

核准日期:

修改日期:

艾伏尼布片说明书

本品为附条件批准上市，请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语：分化综合征

本品治疗的患者可能发生分化综合征，如果不进行治疗，可导致死亡。当考虑发生分化综合征时，应给予患者皮质类固醇治疗，并监测血流动力学，直到患者症状消退（参见【注意事项】和【不良反应】）。

【药品名称】

通用名称：艾伏尼布片

商品名称：拓舒沃®（Tibsovo®）

英文名称：Ivosidenib Tablets

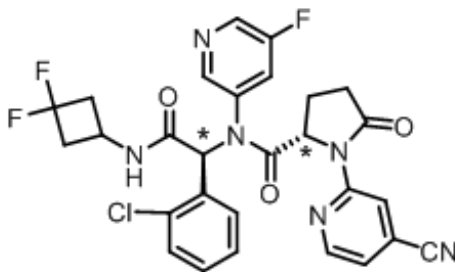
汉语拼音：Aifunibu Pian

【成份】

本品主要成份为艾伏尼布。

化学名称：(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-氯苯基)-2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-2-氧代乙基]-1-(4-氰基吡啶-2-基)-*N*-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺

化学结构式：



* 表示手性中心

分子式：C₂₈H₂₂ClF₃N₆O₃

分子量：583.0

辅料：醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、水溶性薄膜包衣

【性状】

本品为蓝色椭圆形片，一面凹印有“IVO”字样，另一面凹印有“250”字样。

【适应症】

本品适用于采用经充分验证的检测方法诊断为携带易感异柠檬酸脱氢酶-1 (*IDH1*) 突变的复发性或难治性急性髓系白血病 (AML) 成人患者。*IDH1* 突变的检测要求详见【用法用量】。

本品为临床急需品种，基于境外一项单臂临床试验的缓解率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】

0.25g

【用法用量】

患者选择

在使用本品治疗复发性或难治性急性髓系白血病 (AML) 成人患者之前，必须确定患者骨髓或外周血中具有异柠檬酸脱氢酶-1 (*IDH1*) 突变。应采用充分验证过的检测方法确定患者的 *IDH1* 突变状态。经医院或实验室的 *IDH1* 突变检测结果判断为携带 *IDH1* 突变的患者能接受本品治疗，并且应在基石药业（苏州）有限公司指定的实验室使用研究性伴随诊断检测方法对患者的 *IDH1* 突变状态进行再次检测，检测结果证实患者确伴有 *IDH1* 突变可继续用药。

推荐剂量

本品推荐剂量为 500 mg，每日一次口服，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。对未出现疾病进展或不可接受毒性的患者，需至少接受 6 个月治疗，以充分

观察临床反应。

本品可空腹或餐后口服。服药时，不要进食高脂肪餐，以免导致血药浓度增加（参见【药代动力学】）。

不要掰开或碾碎本品服用。

本品每天应在固定时间服用。

如果服药后出现呕吐，不需补服；按照预定时间进行下一次服药。

如果漏服或未在既定时间服药，应尽快补服；但如果距下一次预定服药时间小于 12 小时，则无需补服，第二天恢复原计划时间服药即可。12 小时内不得服药 2 次。

针对毒性的监测

首次给药前、治疗的第一个月至少每周一次、治疗的第二个月每两周一次，此后治疗期间每月一次检查血细胞计数和血生化。在治疗的第一个月，每周一次监测血肌酸磷酸激酶。在治疗的前三周至少每周一次心电图（ECG）检查，此后，在治疗期间至少每月检查一次 ECG。有任何异常发现均需及时处理（参见【不良反应】）。

针对毒性的剂量调整

应根据毒性反应暂停服药或降低剂量。关于剂量调整方案见表 1。

表 1：本品推荐的剂量调整方案

不良反应	建议措施
<ul style="list-style-type: none">分化综合征	<ul style="list-style-type: none">如果怀疑发生分化综合征，给予全身性皮质类固醇治疗并进行血液动力学监测，直到症状恢复并至少维持3天（参见【注意事项】）。如果给予全身性皮质类固醇治疗后，重度症状和/或体征持续超过48小时，应暂停服用本品（参见【注意事项】）。在体征和症状改善至2级*或更低级别时，可恢复本品治疗。
<ul style="list-style-type: none">非感染性白细胞增多症（白细胞 [WBC] 计数大于 $25 \times 10^9/L$，或自基线起总 WBC 绝对值计数升高大于 $15 \times 10^9/L$）	<ul style="list-style-type: none">根据医院的诊疗常规，给予羟基脲治疗，如果有临床指征，可行白细胞去除术。如果羟基脲治疗未能改善白细胞增多症，应暂停服用本品。白细胞增多症恢复后，方可恢复本品每日 500 mg 治疗。在白细胞增多症改善或恢复后，方可逐渐降低羟基脲剂量。

