

核准日期：2025 年 12 月 16 日

修改日期：

# 阿夫凯泰片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 警告：心力衰竭风险

接受心肌肌球蛋白抑制剂的患者可能发生收缩功能障碍导致的心力衰竭。

本品可降低左心室射血分数（LVEF）。本品治疗前和治疗期间需进行超声心动图评估，以监测收缩功能障碍。不建议 LVEF<55% 的患者开始本品治疗。用药期间，如果 LVEF<50%且≥40%，则需降低本品剂量（参见【用法用量】、【警告】和【注意事项】）。如果 LVEF<40%或患者因收缩功能障碍而出现心力衰竭症状或临床状态恶化，则需中断本品给药（参见【用法用量】）。

## 【药品名称】

通用名称：阿夫凯泰片

商品名称：星舒平/ MYQORZO

英文名称：Aficamten Tablets

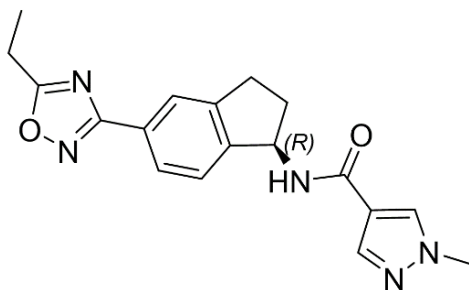
汉语拼音：Afukaitai Pian

## 【成份】

本品活性成份为阿夫凯泰。

化学名称：(R)-N-(5-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

化学结构式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

分子量：337.38

辅料：微晶纤维素，甘露醇，交联羧甲纤维素钠，羟丙纤维素，十二烷基硫酸钠，硬脂酸镁，欧巴代 QX 紫色。

### 【性状】

本品为紫色圆形薄膜包衣片，一面凹印“5”字样，另一面凹印“CK”字样。

### 【适应症】

本品用于治疗纽约心脏协会（NYHA）心功能分级 II-III 级的梗阻性肥厚型心肌病（HCM）成人患者，以改善运动能力和症状。

### 【规格】

5 mg

### 【用法用量】

#### 本品使用前和使用期间的评价

不建议 LVEF<55%的患者开始本品治疗或上调剂量。

患者在服用本品期间可能发生心力衰竭。滴定时需定期进行 LVEF 和 Valsalva 动作后左心室流出道（Left Ventricular Outflow Tract, LVOT）压力阶差评估，以达到适当的 Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差目标，同时保持 LVEF≥50%。

#### 推荐用法用量

本品的推荐起始剂量为 5 mg，每日一次口服给药。每 2 周可进行一次剂量递增，每次增加 5mg，直至达到维持剂量或最大推荐剂量 20 mg。本品的维持剂量根据患者的 LVEF 和 LVOT 压力阶差进行个体化滴定。基于 LVEF 和 LVOT 压力阶差标准的给药建议参见[表 1](#)。

表 1：阿夫凯泰片的剂量调整

LVEF	Valsalva动作后LVOT压力阶差	剂量调整
≥55%	≥30mmHg	剂量增加5 mg (至最大剂量20 mg，每日一次)
≥55%	<30mmHg	剂量维持不变
<55%且≥50%	任何	剂量维持不变
<50%且≥40%	任何	剂量减少5 mg* 如为5mg剂量，则治疗中断7天
<40%	任何	治疗中断至少7天

\*剂量降低如下：20 mg →15 mg；15 mg→10 mg；10 mg→5 mg

应在开始治疗、进行任何剂量调整或治疗中断后 2 周进行超声心动图评估。治疗中断后，当 LVEF≥55%时，以 5 mg 的起始剂量重新开始治疗，并重新开始剂量滴定（参见[表 1](#)）。

完成剂量调整确定维持剂量后，每 3 个月评估一次 LVEF 和 Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差。对于出现并发疾病（例如，重度感染或 COVID-19）、新发心律

失常（例如，新发或未受控制的房颤或其他未受控制的快速性心律失常）或可能损害收缩功能的任何其他疾病的患者，考虑监测 LVEF 并根据[表 1](#) 调整剂量（如需要）。在并发疾病或新发心律失常消退或稳定之前，请勿增加剂量。

应在每天大约相同的时间服用药物，每日一次，随餐或不随餐服用。按处方剂量服用一片片剂。随水整片吞服。

### **漏服或延迟给药**

如果漏服一剂药物，应在同一天尽快服用。下一次计划给药应在第二天的常规时间进行。本品不应在同一天给药两次。

### **肾功能损害**

轻度（肾小球滤过率估计值 [eGFR] 60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）至中度（eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）肾损害患者无需调整标准推荐剂量和剂量滴定方案。由于尚未在重度肾损害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者中进行研究，因此该人群应慎用本品。

### **肝功能损害**

轻度（Child-Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝损害患者无需调整标准推荐剂量和剂量滴定方案。由于尚未在重度肝损害（Child-Pugh C 级）患者中进行研究，因此该人群应慎用本品。

### **合并治疗**

对于正在接受伏立康唑、氟伏沙明、强效 CYP2C9 抑制剂或中效至强效 CYP2C9 或 CYP3A 诱导剂稳定治疗的患者，应以推荐起始剂量 5 mg 每日一次开始阿夫凯泰治疗。对于计划开始使用伏立康唑、氟伏沙明、强效 CYP2C9 抑制剂或停用中效至强效 CYP2C9 或 CYP3A 诱导剂的患者，应降低本品剂量（20 mg → 10 mg；15 mg → 5 mg；10 mg → 5 mg）。对于目前正在接受 5mg 剂量的患者，应维持 5 mg 剂量。应评估开始使用抑制剂或停用诱导剂后的 LVEF 和 LVOT 压力阶差，并根据[表 1](#) 进行剂量滴定。

### **【不良反应】**

### **临床试验经验**

由于临床试验是在各种不同的条件下进行的，因此在一种药物的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的临床试验中的发生率进行比较，也不能反映在实践中观察到的发生率。

在一项随机、双盲、安慰剂对照 III 期研究（SEQUOIA-HCM）中评价了本品的安全性。在 282 例梗阻性 HCM 成人患者中，142 例患者接受了每日剂量为 5 mg、10 mg、15 mg 或 20 mg 的阿夫凯泰，140 例患者接受了安慰剂治疗。接受本品治疗患者的中位治疗持续时间为 24.1 周（范围：3.9-29.4 周）。

