

核准日期：2020 年 10 月 30 日

修改日期：2021 年 5 月 11 日

盐酸恩沙替尼胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名：盐酸恩沙替尼胶囊

商品名：贝美纳

英文名称：Ensartinib Hydrochloride Capsules

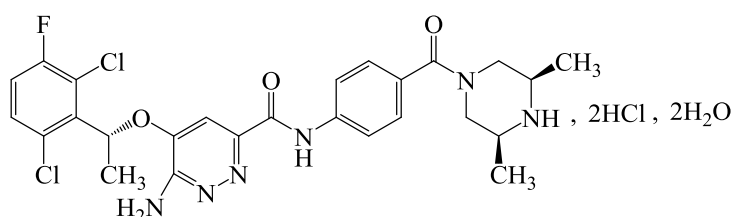
汉语拼音：Yansuan Enshatini Jiaonang

【成份】

本品主要成份为盐酸恩沙替尼。

化学名称：6-氨基-5-[(1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-N-{4-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-羰基]苯基}哒嗪-3-甲酰胺二盐酸盐二水合物(1 : 2 : 2)

化学结构式：



分子式：C₂₆H₂₇Cl₂FN₆O₃·2HCl·2H₂O

分子量：670.40

【性状】

本品内容物为白色或类白色粉末。

【适应症】

本品单药适用于间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性的非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。

【规格】

（1）25mg （2）100mg（按 C₂₆H₂₇Cl₂FN₆O₃ 计）

【用法用量】

ALK 检测

本品必须在有使用经验的医疗机构中并在特定的专业技术人员指导下使用。服用本品前，必须获得经充分验证的检测方法证实的ALK阳性评估结果。

剂量及给药方法

本品的推荐剂量为每日一次，每次225mg，每天在同一时间口服给药，空腹或与食物同服。

如果观察到临床获益，应持续治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

如果漏服本品1次，且距下次服药时间间隔12小时以上时，患者应补服漏服的剂量。若治疗期间发生呕吐，患者不应服用额外剂量，但应继续服用下次计划剂量。

剂量调整

如果患者出现美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE，第4.03 版）规定的严重程度为3级或4级的不良事件，需按表1方法调整剂量，本品的起始剂量为225mg 每日一次；首次减量至200mg每日一次；第二次减量至150mg每日一次：

剂量减少指南参见表1。

表1 出现不良反应后盐酸恩沙替尼胶囊的剂量调整原则

	不良反应	剂量调整
肺脏	任何级别的药物相关间质性肺病（ILD）/非感染性肺炎	永久停用本品。
肝功能指标异常	3级丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高至>5倍ULN	暂停本品治疗最多4周，至检查结果恢复至≤1级（≤3倍正常值上限）。如果4周内缓解至≤1级时，首次发生以200mg恢复使用本品；再次发生以150mg恢复使用本品。
	ALT或AST升高至>3×ULN，伴总胆红素升高>2×ULN	永久停用本品。
恶心、呕吐、腹泻	进行最佳镇吐和止泻治疗后，仍然严重或者不能忍受的恶心、呕吐或者腹泻	暂停本品治疗最多4周，并开始支持性治疗。如果4周内缓解至≤1级时，首次发生以200mg恢复使用本品；再次发生以150mg恢复使用本品。
皮疹	3级	暂停本品治疗最多4周。如果4周内缓解至≤1级时，首次发生以200mg恢复使用本品；再次发生以150mg恢复使用本品。
QTc间期延长	至少两次独立心电图QTc >500 ms	暂停本品治疗最多4周。如果4周内恢复至基线或至QTc<481 ms，首次发生以200mg恢复使用本品；再次发生以150mg恢复使用本品。
	QTc >500 ms或与基线相比的改变量≥60 ms，并伴有尖端扭转型室性心动过速或多形性室性心动过速或严重心律不齐体征/症状	永久停用本品。
其它	3级或以上不良反应	暂停本品治疗最多4周。如果4周内改善至≤1级，首次发生以200mg恢复使用本品；再次发生以150mg恢复使用本品。
	危及生命的；需要紧急治疗	永久停用本品。
任何时候如对150mg仍不耐受（出现≥3级不良反应），则建议永久停用本品。		

*注：以上所述级别均指按照美国癌症研究院 -不良事件通用术语标准 4.03版（NCI-CTCAE 4.03）进行的严重程度分级。

特殊人群

无需因患者年龄、体重、性别和吸烟状态进行剂量调整。

肝功能损害

轻度肝功能损害患者无需进行剂量调整。中重度肝功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。中重度肝功能损害患者建议在医师指导下谨慎使用本品（见【药代动力学】）。