不良反应	建议措施
<ul style="list-style-type: none"> QTc 间期480 毫秒（msec）至500 msec 	<ul style="list-style-type: none"> 暂停服用本品。 根据临床指征，监测并补充电解质。 检查并调整已知具有可延长 QTc 间期效应的合并用药（参见【药物相互作用】）。 在 QTc 间期恢复至小于或等于480 msec 后，恢复本品每日500 mg 治疗。 QTc 间期延长恢复后，至少每周一次监测 ECG，持续2周。
<ul style="list-style-type: none"> QTc 间期大于500 msec 	<ul style="list-style-type: none"> 暂停服用本品。 根据临床指征，监测并补充电解质。 检查并调整已知具有可延长 QTc 间期效应的合并用药（参见【药物相互作用】）。 当 QTc 间期恢复至基线值±30 msec 以内或小于等于480 msec 时，以减量至每日250 mg 恢复本品的治疗。 在 QTc 间期延长恢复后，至少每周一次监测 ECG，持续2周。 如果可以确定QTc间期延长的其他病因，可以考虑将本品剂量重新恢复至每日500 mg。
<ul style="list-style-type: none"> 伴有危及生命的心律失常症状/体征的 QTc 间期延长 	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用本品（参见【注意事项】）
<ul style="list-style-type: none"> 格林巴利综合征 	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用本品（参见【注意事项】）
<ul style="list-style-type: none"> 与治疗相关的其他3级*或更高级别毒性 	<ul style="list-style-type: none"> 暂停服用本品，直到毒性恢复至2级*或更低。 以每日250 mg 剂量恢复服用本品；如果毒性恢复至1级*或更低，剂量可恢复至每日500 mg。 如果再次出现3级*或更高毒性，应永久停用本品。

*1 级为轻度，2 级为中度，3 级为重度，4 级为危及生命。

与强 CYP3A4 抑制剂合并给药的剂量调整

如果必须与强 CYP3A4 抑制剂合并给药，应将本品剂量降低至 250 mg，每日一次。在强 CYP3A4 抑制剂治疗停止后至少 5 个半衰期，可将本品恢复至推荐剂量 500 mg，每日一次。

特殊人群

肝功能不全

对于轻度或中度（Child-Pugh A 或 B）肝功能损害的患者，无需调整起始剂量。

艾伏尼布片在重度肝功能损害（Child-Pugh C）患者中的药代动力学和安全性尚不明确。对于预先存在重度肝功能损害患者，在开始使用艾伏尼布片治疗之前，应考虑其风险和潜在获益。

肾功能不全

对于轻度或中度肾功能损害 ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, MDRD) 的患者, 无需调整起始剂量。

艾伏尼布在患有重度肾功能损害 ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, MDRD) 或需要透析的肾功能损害患者中的药代动力学和安全性尚不明确。对于预先存在重度肾功能损害或需要透析的患者, 在开始使用艾伏尼布片治疗之前, 应考虑其风险和潜在获益。

老年人

老年患者无需进行剂量调整 (参见【老年用药】)。

儿童

尚无本品用于 18 岁以下患者的临床研究资料。

【不良反应】

下列临床重要的不良反应参见【注意事项】

- 分化综合征
- QTc 间期延长
- 格林巴利综合征

临床试验经验

由于临床试验是在各种不同的条件下进行, 所以在药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物临床试验的不良反应的发生率进行比较, 并且可能无法反映其实际应用中的发生率。

在研究 AG120-C-001 中, 对 213 例 AML 患者每日 500 mg 艾伏尼布片单药治疗的安全性进行了评价。接受艾伏尼布片治疗的患者的中位年龄为 68 岁 (年龄范围 18-87), 其中 68% 的患者为 65 岁或以上, 男性占 51%, 白人占 66%, 黑人或非裔美国人占 6%, 亚洲人占 3%, 夏威夷土著或其他太平洋岛民占 0.5%, 美洲印第安人或阿拉斯加原住民占 0.5%, 其他/未提供占 24%。在接受艾伏尼布片治疗的 213 例患者中, 37% 的患者暴露持续时间至少 6 个月, 14% 的患者暴露持续时间至少 1 年。在 213 例接受艾伏尼布片治疗的患者中, 最常见的包含实验室异常的不良反应 ($\geq 20\%$) 为血红蛋白降低、疲乏、关节痛、血钙降低、血钠降低、白细胞增多症、腹泻、血镁降低、水肿、恶心、呼吸困难、尿酸升高、血

