

(1.1%)因肝脂毒性导致剂量下调；59例（2.3%）因肝脂毒性导致终止治疗。

在晚期肝细胞癌Ⅲ期临床研究中，共136例（52.9%）阿帕替尼治疗患者发生过阿帕替尼相关的肝脂毒性，其中51例（19.8%）发生过≥3级肝脂毒性。肝脂毒性不良反应有8例（3.1%）。从首次服药至出现肝脂毒性中心时间为15天；27例（10.5%）因肝脂毒性导致剂量暂停；5例（1.9%）因肝脂毒性导致剂量下调；2例（0.8%）因肝脂毒性导致终止治疗。

QT间期延长：共24例（0.9%）阿帕替尼治疗患者报告阿帕替尼相关的QT间期延长，其中≥3级的有6例（0.2%）。无受试者发生QT间期延长的严重不良反应。首次服药至首次发生QT间期延长的中心时间为33天；2例（0.1%）因QT间期延长导致剂量暂停；无受试者因QT间期延长导致剂量下调或终止治疗。

上市后使用信息

阿帕替尼在上市后发生如下不良反应,由于这些不良反应是由一组目前不确定的人群自发报告,因此尚不能确切分析它们发生的频率,或明确药物物暴露量之间的因果关系。

表3. 阿帕替尼在上市后临床使用中出现的不良反应	不良反应
系统/器官分类	不良反应
全身疾病	乏力、疼痛、发热、水肿、胸痛
全身神经系统疾病	头晕、头痛、感觉减退、嗜睡
胃肠道系统疾病	腹泻、恶心、呕吐、便秘、腹水、口渴、口腔黏膜炎、肠胃气胀、腹胀、心绞痛、腹泻、口干、舌溃疡
呼吸道、肺部和纵膈疾病	发音困难、呼吸困难、喉部疼痛、咽喉疼痛
心脏瓣膜疾病	心悸、心动过缓、心律不齐、心律失常
皮肤及皮肤软组织疾病	掌跖红肿综合征、皮疹（包括红斑性皮疹、斑状皮疹、疱疹、丘疹样皮疹、剥脱性皮炎、红斑、水疱和水疱疹）、痒疹症、皮肤溃疡
肾脏及泌尿系统疾病	蛋白尿（包括尿蛋白检出）、肾功能综合征、肾功能不良、急性肾损伤（详见【不良反应】）
耳及迷路系统疾病	耳鸣、眩晕
血管与淋巴管类疾病	高血压、潮红、出血（包括咯血、鼻渊、血尿症、便血、呕血、上消化道出血、胃腸出血、口腔/齿龈出血和阴道出血）
肝胆系统疾病	肝功能异常、肝损伤、高胆红素血症、黄疸
肌肉骨骼及结缔组织疾病	肢体疼痛、关节痛、背痛、肌痛
代谢及营养类疾病	食欲障碍
内分泌系统疾病	甲状腺功能减退
血液及造血系统疾病	贫血、血小板减少症、粒细胞减少症、白细胞减少症
过敏反应	过敏反应
各类检查	血压升高、血胆红素升高、肝酶升高、体重降低、心电图QT间期延长

上市后监测到重度蛋白尿、肾病综合征、肾功能异常、急性肾损伤等不良事件报告,可能与本品使用,其他合并用药或患者基础疾病有关。

另外在上市后安全性的持续监测过程中,曾收到阿帕替尼致可逆性后脑白质脑病综合征的文献报道。

【禁忌】

对本品任何成份过敏者禁用;用于可活动性出血、溃疡、肠穿孔、肠梗阻、手术术后30天内。药物不可控制的高血压。III-IV级心功能不全（NYHA标准）重度肝肾功能不全（4级）患者禁用。

【注意事项】

血压升高:血压升高是血管内皮细胞生长因子受体（VEGFR）抑制剂类抗肿瘤药物最常见的不良反应之一。临床研究中观察到服用阿帕替尼可引起血压升高,一般为轻度到中,多在服药后1周左右出现,常规的降压药物一般可控制。服药期间应常规监测血压的变化,如有需要在专科医师指导下进行降压治疗或调整本品剂量。如发生3/4级血压升高,建议暂停用药;如恢复用药后再次出现3/4级血压升高,可下调一个剂量后继续使用药（参见【用法用量】）。如不良反应仍持续,建议停药。对于高血压危象的患者,发生期间停用本品药。