肾功能损害

轻度肾功能损害患者无需进行剂量调整。中重度肾功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。中重度或终末期肾功能损害的患者建议在医师指导下谨慎使用本品（见【药代动力学】）。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由盐酸恩沙替尼（以下简称“恩沙替尼”）引起的不良反应的发生率。由于临床试验是在各种不同条件下进行的，在一个临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一个临床试验中观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

恩沙替尼的安全性数据来自于5项临床研究的安全性数据汇总，总计有506例晚期NSCLC患者接受本品治疗，其中有460例患者暴露于225mg（每天一次）剂量水平。在460例患者中，不良反应导致18.7%的患者暂停治疗，导致暂停治疗的不良反应（≥1%）为皮疹、瘙痒症、其他皮肤及皮下组织类疾病、水肿、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高和恶心；12.4%的患者因不良反应而减量，导致减量的不良反应（≥1%）为皮疹、瘙痒症、丙氨酸氨基转移酶升高和水肿；4.4%（20例）的患者因不良反应而永久停药。

在225mg剂量水平，常见的（≥5%）不良反应为皮肤及皮下组织类疾病（皮疹61.5%、瘙痒28.0%和其他皮肤及皮下组织类疾病20.9%）、胃肠系统疾病（恶心18.0%、便秘17.0%、呕吐13.5%、口腔炎7.0%、腹部不适5.2%和腹泻5.0%）、全身性疾病（水肿17.8%、乏力9.6%和发热6.1%）、代谢及营养类疾病（食欲下降8.3%和电解质失调5.7%）、贫血（9.4%）、各种肌肉骨骼疾病（6.7%）、各类感染（6.3%）、高胆红素血症（6.5%）、眼及附属器官疾病（6.1%）和心律失常（5.9%）。

常见的（≥5%）实验室检查异常包括丙氨酸氨基转移酶升高（35.7%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（30.2%）、血肌酐升高（13.7%）、γ-谷氨酰转移酶升高（7.6%）、其它肝酶异常（6.7%）和血细胞计数异常（5.9%）。

225mg剂量下发生率≥1%的所有级别不良反应及3~4级不良反应详见表2。

表2 盐酸恩沙替尼胶囊常见药物不良反应*

	恩沙替尼 225mg (n=460)	
	所有级别 (%)	3-4 级
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 ^a	61.5	10.4

瘙痒症 ^b	28.0	2.4
其他皮肤及皮下组织类疾病 ^c	20.9	1.3
胃肠道疾病		
恶心 ^d	18.0	0.2
便秘	17.0	0
呕吐 ^e	13.5	0.4
口腔炎 ^f	7.0	0
腹部不适 ^g	5.2	0
腹泻	5.0	0.2
消化不良	2.0	0
便血	2.0	0
胃食管返流病	1.3	0
全身性疾病		
水肿 ^h	17.8	2.2
乏力 ⁱ	9.6	0.9
发热 ^j	6.1	0
不适 ^k	3.3	0
代谢及营养类疾病		
食欲下降 ^l	8.3	0.4
电解质失调 ^m	5.7	1.5
低蛋白血症	4.1	0.2
高尿酸血症 ⁿ	3.5	0
脂肪代谢疾病	1.3	0
血液及淋巴系统疾病		
贫血 ^o	9.4	0
神经系统疾病		
异常感觉 ^p	4.6	0.2
头痛	2.6	0
头晕	2.4	0.2
周围神经病	1.7	0
肝胆系统疾病		
高胆红素血症 ^q	6.5	1.5
肝功能异常 ^r	3.3	0.2
心脏器官疾病		
心律失常 ^s	5.9	0.2
心脏不适 ^t	1.7	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
各种肌肉骨骼疾病 ^u	6.7	0.4
感染及侵染类疾病		
各类感染 ^v	6.3	1.7
眼器官疾病		
眼及附属器官疾病 ^w	6.1	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
咳嗽	1.7	0
呼吸困难	1.3	0

间质性肺疾病	0.2	0.2
血管与淋巴管类疾病		
潮红	2.2	0
血压异常 ^x	1.1	0.2
肾脏及泌尿系统疾病		
肾功能异常 ^y	1.3	0
精神病类		
睡眠障碍	1.3	0
各类检查		
丙氨酸氨基转移酶升高	35.7	2.6
天门冬氨酸氨基转移酶升高	30.2	1.5
血肌酐升高	13.7	0
γ-谷氨酰转移酶升高	7.6	0.7
其它肝酶异常 ^z	6.7	0
血细胞计数异常 ^{aa}	5.9	0.9
激素异常 ^{ab}	3.9	0
血肌酸磷酸激酶升高	3.7	0
淀粉酶升高	3.5	0.9
血乳酸脱氢酶升高	3.3	0
体重降低	2.6	0.2
血葡萄糖升高	2.4	0.2
血尿素升高	2.2	0
心电图异常	1.7	0
血肌酸磷酸激酶 MB 升高	1.1	0

