

核准日期：2019年07月30日
修改日期：2020年02月28日
修改日期：2021年04月22日
修改日期：2023年07月26日



吉非替尼片说明书

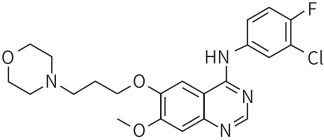
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称:吉非替尼片
英文名称:Gefitinib Tablets
汉语拼音:Jifeitini Pian

【成份】

本品主要成份为吉非替尼。
化学名称:N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉丙氧基)喹唑啉-4-胺
化学结构式:



分子式:C₂₂H₂₄ClFN₄O₃
分子量:446.90

辅料:乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、胃溶型薄膜包衣预混剂。胃溶型薄膜包衣预混剂组成为:聚乙烯醇、二氧化钛、滑石粉、磷脂(大豆磷脂)

【性状】

本品为薄膜衣片,除去包衣呈白色或类白色。

【适应症】

本品单药适用于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)患者的治疗(见【注意事项】)。

【规格】

0.25g。

【用法用量】

吉非替尼的推荐剂量为250mg(1片),一日1次,口服,空腹或与食物同服直到出现疾病进展或不能耐受的毒性。如果漏服吉非替尼一次,应在患者记起后尽快服用。如果距离下次服药时间不足12小时,则患者不应再服用漏服的药物。患者不可为了弥补漏服的剂量而服用加倍的剂量(一次服用两倍剂量)。

当不能整个片剂给药时,例如患者只能吞咽液体,可将片剂分散于水中。片剂应分散于半杯饮用水中(非碳酸饮料)无需压碎,搅拌至完全分散(约需15分钟),即刻饮下药液。以半杯水冲洗杯子,饮下洗液。也可通过鼻胃管给予该药液。

药物不良反应所致剂量调整

出现以下任何一种情况的患者应暂停吉非替尼给药(长达14天):

- 肺病症状(呼吸困难、咳嗽、发热)急性发作或加重;
- NCI CTCAE 2级或2级以上的ALT或AST升高;
- NCI CTCAE 3级或3级以上的腹泻;
- 出现重度眼病体征和症状或眼病加重(包括角膜炎);
- NCI CTCAE 3级或3级以上皮肤反应

不良反应完全缓解或降至NCI CTCAE 1级后,可重新开始吉非替尼250mg剂量治疗。

以下情况需永久终止吉非替尼治疗(见【注意事项】):

- 确诊间质性肺疾病(ILD);
- 重度肝损伤;
- 胃肠穿孔;
- 角膜溃疡性角膜炎;

药物相互作用剂量调整

CYP3A4强诱导剂

如果未出现重度药物不良反应,吉非替尼日剂量可增加至500mg,中止强效CYP3A4诱导剂给药后7天,重新开始吉非替尼250mg给药(见【药物相互作用】、【药代动力学】)。

CYP3A4抑制剂

强效CYP3A4抑制剂(如酮康唑和伊曲康唑)能降低吉非替尼代谢,增加其血浆浓度。吉非替尼与强效CYP3A4抑制剂合并用药时,应监测不良反应(见【药物相互作用】)。

肝功能损伤

肝硬化所致中度至重度肝功能损伤(Child Pugh B或C)的患者吉非替尼血浆浓度增高。应密切监控这些患者的不良事件。肝转移导致天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶或胆红素升高的患者其血清浓度未见升高(见【药代动力学】、【注意事项】)。

肾功能损伤

肌酐清除率>20ml/分的肾功能损伤患者无需调整剂量。因肌酐清除率≤20ml/分的患者的数据有限,因此,这些患者用药时应谨慎(见【药代动力学】)。

【不良反应】

安全性特征概述

来自ISEL、INTEREST和IPASS三项III期临床试验(包括2462例接受吉非替尼250mg每日一次单药治疗的患者)的汇总数据集中,最常见(发生率20%以上)的药物不良反应(ADRs)为腹泻和皮肤反应(包括皮疹、痤疮、皮肤干燥和瘙痒),一般见于服药后的第一个月内,通常是可逆性的。大约10%的患者出现严重的药物不良反应(按照美国国立癌症研究所[NCI]通用毒性评价标准[CTC]3或4级)。因ADR停止治疗的患者有约3%。

