要的被鉴定组分。在尿中未检测到未变化 axitinib；尿中羧酸和二甲基亚砷代谢物占主要放射性。在血浆中，N-葡萄糖醛酸代谢物代表主要放射性成分（循环放射性的 50%）和未变化 axitinib 和二甲基亚砷代谢物各约占循环放射性 20%。

在体外二甲基亚砷和 N-葡萄糖醛酸代谢物对 VEGFR-2 效力显示比 axitinib 约低 \geq 400-倍。

药物-药物相互作用

其它药物对 INLYTA 的影响：Axitinib 主要在肝中被 CYP3A4/5 代谢。此外，axitinib 的水溶性是 pH 依赖性，较高 pH 导致较低溶解度，图 1 展示一种强 CYP3A4/5 抑制剂，一种强 CYP3A4/5 诱导剂，和一种抗酸药对 axitinib 药代动力学的影响[见剂量和给药方法(2.2)和药物相互作用(7.1, 7.2)]。

INLYTA 对其它药物的影响：在体外研究显示 axitinib 有抑制 CYP1A2 和 CYP2C8 的潜能。但是，axitinib 与紫杉醇，一种 CYP2C8 底物的共同给药，在患者中不增加紫杉醇血浆浓度。

体外研究表明 axitinib 在治疗血浆浓度时不抑制 CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5、或 UGT1A1。在人肝细胞体外研究中表明 axitinib 不诱导 CYP1A1、CYP1A2、或 CYP3A4/5。