蛋白尿/肾功能损伤:蛋白尿是VEGFR抑制剂类抗肿瘤药物最常见的不良反应之一。临床研究中观察到服用阿帕替尼可引起蛋白尿。上市监测到重度蛋白尿、肾病综合征、肾功能异常、急性肾损伤等不良事件报告,可能与本品使用,其他合并用药或患者基础疾病有关。当用于严重不全患者时应谨慎和密切监测,对伴有自身免疫性疾病、糖尿病、高血压等疾病的患者,或已经合并用药可能对肾功能产生在影响的其他药物的患者重点关注。用药期间建议患者定期检查尿常规及肾功能。在用药的最初两个月内应定期如每2周检查1次尿常规,之后每4周检查1次。发生蛋白尿时请及时就医。如发生≥2级的蛋白尿,建议暂停用药;如恢复用药后再次出现≥2级的蛋白尿,可下调一个剂量后继续使用药（参见【用法用量】）;连续2次尿蛋白> ++者,须进行24小时尿蛋白定量,如不良反应仍持续,建议停药。

皮肤毒性:手足综合征、皮疹、足底红肿疼痛、指端红斑）是服用本品后最严重的皮肤不良反应,通常为轻度到中度（1-2级）。1级手足综合征定义为出现下列任一现象:手和/或足的麻木、感觉迟钝/感觉异常、麻感或红斑和/或不影响正常活动的不足；2级定义为手和/或足的疼痛性红斑和肿胀和/或影响患者日常工作的不适；3级定义为手和/或足的湿性脱屑、溃疡、水疱或严重的疼痛和/或患者不能工作或进行日常工作的手严重不适。如果出现手足综合征,可在医师指导下采取一些必要的对症支持治疗,包括:加强皮肤护理,保持皮肤清洁,避免继发感染;避免用力摩擦;使用润肤剂或润滑剂,局部使用含尿素和皮质类固醇成分的乳液或润滑剂;必要时局部使用抗真菌类生素治疗。如连续使用3次≥2级的手足综合征,且有加重趋势的,建议暂停用药;如恢复用药后再次出现≥2级的手足综合征,可下调一个剂量后继续使用药（参见【用法用量】）。如不良反应仍持续,建议停药。

出血:VEGFR抑制剂类抗肿瘤药物可能增加出血的风险。在晚期肝细胞癌Ⅲ期临床研究中,阿帕替尼Ⅲ期临床试验中,均排除了有胃肠道出血倾向的患者。晚期胃癌癌或胃－食管结合部腺癌

研究中未发现本品相对安慰剂组明显增加出血的风险,但晚期肝细胞癌Ⅲ期临床试验中本品可能较安慰剂组增加出血风险,故应谨慎监测出血事件。上市后安全性研究未观察到服用阿帕替尼患者发生出血事件的时间（APTT）和国际标准化比率（INR）,并应注意出血迹象,一旦出现出血迹象,应立即停药。

对于重度（3/4级）出血的患者,建议暂停用药;如恢复用药后再次出现重度（3/4级）出血,可下调剂量后继续使用药（参见【用法用量】）。如不良反应仍持续,建议停药。

凝血功能异常（APTT≥1.5×ULN或INR≥1.5）的患者未被纳入阿帕替尼临床研究。因此尚不明确哪些人群使用阿帕替尼的凝血功能异常患者发生率,一旦出现问题（3/4级）异常,应密切监测凝血酶原时间（INR）和国际标准化比率（INR）,并应注意出血事件;如恢复用药后再次出现严重（3/4级）异常,可下调一个剂量后继续使用药（参见【用法用量】）。如不良反应仍持续,建议停药。