接受吉非替尼治疗的2462例患者中,1.3%患者发生ILD或类似ILD的药物不良反应(如,肺浸润、肺炎、急性呼吸窘迫综合征或肺纤维化),其中,0.7%为3级或更高级,3例为致死性不良反应。这些研究中剔除了具有间质性肺疾病、药物诱导的间质性疾病、需留体类药物治疗的放射性肺炎或具有临床意义的活动性间质性肺疾病病史的患者。

不良事件列表

表1给出了临床试验中和上市后报告的安全性概况,列出了相关不良反应发生频率的分类,这些发生率是基于III期临床试验ISEL、INTEREST和IPASS的汇总数据集中报告的相应不良事件的发生率。频率的分类没有考虑对照组报告的不良事件发生率,也未考虑研究者判断的与试验药物相关性。与实验室检查异常相关的不良反应的发生率,是基于相关的化验指标与基线相比变化程度达到或超过2个CTC级别的患者。

各身体系统发生的不良反应按发生频率以降序排列。不良反应发生频率定义为:十分常见:≥10%;常见:≥1%且<10%;偶见:≥0.1%且<1%;罕见:≥0.01%且<0.1%;十分罕见:<0.01%。

表 1:按照系统/器官和发生率列出不良反应

消化系统	十分常见	• 腹泻,主要为轻度或中度(CTC1或2级),少有重度(CTC3或4级) • 恶心,主要为轻度(CTC1级) • 呕吐,主要为轻度或中度(CTC1或2级) • 口炎,多为轻度(CTC1级)
	常见	• 继发于腹泻,恶心,呕吐或厌食的脱水 • 口干*,主要为轻度(CTC1级)
	偶见	• 胰腺炎 • 消化道穿孔

肝胆系统	十分常见	• 丙氨酸氨基转移酶升高,主要是轻度至中度
	常见	• 天门冬氨酸氨基转移酶升高,主要是轻度至中度 • 总胆红素升高,主要是轻度至中度
	偶见	• 肝炎**
皮肤及皮下组织异常	十分常见	• 皮肤反应,主要为轻度或中度(CTC 1或2级)脓疱疹,在红斑的基础上有时伴皮肤干燥发痒及皲裂
	常见	• 指甲异常 • 脱发 • 过敏反应(1.1%),包括血管性水肿和荨麻疹
	罕见	• 大疱状况,包括中毒性表皮坏死松解症, Stevens-Johnson 综合征和多形性红斑。 • 皮肤血管炎***
代谢和营养紊乱	十分常见	• 厌食,轻度或中度(CTC 1或2级)
全身性疾病及给药部位反应	十分常见	• 虚弱,多为轻度(CTC 1级)
	常见	• 发热
眼科	常见	• 结膜炎,眼睑炎和眼干*,主要为轻度(CTC 1级)
	偶见	• 可逆的角膜糜烂,有时伴睫毛生长异常 • 角膜炎(0.12%)
血管系统	常见	• 出血,如鼻出血和血尿
呼吸	常见	• 间质性肺病(ILD),常较严重(CTC3-4级),已有致死性病例的报道
肾脏和泌尿系统	常见	• 无症状的肌酐实验室值升高。 • 蛋白尿 • 膀胱炎
	罕见	• 出血性膀胱炎***

* 该事件可与吉非替尼的其它干燥反应(主要为皮肤干燥反应)伴随发生。

** 包括肝衰竭的个别报告,其中某些是致死性病例。

***根据III期临床研究尚无法计算出皮肤血管炎和出血性膀胱炎的发生率,因为在这些可能会观察到相关事件的临床研究中并无此类不良反应的报道,因此,这些事件的发生率是根据欧洲委员会指南(2009年9月)推算出来的——假定在单药治疗的临床研究中报告了3例此类不良事件。

