

原时间 (PT) 超出1.5倍正常值上限、大手术后一个月内等，应慎用本品。对于存在严重活动性出血、活动性消化道溃疡的患者不建议使用本品。

感染

临床研究中观察到本品可能增加感染的风险，最常见的是上呼吸道感染和尿路感染，其中肺部感染有致命结局的病例报告（见【不良反应】）。对于本品用药前有严重感染的患者，需在感染得到有效控制后才能开始服用本品。在疗程期间发生3级及以上的感染时，需暂停本品直至感染得到有效控制。

转氨酶升高及肝脏功能异常

临床研究中观察到本品可能引起转氨酶升高、胆红素升高及肝脏功能异常，多数为1-2级，尚未有药物性肝损伤的报告（见【不良反应】）。在本品用药前需检测肝功能（转氨酶和胆红素），治疗期间需常规监测肝功能。当患者在用药期间出现≥3级转氨酶升高或有临床指征时，应根据情况及时暂停、减量或永久停用本品，积极实施保肝处理并严密监测肝功能，监测频率可增加至每周或每两周一次，直至转氨酶恢复到1级或用药前水平（见【用法用量】）。因本品尚无肝功能不全患者的临床数据，故肝功能不全患者应慎用本品。

高血压

临床研究中观察到本品可能增加高血压的风险，多为1-2级，无4级高血压或高血压危象发生（见【不良反应】）。临床研究中，高血压多在服药后10天左右出现，经过常规降压治疗通常可得到良好的控制。3级的高血压经过积极降压处理或剂量调整后基本能恢复至1级或用药前水平。在本品用药前需将患者血压控制至理想水平（<140/90 mmHg）；治疗期间需常规监测血压，前三个周期每周一次，以后每周一次，有临床指征时可增加血压测量频率。

手足皮肤反应

在临床研究中观察到本品可能增加手足皮肤反应的风险，主要为1-2级（见【不良反应】）。在临床研究中，手足皮肤反应多在服药后第一个周期内出现，3级的手足皮肤反应经过对症治疗及剂量调整后基本可以得到缓解或减轻。手足皮肤反应相关的剂量调整详见【用法用量】。

蛋白尿

在临床研究中观察到本品可能增加蛋白尿的风险，主要为1-2级，无肾病综合征的发生（见【不良反应】）。临床研究中，蛋白尿多在服药后20天左右出现，3级的蛋白尿经过剂量调整及积极对症处理基本能恢复至1级或用药前水平。本品用药期间，患者需定期检查尿常规，如发生蛋白尿应及时就医。当本品用于肾功能不全患者时，应密切监测尿蛋白。

胃肠穿孔或瘘管形成

胃肠穿孔或瘘管形成是腹腔内恶性肿瘤患者常见的与疾病有关的并发症。在临床研究中观察到服用本品后胃肠穿孔或瘘管形成的发生率均为0.8%，其中≥3级胃肠穿孔和胃肠道瘘的发生率分别为0.8%和0.5%。安慰剂组胃肠穿孔的发生率为0.5%；无胃肠道瘘的病例报告。在本品治疗期间，需严密关注伴消化道浸润或既往有胃肠穿孔病史的患者，如出现胃肠穿孔需立即永久停用本品，并及时救治。胃肠穿孔往往伴有特征性的症状，如突发的上腹部剧烈疼痛，呈持续性刀割样或烧灼样痛，很快扩散到全腹等。

动脉血栓

在临床研究中观察到服用本品引起动脉血栓的发生率为0.5%，其中包括1例致命结局的脑梗死的病例报告。在本品治疗期间，需严密关注有动脉血栓高风险因素（包括高龄、高血压、糖尿病、心肌缺血及梗死、脑缺血及梗死等）的患者，一旦出现动脉血栓或卒中需立即停用本品。对既往存在动脉血栓或卒中的患者，需慎用本品。

可逆性后部白质脑病综合征 (RPLS)

临床研究中尚未观察到可逆性后部白质脑病综合征 (RPLS)，但同类产品有相关报道。RPLS的特征和症状包括癫痫发作、头痛、精神状态改变、视力障碍或皮质盲，伴或不伴高血压。RPLS的诊断需要脑部磁共振成像 (MRI) 证实。对于疑似RPLS的患者，建议永久停用本品并控制高血压，对其他医学症状采取支持性医学措施。

