

核准日期： 2021年1月30日

修改日期： 2021年9月10日

2022年9月4日

## 富马酸吉瑞替尼片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警告：分化综合征

接受本品治疗的患者曾出现分化综合征症状，如果不进行治疗可能会致死或危及生命。其症状可能包括发热、呼吸困难、缺氧、肺浸润、胸膜或心包积液、快速体重升高或外周水肿、低血压或肾功能不全。如果怀疑出现分化综合征，应开始皮质类固醇治疗并进行血液动力学监测，直至症状消退。

### 【药品名称】

通用名称：富马酸吉瑞替尼片

商品名称：适加坦（XOSPATA）

英文名称：Gilteritinib Fumarate Tablets

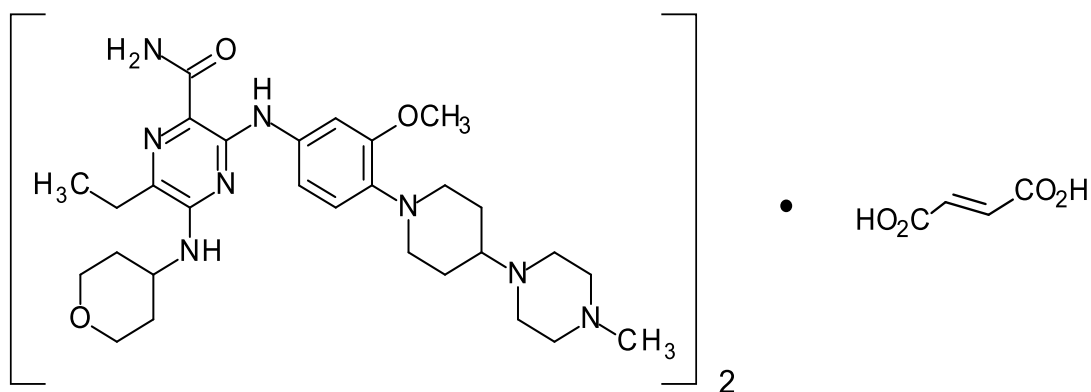
汉语拼音： Fumasuan Jiruitini Pian

### 【成份】

本品的活性成分为富马酸吉瑞替尼。

化学名称：6-乙基-3-[3-甲氧基-4-[4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基]苯基]氨基]-5-[（四氢-4-吡喃基）氨基]-2-吡嗪甲酰胺，（2E）-2-丁烯二酸盐（2:1）。

化学结构式：



分子式:  $(C_{29}H_{44}N_8O_3)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量: 1221.50

### 【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显淡黄色。

### 【适应症】

本品用于治疗采用经充分验证的检测方法检测到携带 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 突变的复发性或难治性急性髓系白血病 (AML) 成人患者。FLT3 突变的检测要求参照【用法用量】。

本品为临床急需品种，基于境外数据以及中国受试者药代动力学数据获得附条件批准上市，治疗中国患者的有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

### 【规格】

40 mg (按  $C_{29}H_{44}N_8O_3$  计)。

### 【用法用量】

#### 1、患者选择

在使用富马酸吉瑞替尼片之前，复发性或难治性 AML 患者必须确定其外周血或骨髓具有 FLT3 突变 (内部串联重复 [ITD] 或酪氨酸激酶域 [TKD])。应采用验证过的检测方法确定患者的 FLT3 突变状态。经医院或实验室的 FLT3 基因突变检测结果判断为携带 FLT3 突变的患者能接受本品治疗；应在安斯泰来制药 (中国) 有限公司指定的医院使用研究性伴随诊断检测方法对患者的 FLT3 突变状

态进行再次检测，检测结果证实患者携带 FLT3 突变可继续用药。

## 2、用法

由具备抗肿瘤治疗经验的医生开始本品的治疗并进行监督。

本品口服使用。

伴餐或不伴餐均可。应整片用水送服，不得掰开或碾碎。

本品应在每天大约同一时间服用。如漏服或未在原计划时间服药，可以在当日尽快服用，但应在下一次按计划服药的 12 小时前补服。次日应恢复按原计划时间服药。如果在服药后发生呕吐，患者不应重复用药，但应在次日继续在原计划时间服药。两次服药间隔时间不得短于 12 小时。

患者可在造血干细胞移植（HSCT）后重新开始使用本品（见表 1）。

## 3、剂量

富马酸吉瑞替尼片的推荐起始剂量为 120 mg（3×40 mg 片剂），每日一次，每 28 天为一个治疗周期。本品的治疗应持续进行，直至患者不再有临床获益或出现不可接受的毒性。由于临床缓解可能会延迟，因此，应考虑以处方剂量持续治疗长达至 6 个治疗周期，确保有充分时间达到临床缓解。

如果治疗 4 周后未实现以下几种情形之一，则应在患者耐受或临床有保证的情况下，将剂量增至 200 mg（5×40 mg 片剂）每日一次：

- 1、完全缓解（CR，定义见【临床试验】表 3 脚注）；
- 2、除血小板恢复不完全[血小板 $<100 \times 10^9/L$ ]，其他标准达到完全缓解（CRp）；
- 3、除仍有中性粒细胞减少症[中性粒细胞 $<1 \times 10^9/L$ ]，伴或不伴血小板完全恢复，其他标准达到完全缓解（CRi）。