间质性肺病

一项双盲的III期临床试验中(ISEL),比较吉非替尼加最佳支持治疗(BSC)与安慰剂加BSC用于在既往接受过一个或两个化疗方案,且对最近的治疗无效或不耐受的局部晚期NSCLC患者(1692例患者),间质性肺病型事件的发生率在总体人群中相似,两治疗组均为约1%。绝大多数报道的间质性肺病型事件均来自亚裔人群,接受吉非替尼或安慰剂治疗的亚裔人群中患者中,间质性肺病的发生率相似,分别为约3%和4%。一例间质性肺病型事件导致死亡,为接受安慰剂治疗的患者。

在日本的上市后药物监测研究中(3350名患者),报道的接受吉非替尼治疗的患者间质性肺病型事件的发生率为5.8%。

一项在日本的非小细胞肺癌患者中进行的流行病学病例对照研究中,12周随访时间内间质性肺病的累积发生率的原始数据(未根据患者特征的不均衡而调整),接受吉非替尼的患者为4.0%,接受化疗的患者为2.1%;与接受化疗相比,接受吉非替尼治疗发生间质性肺病的校正比值比为3.2(95%的可信区间为1.9-5.4)。相对于化疗而言,使用吉非替尼发生间质性肺病的风险升高,这主要见于治疗的前四周(校正比值比为3.8,95%的可信区间为1.9-7.7),此后的相对风险较低(校正比值比为2.5,95%的可信区间为1.1-5.8)。

在对比较吉非替尼与卡铂/紫杉醇二联化疗用于一线治疗选择性的晚期NSCLC亚洲患者(1217例)的III期开放临床试验中(IPASS),ILD型事件的发生率在吉非替尼治疗组为2.6%,卡铂/紫杉醇治疗组为1.4%。在该项临床研究的中国患者中,吉非替尼治疗组发生1例ILD型事件,为0.5%,卡铂/紫杉醇治疗组发生4例,为2.2%。

上市后经验:

吉非替尼片上市后观察到以下不良反应。这些不良反应来自于无法确定样本量的自发报告,难以准确估计其发生频率。

皮肤和皮下组织异常:皮肤不良反应是吉非替尼片十分常见的不良反应之一,可发生在身体任何部位,多表现为轻到中度的皮疹、干燥、瘙痒等。上市后不良反应监测已收到掌跖红肿综合征(手足综合征、手足皮肤反应)报告,表现为手掌和足底感觉异常、红斑、脱屑、水疱、出血、皲裂、水肿或角化过度等。

【禁忌】

已知对该活性物质或该产品任一赋形剂有严重过敏反应者。

【注意事项】

当考虑吉非替尼用于晚期或转移性NSCLC患者的治疗时,应对所有患者的肿瘤组织进行EGFR突变检测。确定具有EGFR基因敏感突变的患者推荐吉非替尼治疗。如果肿瘤标本不可评估,则可使用从血液(血浆)标本中获得的循环肿瘤DNA(ctDNA)。

只能使用经论证可用于测定肿瘤或ctDNA的EGFR突变状态的检测方法,检测方法须稳定、可靠并且灵敏,以避免出现假阴性或假阳性的测定结果。

间质性肺病

观察到接受吉非替尼治疗的患者发生间质性肺病,可急性发作,有死亡病例报告(见【不良反应】)。如果患者呼吸道症状恶化,如呼吸困难,咳嗽,发热,应中断吉非替尼治疗,立即进行检查。当证实有间质性肺病时,应停止使用吉非替尼,并对患者进行相应的治疗。