伤口愈合延迟

抗血管生成类药物可能抑制或妨碍伤口愈合，为预防起见，建议对治疗期间需接受大手术的患者暂停使用本品。在大手术后，经临床医生判断伤口完全愈合后方可恢复本品治疗。

对驾驶和操纵机器的影响

目前尚无关于本品对驾驶或操纵机器的能力影响的研究。如果患者在本品治疗期间出现影响其注意力和反应的症状，建议其在症状消除后再驾驶或操纵机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

必须告知育龄妇女本品可能伤害胎儿。育龄妇女服用本品前需做妊娠检查以排除妊娠。育龄妇女需在治疗期间和治疗后1个月内确保有效避孕。男性患者需在治疗期间和治疗后3个月内确保有效避孕。

妊娠

目前尚无本品对孕妇影响的临床数据。根据其作用机制，当孕妇服用本品时，可能导致对胎儿的伤害。在大鼠发育毒性研究中，当母体暴露量低于临床推荐剂量的人体暴露量时，观察到咪唑替尼有致畸性、胚胎毒性和胎仔毒性。因此，妊娠期间禁止使用本品。

哺乳

目前尚不明确本品是否经人乳汁排泄。由于大多数药物经乳汁排泄，故不能排除本品对哺乳婴儿的风险。本品治疗期间，必须停止哺乳。

生育力

目前尚无关于本品影响人类生育力的数据。动物研究的结果表明，咪唑替尼可能会损害雄性或雌性生育力（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

目前尚无本品用于18岁以下儿童或青少年患者的临床资料，儿童患者不建议服用本品。

【老年用药】

在咪唑替尼的I期临床研究中，65岁及以上的老年患者与65岁以下患者服用本品后，血药浓度无明显差别。在III期临床研究FRESCO中，老年患者共78例，占18.8%；其中咪唑替尼组50例。与65岁以下患者相比，疗效基本一致，但老年患者的3级或4级不良事件及剂量调整发生率略高于65岁以下患者，故建议老年患者应在医生指导下慎用本品。老年患者无需调整起始剂量。

【药物相互作用】

目前尚无本品药物相互作用的临床资料。咪唑替尼体内主要以原形存在，少部分经CYP3A4代谢，预计CYP3A4抑制剂或诱导剂对咪唑替尼的体内暴露量影响有限。体外试验中未见咪唑替尼对CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4的抑制作用，未见咪唑替尼对CYP1A2和CYP3A4的诱导作用。

【药物过量】

目前尚不清楚过量服用本品可能产生的危害。在本品早期剂量探索的临床研究中，部分实体肿瘤患者服用至每天6mg咪唑替尼，在该剂量下观察到的剂量限制性毒性为手足皮肤反应和乏力。在转移性结直肠癌的II、III期临床研究中，仅发现个别患者有单次的药物过量（最高剂量为10mg/天），但未出现重要的异常临床表现。

【临床研究】

咪唑替尼单药治疗转移性结直肠癌，已完成一项随机对照III期FRESCO临床研究，主要结果如下。

III期临床研究 (FRESCO)

FRESCO是在二线及以上标准化疗失败的转移性结直肠癌患者中比较咪唑替尼联合BSC与安慰剂联合BSC的随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期临床研究。共416例患者按照2:1比例随机入组研究（咪唑替尼组278例，安慰剂组138例），除安慰剂组1例患者随机后未接受治疗外，其余患者均接受了咪唑替尼或安慰剂5mg每日1次口服，连续服药3周停药1周的单药治疗。入组的患者为经组织学和/或细胞学确诊的转移性结直肠癌 (IV期)，既往至少接受过二线标准化疗并失败（治疗失败的定义为治疗过程中或末次治疗后的3个月内出现疾病进展或毒副作用不可耐受；这些标准治疗方案中必须包含氟尿嘧啶类、奥沙利铂、伊立替康）。所有患者美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分≤1。

表4 患者基线状态 - III期临床研究 (FRESCO)

基线状态	咪唑替尼组 (N=278)	安慰剂组 (N=138)
年龄		
中位年龄 (岁)	55.0	57.0
<65岁 (%)	82.0	79.7
性别		
男性 (%)	56.8	70.3
女性 (%)	43.2	29.7
ECOG评分		
0分 (%)	27.7	26.8
1分 (%)	72.3	73.2
首次确诊时的原发部位 (%)		
结肠	52.9	50.7
直肠	45.0	43.5
结肠-直肠	2.2	5.1
盲肠	0	0.7
K-Ras基因状态 (%)		
野生型	56.5	53.6
突变型	43.5	46.4
肝转移 (%)		
有	66.5	73.9
无	33.5	26.1