总体而言，5.6%接受本品治疗的患者和 9.3%接受安慰剂治疗的患者发生了严重不良事件。

>5%的患者发生且在阿夫凯泰片组更常见（与安慰剂组相比）的不良反应为高血压（7.7% vs. 2.1%）和心悸（7.0% vs. 2.9%）。

阿夫凯泰片组中≥5%的受试者报告的不良事件（与安慰剂组相比）有头痛（7.7% vs. 7.1%）、上呼吸道感染（6.3% vs. 8.6%）、呼吸困难（5.6% vs. 5.7%）。合格的 oHCM 患者能够参加一项正在进行的、开放性、长期安全性和耐受性研究（FOREST-HCM）。截至中期数据截止日期，FOREST-HCM 研究中的安全性特征与 SEQUOIA-HCM 研究中观察到的安全性特征一致。

#### 对收缩功能的影响

在 SEQUOIA-HCM 研究中，阿夫凯泰组患者的基线 LVEF 均值（SD）为 74.8%（5.48），安慰剂组为 74.8%（6.26）。与本品的作用机制一致，在 24 周治疗期间，阿夫凯泰组 LVEF 较基线的 LS 均值（SE）变化为 -6.77%（0.55），安慰剂组为 -2.02%（0.55）。治疗结束后 4 周，阿夫凯泰和安慰剂组之间的平均 LVEF 相似。

在 24 周治疗期间，阿夫凯泰组 5 例（3.5%）患者和安慰剂组 1 例（0.7%）患者出现可逆性 LVEF 低于 <50%（中位数：47%；范围：34%-49%）。LVEF 低于 50% 期间并未中断治疗，且表现与临床心力衰竭不相关（参见【注意事项】）。

在中位暴露时间为 13.96 个月的包含 335 例受试者的安全性分析中共有 9 例受试者（2.7%）出现基线后 LVEF < 50%，受试者未出现心力衰竭，所有 4 例受试者均在剂量降低或洗脱期后 LVEF 自行恢复至 ≥ 50%。

#### 中国人群中的长期安全性

一项开放标签扩展研究评价了阿夫凯泰的长期安全性，该研究入组了 40 名参加了 SEQUOIA-HCM 的符合条件的中国 oHCM 患者（参见【临床试验】）。在中期分析时，所有参与者均完成了 48 周的治疗。该研究中观察到的安全性特征与在 SEQUOIA-HCM 中观察到的安全性特征一致。

#### **【禁忌】**

禁止与以下药物合并使用：

- 氟康唑给药超过 3 天（参见【药物相互作用】）
- 利福平（参见【注意事项】和【药物相互作用】）

#### **【注意事项】**

##### 心力衰竭

本品可降低心肌收缩力，并可降低 LVEF。接受心肌肌球蛋白抑制剂的患者可能发生收缩功能障碍导致的心力衰竭。

出现严重并发症（例如，严重感染）或心律失常（例如，新发或未受控制的房颤）的患者发生收缩功能障碍和心力衰竭的风险可能更高。无症状性 LVEF 降低、并发症和心律失常需考虑进行额外监测（参见【用法用量】）。

治疗前和治疗期间定期评估患者的临床状态和 LVEF，并相应调整本品剂量（参见【用法用量】）。新发或恶化的心律失常、呼吸困难、胸痛、疲劳、腿部水肿或 N 末端 B 型利钠肽前体（NT-proBNP）升高可能是心力衰竭的体征和症状，

应及时进行心脏功能评价。

不建议 LVEF<55% 的患者开始本品治疗。

### **导致心力衰竭或丧失有效性的细胞色素 P450 相互作用**

本品通过 CYP2C9、CYP2D6 和 CYP3A 酶代谢。开始使用一些对本品多种 P450 代谢酶消除途径具有抑制作用的药物（例如，氟康唑、伏立康唑、氟伏沙明）、强效 CYP2C9 抑制剂以及停用中效至强效 CYP3A 诱导剂和中效至强效 CYP2C9 诱导剂可能导致阿夫凯泰血药浓度升高，并增加因收缩功能障碍导致心力衰竭的风险（参见【禁忌】、【注意事项】和【药物相互作用】）。相反，开始使用一些可诱导 P450 的药物（例如，利福平、中效至强效 CYP3A 或 CYP2C9 诱导剂）可能导致阿夫凯泰血药浓度降低并丧失有效性（参见【禁忌】和【药物相互作用】）。

告知患者发生药物相互作用的可能性。建议患者在开始本品治疗之前和治疗期间告知医务人员所有合并用药（参见【药物相互作用】）。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### **妊娠**

##### **风险总结**

尚无关于孕妇使用本品的数据，因此无法确定是否存在与药物相关的重大出生缺陷或流产风险。尚不清楚孕妇使用阿夫凯泰是否会对胎儿造成伤害，阿夫凯泰仅应在潜在获益大于对胎儿的潜在风险时用于孕妇（参见【药理毒理】）。

目标人群发生重大出生缺陷和流产的估计背景风险未知。

#### **临床注意事项**

##### **疾病相关母体和胚胎-胎儿风险**

妊娠合并梗阻性 HCM 与早产风险增加相关（参见【药理毒理】）。

#### **哺乳**

##### **风险总结**

尚不清楚本品是否会排泄至人乳汁中或其对母乳喂养婴儿的影响。

### **【儿童用药】**

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

### **【老年用药】**

SEQUOIA-HCM 研究中有 57 例 65 岁及以上的患者（参见【临床试验】）。在 SEQUOIA-HCM 研究中接受本品治疗的患者总数中，45 例患者年龄为 65-74 岁，12 例患者年龄为 75 岁及以上。

未观察到 65 岁及以上患者和年轻成人患者之间本品的安全性或有效性存在总体差异。75 岁以上的患者高血压、心悸、头晕的发生率高于年轻患者。

## 【药物相互作用】

### 体外研究

CYP 酶：在临床相关浓度下，预期阿夫凯泰不会抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A4。在临床相关浓度下，预期阿夫凯泰不会诱导 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4。

药物转运蛋白：阿夫凯泰不是药物转运蛋白的敏感底物。在临床相关浓度下，预期阿夫凯泰不会抑制 BCRP、OCT2、OCT3、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 或 MATE2-K 药物转运蛋白。