一项在日本进行的流行病学病例对照研究中,对接受吉非替尼或化疗的3159名非小细胞肺癌患者进行为期12周的随访,确定了以下出现间质性肺病的高风险因素(不考虑患者接受的吉非替尼还是化疗):吸烟,较差的体力状态(PS≥2),在CT扫描上正常肺组织覆盖范围≤50%,距非小细胞肺癌诊断时间较短(<6个月),原有间质性肺炎,年龄较大(≥55岁),伴有心脏病疾病。两治疗组中发展为ILD的患者,如具有以下危险因素则死亡率增加:吸烟、在CT扫描上正常肺组织减少≤50%、原有间质性肺炎、年龄较大(≥65岁),病灶与胸膜粘连(≥50%)。

肝毒性

已观察到肝功能检查异常(包括丙氨酸氨基转移酶升高,天门冬氨酸氨基转移酶升高,胆红素升高)(见【不良反应】),偶见有表现为肝炎。已有肝衰竭的个别报告,其中某些是致死性病例。因此,建议定期检查肝功能。肝转氨酶轻中度升高的患者应慎用吉非替尼。如果肝转氨酶升高加重,应考虑停药。

严重持续的腹泻

当患者出现重度或持续性腹泻、恶心、呕吐或厌食症状时,应告诫其即刻就医,因为这些症状均可能间接引起脱水。这些症状应按临床指证进行处理。

消化道穿孔

服用吉非替尼治疗的患者中已有消化道穿孔的报道,涉及的大多数患者本身包含其他已知的风险因素(如,同时服用类固醇药物、非甾体类抗炎药;消化道基础疾病、溃疡、年龄、吸烟史、穿孔部位的肠道转移肿瘤)。