Axitinib 在体外是流出转运蛋白 P-糖蛋白(P-gp)的一种抑制剂。但是，在治疗血浆浓度时 INLYTA 预计不抑制 P-gp。

在特殊人群中药代动力学

儿童使用：在<18 岁患者中尚未研究过 INLYTA。

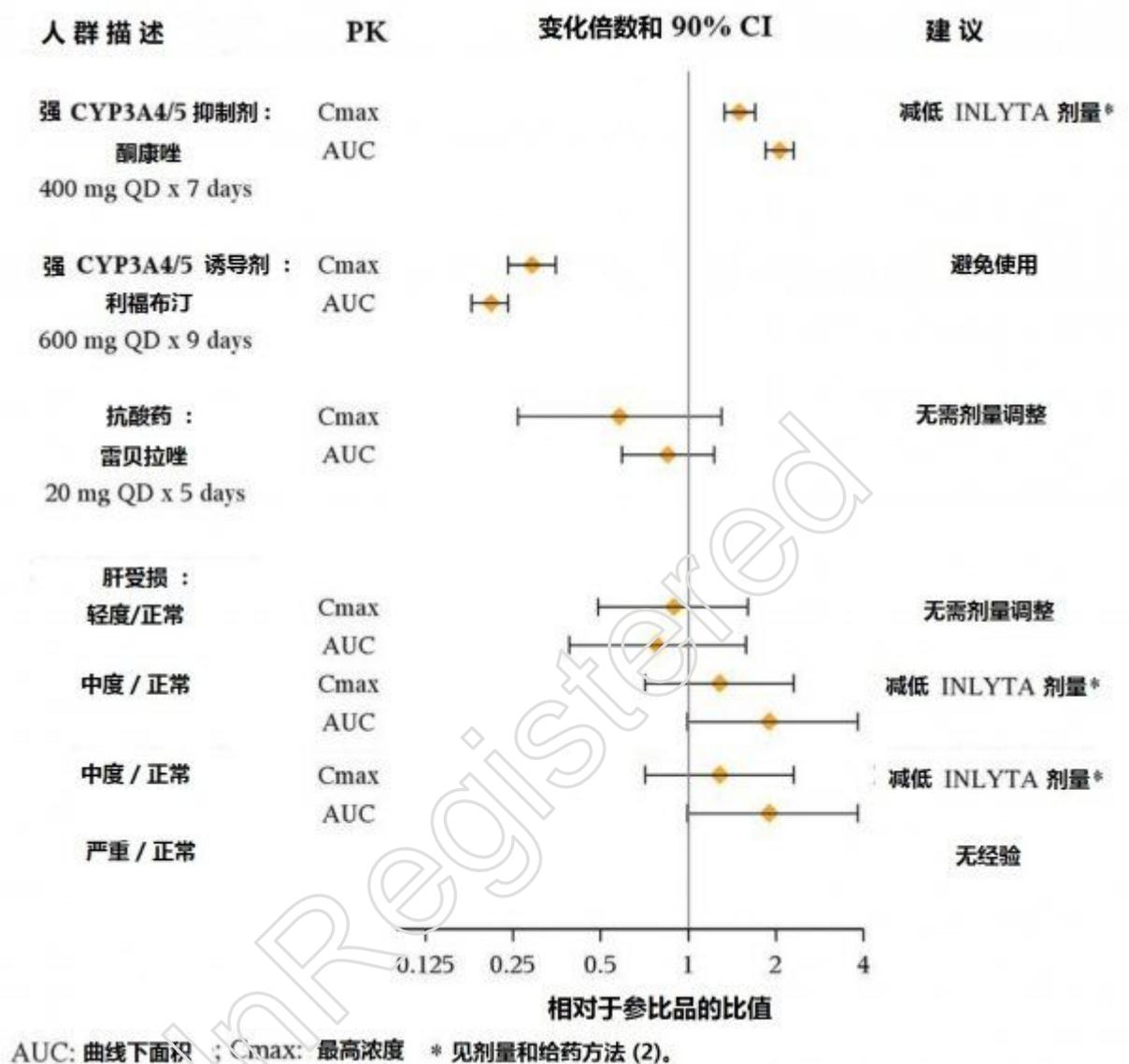


图 1. 共同给药药物和肝受损对 Axitinib 药代动力学的影响

肝受损： 在图 1 展示肝受损对 axitinib 药代动力学的影响[见剂量和给药方法 (2. 2)，警告和注意事项(5. 11)，和特殊人群中使用(8. 6)]。

肾受损： 在 590 例健康志愿者和患者进行群体药代动力学分析(根据预先存在肾功能)，包括 5 例严重肾受损 ($15 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 29 \text{ mL/min}$)，64 例中度肾受损 ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 59 \text{ mL/min}$)，和 139 例轻度肾受损 ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 89 \text{ mL/min}$)。轻度至严重肾受损对 axitinib 的药代动力学没有有显著的影响。只得到 1 例有终末肾病患者资料[见特殊人群中使用(8. 7)]。

其他内源性因子： 群体药代动力学分析表明年龄、性别、种族、体重、体表面积、

UGT1A1 基因型、或 CYP2C19 基因型对 axitinib 的清除率无临床关联的影响。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育能力受损

未曾用 axitinib 进行致癌性研究。

Axitinib 在一种体外细菌回复突变(Ames)试验中不是致突变剂和在外人淋巴细胞染色体畸变试验中不是畸变剂。Axitinib 在体内小鼠骨髓细胞微核试验中有遗传毒性。

在人中 INLYTA 有损伤生殖功能和生育能力的潜能。在重复毒性研究中，在小鼠中 ≥ 15 mg/kg/剂口服给药每天 2 次(患者在推荐起始剂量全身暴露(AUC)的约 7 倍)和在犬中 ≥ 1.5 mg/kg/剂口服给药每天 2 次(患者在推荐起始剂量全身暴露(AUC)的约 0.1 倍)在雄性生殖道观察到睾丸/附睾发现(器官重量减轻，萎缩或变性，生精细胞数减低，精子减少或精子形状异常，精子密度和计数减低)。在小鼠和犬在 ≥ 5 mg/kg/剂(与小鼠和犬比较分别为患者在推荐起始剂量全身暴露(AUC)的约 1.5 或 0.3 倍)时雌性生殖道中的发现包括性成熟延迟体征，黄体减少或缺乏，子宫重量减轻和子宫萎缩。

在一项小鼠生育能力研究中，当经口服给药每天 2 次至雄性在任何测试剂量至 50 mg/kg/剂给药后至少 70 天(患者在推荐起始剂量全身暴露(AUC)的约 57 倍)时 axitinib 不影响交配或生育能力率。在雌性小鼠中，观察到用 axitinib 治疗后至少 15 天(患者在推荐起始剂量全身暴露(AUC)的约 10 倍)时在所有受试剂量减低生育能力和胚胎发育能力(≥ 15 mg/kg/dose 口服给药每天 2 次)。

14 临床研究

在一项随机化，开放，多中心 3 期研究评价 INLYTA 的安全性和疗效。with 晚期 RCC 患者(N=723)其疾病有进展对或后治疗用 1 种既往全身治疗，包括舒尼替尼[sunitinib]-，贝伐单抗[bevacizumab]-，狄瑞塞尔[temsirolimus]-，或含细胞因子方案被随机化(1:1)接受 INLYTA (N=361)或索拉非尼(N=362)。由盲态独立中央评审委员会评估无进展生存(PFS)。其它终点包括客观反应率(ORR)和总生存(OS)。

纳入本研究患者中，389 例患者(54%)曾接受 1 次既往基于舒尼替尼治疗，251 例患者(35%)曾接受 1 次既往基于细胞因子治疗(白介素-2 或干扰素 $-\alpha$)，59 例患者(8%)曾接受 1 次既往基于贝伐单抗治疗，和 24 例患者(3%)曾接受 1 次既往基于狄瑞塞尔治疗。INLYTA 和索拉非尼组间基线人口统计指标和疾病特性关于年龄(中位数 61 岁)，性别(72%男性)，种族(75%白人，21%亚裔)，美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态(55% 0，45% 1)，和组织学(99%透明细胞)相似。