钾降低、碱性磷酸酶升高、粘膜炎、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血磷酸盐降低、心电图 QT 间期延长、皮疹、血肌酐升高、咳嗽、食欲下降、肌痛、便秘和发热。

复发性或难治性 AML

对 AG120-C-001 中接受艾伏尼布片单药每日 500 mg 治疗的 179 例复发性或难治性 AML 成人患者的安全性特征进行了研究。

本品的中位暴露持续时间为 3.9 个月(范围 0.1-39.5 个月)。65 例患者(36%)的暴露持续时间至少 6 个月，16 例患者(9%)的暴露持续时间至少 1 年。

严重不良反应(≥5%)为分化综合征(10%)、白细胞增多症(10%)和心电图 QT 间期延长(7%)。有 1 例患者发生进行性多灶性白质脑病(PML)。

最常见的导致暂停给药的不良反应为心电图 QT 间期延长(7%)、分化综合征(3%)、白细胞增多症(3%)和呼吸困难(3%)。179 例患者中，5 例患者(3%)因不良反应降低剂量。导致剂量降低的不良反应包括心电图 QT 间期延长(1%)、腹泻(1%)、恶心(1%)、血红蛋白降低(1%)和转氨酶升高(1%)。导致永久停药的不良反应该包括格林巴利综合征(1%)、皮疹(1%)、口腔粘膜炎(1%)和肌酐升高(1%)。

临床试验中报告的最常见的不良反应如表 2 所示。

表 2: ≥10% (任何级别) 或≥5% (≥3 级) 复发性或难治性 AML 患者报告的不良反应

	艾伏尼布片 (每日500 mg) N=179	
系统器官分类 不良反应	所有级别 n (%)	≥3级 n (%)
血液及淋巴系统疾病		
白细胞增多症 ¹	68 (38)	15 (8)
分化综合征 ²	34 (19)	23 (13)
胃肠系统疾病		
腹泻	60 (34)	4 (2)
恶心	56 (31)	1 (1)
粘膜炎 ³	51 (28)	6 (3)
便秘	35 (20)	1 (1)
呕吐 ⁴	32 (18)	2 (1)
腹痛 ⁵	29 (16)	2 (1)
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲乏 ⁶	69 (39)	6 (3)
水肿 ⁷	57 (32)	2 (1)
发热	41 (23)	2 (1)

	艾伏尼布片（每日500 mg） N=179	
胸痛 ⁸	29（16）	5（3）
各类检查		
心电图 QT 间期延长	46（26）	18（10）
代谢及营养类疾病		
食欲下降	33（18）	3（2）
肿瘤溶解综合征	14（8）	11（6）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
关节痛 ⁹	64（36）	8（4）
肌痛 ¹⁰	33（18）	1（1）
各类神经系统疾病		
头痛	28（16）	0
神经病变 ¹¹	21（12）	2（1）
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
咳嗽 ¹²	40（22）	1（1）
呼吸困难 ¹³	59（33）	16（9）
胸腔积液	23（13）	5（3）
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 ¹⁴	46（26）	4（2）
血管与淋巴管类疾病		
低血压 ¹⁵	22（12）	7（4）

¹ 术语组包括白细胞增多症、白细胞过多和白细胞计数升高。

² 分化综合征可能伴有其他常见报告的事件，比如外周水肿、白细胞增多症、发热、呼吸困难、胸腔积液、低血压、缺氧、肺水肿、感染性肺炎、心包积液、皮疹、体液过多、肿瘤溶解综合征和肌酐增加。

³ 术语组包括阿弗他溃疡、食管痛、食管炎、牙龈疼痛、牙龈炎、口腔溃疡、粘膜炎症、口腔疼痛、口咽疼痛、肛部痛和口腔粘膜炎症。

⁴ 术语组包括呕吐和干呕。

⁵ 术语组包括腹痛、上腹痛、腹部不适和腹部触痛。

⁶ 术语组包括乏力和疲乏。

⁷ 术语组包括外周水肿、水肿、体液过多、体液滞留和面部水肿。

⁸ 术语组包括心绞痛、胸痛、胸部不适和非心源性胸痛。

⁹ 术语组包括关节痛、背痛、肌肉骨骼强直、颈痛和肢体疼痛。

¹⁰ 术语组包括肌痛、肌无力、肌肉骨骼疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不适和肋间肌痛。