### 体内研究

#### CYP 酶的抑制剂和诱导剂

表 2 提供了预测的和观察到的与选定的 CYP 抑制剂和诱导剂联合给药对阿夫凯泰血浆暴露量的影响。

**表 2：在体内观察到的和预测的 CYP 抑制剂和诱导剂对阿夫凯泰血浆暴露量的影响**

合并用药	剂量	对阿夫凯泰AUC的影响 (90% CI)
<b>单个CYP酶的抑制剂</b>		
磺胺苯吡唑-强效CYP2C9抑制剂	2000 mg，每日一次	↑113% (102%-125%) <sup>a</sup>
伊曲康唑-强效CYP3A抑制剂	200 mg，每日一次	↑26% (19%-34%) <sup>b</sup>
帕罗西汀-强效CYP2D6抑制剂	40 mg，每日一次	↑27% (19%-35%) <sup>b</sup>
<b>多种CYP酶的抑制剂</b>		
氟康唑-强效CYP2C19抑制剂、中效CYP3A抑制剂和中效CYP2C9抑制剂	400 mg，每日一次	↑278% (247%-311%) <sup>b</sup>
	150 mg×两次给药； 间隔48小时	↑10% (9%-11%) <sup>a</sup>
氟伏沙明-强效CYP2C19抑制剂、弱效至中效CYP3A抑制剂、弱效CYP2C9抑制剂和弱效CYP2D6抑制剂	150 mg，每日两次	↑116% (107%-115%) <sup>a</sup>
伏立康唑-强效CYP3A抑制剂、中效CYP2C19抑制剂和弱效CYP2C9抑制剂	200 mg，每日两次	↑94% (86%-104%) <sup>a</sup>
氟西汀-强效CYP2D6抑制剂和强效CYP2C19抑制剂	40 mg，每日一次	↑32% (25%-40%) <sup>b</sup>
<b>CYP酶诱导剂</b>		
利福平-强效CYP3A诱导剂、强效CYP2C19诱导剂和中效CYP2C9诱导剂	600 mg，每日一次	↓79% (78%-80%) <sup>a</sup>
卡马西平-中效至强效CYP3A诱导剂和弱效CYP2C9诱导剂	300 mg，每日两次	↓51% (34%-64%) <sup>a</sup>
<sup>a</sup> 通过基于生理学的PK模型预测的值； <sup>b</sup> 观测值		

## 转运蛋白底物

P-gp 底物：单剂量 20 mg 阿夫凯泰合并给药使达比加群（以达比加群酯形式给药）的 AUC<sub>inf</sub> 增加 26%（90% CI：12%-41%）。

## 其他药物影响阿夫凯泰血药浓度的可能性

阿夫凯泰主要由 CYP2C9 代谢，其次是 CYP2D6 和 CYP3A，CYP2C19 极少参与其代谢。

## 已确定的和预测的与阿夫凯泰的潜在临床显著 DDI

合并使用那些对参与阿夫凯泰消除的多种 P450 途径具有抑制作用的特定药物、强效 CYP2C9 抑制剂、以及中效至强效 CYP2C9 或 CYP3A 诱导剂可能会影响阿夫凯泰的暴露量（参见【注意事项】和【药理毒理】）。

表3 提供了基于本品临床研究或使用基于生理学的药代动力学建模分析预测的已确定或潜在的临床显著药物相互作用列表。

表 3：已确定和潜在的与阿夫凯泰的显著药代动力学药物相互作用

对负责消除阿夫凯泰的多种P450的抑制剂		
氟康唑	临床影响	观察到氟康唑每日一次联合给药可增加阿夫凯泰暴露量，这可能会增加因收缩功能障碍而发生心力衰竭的风险。
	预防或管理	禁止联合给药氟康唑超过3天（参见【禁忌】）。
氟伏沙明、伏立康唑	临床影响	预期与氟伏沙明或伏立康唑联合给药可增加阿夫凯泰暴露量，这可能会增加因收缩功能障碍而发生心力衰竭的风险。
	预防或管理	计划开始使用氟伏沙明或伏立康唑的患者应降低阿夫凯泰剂量（参见【用法用量】）。
强效CYP2C9抑制剂		
临床影响		预期与强效CYP2C9抑制剂联合给药可增加阿夫凯泰暴露量，这可能增加因收缩功能障碍而发生心力衰竭的风险。
预防或管理		计划开始使用强效CYP2C9抑制剂的患者应降低阿夫凯泰剂量（参见【用法用量】）。
中效至强效CYP2C9诱导剂或中效至强效CYP3A诱导剂		
利福平	临床影响	与利福平合并给药可降低阿夫凯泰暴露量，这可能会降低阿夫凯泰的有效性。  收缩功能障碍导致心力衰竭的风险可能会随利福平的停用而增加（参见【禁忌】）。
	管理预防	禁止与利福平合并给药。
其他中效至强效CYP2C9诱导剂和中效至强效CYP3A诱导剂	临床影响	与中效至强效CYP2C9诱导剂和中效至强效CYP3A诱导剂合并给药可降低阿夫凯泰暴露量，这可能会降低阿夫凯泰的有效性（参见【临床药理】）。  收缩功能障碍导致心力衰竭的风险可能会随这些诱导剂的停用而增加。



	预防或管理	计划停用中效至强效CYP2C9或CYP3A诱导剂的患者应降低阿夫凯泰剂量（参见【用法用量】）。
--	-------	---

### 与阿夫凯泰无临床显著相互作用的药物

建立的生理 PK 模型预测 DDI 研究结果表明，与中效 CYP2C9 抑制剂、中效或强效 CYP3A 抑制剂和中效或强效 CYP2D6 抑制剂联合给药对阿夫凯泰的血浆暴露量无具有临床意义的影响。

### 阿夫凯泰影响其他药物血药浓度的潜力

预期阿夫凯泰与 CYP 酶或药物转运蛋白的敏感底物联合给药不会引起具有临床意义的 DDI（参见【药理毒理】）。

### 具有负性肌力作用的药物

$\beta$  受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂、丙吡胺和胺碘酮用于治疗梗阻性 HCM，可能具有负性肌力作用。

在与这些药物联合给药的情况下，可安全开始并维持阿夫凯泰治疗；因此，建议遵循常规剂量滴定指南（参见【用法用量】）。如果开始使用负性肌力药物合并治疗，或者增加负性肌力药物的剂量，则应监测 LVEF，直至达到稳定剂量并显示出临床缓解。

群体 PK 建模表明，与  $\beta$  受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、丙吡胺或胺碘酮联合给药对阿夫凯泰的血浆暴露量无影响。

### **【药物过量】**

尚无关于阿夫凯泰用药过量的报告。

阿夫凯泰用药过量的治疗包括：终止阿夫凯泰治疗，维持血流动力学稳定的支持性医疗措施，如密切监测生命体征、LVEF、以及管理患者的临床状态。本品过量服用会危及生命，并导致难以治疗的心跳停止。