肝肾功能异常:在上市前观察到服用阿帕替尼可引起一过性肝酶升高。在上市前患者大多为1-2级。在晚期肝细胞癌Ⅲ期临床试验中,阿帕替尼组约20%的患者基础肝功能较差,阿帕替尼组患者正在治疗期间,血胆红素升高的发生率为35%,其中≥3级的发生率为5.1%;天门冬氨酸氨基转移酶升高的发生率为24.9%,其中≥3级的发生率为7.8%;丙氨酸氨基转移酶升高的发生率为38.1%,其中≥3级的发生率为2.7%。尚在中重度肝损伤（Child-PughB或C）不全人群中进行了专门研究,既往肝功能不全患者在服用阿帕替尼时应谨慎和密切监测（建议在用药最初的两个全周期如每2周检测一次肝功能）。重度肝功能不全患者禁用。当患者发生3/4级转氨酶或胆红素升高时,建议暂停用药,同时需监测血清转氨酶及总胆红素直至其水平明显下降后方可复用药物;如恢复用药后再次出现3/4级不良反应,可下调一个剂量后继续使用药;如不良反应仍持续,建议停药。若丙氨酸氨基转移酶>5×ULN或天门冬氨酸氨基转移酶>5×ULN,应立即停药并停用阿帕替尼,并就医对症治疗。

心电图异常:临床研究中观察到服用阿帕替尼可能引起心电图异常,包括QT间期延长或室性心动过缓,应慎用已知有QT间期延长病史史、急性肾损伤、心力衰竭药物的患者或有相关心脏疾病、心动过缓和电解质紊乱的患者。

用药期间应注意严密监测心电图和心脏功能。如发生3/4级不良反应,建议暂停用药;如恢复用药后再次出现3/4级不良反应,可下调一个剂量后继续使用药（参见【用法用量】）。如不良反应仍持续,建议停药。

对于出现III-IV级心功能不全或心电图彩超检查显示左室射血分数<50%的患者建议停药。

其他注意事项

腹痛:腹痛患者服用本品可能会影响本品的吸收,故应积极治疗导致腹痛的药物,并转告给临床医师等服用本品。

服用本品期间如出现3/4级腹泻,建议暂停用药;如恢复用药后再次出现3/4级腹泻,可下调一个剂量后继续使用药（参见【用法用量】）。如不良反应仍持续,建议停药。

伤口愈合不良:未进行服用阿帕替尼对伤口愈合影响的专门研究。在阿帕替尼临床研究中排除了4周内进行过大手术术前未合的患者。鉴于手术后患者何时再服用阿帕替尼的经验有限,建议手术术前及手术后的30天内暂时停用本品。

对驾驶及操纵机械能力的影响:在本品治疗期间,可能会出现乏力的症状,建议患者在驾驶或操纵机械时应予以注意。

【具有生育能力的妇女和男性】

生育力:在人体中研究尚未知。在动物试验中曾发现本品可引起卵泡发育障碍和精子生成障碍,因此在生育能力的妇女和男性中可能会避孕生育力。

避孕:育龄妇女和育龄期男性在本品用药期间及停药后至少8周内应采取有效避孕措施。

妊娠期用药:本品目前尚无用于妊娠期女性的相关资料。动物试验表明,在器官发生期SD大鼠给予高剂量阿帕替尼（16mg/kg/日）,可使胎鼠骨骼发育延迟并有致畸效应。妊娠期不得服用本品,如必须服用,应告知患者可能对胎儿产生的危害,包括发育障碍和严重畸形。

哺乳期用药:本品目前尚无用于哺乳期女性的相关资料,尚不清楚本品是否经人乳汁排泄。由于多种药物经人乳汁排泄,因此建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间停止母乳喂养。

【药物相互作用】

CYP3A4抑制剂和诱导剂对阿帕替尼的影响

开展了一项III期临床研究和药代动力学对阿帕替尼的药学影响因素研究,包括一项口服健康对照阿帕替尼在健康受试者中的药代动力学影响研究（HR-APTIN-DDI-03）和一项利福平对阿帕替尼在健康受试者中的药代动力学影响研究（HR-APTIN-DDI-02）。

HR-APTIN-DDI-03研究结果表明,阿帕替尼与伊曲康唑合用,较单用阿帕替尼C_{max}增加34%、AUC_{0-∞}增加75%。血浆表观清除率（CLF）下降40%。HR-APTIN-DDI-02研究结果表明,阿帕替尼与利福平合用时,较单用阿帕替尼C_{max}下降61%、AUC_{0-∞}下降83%。血浆表观清除率（CLF）为单用阿帕替尼的5.6倍。因此,这两项研究结果提示后续阿帕替尼临床研究中应尽量避免同时使用CYP3A4强抑制剂（包括伊曲康唑、克拉霉素、伏立康唑、泰利奈普、沙奎那韦、利托那韦等）或CYP3A4强诱导剂（包括利福平、苯妥英、卡马西平、利福平、巴比妥、利福韦汀等）,或含有强CYP3A4诱导剂的CYP3A4酶无抑制或诱导的药物。如必须同时使用CYP3A4强抑制剂或诱导剂时应应用,需经专科医师观察考虑是否进行剂量调整。