应在治疗开始前，第 1 个治疗周期的每周，第 2 个治疗周期的每 2 周，和之后的每个治疗周期进行血细胞计数和血液生化评估（包括肌酸磷酸激酶）。

应在给予本品治疗开始前，第 1 个周期的第 8 天和第 15 天，以及后续 2 个周期治疗开始前进行心电图（ECG）检查（见【注意事项】和【不良反应】）。QTcF $>500$  msec 的患者应中断治疗并降低本品的剂量。

## 剂量调整

表 1. 本品在复发性或难治性 AML 患者中的给药暂停、剂量下调和停药建议

标准	本品给药
分化综合征	<ul style="list-style-type: none"><li>• 如果怀疑出现分化综合征，则给予皮质类固醇并开始监测血液动力学（见【注意事项】）。</li><li>• 如果在开始皮质类固醇治疗后重度体征和/或症状持续超过 48 小时，则暂停吉瑞替尼治疗。</li><li>• 当体征和症状改善至 2 级<sup>a</sup>或更低时，以相同的剂量重新开始吉瑞替尼治疗。</li></ul>
可逆性后部脑病综合征	<ul style="list-style-type: none"><li>• 停用吉瑞替尼。</li></ul>
QTc 间期>500 msec	<ul style="list-style-type: none"><li>• 暂停吉瑞替尼治疗。</li><li>• QTc 间期恢复至基线值±30msec 或≤480 msec 时，以降低后的剂量（80 mg 或 120 mg<sup>b</sup>）重新开始吉瑞替尼治疗。</li></ul>
第 1 周期第 8 天 ECG 显示 QTc 间期延长>30 msec	<ul style="list-style-type: none"><li>• 第 9 天进行 ECG 确认。</li><li>• 如确认，考虑将剂量降至 80 mg。</li></ul>
胰腺炎症状	<ul style="list-style-type: none"><li>• 中断吉瑞替尼的治疗，直至胰腺炎症状消失。</li><li>• 以吉瑞替尼降低后的剂量（80 mg 或 120 mg<sup>b</sup>）重新开始治疗。</li></ul>
认为与治疗相关的其他 3 级 <sup>a</sup> 或更高毒性。	<ul style="list-style-type: none"><li>• 中断吉瑞替尼治疗，直至毒性消失或改善至 1 级<sup>a</sup>。</li><li>• 以吉瑞替尼降低后的剂量（80 mg 或 120 mg<sup>b</sup>）重新开始治疗。</li></ul>
计划的造血干细胞移植	<ul style="list-style-type: none"><li>• 造血干细胞移植预处理方案进行前 1 周暂停吉瑞替尼治疗。</li><li>• 如果移植成功，患者没有≥2 级急性移植物抗宿主病，并且达到 CRc<sup>c</sup>，则可在 HSCT 后 30 天重新开始治疗。</li></ul>

a. 1 级轻度，2 级中度，3 级严重，4 级危及生命。

b. 日剂量可由 120 mg 降至 80 mg，或者由 200 mg 降至 120 mg。

c. 复合完全缓解（CRc）的定义是全部 CR（CR 定义见【临床试验】）、CRp[达到 CR，但血小板恢复不完全（ $<100 \times 10^9/L$ ）]和 CRi（达到 CR 的所有标准，但血液学恢复不完全，伴残留中性粒细胞减少症 $<1 \times 10^9/L$ ，伴或不伴血小板完全恢复）的缓解率。

## 肝功能损害

轻度（Child-Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝功能损害患者无需调整剂量。不建议在重度（Child-Pugh C 级）肝功能损害患者中使用本品，因为尚未在该人群中进行安全性和有效性评价（见【药代动力学】）。

## 肾功能损害

轻度、中度或重度肾功能损害患者无需调整剂量。尚无重度肾功能损害患

者的临床经验（见【药代动力学】）。

### 儿童患者

尚无数据支持吉瑞替尼在儿童患者中使用的安全性和有效性。因此，不建议在儿童患者中使用本品。

### 老年患者

≥65 岁的患者无需调整剂量（见【药代动力学】）。

## 【不良反应】

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，所以不能将某个药物临床试验中观察到的不良反应发生率与另一个药物临床试验中的发生率直接进行比较，且临床试验中的发生率也可能无法反映临床实践中观察到的发生率。

### 安全性特征总结

在 319 例接受至少一剂 120 mg 吉瑞替尼治疗的复发性或难治性 AML 患者中评价了本品的安全性。截至最终分析时，吉瑞替尼治疗的中位暴露持续时间为 3.6 个月（范围：0.1-43.4 个月）。

吉瑞替尼最常见（发生率≥10%）的所有等级不良反应为丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高（25.4%）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高（24.5%）、贫血（20.1%）、血小板减少症（13.5%）、中性粒细胞减少性发热（12.5%）、血小板计数减少（12.2%）、腹泻（12.2%）、恶心（11.3%）、血碱性磷酸酶升高（11%）、疲乏（10.3%）、白细胞计数减少（10%）、血肌酸磷酸激酶升高（10%）。

接受吉瑞替尼治疗的患者中发生了一例导致死亡的不良反应分化综合征。最常见（发生率≥3%）的严重不良反应为中性粒细胞减少性发热（7.5%）、ALT 升高（3.4%）和 AST 升高（3.1%）。其他具有临床意义的严重不良反应包括心电图 QT 间期延长（0.9%）和可逆性后部脑病综合征（0.3%）。