眼部症状
出现任何提示角膜炎的症状或体征(如急性或加重的:眼部炎症、流泪、光敏感、视力模糊、眼部疼痛和/或眼部发红)的患者应立即转诊至眼科专科医生处。
如确诊为溃疡性角膜炎,则应中断吉非替尼治疗;如果症状无缓解,或症状在再次服用吉非替尼时复发,则应考虑永久性终止吉非替尼治疗。
大疱性和脱皮性皮肤病
服用吉非替尼治疗的患者有报告发生大疱性病症,包括中毒性表皮坏死松解症、Stevens-Johnson综合征和多形性红斑。接受吉非替尼治疗的2462例患者中,2(0.08%)例患者报告多形性红斑和大疱性皮炎。如果患者出现重度大疱性、发疱或脱皮病症,应中断或中止吉非替尼治疗。
其它
在吉非替尼的临床试验中有脑血管事件的报告,但与吉非替尼的关系未确定。
在一项对儿科患者进行吉非替尼和放疗治疗的I/II期临床研究中,45名入选患者(这些患者为新诊断出脑神经胶质瘤或未完全切除的幕上恶性神经胶质瘤)中,发生4例(1例死亡)中枢神经系统出血。在一项单用吉非替尼治疗的临床研究中,一位患有室管膜瘤的儿童也出现了中枢神经系统出血。没有证据证明接受吉非替尼治疗的成年NSCLC患者的脑出血风险增高。
对驾驶及操纵机器能力的影响
在吉非替尼治疗期间,可出现虚弱的症状,出现这些症状的患者在驾驶或操纵机器时应给予提醒。
皮肤毒性:
严重皮肤不良反应(NCI CTCAE 3级或3级以上)需暂停用药(见【用法用量】),对皮肤反应进行早期干预有利于吉非替尼的持续治疗。患者用药期间出现皮肤感觉异常、红斑、脱屑、水疱、出血、皲裂、水肿或角化过度应及时就医。
上市后不良反应监测已收到掌跖红肿综合征(手足综合征、手足皮肤反应)报告,患者在使用药期间应注意减少皮肤压迫和摩擦,尤其防止对手掌和足底的压迫。
【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠期使用
目前尚无吉非替尼用于妊娠期女性的资料。在器官发生期给予可产生母体毒性剂量的吉非替尼,在大鼠中可观察到成骨不全的发生率升高,在家兔中可观察到胎儿体重下降。在大鼠中未观察到畸型,仅在产生严重母体毒性的剂量下可在家兔中观察到畸型。在接受吉非替尼治疗期间,要劝告育龄女性避免妊娠。
哺乳期使用
在接受吉非替尼治疗期间,应建议哺乳母亲停止母乳喂养。
目前尚无吉非替尼用于哺乳期女性的资料。尚不知吉非替尼或其代谢产物是否会分泌入人乳,但当给予哺乳大鼠口服5mg/kg吉非替尼(按体表面积计为临床用药剂量的0.2倍),吉非替尼及某些代谢产物广泛分泌入乳汁。
在大鼠妊娠及分娩期间给予吉非替尼20mg/kg/天(按体表面积计为临床用药剂量的0.7倍)的剂量,可减少幼鼠的存活率。
【儿童用药】
目前尚无吉非替尼用于18岁以下儿童或青少年患者安全性与疗效的资料,故不推荐使用。
【老年用药】
临床试验中在65岁及以上患者和65岁以下患者间未观察到整体安全性差异。尚无充足信息评估年龄较大和较小患者间的有效性差异。
无需根据患者年龄调整剂量。见【用法用量】。
【药物相互作用】
对人肝微粒体进行的体外试验证实,吉非替尼主要通过肝细胞色素P-450系统的CYP3A4代谢。所以吉非替尼可能会与诱导,抑制或为同一肝药酶代谢的药物发生相互作用。动物研究表明吉非替尼很少有酶诱导作用,体外研究显示吉非替尼可有限地抑制CYP2D6。
以下列出了与吉非替尼产生或可能产生有临床意义的药物相互作用的药物或药物类别:
影响吉非替尼的药物
已证明的相互作用
抑制CYP3A4的药物
在健康志愿者中将吉非替尼与伊曲康唑(一种CYP3A4抑制剂)合用,吉非替尼的平均AUC升高80%。由于药物不良反应与剂量及暴露量相关,该升高可能有临床意义。虽然未进行与其他CYP3A4抑制剂相互作用的研究,但这一类药物如酮康唑,克霉唑,Ritonovir同样可能抑制吉非替尼的代谢。
升高胃pH值的药物
在一项健康志愿者中进行临床研究,表明与剂量达到能明显持续提升高胃pH至≥5的雷尼替丁合用,可使吉非替尼的平均AUC降低47%,这可能降低吉非替尼疗效。
利福平
在健康志愿者中将吉非替尼与利福平(已知的强CYP3A4诱导剂)同时给药, 吉非替尼的平均AUC比单服时降低83%。
理论上可能有相互作用的药物
其他CYP3A4诱导剂
诱导CYP3A4活性的物质可增加吉非替尼的代谢并降低其血浆浓度。因此,与CYP3A4诱导剂(如苯妥因、卡马西平、巴比妥类或圣约翰草)合用可降低疗效。
吉非替尼对其他药物的作用
已证明的相互作用
通过CYP2D6代谢的药物
在一项临床试验中,吉非替尼与美托洛尔(一种CYP2D6酶底物)合用,使美托洛尔的暴露量升高35%,这被认为不具有临床相关性。吉非替尼与其他由CYP2D6代谢的药物同服,可能会升高后者的血药浓度。
理论上可能有相互作用的药物
华法林
虽然迄今尚未进行正规的药物相互作用研究,在一些服用华法林的患者中报告了INR增高和/或出血事件。服用华法林的患者应定期监测其凝血酶原时间或INR的改变(见【注意事项】)。
长春瑞滨
在II期临床研究中,将吉非替尼与长春瑞滨同时服用,显示吉非替尼可能会加剧长春瑞滨引起的中性粒细胞减少作用。
【药物过量】
对于服用过量吉非替尼还没有专门的治疗方法,对于药物过量引起的不良反应应给予对症处理,特别是严重腹泻应按临床指征管理。在I期临床试验中,少量患者服用到每天1000mg的剂量,观察到一些不良反应的发生频率增加和严重程度升高,主要是腹泻和皮疹。在一个研究中少量病人每周接受1500mg~3500mg剂量的治疗。该研究中吉非替尼暴露量不随着剂量的增加而增加,不良反应主要为轻度到中度严重性,与吉非替尼已知的安全性特性一致。
【药理毒理】
药理作用
表皮生长因子受体(EGFR)在正常细胞和肿瘤细胞均有表达,在细胞的生长分化过程中起重要的作用。非小细胞肺癌细胞中的EGFR突变(外显子19缺失和外显子21 L858R突变)可促进肿瘤细胞生长,抑制细胞凋亡,增加血管生成因子的产生,以及促进肿瘤转移。
吉非替尼是野生型和某些突变型EGFR的可逆性抑制剂,可抑制EGFR受体酪氨酸的自体磷酸化,从而进一步抑制下游信号传导,阻止EGFR依赖的细胞增殖。
吉非替尼对突变型EGFR(外显子19缺失和外显子21 L858R突变)的亲合力大于对野生型EGFR的亲合力。吉非替尼在临床相关浓度下也可抑制IGF和PDGF介导的信号传导;尚不明确吉非替尼对其他酪氨酸激酶的抑制作用。
大多数敏感性EGFR激酶突变的非小细胞肺癌最终会对吉非替尼治疗产生耐药性。耐药机制可能包括:EGFR T790M突变,旁路信号传导(例如HER2和MET基因扩增和PIK3CA突变)。在约60%的病例中,耐药性与T790M突变相关。也有5-10%的病例报告表型转换为小细胞肺癌。
毒理研究