### **【临床药理】**

#### 作用机制

参见【药理毒理】药理作用相关内容。

#### 药效学

##### 心脏功能

在 SEQUOIA-HCM 研究中，治疗后 2 周观察到 LVOT 压力阶差降低，至第 8 周持续下降（参见【临床试验】）。在 24 周试验期间 LVOT 压力阶差始终维持降低状态。第 24 周时，阿夫凯泰组静息和 Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差的 LS 均值（SE）较基线的变化分别为-35.8（2.1）mmHg 和-48.1（2.4）mmHg，安慰剂组分别为 4.1（2.1）mmHg 和 2.2（2.4）mmHg。与安慰剂组相比，阿夫凯泰组 LVOT 压力阶差降低伴随 LVEF 适度降低，LVEF 的 LS 均值（SE）较基线的变化分别为-6.8（0.6）%和-2.0（0.6）%。此外，二尖瓣流速与侧瓣环舒张早期速度



比值 ( $E/e'$ ) (舒张功能指标) 有所改善, LS 均值 (SE) 为 -3.9 (0.6)。治疗结束后 4 周, LVEF 和 Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差恢复至基线水平。

### 心脏结构

SEQUOIA-HCM 研究中, 在基线和第 24 周通过 MRI 测定最大左心室壁厚度、左心室质量指数 (LVMI) 和左心房容积指数 (LAVI)。第 24 周时, 阿夫凯泰组的最大左心室壁厚度降低, 安慰剂组的最大左心室壁厚度增加, LS 均值治疗差异为 -2.1 mm (95% CI: -3.1, -1.1;  $p < 0.0001$ )。阿夫凯泰组 LVMI 降低, 安慰剂组 LVMI 增加, LS 均值治疗差异为 -15.4 g/m<sup>2</sup> (95% CI: -24.5, -6.3;  $p < 0.01$ )。第 24 周时, 阿夫凯泰组和安慰剂组的 LAVI 均较基线降低, LS 均值治疗差异为 -12.8 mL/m<sup>2</sup> (95% CI: -19.0, -6.7;  $p < 0.001$ )。尚不清楚这些结果的临床意义。

### 心脏生物标志物

在 SEQUOIA-HCM 研究中, 阿夫凯泰组从第 2 周开始观察到心脏室壁应力生物标志物 NT-proBNP 降低, 并持续至治疗期第 24 周。与安慰剂相比, 阿夫凯泰治疗导致 NT-proBNP 降低约 80% (两组间几何均值比的比例为 0.20 [95% CI: 0.17, 0.23;  $p < 0.0001$ ])。在第 12 周和第 24 周, 与安慰剂组相比, 在阿夫凯泰组中观察到肌钙蛋白 I 降低 40% (两组间几何均值比的比例为 0.57 [95% CI: 0.51, 0.64;  $p < 0.0001$ ])。

尚不清楚 NT-proBNP 和肌钙蛋白结果的临床意义。

### 心脏电生理学

全面 QT 研究的结果表明, 在阿夫凯泰的治疗浓度范围内, QTc 间期未延长。在 50 mg 单次给药剂量 (与 20 mg 每日给药达到稳态的暴露量相似) 下, 阿夫凯泰经安慰剂校正的 QT 间期 (经 Fridericia 校正,  $\Delta\Delta QTcF$ ) 90% 置信区间较基线变化的预测上限  $< 10$  ms。

### 药代动力学

在每日一次、多次给予 1 mg 至 75 mg 剂量的阿夫凯泰后, 阿夫凯泰的暴露量与剂量成比例增加。健康受试者和 oHCM 患者的阿夫凯泰 PK 相似。各剂量水平的阿夫凯泰蓄积比的几何平均值相似, 范围为 4.57-4.82。

### 吸收

阿夫凯泰可被迅速吸收, 中位浓度达峰时间 ( $T_{max}$ ) 为 1.50-2.00 小时。尚不清楚口服给药后阿夫凯泰的生物利用度。

### 食物的影响

随高脂、高热量餐给药后, 未观察到阿夫凯泰 AUC 和  $C_{max}$  出现具有临床意义的差异。

### 分布

阿夫凯泰与血浆蛋白的结合率约为 90%, 分布容积为 309 L。阿夫凯泰的全血-血浆分配比为 0.94。

### 消除

在 oHCM 患者中，阿夫凯泰的中位终末半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 和至稳态时间分别为约 80 小时和 17 天。预期大多数 (约 95%) oHCM 患者的  $t_{1/2}$  小于 155 小时，并在进行阿夫凯泰每日给药后第 33 天达到稳态。稳态时，每日一次给药的血药浓度峰谷比约为 1.2。总清除率为 2.6 L/h，肾脏清除率 < 总清除率的 0.1%。

阿夫凯泰在人体内广泛代谢，主要代谢途径包括 CYP2C9 (50%)、CYP3A (26%) 和 CYP2D6 (21%)，CYP2C19 (3%) 极少参与其代谢。阿夫凯泰主要代谢为两种无药理学活性的代谢物，即 CK-3834282 和 CK-3834283，在循环系统中的浓度水平分别约为血浆中母体化合物的 56% 和 103%。

单次给予 20 mg 放射性标记剂量的阿夫凯泰后，32% (0.55% 为原型阿夫凯泰) 经尿液排泄，58% (5.0% 为原型阿夫凯泰) 经粪便排泄。

### 特殊人群

基于群体药代动力学分析，未观察到年龄 (18-83 岁)、性别或人种在阿夫凯泰的药代动力学出现具有临床意义的差异。

#### 肾功能损害

群体药代动力学分析表明，在轻度至中度肾功能损害 ( $eGFR: \geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 患者中，阿夫凯泰的药代动力学并无临床意义的差异。重度肾功能损害的影响尚不清楚。

#### 肝功能损害

根据 I 期临床研究，在轻度至中度肝功能损害患者中，阿夫凯泰的药代动力学并无临床意义的差异。重度肝功能损害的影响尚不清楚。

### 遗传药理学

多态性 CYP2C9 参与了阿夫凯泰的代谢 (50%)。在弱代谢者 (PM) 中，CYP2C9 表达比正常代谢者 (NM) 低 60.4%。根据 PBPK 分析，PM 的阿夫凯泰  $AUC_{inf}$  比 NM 高 47%。

CYP2C9 弱代谢者 (PM) 的发生率因种族而异。东亚人群中 PM 的发生率较低 (0.6%)。

多态性 CYP2D6 也参与了阿夫凯泰的代谢 (21%)。在一项临床研究中，CYP2D6 PM 和 NM 受试者的阿夫凯泰  $AUC_{inf}$  相似。

### **【临床试验】**

在 SEQUOIA-HCM 研究 (NCT05186818) 中评价了阿夫凯泰的有效性，这是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期研究，在 282 例 LVEF  $\geq 60\%$  且筛选时静息和 Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差分别  $\geq 30$  mmHg 和  $\geq 50$  mmHg、症状性 NYHA 分级为 II 级和 III 级的梗阻性 HCM (oHCM) 成人患者 (142 例接受阿夫凯泰，140 例接受安慰剂) 中开展。完成 SEQUOIA-HCM 研究的患者有资格参加一项开放性扩展研究 (FOREST-HCM)，该研究仍在进行中。