30.4%的患者由于不良反应导致给药暂停；导致给药暂停的最常见（≥2%）的不良反应包括 AST 升高（4.7%）、ALT 升高（4.4%）和中性粒细胞减少性发热（2.8%）。11%的患者因不良反应导致剂量下调。10%的患者因不良反应导致永久停药；导致停药的最常见（> 1%）不良反应是 AST 升高（1.3%）。

## 不良反应列表

下表按照发生频率分类列出了临床研究期间观察到的不良反应。发生频率类别定义如下：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$  且  $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000$  且  $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$  且  $< 1/1,000$ ）；十分罕见（ $< 1/10,000$ ）；未知（无法根据现有数据估计）。在每个频率组中，不良反应按严重性从高到低的顺序排列。

表 2. 不良反应

药物不良反应	所有级别 %	$\geq 3$ 级 %	频率分类
<b>血液和淋巴系统疾病</b>			
贫血	20.1	16.9	十分常见
血小板减少症	13.5	11.6	十分常见
中性粒细胞减少性发热	12.5	12.2	十分常见
中性粒细胞减少症	7.8	7.8	常见
中性粒细胞计数减少	9.4	8.8	常见
血小板计数减少	12.2	11.3	十分常见
白细胞计数减少	10	9.1	十分常见
<b>免疫系统疾病</b>			
速发过敏反应	0.3	0.3	偶见
<b>代谢与营养疾病</b>			
食欲下降	6	-	常见
<b>各类神经系统疾病</b>			
头晕	4.4	-	常见
可逆性后部脑病综合征	0.3	0.3	偶见
头痛	6.3	-	常见
味觉障碍	6.6	-	常见
<b>心脏器官疾病</b>			
心电图 QT 间期延长	6.3	0.9	常见
心包积液	1.3	0.3	常见
心包炎	0.9	-	偶见
心力衰竭	0.6	0.6	偶见
<b>血管疾病</b>			
低血压	1.9	0.9	常见
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>			
咳嗽	3.4	-	常见
呼吸困难	2.8	0.3	常见
分化综合征	0.6	0.3	偶见
<b>胃肠系统疾病</b>			
腹泻	12.2	0.6	十分常见

恶心	11.3	0.3	十分常见
便秘	7.8	-	常见
呕吐	6.3	0.3	常见
<b>肝胆系统疾病</b>			
丙氨酸氨基转移酶升高	25.4	6.3	十分常见
天冬氨酸氨基转移酶升高	24.5	6.6	十分常见
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>			
皮疹	5	-	常见
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>			
血肌酸磷酸激酶升高	10	2.5	十分常见
血碱性磷酸酶升高	11	0.3	十分常见
肢体疼痛	2.2	-	常见
关节痛	2.2	0.3	常见
肌痛	5.3	-	常见
骨骼肌肉疼痛	0.3	-	偶见
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>			
急性肾损伤	1.6	0.6	常见
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>			
疲乏	10.3	0.9	十分常见
外周水肿	5	-	常见
乏力	2.8	0.3	常见
不适	2.5	-	常见
发热	6.6	0.6	常见

\*频率基于研究者评估结果。

## 特定不良反应的描述

### 分化综合征

在临床研究中接受本品治疗的 319 例患者中，11 例（3%）发生分化综合征。分化综合征与骨髓细胞快速增殖和分化相关，如果不接受治疗，可能危及生命或致死。在接受本品治疗的患者中，分化综合征的症状和临床结果包括发热、呼吸困难、胸腔积液、心包积液、肺水肿、低血压、体重迅速增加、外周水肿、皮疹和肾功能不全。部分病例伴随急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病。分化综合征最早在本品治疗开始后 1 天至 82 天发生，并观察到伴有或不伴有白细胞增多症。在 11 例发生分化综合征的患者中，9 例（82%）在本品治疗后或中断治疗后恢复。关于疑似分化综合征的建议，请参见【用法用量】和【注意事项】。

## 可逆性后部脑病综合征

在临床研究中接受本品治疗的 319 例患者中，0.6%发生可逆性后部脑病综合征（PRES）。PRES 是一种罕见的可逆性神经系统疾病，表现为起病快速，症状包括惊厥发作、头痛、意识模糊、视觉和神经系统障碍，伴或不伴高血压。停止治疗后症状消失（见【用法用量】和【注意事项】）。

## QT 间期延长

在临床研究中接受 120 mg 吉瑞替尼治疗且具有基线后 QTc 值的 317 例患者中，4 例（1%）患者出现 QTcF>500 msec。另外，所有剂量组中有 12 例（2.3%）复发性/难治性 AML 患者的最大基线后 QTcF 间期>500 msec（见【用法用量】、【注意事项】和【药理毒理】）。

### 【禁忌】

对本品活性成分或任何辅料过敏者禁用。已在临床试验中观察到严重过敏反应（见【不良反应】）。

### 【注意事项】

## 分化综合征

本品治疗可导致出现分化综合征（见【不良反应】）。分化综合征与骨髓细胞快速增殖和分化相关，如果不接受治疗，可能危及生命或致死。接受本品治疗的患者出现的分化综合征症状和临床结果包括发热、呼吸困难、胸腔积液、心包积液、肺水肿、低血压、体重迅速增加、外周水肿、皮疹和肾功能不全。部分病例伴随急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病。分化综合征最早出现在治疗开始后 1 天至 82 天，并观察到伴有或不伴有白细胞增多症。