¹¹ 术语组包括共济失调、烧灼感、步态障碍、格林巴利综合征、周围神经病、感觉异常、外周感觉神经病、外周运动神经元病和感觉障碍。

¹² 术语组包括咳嗽、咳痰和上气道咳嗽综合征。

¹³ 术语组包括呼吸困难、呼吸衰竭、缺氧和劳力性呼吸困难。

¹⁴ 术语组包括痤疮样皮炎、皮炎、皮疹、斑丘疹、荨麻疹、红斑性皮疹、斑状皮疹、

皮疹瘙痒、全身性皮疹、丘疹样皮疹、皮肤剥脱和皮肤溃疡。

¹⁵ 术语组包括低血压和直立性低血压。

在复发性或难治性 AML 患者中观察到的特定基线后实验室数值变化如表 3 所示。

表 3：复发性或难治性 AML 患者中报告的最常见 (≥10%) 或 ≥5% (≥3 级) 新发生的或恶化的实验室检查异常¹

参数	艾伏尼布片 (每日500 mg) N=179	
	所有级别 n (%)	≥3级 n (%)
血红蛋白降低	108 (60)	83 (46)
血钠降低	69 (39)	8 (4)
血镁降低	68 (38)	0
尿酸升高	57 (32)	11 (6)
血钾降低	55 (31)	11 (6)
碱性磷酸酶升高	49 (27)	1 (1)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	49 (27)	1 (1)
血磷酸盐降低	45 (25)	15 (8)
血肌酐升高	42 (23)	2 (1)
丙氨酸氨基转移酶升高	26 (15)	2 (1)
血胆红素升高	28 (16)	1 (1)

¹ 实验室检查异常定义为新发生的或与基线相比至少恶化 1 级的实验室异常，或者基线值未知。

【禁忌】

对本品活性成份或任何辅料过敏者禁用。

【注意事项】

分化综合征

在临床试验中，19% (34/179) 的复发性或难治性 AML 患者接受艾伏尼布片治疗后发生分化综合征。

分化综合征与骨髓细胞快速增殖和分化有关，如果不进行治疗可能危及生命或导致死亡。本品治疗的患者中分化综合征症状包括非感染性白细胞增多症、外周水肿、发热、呼吸困难、胸腔积液、低血压、缺氧、肺水肿、肺部炎症、心包积液、皮疹、体液过多、肿瘤溶解综合征和肌酐升高。34 例发生分化综合征的复发性或难治性 AML 患者中，27 例 (79%) 在治疗或暂停本品给药后恢复。分化

综合征在开始本品治疗的第 1 天至 3 个月内发生，不一定伴有白细胞增多症。

如果怀疑发生分化综合征，给予地塞米松 10 mg，每 12 小时一次静脉输注（或等效剂量的口服或静脉输注皮质类固醇替代治疗），并进行血液动力学监测，直至缓解（参见【用法用量】）。如果伴发非感染性白细胞增多症，则根据临床指征给予羟基脲治疗或者进行白细胞去除术。在症状恢复并给予至少 3 天皮质类固醇治疗后，可逐渐减少皮质类固醇和羟基脲治疗。过早终止皮质类固醇和/或羟基脲的治疗可能会导致分化综合征症状反复。如果给予皮质类固醇治疗后相关重度症状和/或体征持续超过 48 小时级别不改善，则暂停本品治疗，直至相关重度症状和体征改善至非重度（参见【用法用量】）。

QTc 间期延长

本品治疗的患者可能出现 QT（QTc）间期延长和室性心律失常。在临床试验 258 例接受本品治疗的恶性血液疾病患者中，9% 的患者的 QTc 间期大于 500 msec，14% 的患者与基线 QTc 相比增加 60 msec。1 例患者发生了与本品相关的心室颤动。该项临床试验排除了基线 QTc ≥ 450 msec（除非 QTc ≥ 450 msec 是由预先存在的束支传导阻滞引起）或有长 QT 综合征或未控制的或严重心血管疾病病史的患者。

本品与已知可延长 QTc 间期的药物（如，抗心律失常药、氟喹诺酮类、三唑类抗真菌药、5-HT₃ 受体拮抗剂）和 CYP3A4 抑制剂合并使用可能增加 QTc 间期延长的风险（参见【药物相互作用】）。注意监测心电图（ECG）和电解质（参见【用法用量】）。

患有先天性长 QTc 综合征、充血性心力衰竭、电解质异常或正在服用已知可延长 QTc 间期药物的患者，可能需要增加监测频率。

如果 QTc 增加至大于 480 msec 且小于 500 msec，应暂停本品治疗。如果 QTc 增加至大于 500 msec，应暂停本品治疗并后续减量。对发生 QTc 间期延长并伴发危及生命的心律失常体征或症状的患者，应永久停用本品（参见【用法用量】）。