对终点 PFS，INLYTA 有超过索拉非尼统计显著性优点(见表 3 和图 2)。OS 中组间无统计显著差别。

表3. 疗效结果

| 终点/研究人群 | INLYTA | 索拉非尼 | HR (95% CI) | P-值 |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|----------------------|
| 总体ITT | N= 361 | N = 362 | | |
| 中位PFS ^{a,b} 月数(95% CI) | 6.7 (6.3, 8.6) | 4.7 (4.6, 5.6) | 0.67 (0.54, 0.81) | <0.0001 ^c |
| 中位OS 月数(95% CI) | 20.1 (16.7, 23.4) | 19.2 (17.5, 22.3) | 0.97 (0.80, 1.17) | NS |
| ORR % (95% CI) | 19.4 (15.4, 23.9) | 9.4 (6.6, 12.9) | 2.06d (1.41, 3.00) | -e |
| PFS按既往治疗 | | | | |
| 舒尼替尼-难治性子组 | N=194 | N=195 | | |
| 中位月数(95% CI) | 4.8 (4.5, 6.4) | 3.4 (2.8, 4.7) | 0.74 (0.57, 0.96) | -e |
| 细胞因子-难治性子组 | N=126 | N=125 | | |
| 中位月数(95% CI) | 12.1 (10.1, 13.9) | 6.5 (6.3, 8.3) | 0.46 (0.32, 0.68) | -e |

CI: 可信区间; HR: 危险比(INLYTA/索拉非尼); ITT: 意向治疗; ORR: 客观反映率; NS: 无显著性; OS: 总生存; PFS: 无进展生存

^a 由于任何原因从随机化至进展或死亡时间, 以先发生为准。

^b 由独立放射学审评按照RECIST评估。

^c 按照ECOG体能状态和既往治疗治疗分层的单侧p-值来自对数秩检验(log-rank test)(如单侧p-值<0.023被认为比较统计显著)。

^d 对ORR用危险比。危险比>1表明axitinib组反应可能性较高; 危险比<1表明索拉非尼组可能性较高。

^e P-值不包括因为没有对多组检验校正。

图 2. 独立评估(意向人群)无进展生存的 Kaplan-Meier 曲线。

16 如何供应/贮存和处置

INLYTA 片供应如下:

1 mg 片是红色膜衣, 椭圆片一侧凹有“Pfizer”和另一侧“1 XNB”; 得到 80 片瓶: NDC 0069-0145-01。

5 mg 片是红色膜衣, 三角形一侧凹有“Pfizer”和另一侧“5 XNB”; 得到 60 片瓶:: NDC 0069-0151-11。

贮存在 20° C 至 25° C (68° F 至 77° F); 外出允许 15° C 至 30° C (59° F 至 86° F) [见 USP 控制室温]。

17 患者咨询资料

见 FDA 批准的患者说明书。

17.1 高血压

劝告患者 INLYTA 治疗时可能发生高血压和 that 血压治疗时应常规监视血压 [见警告和注意事项 (5.1)]。

17.2 动脉/静脉血栓栓塞事件

劝告患者 INLYTA 治疗是曾发生动脉和静脉血栓栓塞事件和他们经受症状提示血栓栓塞事件告知其医生 [见警告和注意事项 (5.2, 5.3)]。

17.3 出血

劝告患者 INLYTA 可能增加出血风险和任何出血发作及时告知医生 [见警告和注意事项 (5.4)]。

17.4 胃肠道疾病

劝告患者 INLYTA 治疗时可能发生胃肠道疾病如腹泻，恶心，呕吐，和便秘并如经受持续或严重腹痛立即寻求医疗关注因服用 INLYTA 患者曾报道胃肠道穿孔和瘘管病例 [见警告和注意事项 (5.5) 和不良反应 (6.1)]。

17.5 异常甲状腺功能

劝告患者 INLYTA 治疗时可能发生甲状腺功能异常和如发生甲状腺功能异常的症状告知医生 [见警告和注意事项 (5.6)]。

17.6 伤口愈合并发症

劝告患者如有未愈合伤口或如有预定手术告知其医生 [见警告和注意事项 (5.7)]。

17.7 可逆性后部白质脑病综合征

劝告患者如有神经功能变坏 (头痛，癫痫发作，昏睡，混乱，失明和其他视觉和神经紊乱) 与 RPLS 一致时告知其医生 [见警告和注意事项 (5.8)]。

17.8 妊娠

劝告患者 INLYTA 可致出生缺陷或胎儿丢失和用 INLYTA 治疗时不应怀孕。用 INLYTA 治疗都应劝告男性和女性患者使用有效计划生育。女性患者当接受 INLYTA 还应劝告不要哺乳 [见警告和注意事项 (5.12) 和特殊人群中使用 (8.3)]。

17.9 同时用药

劝告患者告知其医生所有同时用药，维生素，或饮食和草药滋补品。