排除了已知患有可引起心肌肥厚的浸润性或贮积性疾病 (如努南综合征、法布雷氏病或淀粉样变性) 的患者。

患者以 1:1 的比例随机接受起始剂量 5 mg 阿夫凯泰或安慰剂，每日一次，持续 24 周。分层因素包括基线是否使用  $\beta$  受体阻滞剂和心肺运动试验（CPET）模式。基线时，61.3%的患者使用了  $\beta$  受体阻滞剂（阿夫凯泰组 60.6%，安慰剂组 62.1%），28.7%的受试者使用了非二氢吡啶类钙通道阻滞剂（阿夫凯泰组 31.7%，安慰剂组 25.7%）。此外，12.8%的患者（阿夫凯泰组 11.3%，安慰剂组 14.3%）正在服用丙吡胺。14.5%的患者（阿夫凯泰组 13.4%，安慰剂组 15.7%）在基线时未服用任何背景药物。基线时通过 CPET 测定的平均峰值摄氧量（ $pVO_2$ ）为 18.5 mL/kg/min，其中 55%的患者使用运动平板，45%的患者使用自行车。

各组在年龄（平均年龄 59.1 岁；范围 18-84 岁）、性别（59%男性）、人种（79%白人、19%亚裔和 1%黑人或非裔美国人）、BMI（平均值 28.1 kg/m<sup>2</sup>）、心率（平均值 66 bpm）和血压（平均值 124/74 mmHg）方面匹配良好。

基线时，76%的随机化患者的 NYHA 分级为 II 级，24%的 NYHA 分级为 III 级。中位 LVEF 为 75.6%，平均 LVOT 压力阶差为 55.1 mmHg，平均 Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差为 83.1 mmHg。

患者开始接受阿夫凯泰治疗，剂量为 5 mg，每日一次。如果 Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差  $\geq 30$  mmHg 且 LVEF  $\geq 55\%$ ，则在第 2、4 和 6 周以 5 mg 剂量间隔逐次进行剂量滴定，直至达到最大剂量 20 mg 每日一次。第 24 周时，阿夫凯泰组中 46.0%的患者接受 20 mg 剂量，35.0%的患者接受 15 mg 剂量，15.3%的患者接受 10 mg 剂量，3.6%的患者接受 5 mg 剂量。

**主要终点-峰值摄氧量（ $pVO_2$ ）**

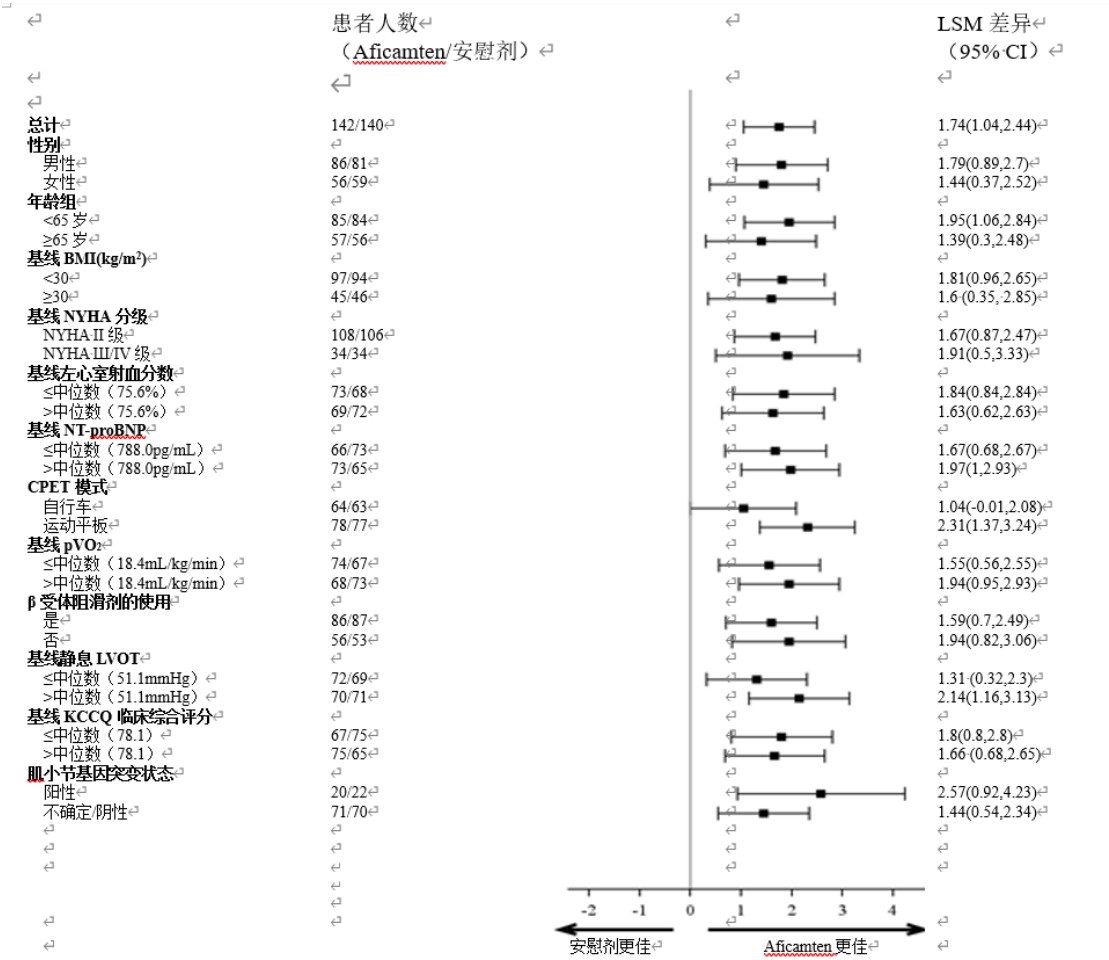
在 SEQUOIA-HCM 研究中，主要终点  $pVO_2$  从基线至第 24 周的变化具有统计学显著性，并且阿夫凯泰组大于安慰剂组，参见[表 4](#)。