格林巴利综合征

在临床研究中，<1%（2/258）的接受本品治疗的患者发生格林巴利综合征。应监测服用本品的患者是否出现运动和/或感觉神经病变的新体征或症状，比如单侧或双侧无力、感觉改变、感觉异常或呼吸困难。确诊患有格林巴利综合征的

患者，应永久停用本品（参见【用法用量】）。

低钾血症

在中国临床研究中，50%（15/30）的接受本品治疗的患者发生低钾血症。在治疗前及治疗期间应常规监测患者的电解质水平，并注意是否存在低钾血症。对于治疗前及治疗过程中发生低钾血症的患者，应予以及时补充纠正，并加强电解质的监测。对于存在低钾血症的患者，建议同时关注患者是否存在 QTc 间期延长。并根据与治疗相关的其他毒性的总体指导原则及 QTc 间期延长的指导原则，对本品进行必要的减量及暂停。（参见【用法用量】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

具有生育能力的女性患者、具有生育能力女性伴侣的男性患者应在治疗期间及末次给药后至少 1 个月内使用有效避孕方法。与本品合并给药可能降低激素避孕药的浓度，接受本品治疗的患者应在治疗期间及末次给药后至少 1 个月内使用其他的避孕方法。具有生育能力的女性应在开始本品治疗之前接受妊娠检测。

孕妇

妊娠期女性接受本品治疗可能对胎儿造成伤害。如果在妊娠期间服用本品，或者患者在服药期间怀孕，应告知患者其对胎儿的潜在风险。

哺乳期

暂无人乳中本品或代谢物、对母乳喂养幼儿的影响或者对乳汁产量的影响的数据。由于许多药物可分泌到人乳中，并且母乳喂养幼儿可能发生不良反应，所以，建议在本品治疗期间和最后一次给药后至少 1 个月停止哺乳。

生育力

本品尚未进行动物和人体生育力毒性研究。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

【老年人用药】

在临床研究中，179 例复发性或难治性 AML 患者中有 112 例（63%）年龄在 65 岁或以上，有 40 例（22%）患者在 75 岁或以上。在 65 岁及以上复发性或难治性 AML 患者与年轻患者之间未观察到有效性或安全性方面的总体差异。

【药物相互作用】

其他药物对艾伏尼布片的影响

CYP3A4 的强或中等抑制剂	
临床影响	<ul style="list-style-type: none"> 与 CYP3A4 的强或中等抑制剂合并给药可导致艾伏尼布血药浓度升高（参见【药代动力学】）。 艾伏尼布血药浓度升高可增加 QTc 间期延长的风险（参见【注意事项】）。
预防或处理	<ul style="list-style-type: none"> 在本品治疗期间考虑选用不是 CYP3A4 的强或中等抑制剂的替代药物。 如果与 CYP3A4 的强抑制剂合并给药不可避免，则将本品剂量减至 250 mg，每日一次（参见【用法用量】）。 监测患者 QTc 间期延长风险的增加（参见【注意事项】）。
CYP3A4 的强诱导剂	
临床影响	<ul style="list-style-type: none"> 与 CYP3A4 的强诱导剂合并给药可导致艾伏尼布的血药浓度降低（参见【药代动力学】）。
预防或处理	<ul style="list-style-type: none"> 避免本品与 CYP3A4 的强诱导剂合并给药。
可延长 QTc 间期的药物	
临床影响	<ul style="list-style-type: none"> 本品与可延长 QTc 间期的药物合并给药可增加 QTc 间期延长的风险（参见【注意事项】）。
预防或处理	<ul style="list-style-type: none"> 避免本品与可延长 QTc 间期的药物合并给药或者使用替代治疗。 如果与可延长 QTc 间期的药物合并给药不可避免，应监测患者 QTc 间期延长风险的增加（参见【注意事项】）。

艾伏尼布片对其他药物的影响

本品对 CYP3A4 有诱导作用，可能对 CYP2C9 也有诱导作用。合并给药将降低属于 CYP3A4 敏感底物的药物的浓度，并可能降低属于 CYP2C9 敏感底物的药物浓度（参见【药代动力学】）。因此，在本品治疗期间建议改用非 CYP3A4 和 CYP2C9 敏感底物的药物。预期本品可降低抗真菌药物疗效，故本品不能与伊曲康唑或酮康唑（CYP3A4 底物）同时使用。与本品合并给药可能降低激素避孕药的浓度，接受本品治疗的患者应考虑其他避孕方法。如果本品与 CYP3A4 或 CYP2C9 敏感底物合并给药不可避免，应监测这类药物的疗效有否降低。