*本表根据MedDRA系统器官分类列出不良反应。在每个系统器官分类项下，药物不良反应均按发生频率进行排序，最常见的反应排第一。不良反应包括与研究药物肯定有关、很可能有关、可能有关及无法判断的不良事件（NCI-CTCAE 4.03版）。*包括3例4级不良反应（电解质失调，高胆红素血症），未报告5级不良反应。

注意：

- a. 皮疹：包括皮疹、斑丘疹、红斑性发疹、斑状皮疹、全身皮疹、丘疹样皮疹、丘疹、滤泡样皮疹、药疹、剥脱性皮炎、多形性红斑、机械性荨麻疹、荨麻疹、外阴阴道皮疹；
- b. 瘙痒症：包括瘙痒症、皮疹瘙痒、全身的瘙痒、眼睑瘙痒、眼睛瘙痒症；
- c. 其他皮肤及皮下组织类疾病：包括皮肤干燥、皮肤干燥症、皮肤裂、皮肤发热、皮肤脆弱、皮肤变色、毛发生长异常、皮肤剥脱、皮炎、指甲疾病、皮肤病损、湿疹、光敏性反应、多汗、面肿、皮肤刺激、毛细血管扩张症、皮肤坏死、皮肤肿块、皮下出血、水疱、苔癣样角化病和痂；
- d. 恶心：包括恶心和干呕；
- e. 呕吐：包括呕吐和反流；
- f. 口腔炎：包括口腔粘膜炎症、口干、阿弗他溃疡、唇部干燥、唇炎、嘴唇溃疡形成和嘴唇起疱；
- g. 腹部不适：包括腹痛和腹胀；
- h. 水肿：包括水肿、外周水肿、面部水肿、全身性水肿、局部水肿、外周肿胀、重力性水肿、皮肤水肿、眼睑水肿、眼眶周围水肿、眼睛水肿；
- i. 乏力：包括乏力和疲劳；
- j. 发热：包括发热和寒战；
- k. 不适：包括不适和疼痛；
- l. 食欲下降：包括食欲下降和摄食量减少；
- m. 电解质失调：包括电解质失调、低钾血症和高钾血症；
- n. 高尿酸血症：包括高尿酸血症、痛风和血尿酸升高；
- o. 贫血：包括贫血、红细胞计数下降、血红蛋白降低、缺铁性贫血；
- p. 异常感觉：包括味觉障碍、异常感觉、烧灼感和嗅觉异常；
- q. 高胆红素血症：包括高胆红素血症和血胆红素升高；
- r. 肝功能异常：包括肝损伤、肝功能异常和肝脏疾病；
- s. 心律失常：包括心动过缓、室性期外收缩、窦性心律不齐、窦性心动过速、传导障碍、房性心动过速、室内传导缺陷、室性心律失常、心脏扑动、一度房室传导阻滞和左束支阻滞；
- t. 心脏不适：包括心悸和心包积液；
- u. 各种肌肉骨骼疾病：包括骨骼肌肉疼痛、关节痛、肢体疼痛、肌痛、胸部肌肉骨骼疼痛、颈痛、骨痛、背痛、腰肋疼痛、颌骨疼痛、脊柱疼痛、尾骨疼痛、腋痛、关节肿胀、肌肉抽搐、肌无力、肌肉萎缩和咀嚼疾病；
- v. 各类感染：包括肺部感染、上呼吸道感染、脓疱疹、尿路感染、耳部感染、眼部感染、疱疹病毒感染、齿龈炎、蜂窝织炎、毛囊炎和真菌感染；
- w. 眼及附属器官疾病：包括视觉损害、干眼症、闪光幻觉、眼痛、眼肿和眼充血；

- x. 血压异常：包括低血压和高血压；
- y. 肾功能异常：包括肾损害、肾肌酐清除率降低和肾小球滤过率降低；
- z. 其它肝酶异常：包括血碱性磷酸酶升高、氨升高、总胆汁酸增加；
- aa. 血细胞计数异常：包括白细胞计数降低和白细胞计数升高；
- ab. 激素异常：包括血睾酮降低、血促黄体生成素升高、血催乳素升高、雌二醇升高、血卵泡刺激素增高、孕激素降低、孕激素升高、雌二醇减少、血促黄体生成素降低和血睾酮升高。