遗传毒性:吉非替尼体外试验(细菌、小鼠淋巴瘤和人淋巴细胞)和大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性:在一项专门的大鼠生育力试验中,当吉非替尼的剂量≥120mg/m²(按体表面积剂量计,与临床用药剂量相当)时,可见发情紊乱发生率升高、黄体数减少以及每窝活胎数和子宫着床数减少。

在大鼠妊娠及分娩期间经口给予吉非替尼20mg/kg/日(按体表面积剂量计,为临床用药剂量的0.7倍),幼鼠存活率降低。

在动物生殖毒性试验中,从器官形成期到离乳经口给予低于临床用药剂量的吉非替尼可引起胚胎毒性和新生动物死亡。妊娠大鼠从器官形成期到离乳给予吉非替尼5mg/kg,存活新生鼠减少;剂量为20mg/kg(按体表面积剂量计,与临床剂量大致相当)时毒性更为严重,幼仔出生后死亡的比例增加。免给予吉非替尼20mg/kg/日(240mg/m²,按体表面积剂量计,约为临床用药剂量的2倍)胎仔体重降低。

大鼠单次经口给予吉非替尼5mg/kg(按体表面积剂量计,约为临床用药剂量的0.2倍),吉非替尼可透过胎盘;吉非替尼及某些代谢产物广泛分泌入乳汁。

致癌性:在两年的小鼠致癌性试验中,当吉非替尼的剂量为270mg/m²/日(自第22周开始由375mg/m²/日减低至此剂量,按体表面积剂量计,约为临床用药剂量的2倍)时,雌性动物可见肝细胞腺瘤。在两年的大鼠致癌性试验中,当吉非替尼的剂量为60mg/m²/日(按体表面积剂量计,约为临床用药剂量的0.4倍)时,雄性动物可见肝细胞腺瘤和肠系膜淋巴结血管瘤/血管肉瘤。尚不了解这些发现的临床相关性。

【药代动力学】

静脉给药后,吉非替尼迅速清除,分布广泛,平均清除半衰期为48小时。癌症患者口服给药后,吸收较慢,平均终末半衰期为41小时。吉非替尼每天给药1次经7-10次给药后达到稳态,出现2-8倍蓄积。达到稳态后,24小时间隔用药,血浆药物浓度最高和最低值之比一般维持在2-3倍范围之内。