阿帕替尼对其他药物的影响

体外研究表明,阿帕替尼对CYP3A4和CYP2C9有较强的抑制作用（IC₅₀<1μM）。开展了一项阿帕替尼对CYP3A4和CYP2C9代谢物在晚期实体瘤患者中的药代动力学影响研究（HR-APTIN-DDI-01）。HR-APTIN-DDI-01研究结果表明,与硝苯地平（CYP3A4底物）单口服给药相比,肿瘤患者阿帕替尼与硝苯地平联合给药时,血浆中硝苯地平的AUC_{0-∞}、AUC_{0-6h}和C_{max}分别升高了83%、80%和64%。与华法林（CYP2C9底物）单口服给药相比,肿瘤患者阿帕替尼与华法林联合给药时,血浆中华法林的AUC_{0-∞}和C_{max}分别升高了92%和24.4%。该研究提示,在阿帕替尼治疗期间,阿帕替尼可能升高CYP3A4和CYP2C9代谢的药物。如必须同时使用硝苯地平或华法林等底物,HRMG-Ca²⁺通道阻滞剂辛伐他汀和洛伐他汀以及咪达唑仑等药物）和主要经CYP2C9代谢的

药物（包括华法林、苯妥英、某些磺酰胺类降糖药如格列本脲等）。

引起延长的QT间期延长的药物

在上市前安全性研究中有延长QT间期的毒副作用。在晚期肝细胞癌Ⅲ期临床试验中,阿帕替尼组患者出现心电图QT间期延长不良反应的发生率为2.3%;在晚期肝细胞Ⅲ期临床研究中,阿帕替尼组患者出现心电图QT间期延长不良反应的发生率为0.57%。因此在服用期间应延长QT间期药物,并在用药期间严密监测心电图。

其他对肝肾功能有影响的药物

服用本品期间应慎用其他对肝肾功能有影响药物,并在用药期间严密监测肝肾功能。

【药物过量】

目前尚不清楚过量服用阿帕替尼可能产生的症状,也没有针对服用过量阿帕替尼的特效药。在本品Ⅲ期临床研究中,部分患者服用阿帕替尼的最高剂量达1000mg/天,在此剂量下观察到的不良反应主要为3/4级高血压、手足麻痺。

如怀疑服用药物过量,则应停药并对患者进行密切观察和给予相应的支持治疗。

晚期胃癌或胃－食管结合部腺癌

在两项随机对照研究中评价了本品单药用于晚期胃癌的疗效和安全性。

一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的Ⅲ期临床研究对阿帕替尼治疗晚期胃癌的有效性和安全性进行了评价。研究共入组267例既往接受过一线治疗后失败（治疗失败的定义:副作用不可耐受,既往过程中疾病进展或治疗结束后复发）的晚期胃癌患者,包括胃－食管结合部癌患者。接受阿帕替尼治疗患者中位年龄58岁,75%为男性;27%患者ECOG评分为0,73%患者ECOG评分为1,约60%进行过根治性治疗,约22%进行了胃大切手术,35%进行了胃大切手术；68%原发灶为胃癌,22%为胃食管结合部癌患者；21%患者转移灶累积器官数超过2个,56%患者存在肝转移,92%患者转移分期为IV期；66%患者既往接受过至少2种系统化疗,一线化疗药物包括氟尿嘧啶类、铂类、紫杉醇类、阿霉素类,二线化疗主要以伊立替康为基础治疗的患者。2项随机接受阿帕替尼片850mg每日1次（n=176）或安慰剂每周1,2次（n=91),28天为一个周期,试验组患者均接受治疗周期数为2.9,72%的受试者接受了2个周期以上的治疗。