**表 4：SEQUOIA-HCM 研究中第 24 周  $pVO_2$ （通过 CPET 测定）较基线的变化**

统计量	阿夫凯泰 (N=142)	安慰剂 (N=140)
基线（mL/min/kg），平均值（SD）	18.4 (4.4)	18.6 (4.5)
<b>第24周较基线的变化</b>		
LS均值（SE）	1.76 (0.25)	0.02 (0.25)
与安慰剂相比的LS均值差异（95% CI）	1.74 (1.04, 2.44)	
p值	< 0.0001	

分析了一系列人口统计学特征、基线疾病特征和基线合并用药（例如，使用  $\beta$  受体阻滞剂）对结局的影响。在所有亚组中，全部分析结果均支持阿夫凯泰（[图 1](#)）。

图 1: SEQUOIA-HCM 研究中按亚组总结的第 24 周 pVO<sub>2</sub> (通过 CPET 测定) 较基线变化的森林图



次要终点

通过堪萨斯城心肌病调查问卷-临床综合评分 (KCCQ-CSS) 的变化、NYHA 心功能分级改善≥1 级的患者比例、Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差较基线的变化、Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差≤30 mmHg 的患者比例、符合室间隔减容治疗 (SRT) 指征的时长以及 CPET 期间总工作负荷的变化, 评估了阿夫凯泰对健康状况、功能能力和 LVOT 梗阻的治疗作用。第 24 周时, 在所有次要终点方面, 与安慰剂组相比, 接受阿夫凯泰的患者显示出更大的改善 (表 5、图 2、图 3、图 4 和图 5)。

表 5: SEQUOIA-HCM 研究中次要和其他有效性终点的结果

终点	阿夫凯泰 N=142	安慰剂 N=140	差异 (95% CI)	p值
KCCQ-CSS较基线的变化 <sup>1</sup>				
第12周	11.1 (0.9)	4.0 (0.9)	7.0 (4.5, 9.5)	< 0.0001
第24周	11.6 (1.0)	4.3 (1.0)	7.3 (4.6, 10.1)	< 0.0001
NYHA分级改善≥1级的患者比例 <sup>2</sup>				

终点	阿夫凯泰 N=142	安慰剂 N=140	差异 (95% CI)	p值
第12周	69 (48.6)	25 (17.9)	OR: 4.6 (2.6, 8.4) Diff: 30.8 (20.6, 41.0)	< 0.0001
第24周	83 (58.5)	34 (24.3)	OR: 4.4 (2.6, 7.6) Diff: 34.2 (23.4, 45.0)	< 0.0001
Valsalva动作后LVOT压力阶差较基线的变化（mmHg） <sup>1</sup>				
第12周	-46 (2.4)	2.6 (2.4)	-48 (-55, -42)	< 0.0001
第24周	-48 (2.4)	2.2 (2.4)	-50 (-57, -44)	<0.0001
Valsalva动作后LVOT压力阶差<30（mmHg）的患者比例 <sup>2</sup>				
第12周	74 (52.1)	8 (5.7)	OR: 18.0 (7.8, 44.4) Diff: 46.4 (37.3, 55.5)	<0.0001
第24周	70 (49.3)	5 (3.6)	OR: 25.5 (10.1, 88.2) Diff: 45.7 (36.9, 54.5)	<0.0001
符合SRT指征的时长 <sup>1</sup>				
24周治疗期间符合SRT指征的天数	35.3 (7.9)	113.4 (8.1)	-78.1 (-99.8, -56.3)	< 0.0001
仍符合SRT指征的患者比例 <sup>2,3</sup>				
第24周	4 (12.5)	14 (48.3)	OR: 0.16 (0.03, 0.61)	p = 0.005
			Diff: -36.5 (-58.5, -14.5)	p = 0.002
CPET期间总工作负荷（瓦特）较基线的变化 <sup>1</sup>				
第24周	13.4 (2.1)	1.2 (2.1)	12.2 (6.4, 18.0)	< 0.0001
CPET：心肺运动试验；KCCQ CSS：堪萨斯城心肌病调查问卷-临床综合评分；NYHA：纽约心脏病协会；LVOT压力阶差：左心室流出道压力阶差；SRT：室间隔减容治疗				
<sup>1</sup> 提供了连续终点的LS均值（SE）和LS均值差异（95% CI）。				
<sup>2</sup> 列出了二元终点的应答者人数（百分比）和率差（Diff）以及合并比值OR（OR的精确95% CI）。				
<sup>3</sup> 基线时，阿夫凯泰组和安慰剂组分别有32例和29例患者符合SRT指征。				