【药物过量】

尚未开展相关研究。

【临床试验】

本品的疗效评估是基于一项开放性、单臂、多中心临床试验（研究 AG120-C-001，NCT02074839）中 174 例携带 *IDH1* 突变的成人复发性或难治性 AML 患者的数据。采用当地或中心检测确定 *IDH1* 突变，并使用 Abbott RealTime™ *IDH1* 检测进行回顾性确认，该检测经 FDA 批准用于选择 AML 患者接受本品治疗。本品是以每日 500mg 的起始剂量口服给药，直到疾病进展、出现不可接受的毒性或进行造血干细胞移植。21/174 例（12%）患者在本品治疗后接受干细胞移植。

基线人口统计学和疾病特征如表 4 所示。

表 4：复发性或难治性 AML 患者人口统计学和疾病基线特征

人口统计学和疾病特征	艾伏尼布片（每日 500mg） N=174
人口统计学资料	
中位年龄（岁）（最小值，最大值）	67（18，87）
年龄类别，n（%）	
<65 岁	63（36）
≥65 岁 - <75 岁	71（41）
≥75 岁	40（23）
性别，n（%）	
男性	88（51）
女性	86（49）
种族，n（%）	
白人	108（62）
黑人或非洲裔美国人	10（6）
亚洲人	6（3）
夏威夷原住民/其他太平洋岛民	1（1）
其他/未提供	49（28）
疾病特征	
ECOG PS，n（%）	
0	36（21）
1	97（56）
2	39（22）
3	2（1）
<i>IDH1</i> 突变，n（%） ¹	
<i>R132C</i>	102（59）

人口统计学和疾病特征	艾伏尼布片（每日 500mg） N=174
<i>R132H</i>	43（25）
<i>R132G</i>	12（7）
<i>R132S</i>	10（6）
<i>R132L</i>	7（4）
细胞遗传学风险状况，n（%）	
中危	104（60）
高危	47（27）
缺失/未知	23（13）
复发难治类型	
原发难治	64（37）
复发难治	45（26）
复发后未经治疗	65（37）
复发次数	
0	64（37）
1	83（48）
2	21（12）
≥3	6（3）
AML 相关的既往干细胞移植，n（%）	40（23）
基线时输血依赖型 ² ，n（%）	110（63）
既往治疗的中位次数（最小值，最大值）	2（1，6）
AML 类型，n（%）	
原发性 AML	116（67）
继发性 AML	58（33）

ECOG PS：东部肿瘤协作组体能状况。

¹ 使用确证性 Abbott RealTime *IDH1* 检测结果。

² 如果在接受本品首次给药之前 56 天内接受输血，则将患者定义为基线时输血依赖型。

疗效的确定基于完全缓解（CR）+伴有部分血液学恢复的完全缓解（CRh）的比率、CR+CRh 持续时间和从输血依赖型转换成非输血依赖型的比率。疗效结果如表 5 所示。中位随访时间为 8.3 个月（范围，0.2-39.5 个月），中位治疗持续时间为 4.1 个月（范围，0.1-39.5 个月）。

表 5：复发性或难治性 AML 患者的疗效结果

终点	艾伏尼布片（每日500mg）
	N=174
CR ¹ n（%）	43（24.7）
95% CI	（18.5， 31.8）
中位 DOCR ² （月）	10.1
95% CI	（6.5， 22.2）
CRh ³ n（%）	14（8.0）
95% CI	（4.5， 13.1）
中位 DOCRh（月）	3.6
95% CI	（1， 5.5）

终点	艾伏尼布片（每日500mg）
	N=174
CR+CRh ⁴ n (%)	57 (32.8)
95% CI	(25.8, 40.3)
中位 DOCR+CRh (月)	8.2
95% CI	(5.6, 12)

CI: 置信区间

- ¹ CR（完全缓解）定义为骨髓中原始细胞<5%，无疾病证据并且外周血细胞计数全部恢复（血小板>100,000/微升，中性粒细胞绝对计数[ANC]> 1,000/微升）。
- ² DOCR（CR 持续时间）、DOCRh（CRh 持续时间）和 DOCR+CRh（CR+ CRh 持续时间）分别定义为从首次 CR、CRh 或 CR/CRh 至复发或死亡的时间，以较早者为准。
- ³ CRh（伴有部分血液学恢复的完全缓解）定义为骨髓中原始细胞<5%，无疾病证据并且外周血细胞计数部分恢复（血小板>50,000/微升，ANC>500/微升）。
- ⁴ 除既往治疗方案数量之外，在所有基线人口统计学和基线疾病特征中 CR+CRh 比率一致。