如果怀疑出现分化综合征，应给予地塞米松 10 mg，每 12 小时一次，静脉（IV）给药（或等剂量的替代口服或静脉注射皮质类固醇）治疗并监测血流动力学，直至症状缓解。如果在给予皮质类固醇治疗后仍存在严重的体征和/或症状且持续超过 48 小时，则应暂停本品治疗，直至体征和症状不再严重为止（见【用法用量】和【不良反应】）。

可在症状缓解后逐渐减少皮质类固醇的剂量，皮质类固醇的给药持续时间应至少持续 3 天，如提前停用皮质类固醇治疗，分化综合征症状可能会复发。



## 可逆性后部脑病综合征

有报告显示使用本品治疗的患者可发生可逆性后部脑病综合征（PRES）（见【不良反应】），PRES 是一种罕见的可逆神经系统疾病，表现为起病快速，症状包括惊厥发作和精神状态改变。如果怀疑出现 PRES，应通过脑部成像检查确诊，首选磁共振成像（MRI）。建议发生 PRES 的患者停用本品（见【用法用量】和【不良反应】）。

## QT 间期延长

本品治疗与心室复极化（QT 间期）延长相关（见【不良反应】和【药代动力学】）。应在给予本品治疗开始前，第 1 个周期的第 8 天和第 15 天，以及后续 2 个周期治疗开始前进行心电图（ECG）检查。有相关心脏病史的患者慎用。低钾血症或低镁血症可能会增加 QT 间期延长的风险。在本品治疗前和治疗期间，应纠正低钾血症或低镁血症。

QTcF>500 msec 的患者应暂停本品治疗（见【用法用量】）。

QT 间期延长事件发生后，是否恢复本品的治疗应根据获益和风险进行仔细评估。如果以本品降低后的剂量重新开始给药，应在给药后 15 天以及后续 3 个周期治疗开始前进行 ECG 检查。在临床研究中，曾有 12 例患者的 QTcF>500 msec。3 例患者暂停后重新开始治疗，未复发 QT 间期延长事件。

## 胰腺炎

曾有胰腺炎的报告。然而，尚未证实与本品的治疗相关。应对出现提示胰腺炎体征和症状的患者进行评价和监测。如出现胰腺炎症状，应中断本品给药，并在胰腺炎的体征和症状消失后，以降低后的剂量重新开始给药（见【用法用量】）。

## 相互作用

与 CYP3A/P-gp 诱导剂合用可能导致本品的暴露量减少，进而出现缺乏疗效的风险。因此，应避免本品与强效 CYP3A4/P-gp 诱导剂合用（见【药物相互作用】）。

本品与 CYP3A 和/或 P-gp 强抑制剂药物（包含但不限于伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑和克拉霉素）同时给药时，需谨慎，因为此类药物可增加吉瑞替

尼的暴露量。应考虑使用不会强效抑制 CYP3A 和/或 P-gp 活性的替代药物。如果无符合要求的替代治疗方案，应在本品给药期间密切监测患者的毒性反应（见【药物相互作用】）。

本品可能降低靶向 5HT<sub>2B</sub> 受体或  $\sigma$  非特异性受体药物的效应（例如艾司西酞普兰、氟西汀、舍曲林）。因此，除非确认患者获益大于风险，否则应避免本品与此类药物联合使用（见【药物相互作用】）。

### 胚胎-胎儿毒性和避孕

应告知妊娠女性对胎儿的潜在风险（见【孕妇及哺乳期妇女用药】、【药理毒理】）。建议有生育能力的女性在本品治疗开始前 7 天内进行妊娠试验，并在本品治疗期间以及停止治疗后至少 6 个月内采取有效避孕措施。若女性伴侣有生育能力，建议男性患者在治疗期间以及本品末次给药后至少 4 个月内采取有效避孕措施。

### 对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾驶及机器操作能力的影响很小。曾有服用本品的患者报告了头晕症状，在评估患者的驾驶或操作机器能力时应注意（见【不良反应】）。

## **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

### 有生育能力女性/男性和女性避孕

建议有生育能力的女性在本品开始治疗前 7 天内进行妊娠试验。建议有生育能力的女性在治疗期间以及治疗后 6 个月内采取有效避孕措施（导致妊娠率低于 1% 的避孕方法）。建议有生育能力的男性在本品治疗期间以及末次给药后至少 4 个月内采取有效避孕措施（见【注意事项】）。

### 妊娠

妊娠期妇女服用本品可对胎儿造成伤害。没有关于妊娠期妇女使用本品治疗的数据。大鼠生殖研究显示，本品可抑制胎仔生长、导致胚胎胎仔死亡和致畸（见【药理毒理】）。不建议妊娠期和有生育能力但未采取有效避孕措施的女性使用本品。

### 哺乳

尚不清楚本品及其代谢产物是否会分泌至人乳汁中。已有动物数据显示，本品及其代谢产物经哺乳期大鼠的乳汁排泄，并通过乳汁分布至大鼠幼崽的组织中（见【药理毒理】）。

无法排除本品治疗对母乳喂养婴儿的风险。在本品治疗期间及末次给药后至少 2 个月内停止哺乳。

### 生育力

尚缺乏本品治疗对人生育能力影响的数据。

### **【儿童用药】**

本品在 18 岁以下儿童患者中的安全性和有效性尚未确定。

### **【老年用药】**

在参加本品临床试验的 319 例患者中，43% 为 65 岁或 65 岁以上的老年人，13% 为 75 岁或 75 岁以上的老年人。在 65 岁或 65 岁以上老年患者及年轻患者中未发现有效性或安全性的总体差异。