研究主要疗效评价指标为总生存期（OS）,次要疗效指标包括无进展生存期（PFS）、疾病控制率（DCR）和客观缓解率（ORR）,试验组中位总生存期较安慰剂组延长,降低死亡风险约30%。次要终点PFS、DCR亦高于安慰剂组,总体未引起晚期胃癌转移灶或健康相关生活质量显著恶化。表4列出了主要研究结果,图1为生存曲线图。

表4. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的Ⅲ期临床研究的主要有效性结果（FAS集）			
指标	安慰剂组（N=176）	阿帕替尼组（N=91）	
总生存期（OS）			
中位生存（mOS,月）	6.5	4.7	
HR（95%CI）	0.709（0.537,0.937）		
无进展生存期（PFS）			
中位生存（mPFS,月）	2.6	1.8	
HR（95%CI）	0.444（0.331,0.595）		
客观缓解率（CR+PR）,n（%）	2.84%	0	
临床获益率（CR+PR+SD）	42.05%	8.79%	
	注:FAS,全分析集;mOS:中位总生存期;mPFS:中位无进展生存期;CR:完全缓解,PR:部分缓解,SD:疾病稳定。		

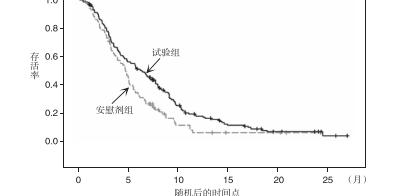


图1. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的Ⅲ期研究中两组总生存期（OS,月）的疗效对比分析（FAS集）

另外一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的Ⅱ期临床研究同样以二线化疗失败的晚期胃癌患者为受试对象,共入组141例受试者,其中安慰剂组48例,850mg/日组47例,425mg/日组24例,46例、28天为一个周期,主要终点指标为无进展生存期,结果:850mg/日组1次组患者的中位无进展生存期为3.7个月,425mg/日组2次组患者为3.2个月。无进展生存期相比差异均有统计学意义（P<0.0001）。两组两组患者的中位生存期、客观缓解率均高于安慰剂组。表5列出了主要有效性结果。

表5. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的Ⅱ期临床研究的主要有效性结果（FAS集）			
指标	850mg（每日1次）组（N=47）	安慰剂组（N=48）	
无进展生存期（PFS）			
中位生存（mPFS,月）	3.7	1.4	
HR（95%CI）	0.232（0.133,0.406）		
总生存期（OS）			
中位生存（mOS,月）	4.8	2.5	
HR（95%CI）	0.513（0.319,0.826）		
客观缓解率（CR+PR）	6.38%	0	
临床获益率（CR+PR+SD）	51.06%	10.42%	

注:FAS,全分析集;mOS:中位总生存期;mPFS:中位无进展生存期;CR:完全缓解,PR:部分缓解,SD:疾病稳定。

晚期肝癌

阿帕替尼单药治疗晚期肝癌临床研究是一项随机、双盲、安慰剂平行对照的国内多中心Ⅲ期临床研究。入选的受试者为既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝癌患者,400例受试者按2:1的比例随机至阿帕替尼组（750mg每日1次）和安慰剂组,连续给药,28天为一个治疗周期,随机因素因素为:ECOG评分为0或1、既往是否接受过索拉非尼治疗（是或否）以及有无血管侵犯和/或肝外转移（有或无）。受试者接受治疗直至达到方案规定的研究治疗终止标准。研究治疗阶段,受试者每两周（即每周）进行一次影像学肿瘤评估（根据RECIST1.1标准）,并在研究治疗结束后28天进行安全性评估及后续生存随访。受试者主要有以下特征:大部分为男性（86.3%）、平均年龄为51岁、乙型肝炎表面抗原阳性的比例高（86.5%）。

本研究共393例受试者接受了至少一次给药,构成全分析集。本研究主要终点为:0.阿帕替尼组和安慰剂组的中位OS分别为8.7个月（95%CI:7.5-9.8）和6.8个月（95%CI:5.7-9.1）。与安慰剂相比,阿帕替尼显著显著延长OS,基于分层log-rank检验,P值为0.0476,基于分层Cox比例风险模型的风险比HR为0.785（95%CI:0.617-0.998）（见表6和图2）。与安慰剂相比,接受阿帕替尼的受试者的PFS和至疾病进展时间（TTP）显著延长,ORR和DCR显著提高。