对达到 CR 或 CRh 的患者，其达到 CR 或 CRh 的中位时间为 2 个月（范围，0.9-5.6 个月）。在最佳缓解达到 CR 或 CRh 的 57 例患者中，所有患者均在开始本品治疗后的 6 个月内达到首次的 CR 或 CRh 应答。

在基线时红细胞（RBC）和/或血小板输注依赖的 110 例患者中，41 例患者（37.3%）在基线后任意连续的 56 天转变并保持非输血依赖。在基线时 RBC 和血小板输注不依赖的 64 例患者中，38 例患者（59.4%）在基线后的任意连续 56 天期间保持非输血依赖。

本品基于境外一项单臂临床试验的缓解率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。

【药理毒理】

药理作用

艾伏尼布是一种靶向异柠檬酸脱氢酶 1（IDH1）突变的小分子抑制剂。在 AML 患者中，导致白血病细胞中 2-羟戊二酸（2-HG）水平升高的突变被定义为易感 IDH1 突变，并可以通过以下方式预测疗效：1）在艾伏尼布推荐剂量下发生的具有临床意义的缓解，和/或 2）根据经过验证的方法，艾伏尼布在推荐剂量下的可耐受浓度下，对 IDH1 突变的酶活性具有抑制作用。在 AML 患者中这些最常见的突变为 R132H 和 R132C 亚型。

体外研究显示，艾伏尼布对 *IDH1 R132* 突变的选择性抑制浓度远低于野生型 *IDH1*。艾伏尼布对 *IDH1* 突变酶的抑制作用可导致 2-HG 水平降低，在体外和体内 *IDH1* 突变 AML 小鼠异种移植瘤模型中可诱导髓样分化。在 *IDH1* 突变 AML 患者的血液样本中，艾伏尼布可降低离体样本中 2-HG 水平，降低原始细胞计数，并增加成熟髓细胞的百分比。

在来源于患者的 *IDH1 R132C* 突变肝脏内胆管癌小鼠异种移植瘤模型中，艾伏尼布可降低 2-HG 水平。

毒理研究

遗传毒性

艾伏尼布 Ames 试验、体外人外周血淋巴细胞微核试验、体内大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

艾伏尼布尚未进行动物生育力毒性试验。在大鼠每天两次连续 90 天经口给予艾伏尼布重复给药毒性中，雌性大鼠在非耐受剂量下可见子宫萎缩。

妊娠大鼠于器官发生期（妊娠 6-17 天）给予艾伏尼布 500 mg/kg/天（约为临床推荐剂量 500 mg/天人暴露量的 2 倍），对胚胎-胎仔发育可见胎仔体重降低和骨骼变异等不良影响。妊娠兔于器官发生期（妊娠 7-20 天）给予艾伏尼布 180 mg/kg/天（约为临床推荐剂量 500 mg/天人暴露量的 3.9 倍），可见母体毒性并导致自发流产，还可见胎仔体重降低、骨骼变异和内脏变异。

致癌性

艾伏尼布尚未进行致癌性试验。

【药代动力学】

艾伏尼布片 500 mg 单次或每日给药后（稳态时）药代动力学参数见下，除非另有说明。

单次给药后平均血浆峰浓度 (C_{max}) 为 4,503 ng/mL [变异系数 (CV): 38%], 稳态浓度为 6,551 ng/mL (CV: 44%)。稳态药时曲线下面积 (AUC) 为 117,348 ng·hr/mL (CV: 50%)。

当每日剂量从 200 mg 增加至 1200 mg（获批推荐剂量的 0.4-2.4 倍）时，AUC 和 C_{max} 的增加幅度低于剂量增加倍数。1 个月内 AUC 的蓄积比约为 1.9，

C_{\max} 蓄积比为 1.5。14 天内达到稳态血浆浓度。

吸收

达到 C_{\max} 的中位时间约为 3 小时。

食物影响

健康受试者单次口服后，高脂肪餐（大约 900-1,000 卡路里，500-600 卡路里脂肪、250 卡路里碳水化合物和 150 卡路里蛋白质）使 C_{\max} 增大 98%（90% CI: 79%, 119%）， AUC_{inf} 增大约 25%。

分布

本品达稳态时，平均表观分布容积为 234 L（CV: 47%）。艾伏尼布的体外蛋白结合率，介于 92%和 96%之间。

消除

本品终末期消除半衰期为 93 小时（CV: 67%），表观清除率（CL/F）为 4.3 L/h（CV: 50%）。

代谢

原型药是血浆中总放射性的主要成分（>92%）。主要由 CYP3A4 代谢，次要代谢途径包括 N-脱烷基和水解等。

排泄

健康受试者单次口服放射标记艾伏尼布片后，77%从粪便中消除（67%为原型），17%从尿液中消除（10%为原型）。

特殊人群

年龄（18 岁-89 岁）、性别、种族（白种人、亚洲人、黑人或非裔美国人）、体重（38-150 kg）、ECOG 体能状态、轻度或中度肾损伤（ $eGFR \geq 30$ mL/min/1.73m², MDRD）或轻度肝损伤（总胆红素 \leq 正常值上限[ULN]，天冬氨酸氨基转移酶[AST]>ULN 或总胆红素为 1.0-1.5 倍 ULN 以及任何的 AST），预期不会对艾伏尼布片药代动力学特征产生具有临床意义的影响。