图 2：KCCQ-CSS 从基线至第 24 周的变化

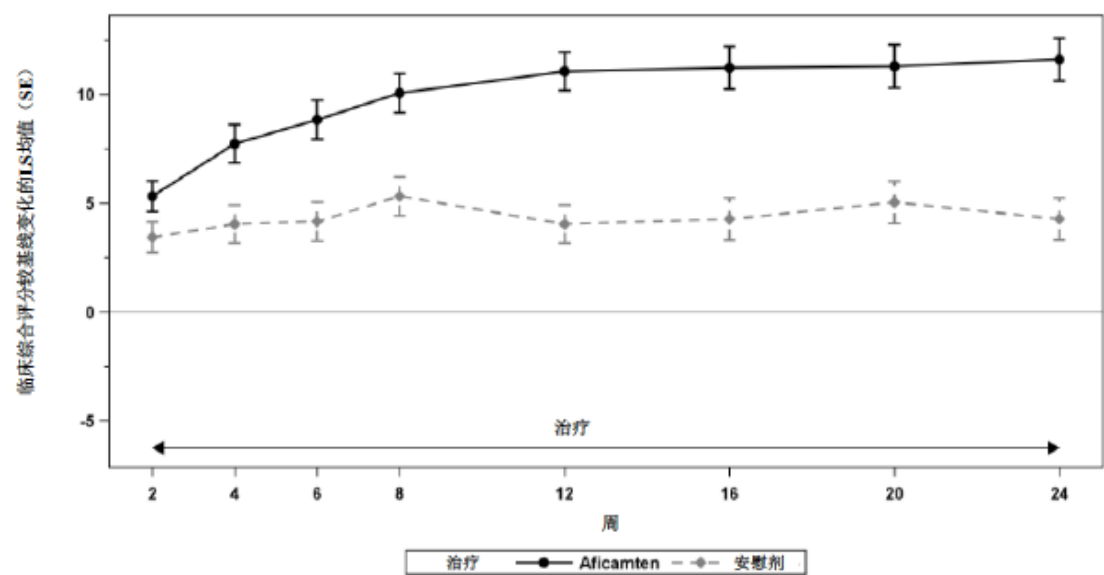


图 3： NYHA 心功能分级改善≥1 级的患者比例的经时变化

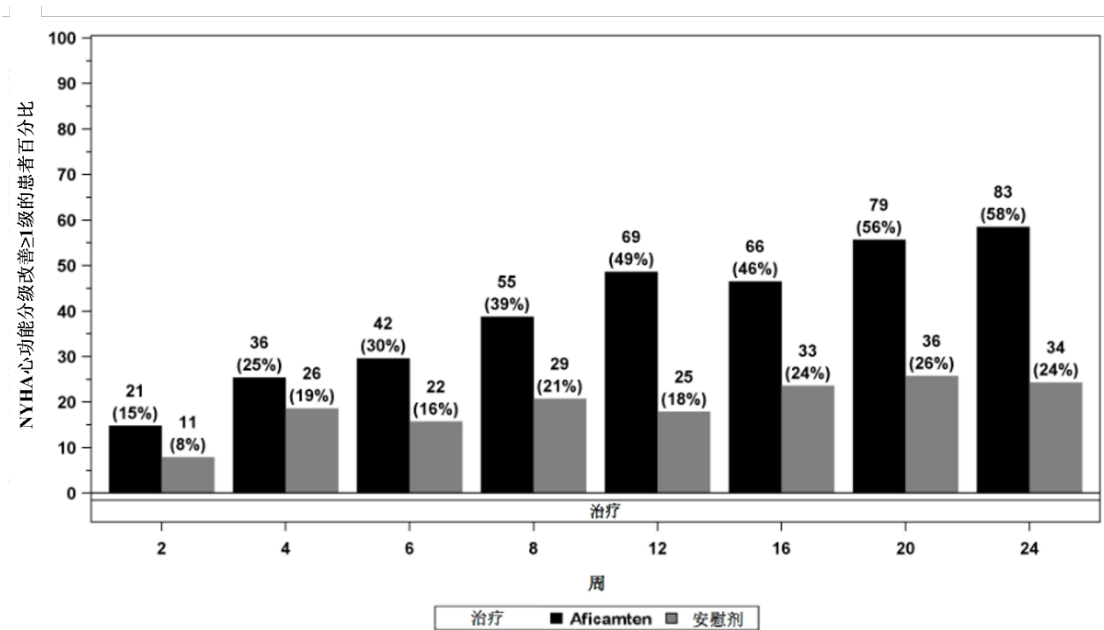


图 4： Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差从基线至第 24 周的变化

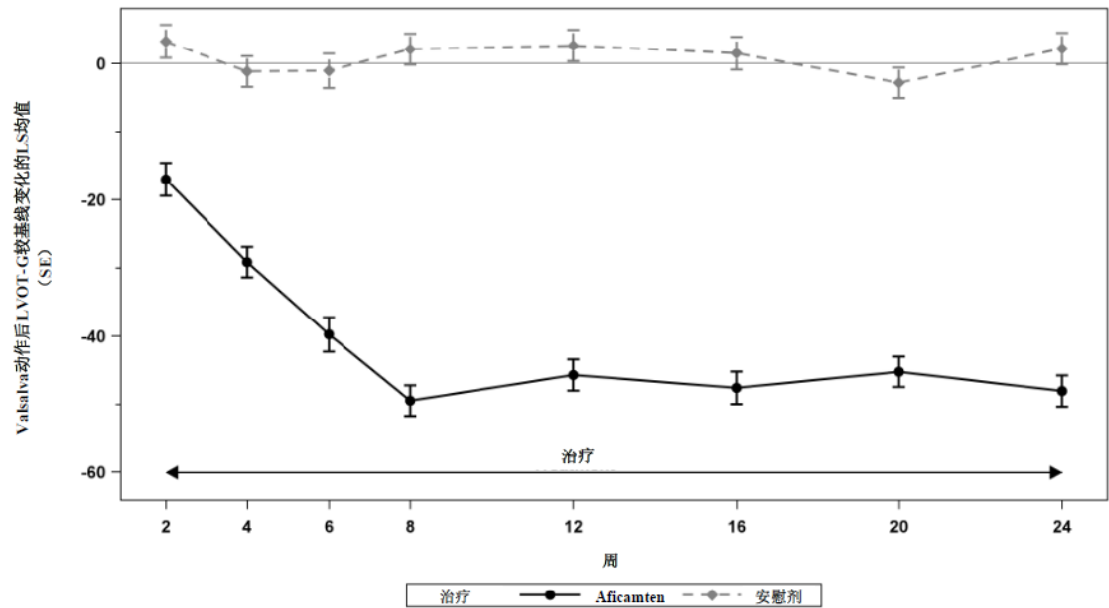
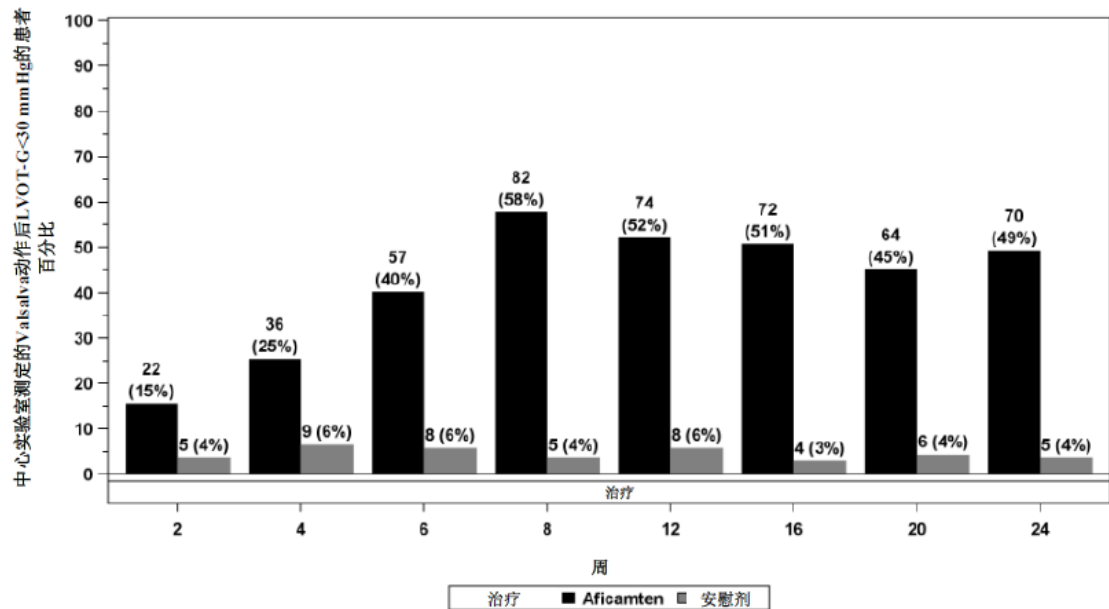