### **【药物相互作用】**

本品主要经 CYP3A 酶代谢，而这种酶可受多种合用药物的诱导或抑制。

### 其他药物对本品的影响

#### *CYP3A/P-gp 诱导剂*

应避免本品与强效 CYP3A/P-gp 诱导剂（例如苯妥英、利福平和贯叶连翘）联合使用，因为此类药物会降低本品的血浆浓度。在健康受试者中，20 mg 本品单次给药达到稳态后，联合利福平（600 mg）（强效 CYP3A/P-gp 诱导剂），与接受本品单药单次给药的受试者相比，平均  $C_{max}$  降低 27%，平均  $AUC_{inf}$  降低 70%（见【注意事项】）。

#### *CYP3A 和/或 P-gp 抑制剂*

CYP3A 和/或 P-gp 的强效抑制剂（例如伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、克拉霉素、红霉素、卡托普利、卡维地洛、利托那韦、阿奇霉素）可增加本品的血浆浓度。在健康受试者中，10 mg 本品单次给药联合强效 CYP3A 和/或 P-gp

抑制剂伊曲康唑（200 mg，每日一次，持续 28 天），与本品单药单次给药的受试者相比，平均  $C_{max}$  升高约 20%和，平均  $AUC_{inf}$  增加 2.2 倍。复发性或难治性 AML 患者中，与强效 CYP3A 和/或 P-gp 抑制剂联合使用时，本品的暴露量增加约 1.5 倍（见【注意事项】）。

CYP3A 中效抑制剂可增加本品的血浆浓度。在健康受试者中，10 mg 本品单次给药联合中效 CYP3A 抑制剂氟康唑（第一日 400 mg，之后第 2-28 天为 200 mg,每日一次），与本品单药单次给药的受试者相比，平均  $C_{max}$  升高约 16%，平均  $AUC_{inf}$  增加 40%。

### 本品对其他药品的影响

#### *吉瑞替尼作为抑制剂或诱导剂*

吉瑞替尼不是 CYP3A4 的抑制剂或诱导剂和/或 MATE1 的抑制剂。在 FLT3 突变复发性或难治性 AML 患者中，本品（300 mg）每日一次连续给药 15 天，未显著影响咪达唑仑（敏感 CYP3A4 底物）的药代动力学（ $C_{max}$  和 AUC 增加约 10%）。此外，在 FLT3 突变复发性或难治性 AML 患者中，本品（200 mg）每日一次连续给药 15 天，未显著影响头孢氨苄（敏感 MATE1 底物）的药代动力学（ $C_{max}$  和 AUC 降低不到 10%）。

吉瑞替尼是 P-gp、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和 OCT1 的体外抑制剂。由于没有临床数据，不能排除吉瑞替尼在治疗剂量下可能抑制这些转运体，因此吉瑞替尼与 P-gp 的底物 (如地高辛、达比加群酯)、BCRP 的底物（如米托克醌、瑞舒伐他汀）和 OCT1 的底物（如二甲双胍）合并给药时需谨慎。

#### *5HT<sub>2B</sub> 受体或 $\sigma$ 非特异性受体*

体外数据显示本品可能降低靶向 5HT<sub>2B</sub> 受体或  $\sigma$  非特异性受体的药物（如艾司西酞普兰、氟西汀、舍曲林）的疗效。除非确认患者获益大于风险，否则应避免这些药物与本品的联合使用。

### **【药物过量】**

无针对本品的特定解毒剂。由于本品半衰期长（约为 113 小时），如果发生药物过量，必须密切监测患者的不良反应体征或症状，并应启动适当的对症和支持性治疗。

## 【临床试验】

### *ADMIRAL* 研究

*ADMIRAL* 研究是一项通过 LeukoStrat<sup>®</sup> CDx FLT3 突变检测方法测定携带 FLT3 突变的复发性或难治性 AML 成人患者的 III 期、开放标签、多中心、随机临床研究。在本项研究中，371 例患者以 2:1 的比例随机接受吉瑞替尼或以下一种挽救性化疗（吉瑞替尼组 247 例，挽救性化疗组 124 例）：

- 阿糖胞苷 20 mg，每日两次皮下或静脉（IV）给药，持续 10 天（第 1-10 天）（LoDAC）
- 阿扎胞苷 75 mg/m<sup>2</sup>，每日一次皮下或 IV 给药，持续 7 天（第 1-7 天）
- 米托蒽醌 8 mg/m<sup>2</sup>、依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup>、阿糖胞苷 1000 mg/m<sup>2</sup>，每日一次 IV 给药，持续 5 天（第 1-5 天）（MEC）
- 粒细胞集落刺激因子 300 mcg/m<sup>2</sup>，每日一次皮下给药，持续 5 天（第 1-5 天）；氟达拉滨 30 mg/m<sup>2</sup>，每日一次 IV 给药，持续 5 天（第 2-6 天）；阿糖胞苷 2000 mg/m<sup>2</sup>，每日一次 IV 给药，持续 5 天（第 2-6 天）；伊达比星 10 mg/m<sup>2</sup>，每日一次 IV 给药，持续 3 天（第 2-4 天）（FLAG-Ida）。