基线状态	咪唑替尼组 (N=278)	安慰剂组 (N=138)
转移部位 (%)		
单发	4.7	2.9
多发	95.3	97.1
既往系统化疗 (%)		
2线或3线	68.3	71.0
3线以上	31.7	29.0
既往靶向治疗 (VEGFR除外) (%)		
无抗VEGF且无抗EGFR	60.1	60.1
抗VEGF和/或抗EGFR	39.9	39.9

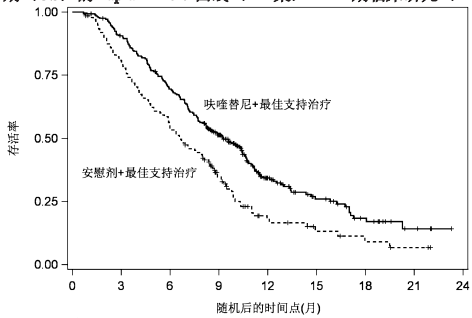
该研究的主要疗效评价终点为总体生存期 (OS)，次要疗效终点为无进展生存期 (PFS)、客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 及缓解/稳定持续时间 (DoR/DoS)。咪唑替尼组OS显著延长，中位OS较安慰剂组延长2.7个月，降低死亡风险35%。次要疗效指标均显著优于安慰剂组。有效性结果见表5；总体生存期 (OS) 的Kaplan-Meier曲线见图1。

表5 有效性结果 (ITT集) - III期临床研究 (FRESCO)

疗效终点	咪唑替尼组 (N=278)	安慰剂组 (N=138)
总体生存期 (OS)		
中位数 (月) (95% CI)	9.3 (8.18, 10.45)	6.6 (5.88, 8.11)
HR (95% CI)	0.65 (0.51, 0.83)	
p值 ¹	<0.001	
无进展生存期 (PFS)		
中位数 (月) (95% CI)	3.7 (3.65, 4.63)	1.8 (1.81, 1.84)
HR (95% CI)	0.26 (0.21, 0.34)	
p值 ¹	<0.001	
客观缓解率 (ORR)		
ORR (%) (95% CI)	4.7 (2.51, 7.86)	0 (0.00, 2.64)
OR (95% CI)	NE (2.00, NE)	
p值 ²	0.012	
疾病控制率 (DCR)		
DCR (%) (95% CI)	62.2 (56.25, 67.95)	12.3 (7.34, 18.99)
OR (95% CI)	12.16 (6.87, 21.53)	
p值 ³	<0.001	
缓解持续时间 (DoR)		
中位数 (月) (95% CI)	NE (5.6, NE)	NE
稳定持续时间 (DoS)		
中位数 (月) (95% CI)	5.5 (5.5, 5.6)	3.7 (3.7, 4.8)

缩写：CI=置信区间，HR=风险比（咪唑替尼/安慰剂），ITT=意向性分析集，NE=无法估计，OR=比值比。
1. 分层Log-Rank检验。
2. 精确检验。
3. 分层Cochran-Mantel-Haenszel检验。

图1 总体生存期 (OS) 的Kaplan-Meier曲线 (ITT集) - III期临床研究 (FRESCO)



缩写：ITT=意向性分析集，OS=总体生存期。

【药理毒理】

药理作用

咪唑替尼是一具有高度选择性的肿瘤血管生成抑制剂，其主要作用靶点是VEGFR激酶家族VEGFR1、2及3。咪唑替尼在分子水平可抑制VEGFR激酶的活性；在细胞水平上可抑制VEGFR2/3的磷酸化，抑制内皮细胞的增殖及管腔形成；在组织水平上，咪唑替尼可明显抑制鸡胚绒毛尿囊膜模型新生微血管的形成；在整体动物水平上，咪唑替尼口服可抑制VEGFR2/3磷酸化，抑制肿瘤血管生成，从而抑制肿瘤生长。在整体动物上，咪唑替尼采用一日一次给药，对结直肠癌以及其它多种类型肿瘤模型的生长均显示强效且剂量依赖性的抑制效应，在敏感模型上发现肿瘤缩小和消退。

毒理学研究

长期毒性：大鼠26周经口给药长期毒性研究中，观察到有不良反应的最低剂量为0.5/0.25mg/kg/day（给药第50天起降低剂量），毒性反应可见于胆管、肝脏、肾脏、肾上腺、胸腺、脾脏和股骨。犬39周经口给药长期毒性研究中，未观察到不良反应剂量为0.03mg/kg/day，主要的毒性反应可见于肝脏、肾脏、胸腺、脾脏、淋巴结和胃肠道。在犬和大鼠所观察到的毒性反应在停药4周后可完全或部分恢复。