图 5： 从基线至第 24 周 Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差<30 mmHg 的患者比例



### 中国患者，SEQUOIA-HCM 研究

在 SEQUOIA-HCM 研究中，共有 46 名中国患者被随机分配，其中 24 名接

第15页 /共 18页



受阿夫凯泰治疗，22 名接受安慰剂。在接受阿夫凯泰治疗的中国患者中，第 24 周时，47.8% 的患者接受 20mg 剂量，43.5% 的患者接受 15mg 剂量，4.3% 的患者接受 10mg 剂量，4.3% 的患者接受 5mg 剂量。中国患者亚组分析结果显示，接受阿夫凯泰治疗的患者在峰值摄氧量( $pVO_2$ )方面表现出显著改善。在第 24 周时，阿夫凯泰组与安慰剂组相比， $pVO_2$  基线值的最小二乘均值差异为 2.38 mL/kg/min (95% CI: 0.39, 4.36, 名义 p 值=0.02)。所有次要终点指标均表现出与总体人群一致的改善，包括 KCCQ-CSS、NYHA 心功能分级、Valsalva 动作后 LVOT 压力阶差。

### **在中国人群中开展的开放标签扩展研究**

一项正在进行的开放标签扩展研究评价了阿夫凯泰在中国 oHCM 患者中的长期疗效。参加了 III 期研究 (SEQUOIA-HCM) 且 LVEF  $\geq 55\%$  的患者有资格入组该研究。

在 SEQUOIA-HCM 的 282 例患者中，46 例为中国人，其中 40 例入组开放标签扩展研究，所有患者均完成了至少 48 周治疗。结果显示患者在静息和 Valsalva LVOT-G、KCCQ-CSS 和 NYHA 心功能分级方面获得持续改善。

### **【药理毒理】**

#### **药理作用**

阿夫凯泰是一种选择性、可逆性的心肌肌球蛋白变构抑制剂，可直接与心肌球蛋白的马达结构域结合，并阻止其进入产生力的状态。阿夫凯泰可缓解梗阻性肥厚型心肌病患者的左心室流出道梗阻。

#### **毒理研究**

##### **遗传毒性**

阿夫凯泰 Ames 试验、大鼠肝细胞彗星试验和骨髓微核试验结果均为阴性。

##### **生殖毒性**

在大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雌性和雄性大鼠经口给予阿夫凯泰达 6 mg/kg/天和 3 mg/kg/天，对交配、生育力、发情周期、雄性生殖评估或早期胚胎存活率未见明显影响。

妊娠大鼠于器官发生期经口给予阿夫凯泰 2、6、9mg/kg/天，9 mg/kg/天组可见总吸收胎数、早期吸收胎数、着床后胚胎丢失率增加；对胚胎-胎仔发育的未见不良反应剂量水平 (NOAEL) 为 6 mg/kg/天，以暴露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) 计，约为人最大推荐剂量 (MRHD, 20 mg) 的 3.5 倍。妊娠兔于器官发生期经口给予阿夫凯泰 5、10、20/15mg/kg/天，20/15mg/kg 组可见部分动物死亡， $\geq 5$ mg/kg 组动物体重增长缓慢及摄食量降低，未见对胚胎-胎仔发育的影响。对母体毒性的 NOAEL 为 10mg/kg/天，对胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 15mg/kg/天，以  $AUC_{0-24h}$  计，约为 MRHD 的 0.05 倍和 0.17 倍。

在围产期毒性试验中，大鼠从妊娠第 6 天至哺乳期第 21 天，经口给予阿夫凯泰 0.5、1.5 和 6.0 mg/kg/天，6.0 mg/kg 剂量下可见母体体重减轻、心脏重量增加和幼仔存活率降低，0.5 和 1.5mg/kg/天剂量下未见母体及子代异常。

## 致癌性

Tg.rasH2 小鼠连续 6 个月经口给予阿夫凯泰 0.5、1.0 和 2.0 mg/kg/天（以 AUC<sub>0-24h</sub> 计，高剂量约为 MRHD 的 2 倍），所有受试动物均未见致癌性。

大鼠 2 年致癌性试验中，经口给予阿夫凯泰 0.5、1、2（雄性动物）/3（雌性动物）mg/kg/天，高剂量组雌雄动物因存活率降低分别于 91 周、68 周停止给药，并于 96 周、79 和 80 周处以安乐死，溶媒组动物于 100 至 103 周安乐死，给药组动物均未见致癌性。以 AUC<sub>0-24h</sub> 计，大鼠 3 mg/kg/天约为 MRHD 的 3 倍。

## 其他

阿夫凯泰进行了大鼠最长 6 个月和犬最长 9 个月的重复给药毒性试验，剂量范围 0.25~9.0 mg/kg/天，高剂量（在大鼠中剂量≥6 mg/kg/天，在犬中剂量≥2 mg/kg/天）下可见心脏重量增加、心房/心室扩张、扩张型心肌病、死亡，与阿夫凯泰抑制心肌肌球蛋白的药理作用相关。大鼠 6 个月重复给药毒性试验 NOAEL 为 1.5mg/kg/天，犬 9 个月重复给药毒性试验 NOAEL 为 1.0 mg/kg/天，以 C<sub>max</sub> 计，约为 MRHD 的 2.9 倍和 7.3 倍；以 AUC<sub>0-24h</sub> 计，约为 MRHD 的 1.7 倍和 3.0 倍。

## 【贮藏】

密封，不超过 25℃ 保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

## 【包装】

聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔包装。14 片/板，2 板/盒。

## 【有效期】

24 个月

## 【执行标准】

JX20250170

## 【批准文号】

国药准字 HJ20250147

## 【上市许可持有人】

名称：Cytokinetics, Incorporated

注册地址：350 Oyster Point Boulevard, South San Francisco, California, 94080,  
United States of America

## 【生产企业】

企业名称：Patheon Inc.

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

**【包装厂】**

包装厂名称：Patheon France

包装厂地址：40 Boulevard De Champaret, Bourgoin Jallieu, 38300, France

**【境内责任人】**

名 称：赛诺菲（杭州）制药有限公司

地 址：杭州市滨江区江陵路 325 号

联系方式：400-820-8884，800-820-8884（仅限座机拨打）

邮 编：310051

网 址：[www.sanofi.cn](http://www.sanofi.cn)