表6. 阿帕替尼治疗晚期肝癌的Ⅲ期临床研究的治疗结果

指标	阿帕替尼组（N=261）	安慰剂组（N=132）	
总生存期（OS）			
中位生存（mOS,月） ¹⁾ （95%CI） ²⁾	8.7（7.5-9.8）	6.8（5.7-9.1）	
风险比（95%CI） ³⁾	0.785（0.617-0.998）		
P值 ⁴⁾	<0.0476		
无进展生存时间（PFS）			
中位生存（mPFS,月） ¹⁾ （95%CI） ²⁾	4.5（3.9-4.7）	1.9（1.9-2.0）	
风险比（95%CI） ³⁾	0.471（0.369-0.610）		
P值 ⁴⁾	<0.0001		
至疾病进展时间（TTP）			
中位生存（mTTP,月） ¹⁾ （95%CI） ²⁾	4.7（4.5-4.8）	1.9（1.9-2.0）	
风险比（95%CI） ³⁾	0.432（0.331-0.565）		
P值 ⁴⁾	<0.0001		
客观缓解率（CR+PR）,n（%）	28（10.7）	2（1.5）	
95% Exact CI ⁵⁾	7.2（5.1,7.1）	0.2（5-4.4）	
ORR 率 ⁶⁾	9.2	0	
95% Exact CI ⁵⁾	4.9（3-15.5）		
P值 ⁷⁾	<0.001		
疾病控制率（CR+PR+SD）,n（%）	160（61.3）	38（28.8）	
95% Exact CI ⁵⁾	55.1（67.2）	21.2（37-37.3）	
DCR率 ⁶⁾	32.5		
95% Exact CI ⁵⁾	22.8（22.2）		
P值 ⁷⁾	<0.001		

- 基于Kaplan-Meier方法计算。
- 采用Brookmeyer and Crowley法估计。
- 风险比基于以ECOG评分（0或1）,是否接受过索拉非尼治疗（是或否）、有无血管侵犯和/或肝外转移（有或无）为分层因素的Cox比例风险模型。
- 双侧P值基于以ECOG评分（0或1）,是否接受过索拉非尼治疗（是或否）、有无血管侵犯和/或肝外转移（有或无）为分层因素的Log-rank检验。
- 采用Clopper Pearson方法计算。
- 采用Wald法计算。
- 通过分层CMH检验计算P值。

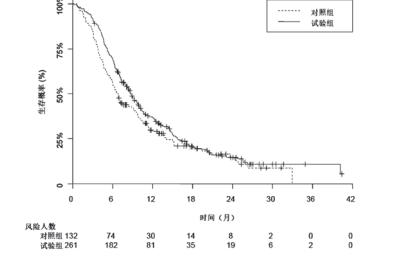


图2. 阿帕替尼治疗晚期肝癌的Ⅲ期研究中两组总生存期（OS,月）的Kaplan-Meier曲线

试验组：阿帕替尼组;对照组：安慰剂组;+表示删失

【药理毒理】

药理作用

甲磺酸阿帕替尼为一种小分子血管内皮细胞生长因子受体2（VEGFR-2）酪氨酸激酶抑制剂,可抑制肿瘤血管生成。动物研究表明甲磺酸阿帕替尼对多种小鼠肿瘤模型的肿瘤生长具有抑制作用。

毒理学研究

遗传毒性

甲磺酸阿帕替尼鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验、小鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠发情于妊娠第6-15天经口给予甲磺酸阿帕替尼16mg/kg/天,可见胚胎-胎仔毒性,可能导致胎仔发育延迟并可致残毒性,但未见母体毒性。对胚胎-胎仔的未见不良反应剂量为4mg/kg。

致癌性

尚未进行甲磺酸阿帕替尼的致癌性研究。

其他毒性

大鼠26周重复给药毒性试验中,经口给予甲磺酸阿帕替尼5、15、50mg/kg/天,雌鼠15mg/kg及以上剂量,雄鼠50mg/kg剂量可见毒性反应,包括雌性大鼠白蛋白升高及提前出现早期慢性进行性肾病的形态学改变,雌雄大鼠红细胞改变、齿切断硬、食量下降及肝肾功能指标的改变;除动物的改变未能完全恢复外,其余改变在停药后基本恢复,未见不良反应剂量为5mg/kg（雌鼠）和15mg/kg（雄鼠）。大鼠39周重复给药毒性试验中,经口给予甲磺酸阿帕替尼20、60、120mg/kg/天,20mg/kg剂量1只雌性大鼠子宫腺癌,未见其余药物相关性改变,恢复期也未见异常改变,大鼠不良反应剂量小于20mg/kg。