遗传毒性：鼠伤寒沙门氏菌回复突变研究和小鼠骨髓微核研究均显示本品无遗传毒性。中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变研究显示仅在36.0μg/mL非代谢活化条件下，作用24小时后，见染色体结构畸变的显著增加，其余处理条件下（剂量达36.0μg/mL）均未见染色体结构畸变的增加。

生殖毒性：大鼠生育力和早期胚胎发育毒性研究中（雄性和雌性经口剂量分别达3和0.5mg/kg/day），未见对雌雄动物生育力的不良影响；仅在0.5mg/kg/day雌性动物见有吸收胎数和着床后丢失数增加及活胎数减少，对早期胚胎发育未观察到不良反应的剂量为0.15mg/kg/day。怀孕大鼠经口给药胚胎-胎仔发育毒性研究中，胚胎-胎仔的未见不良反应剂量为0.025mg/kg/day，在剂量≥0.1mg/kg/day下见胎仔出现畸形、体重降低和骨化延迟。

【药代动力学】

吸收

健康受试者单次口服5mg咪唑替尼胶囊，平均血浆药物峰浓度 (C_{max}) 为155 ng/mL，达峰时间 (T_{max}) 中位数为3小时 (1.5至24小时)，平均血浆药物浓度时间曲线下面积 (AUC_{0-∞}) 为5700 h·ng/mL。晚期癌症患者单次口服5mg咪唑替尼胶囊，平均C_{max}为195 ng/mL，T_{max}中位数为2小时 (0.5至2小时)，平均AUC_{0-∞}为5495 h·ng/mL。

咪唑替尼在1mg至6mg剂量范围内暴露量 (AUC) 基本随剂量按比例增加，晚期癌症患者每日1次连续服药14天后，咪唑替尼暴露量可达稳态，5mg时平均稳态暴露量 (AUC_{SS}) 约为首次给药暴露量 (AUC₀₋₂₄) 的3倍。

与空腹状态相比，健康受试者高脂餐后单次口服4mg咪唑替尼胶囊，C_{max}下降约17%（几何均值为82.9%，90%置信区间为76.7%-89.5%），AUC_{0-∞}相似（几何均值为97.2%，90%置信区间为94.0%-100.4%）。

分布

体外试验结果显示，咪唑替尼与人血浆蛋白结合率约为80%。单次口服5mg咪唑替尼，健康受试者和晚期癌症患者的口服清除相表现分布容积均值分别为32.5 L和42.2 L。

代谢

¹⁴C标记的咪唑替尼体内代谢与物料平衡研究显示，咪唑替尼在血浆中主要以原形存在，约占血浆中总暴露量的72%，经CYP3A4介导的去甲基代谢产物约占血浆中总暴露量的17%。其它代谢途径包括多位置氧化、O-去甲基、N-去甲基、O-去喹啉水、酰胺键水解。II相代谢产物主要是I相产物的葡萄糖醛酸和硫酸结合物。

排泄

晚期癌症患者单次口服2mg至6mg咪唑替尼，平均消除半衰期为35.2至48.5小时，平均口服清除率为9.98至17.8 mL/min。健康受试者口服5mg ¹⁴C标记咪唑替尼，336小时内的放射性物质累积回收率平均为90.1%，其中尿液为60.3%（原形药为0.5%），粪便为29.8%（原形药为5.3%）。咪唑替尼主要经肾脏以代谢物形式随尿液排泄。

【贮藏】密封，30°C 以下保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药品包装用铝箔热合密封的双铝泡罩板。
1mg：7粒/板，3板/盒；
5mg：7粒/板，1板/盒。

【有效期】36个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH02812018

【批准文号】(1) 1mg：国药准字H20180015；(2) 5mg：国药准字H20180016。

【药品上市许可持有人】

企业名称：和记黄埔医药 (上海) 有限公司
地址：中国 (上海) 自由贸易试验区蔡伦路720弄4号
邮政编码：201203
电话号码：021-20673000
传真号码：021-20673186
产品咨询电话：400-658-6360

【受托生产企业】

企业名称：和记黄埔医药 (苏州) 有限公司
生产地址：江苏省苏州市苏州工业园区东平街188号C32栋
邮政编码：215123
电话号码：400-658-6360
传真号码：0512-62605850