入组的患者在一线 AML 治疗后疾病复发或难治，并按照对既往 AML 治疗的反应和预选化疗（即高或低强度）进行分层。虽然研究入组了各种 AML 相关细胞遗传学异常的患者，但排除了急性早幼粒细胞白血病（APL）或治疗相关 AML 患者。

研究中 16 例患者在随机化后未接受治疗（吉瑞替尼组 1 例患者，化疗组 15 例患者）。吉瑞替尼以 120 mg/天的起始剂量口服给药，直至出现不可接受的毒性或缺乏临床获益。允许因不良反应而降低吉瑞替尼剂量，允许对起始剂量 120 mg 无应答的患者增加剂量。

在预选接受挽救性化疗的患者中，60.5% 被随机分配至高强度组，39.5% 被随机分配至低强度组。MEC 和 FLAG-Ida 最长给药 2 个周期，具体取决于第一个周期的缓解。LoDAC 和阿扎胞苷以每 4 周为一个周期连续给药，直至出现不可接受的毒性或缺乏临床获益为止。

两治疗组间的人口统计学和基线特征方面分布均衡。吉瑞替尼组随机化时的中位年龄为 62 岁（范围 20-84 岁），挽救性化疗组为 62 岁（范围 19-85 岁）。在研究中，42% 的患者为 65 岁或 65 岁以上，12% 的患者为 75 岁或 75 岁以上。54% 的患者为女性。研究中的大多数患者为白人（59.3%）；27.5% 为亚洲人，

5.7%为黑人，4%为其他人种，3.5%未知。大多数患者（83.8%）的 ECOG 体能状态评分为 0 或 1。患者存在以下确认突变：单纯 FLT3-ITD（88.4%），单纯 FLT3-TKD（8.4%）或 FLT3-ITD 和 FLT3-TKD（1.9%）。12%的患者既往接受过另一种 FLT3 抑制剂治疗。大多数患者的 AML 细胞遗传学风险为中危（73%），10%和 1.3%患者的细胞遗传学风险分别为高危和低危，15.6%的患者未分类。

在接受吉瑞替尼治疗前，39.4%的患者为原发性难治性 AML，其中这些患者大多数患者在 1 个周期的化疗诱导治疗后被确认为难治性 AML，19.7%的患者在异体造血干细胞移植（HSCT）后复发，41%的患者在未接受异体 HSCT 的情况下复发。

最终分析的主要疗效终点为意向治疗（ITT）人群的总生存期（OS），总生存期定义为从随机化日期到任何原因死亡之间的时间（分析的事件数量为 261 起）。截至最终分析时，中位随访时间为 17.8 个月（范围为 14.9 至 19.1）。随机分配至吉瑞替尼组患者的生存期与化疗组患者相比显著延长（HR 0.637；95% CI 0.490-0.830；单侧 p 值：0.0004）。接受吉瑞替尼治疗患者的中位 OS 为 9.3 个月，接受化疗患者的中位 OS 为 5.6 个月（表 3，图 1）。

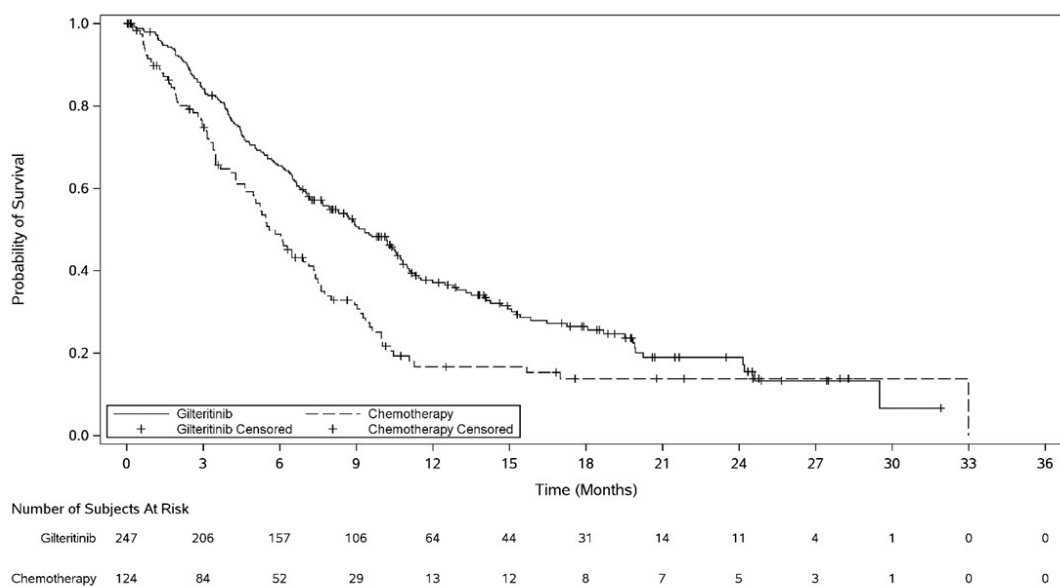
**表 3. ADMIRAL 研究中，复发性或难治性 AML 患者的总生存期和完全缓解情况**