【药代动力学】

在36例健康受试者,33例转移性实体瘤患者和13例晚期肝细胞癌患者进行了本品药代动力学研究。

吸收

健康受试者单次空腹口服250mg、500mg和750mg片剂,在体内吸收较快,原形药物血浆浓度平均达峰时间为1.7-2.3h,250mg和500mg剂量组原形药物暴露量均达峰值AUC和C_{max}的约1/2,且剂量成正比,500mg剂量组原形药物的暴露量未见进一步增加。未见性别别阿帕替尼暴露量的显著影响。

转移性实体瘤患者单次空腹口服500mg、750mg和850mg后,吸收略有延迟,原形药物血浆浓度平均达峰时间为3.9-5.1h,500mg和750mg剂量组中原形药物血浆暴露量与剂量成正比比例,但850mg剂量组原形药物暴露量未增加比例高于剂量增加比例。

在9例转移性实体瘤患者中考察了进食对阿帕替尼吸收的影响,未见食物对阿帕替尼吸收具有显著影响。

晚期肝细胞癌患者单次餐后口服750mg阿帕替尼片剂,与健康受试者空腹给药相比吸收略有延迟,药物血浆浓度达峰时间平均约为4.4h。

晚期肝细胞癌患者和转移性实体瘤患者单次750mg剂量水平下的暴露量未见显著性差异。晚期肝细胞癌患者和实体瘤患者的C_{max}比较接近,分别为1024ng/mL和1122ng/mL,晚期肝细胞癌患者的AUC_{0-∞}是实体瘤患者的1.2倍。

分布

健康受试者单次空腹口服250mg、500mg和750mg阿帕替尼片后,平均观测分布容积为929-2165L,用超滤法测得阿帕替尼血浆蛋白在20%时间点的血浆蛋白结合率为86%。

代谢

体外代谢酶研究表明阿帕替尼主要由CYP3A4代谢,其次经CYP2D6、CYP2C9和CYP2E1代谢。人体内阿帕替尼主要经肝脏代谢,主要代谢途径为E-3-羟甲基化、E-3-羟甲基化、25-N-氧化、N-去烷基化、16-羟甲基化、双羟甲基化、Z-3-羟甲基化-N-葡萄糖醛酸结合。

健康受试者单次口服750mg后,血浆中除原形药物外,共检测到23个代谢产物,包括17个I相代谢产物和6个II相代谢产物,其中E-3-羟甲基阿帕替尼–O-葡萄糖醛酸结合物为循环中最主要的代谢产物,其浓度高于原形药物,经检测没有明显的酪氨酸酶抑制活性。其它主要代谢物浓度均低于原形药物。

排泄

健康受试者单次空腹口服250mg、500mg和750mg阿帕替尼后,血浆中平均消除半衰期为7.9-9.4h,转移性实体瘤患者单次空腹口服500mg、750mg和850mg不后血浆平均消除半衰期为8.5-9.1h,肝细胞癌患者餐后口服口服750mg本品后平均消除半衰期为9.8h。

健康受试者单次口服750mg本品后96小时,检测到阿帕替尼及其主要代谢产物经粪便和尿液累积排泄量约为服药剂量的77%,其中粪便的排泄量为剂量的69.8%,高于尿中的排泄量（7.02%）。粪样中主要以原形排泄（59.0%）、尿样中主要以代谢物形式排泄。

特殊人群

尚未针对特殊人群如肝肾功能不全人群进行药代动力学研究。

【贮藏】

遮光,密封,25℃以下保存。

【包装】

铝塑包装：铝/聚氯乙烯冲压制成型药用复合硬片和药用铝箔热合密封双铝包装。

（1）0.425g规格：10片/板,7片/板×2板/盒；

（2）0.375g规格：10片/板/盒；

（3）0.25g规格：10片/板、10片/盒×3板/盒、14片/板/盒。