重度肾损伤（ $eGFR < 30$ mL/min/1.73m², MDRD）、需透析肾损伤患者体内的艾伏尼布药代动力学特征尚不明确。

肝功能损害患者

服用 500 mg 艾伏尼布片单次剂量后，与肝功能正常的受试者相比，轻度肝功能损害（Child-Pugh A）受试者的艾伏尼布全身暴露量（AUC_{0-INF}）的几何均值比（90%置信区间）为 0.85（0.62，1.15），中度肝功能损害受试者（Child-Pugh B）中为 0.71（0.48，1.05）。艾伏尼布在重度肝功能损害（Child-Pugh C，总胆红素大于 3.0 倍 ULN，以及 AST 的任何值）患者中的药代动力学尚不明确。

药物相互作用研究

临床研究和基于模型的研究

强或中等 CYP3A4 抑制剂对艾伏尼布的影响

采用健康受试者进行的药物相互作用研究中，将 CYP3A4 强抑制剂伊曲康唑作为指针药物，评估了 CYP3A4 抑制对艾伏尼布单次给药药代动力学的影响。200 mg 伊曲康唑每日一次连用 18 天后，单次给予 250mg 艾伏尼布片，发现艾伏尼布 AUC 与对照组相比增加至 269%（90% CI: 245%，295%），C_{max} 则无变化。而在多次给药情况下，艾伏尼布可诱导 CYP3A4，故不建议 CYP3A4 底物伊曲康唑与本品同时使用（参见艾伏尼布片对 CYP3A4 底物的影响）。基于生理药代动力学模型预测，与 CYP3A4 中等抑制剂氟康唑合用给药，在氟康唑已达到稳态情况下，单次给予 500mg 艾伏尼布片，艾伏尼布 AUC 将较对照组增加至 173%，C_{max} 无变化。而在多次给药情况下，预计艾伏尼布的稳态 C_{max} 较对照组增加至 152%，其 AUC 较对照组增加至 190%（参见【药物相互作用】）。

CYP3A4 强诱导剂对艾伏尼布片的影响

预计艾伏尼布片在与 CYP3A4 强诱导剂利福平（每日一次 600 mg，连用 15 天）合用时，其稳态 AUC 将降低 33%（参见【药物相互作用】）。

艾伏尼布片对 CYP3A4 底物的影响

艾伏尼布可诱导其自身的代谢酶 CYP3A4，预计其与 CYP3A4 底物伊曲康唑合用可造成具有临床意义的伊曲康唑稳态 AUC 下降。（参见【药物相互作用】）。

减少胃酸的药物对本品的影响

减少胃酸的药物（质子泵抑制剂、H₂-受体拮抗剂、抗酸剂等）不会影响艾伏

尼布浓度。

体外研究

代谢途径

本品可诱导 CYP2B6、CYP2C8 和 CYP2C9，因此，可能影响这些酶敏感底物的药代动力学（参见 **【药物相互作用】**）。

药物转运系统

艾伏尼布是 P-糖蛋白（P-gp）的底物，但不是 BCRP 或肝脏转运体 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。

在临床相关浓度下，艾伏尼布对 BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 和 OCT2 不会产生抑制作用。艾伏尼布片是 OAT3 和 P-gp 的抑制剂。

【贮藏】

密封，不超过 25℃ 保存。

【包装】

高密度聚乙烯瓶，聚丙烯瓶盖包装，并加聚乙烯管装药用干燥剂。60 片/瓶。

【有效期】

48 个月

【执行标准】

[JX20220007](#)

【批准文号】

附条件批准上市

【药品上市许可持有人】

名称：Servier Pharmaceuticals LLC

注册地址： 200 Pier Four Blvd, Boston, MA 02210 United States of America

【生产企业】

企业名称： Patheon Inc.

生产地址： 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario ON L5N 7K9
Canada

【包装厂】

企业名称： Sharp Corporation

地址： 7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106 United States of America

【境内联系机构】

名称： 基石药业（苏州）有限公司

地址： 苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 A1 楼北座二楼 E168 单元

联系方式： 400-6030225