	吉瑞替尼 (N=247)	化疗 (N=124)
<b>总生存期</b>		
死亡, n (%)	171 (69.2)	90 (72.6)
中位数 (月) (95% CI)	9.3 (7.7, 10.7)	5.6 (4.7, 7.3)
风险比 (95% CI)	0.637 (0.490, 0.830)	
p 值 (单侧)	0.0004	
1 年生存率% (95% CI)	37.1 (30.7, 43.6)	16.7 (9.9, 25)
<b>完全缓解</b>		
CR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	21.1% (16.1, 26.7)	10.5% (5.7, 17.3)
CRh <sup>c</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	13% (9, 17.8)	4.8% (1.8, 10.2)
CR/CRh (95% CI <sup>b</sup> )	34% (28.1, 40.3)	15.3% (9.5, 22.9)

CI: 置信区间

- CR 定义为中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ ，骨髓分化正常且原始细胞 $< 5\%$ ，必须不依赖红细胞、血小板输注，并且无髓外白血病证据。
- 根据二项分布，采用精确方法计算 95% CI。
- CRh 定义为骨髓原始细胞 $< 5\%$ ，部分血液学恢复中性粒细胞绝对计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ，血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ ，无髓外白血病证据，并且无法归类为 CR。

图 1. ADMIRAL 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 图



对于达到 CR/CRh 的患者，吉瑞替尼组至首次缓解的中位时间为 3.7 个月（范围：0.9-10.6 个月），挽救性化疗组为 1.2 个月（范围：1-2.6 个月）。吉瑞替尼组至 CR/CRh 最佳缓解的中位时间为 3.8 个月（范围 0.9-16 个月），挽救性化疗组为 1.2 个月（范围：1-2.6 个月）。吉瑞替尼组最佳 CR / CRh 中位持续时间为 3.8 个月（范围为 0.9 至 16 个月），挽救性化疗组为 1.2 个月（范围为 1 至 2.6 个月）。吉瑞替尼组的中位缓解持续时间为 14.8 个月（范围为 0.6 至 23.1+），挽救性化疗组为 1.8 个月（范围为 <0.1+ 至 1.8）。

在基线时依赖红细胞和/或血小板输注的 197 例患者中，68 例（34.5%）在基线后 56 天内变为不依赖红细胞和血小板输注。在基线时不依赖红细胞和血小板输注的 49 例患者中，29 例（59.2%）在基线后 56 天内仍保持不依赖输血。

本品为基于境外数据以及中国受试者药代动力学数据获得附条件批准上市，治疗中国患者的有效性和安全性尚待上市进一步确证。

## 【药理毒理】

### 药理作用

吉瑞替尼为多种酪氨酸激酶受体（包括 FLT3）的小分子抑制剂，在外源性表达 FLT3（包括 FLT3-ITD 突变、酪氨酸激酶结构域突变（TKD）FLT3-D835Y 和 FLT3-ITD-D835Y）细胞中可抑制 FLT3 受体信号和细胞增殖，可在表达 FLT3-ITD 的白血病细胞中诱导凋亡。

## 毒理研究

### 遗传毒性

吉瑞替尼 Ames 试验中未见致突变性，在中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验中未见致染色体断裂作用，在 $\geq 65$  mg/kg ( $195$  mg/m<sup>2</sup>，约为人推荐剂量 120 mg 的 2.6 倍) 剂量下小鼠骨髓微核试验结果为阳性。

### 生殖毒性

犬给予吉瑞替尼 10 mg/kg/天的 4 周研究中 (给药 12 天)，可见生殖细胞退化和坏死，睾丸可见精子巨细胞形成，附睾头附睾管单个上皮细胞坏死。

大鼠胚胎-胎仔发育试验中，妊娠动物在器官生成期经口给予吉瑞替尼 (0.3、3、10、30 mg/kg/天)。母体在 30 mg/kg/天 (暴露量约为推荐剂量下患者 24 小时暴露量的 0.4 倍) 剂量下可见体重下降和摄食量下降。30 mg/kg/天剂量可致胚胎-胎仔死亡 (着床后丢失)，胎仔体重和胎盘重量降低，胸骨节、骶骨、尾椎骨骨化数降低，胎仔外观 (全身水肿、局部水肿、露脑畸形、唇裂、腭裂、短尾、脐疝)、内脏 (小眼球、心房和/或心室受损、肾脏畸形或缺失、肾上腺异位、卵巢异位)、骨骼 (胸骨裂、肋骨缺失、肋骨融合、颈弓融合、颈椎错位、胸椎缺失) 异常几率增加。

妊娠大鼠经口给予 [<sup>14</sup>C] 吉瑞替尼可致放射性转移至胎仔，与妊娠 14 天观察到的母体血浆情况相似。此外，妊娠 18 天的母体、胎仔大多数组织放射性分布特征与妊娠 14 天相似。