吸收

口服给药后,吉非替尼的血浆峰浓度出现在给药后的3到7小时。癌症患者的平均绝对生物利用度为59%。进食对吉非替尼吸收的影响不明显。

分布

在稳态时吉非替尼的平均分布容积为1400L,表明其在组织内分布广泛。血浆蛋白结合率约为90%。吉非替尼与血清白蛋白及α1-酸性糖蛋白结合。

代谢

体外研究数据表明参与吉非替尼氧化代谢的P450同工酶主要是CYP3A4。体外研究显示吉非替尼可有限地抑制CYP2D6(见【药物相互作用】)
在动物研究中吉非替尼未显示酶诱导作用,在体外对其他细胞色素P450酶也没有明显的抑制作用。

吉非替尼的代谢中三个生物转化的位点已被确定:N-丙基吗啉基团的代谢,喹唑啉上甲氧取代基的脱甲基作用及卤化苯基基团类的氧化脱氟作用。在粪便中已有5种代谢物被完全鉴别,其主要代谢物是O-去甲基吉非替尼,尽管它只占剂量的14%。

在人血浆中有8种代谢物被完全鉴别,主要代谢物是O-去甲基吉非替尼。它对EGFR刺激细胞生长的抑制作用比吉非替尼弱14倍,对小鼠肿瘤细胞生长没有抑制作用。因此被认为对吉非替尼的临床活性不太可能有作用。

体外研究表明,CYP2D6参与O-去甲基吉非替尼的产生。CYP2D6在吉非替尼代谢清除过程中的作用已在以CYP2D6状态分型的健康志愿者的临床研究中被评价。在慢代谢者中未产生可测量水平的O-去甲基吉非替尼。吉非替尼暴露的范围在快慢代谢人群中均非常大且重叠,但吉非替尼在慢代谢人群的平均暴露量比快代谢人群高2倍。由于不良反应与剂量和暴露相关,因此在缺乏活性CYP2D6的个体所达到的高平均暴露可能具有临床相关性。

消除

吉非替尼总的血浆清除率约为500mL/min。主要通过粪便排泄,少于4%通过肾脏以原型和代谢物的形式清除。

特殊人群

人群动力学

在癌症患者进行的以人群为基础的数据分析中,未发现预期的稳态血药谷浓度与患者年龄、体重、性别、种族或肌酐清除率之间有任何关系。

肝功能损害

在一项I期的开放性研究中,在肝硬化(根据Child-Pugh分级)引起的轻,中或重度肝功能损害的患者中单剂使用250mg吉非替尼后,相比于健康受试者对照组,所有各组的暴露水平均有升高。在中及重度肝功能损害的患者中,吉非替尼的暴露水平平均升高3.1倍。这些患者均未患癌症,但均为肝硬化患者,有些患有肝炎。由于不良反应与吉非替尼的剂量和暴露相关,故这一暴露水平的升高可能具有临床相关性。

在一项有41名实体瘤患者(有肝功能为正常的患者,有中度肝功能损害的患者,以及由于肝转移出现重度肝功能损害的患者)参加的临床研究中对吉非替尼进行了药代动力学评价。研究表明,日服250mg吉非替尼28天后,达到稳态的时间,总血浆清除率及稳态值(Cmax^{ss}, AUC24^{*})在肝功能正常组和中度肝功能损害组之间是相似的。四名由于肝转移出现重度肝功能损害的患者其稳态值与肝功能正常组也相似。

【贮藏】

30℃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(PA/AL/PVC)及药用铝箔(PTP)包装。7片/板或10片/板;1板/盒、2板/盒或3板/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YBH01102019。

【批准文号】

国药准字H20193135。

【药品上市许可持有人】

名称:正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司
注册地址:南京市江宁区福英路1099号(江宁高新园)

【生产企业】

企业名称:正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司
生产地址:南京市江宁区福英路1099号(江宁高新园)
邮政编码:211100
电话号码:025-69065558
传真号码:025-69065559
网址:http://www.cttq.com
健康咨询热线:4007885028