哺乳期大鼠给予放射性标记的吉瑞替尼，给药后 4~24 小时乳汁放射性浓度高于母体血浆。在动物试验中，吉瑞替尼和/或其代谢产物通过乳汁分布于乳鼠组织。

### 致癌性

尚未开展吉瑞替尼的致癌性试验。

### 其它毒性

在大鼠、犬经口重复给药 13 周毒性试验中，毒性靶器官包括眼和肾脏。

## 【药代动力学】



## 吸收

在健康志愿者和复发性或难治性 AML 患者中，吉瑞替尼口服给药后在中位  $t_{max}$  约为 4-6 小时时观察到血浆峰浓度。吉瑞替尼为一级吸收，根据群体 PK 建模，吸收速率 ( $k_a$ ) 估计值为  $0.43h^{-1}$ ，存在 0.34 小时的滞后时间。吉瑞替尼 120 mg 每日给药后的中位稳态最大浓度 ( $C_{max}$ ) 为 282.0 ng/mL (CV%=50.8)，24 小时给药间隔的血浆浓度曲线下面积 ( $AUC_{0-24}$ ) 为 6180 ng·h/mL (CV%=46.4)。在每日给药一次连续 15 天内达到稳态血浆水平，蓄积约为 10 倍。

## 食物影响

在健康成人中，吉瑞替尼 40 mg 单次给药伴高脂餐时，吉瑞替尼的  $C_{max}$  和 AUC 与空腹状态下吉瑞替尼暴露相比，分别降低约 26%和小于 10%。吉瑞替尼伴高脂餐服药时的中位  $t_{max}$  延迟 2 小时。

## 分布

中央室和外周室分布容积的群体估计值分别为 1092 L 和 1100 L。这些数据表明吉瑞替尼广泛分布于血浆外，这可能表明吉瑞替尼广泛分布于组织。人体内血浆蛋白结合率约为 90%，吉瑞替尼主要与白蛋白结合。

## 生物转化

根据体外数据，吉瑞替尼主要通过 CYP3A4 代谢。人体中的主要代谢物包括 M17（通过 N-脱烷基化和氧化形成）、M16 和 M10（均通过 N-脱烷基化形成），也出现在动物中。这三种代谢物均未超过母体总暴露量的 10%。代谢物对 FLT3 和 AXL 受体的药理学活性未知。

## 转运蛋白药物相互作用

体外实验证明吉瑞替尼是一种 P-gp 和 BCRP 底物，在临床相关浓度下可潜在抑制小肠中的 BCRP，P-gp 和 OCT1（见【药物相互作用】）。

## 消除

单次服用 [ $^{14}C$ ]吉瑞替尼后，吉瑞替尼主要经粪便排泄，粪便回收量占给药总剂量的 64.5%。总剂量的约 16.4%以原型药和代谢物的形式经尿液排泄。吉瑞替尼血浆浓度呈指数方式下降，半衰期的人群均值约为 113 小时。基于群体 PK

模型估计的表观清除率（CL/F）为 14.85 L/h。

### 线性/非线性

一般而言，复发性或难治性 AML 患者接受吉瑞替尼 20-450 mg 剂量范围单次和多次给药后的药代动力学呈线性，与剂量成正比。

### 特殊人群

进行群体药代动力学分析以评价内在和外在线性协变量对复发性或难治性 AML 患者中吉瑞替尼预测暴露的影响。协变量分析表明，年龄（20 岁至 90 岁）和体重（36 kg 至 157 kg）具有统计学意义。但是，吉瑞替尼暴露量的预测变化小于 2 倍。

### 肝功能损害

在轻度（Child-Pugh A 级）和中度（Child-Pugh B 级）肝功能损害受试者中研究了肝功能损害对吉瑞替尼药代动力学的影响。结果表明，轻度或中度肝功能损害受试者的游离吉瑞替尼暴露量与肝功能正常受试者的观测结果相当。还使用群体药代动力学模型评估了轻度[根据 NCI-ODWG 定义]肝功能损害对吉瑞替尼暴露量的影响，结果表明稳态吉瑞替尼暴露量预测值与肝功能正常的典型复发性或难治性 AML 患者几乎没有差异。

目前尚未在重度肝功能损害（Child-Pugh C 级）患者中开展过吉瑞替尼的研究。

### 肾功能损害

尚未开展专门的肾功能损害研究来评估肾功能损害对吉瑞替尼药代动力学的影响。使用群体药代动力学模型评价轻度或中度肾功能损害的影响。血清肌酐（肾功能标志物）被确定为具有统计学意义的协变量。然而，吉瑞替尼暴露量的预测增幅小于 2 倍。尚未研究重度肾功能损害对吉瑞替尼暴露量的影响（见【用法用量】项）。

### 种族

给予 120 mg 吉瑞替尼后，中国患者的 AUC<sub>24</sub> 和 C<sub>max</sub> 与日本患者相当，为非中国患者的 1.4-1.6 倍。认为这些差异无临床相关性，无需调整中国患者的用药剂量。

**【贮藏】**

避光，密封，25℃以下保存。

**【包装】**

聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔热合密封包装，42片/盒，21片/板×2板。

**【有效期】**

48个月

**【执行标准】** JX20210004

**【批准文号】** 国药准字 HJ20210009

附条件批准上市

**【药品上市许可持有人】**

企业名称：Astellas Pharma Inc.

注册地址：5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan

**【生产企业】**

企业名称：Astellas Pharma Inc. Yaizu Technology Center

生产地址：180 Ozumi, Yaizu-shi, Shizuoka 425-0072, Japan

**【境内联系机构】**

企业名称：安斯泰来（中国）投资有限公司

地址：北京市朝阳区建国门外大街8号楼27层2302单元27010室

邮政编码：100022

电话号码：400-0856-799（产品咨询）

传真号码：（010）85214900