恩沙替尼一线治疗ALK阳性晚期非小细胞肺癌患者的安全性数据主要来自一项国际多中心、随机、对照、开放、三期X396-CLI-301研究。X396-CLI-301研究中入组未经治疗或既往最多接受过1种化疗方案治疗、ALK阳性的晚期NSCLC患者，其中共有143例患者接受盐酸恩沙替尼治疗，给药剂量为225 mg（每天一次），中位暴露时间为22.05个月；共有146例患者接受克唑替尼治疗，给药剂量为每次250 mg，每天两次，中位暴露时间为11.89个月。

在接受恩沙替尼（225 mg，每天一次）治疗的143例患者中，有31.5%的患者因不良反应暂停治疗，导致暂停治疗的不良反应（≥1%）为丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血肌酐升高、血胆红素升高、皮疹、瘙痒、疲乏、水肿、心动过缓、食欲减退、肺部感染；有23.8%的患者因不良反应而减量，导致减量的不良反应（≥1%）为皮疹、瘙痒、丙氨酸氨基转移酶升高、水肿、肝细胞损伤；有9.1%的患者因不良反应永久停药，导致永久停药的不良反应（≥1%）为丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血胆红素升高、非感染性肺炎。

X396-CLI-301研究中恩沙替尼225 mg剂量水平下常见的（≥5%）不良反应为皮肤及皮下组织类疾病（皮疹67.8%，瘙痒26.6%、皮肤干燥9.8%、脱发7.0%和丘疹6.3%）、胃肠道系统疾病（恶心22.4%、呕吐11.9%和便秘20.3%）、全身性疾病及给药部位各种反应（水肿21.0%、疲乏7.7%和发热6.3%）、代谢及营养类疾病（食欲下降11.2%、高尿酸血症8.4%和低白蛋白血症4.9%）、血液及淋巴系统疾病（贫血14.4%）、各类神经系统疾病（味觉障碍8.4%）。常见的（≥5%）实验室检查异常包括丙氨酸氨基转移酶升高48.3%、天门冬氨酸氨基转移酶升高37.8%、血肌酐升高14.0%、血碱性磷酸酶升高13.3%、γ-谷氨酰转移酶升高13.3%、结合胆红素升高8.4%、血乳酸脱氢酶升高7.7%、血胆红素升高7.7%。

III期研究中的安全性特征与安全性汇总分析大体相似，中国患者亚组的安全性数据与全人群数据基本一致。

X396-CLI-301研究中发生率≥ 5%的所有级别不良反应及3~4级不良反应详见表3。

表3 X396-CLI-301研究中发生率≥ 5%的药物不良反应*

	恩沙替尼 225mg (n=143)		克唑替尼 250mg (n=146)	
	所有级别 (%)	3-4 级	所 有 级 别 (%)	3-4 级
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 ^a	67.8	11.2	6.2	0
瘙痒 ^b	26.6	2.1	2.1	0

皮肤干燥	9.8	0.7	0.7	0
脱发	7.0	0	1.4	0
丘疹	6.3	0.7	0	0
胃肠系统疾病				
恶心	22.4	0.7	24.7	2.1
呕吐	11.9	0	26.0	0
便秘	20.3	0	17.1	0
腹泻	4.9	0.7	28.8	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
水肿 ^o	21.0	1.4	19.2	1.4
疲乏	7.7	0.7	5.5	1.4
发热	6.3	0	2.1	0
代谢及营养类疾病				
食欲下降	11.2	0	6.8	1.4
低白蛋白血症	4.9	0	8.9	0
高尿酸血症	8.4	0	4.1	0
低钙血症	1.4	0	7.5	0
血液及淋巴系统疾病				
贫血	14.0	0	7.5	0
中性粒细胞减少症	1.4	0.7	16.4	6.2
白细胞减少症	1.4	0	13.0	2.1)
各类神经系统疾病				
味觉障碍	8.4	0	9.6	0
头晕	2.8	0	5.5	0.7
心脏器官疾病				
窦性心动过缓	3.5	0	11.0	0
眼器官疾病				
视觉损害	2.1	0	6.2	0
肝胆系统疾病				
肝脏功能异常	2.1	0	6.2	0
各类检查				
丙氨酸氨基转移酶升高	48.3	3.5	44.5	6.2
天门冬氨酸氨基转移酶升高	37.8	0.7	37.0	2.7
血碱性磷酸酶升高	13.3	0	13.7	0.7
血肌酐升高	14.0	0	12.3	0
γ-谷氨酰转移酶升高	13.3	0.7	8.2	0
结合胆红素升高	8.4	2.1	2.7	0.7
血乳酸脱氢酶升高	7.7	0	8.2	0.7
血胆红素升高	7.7	2.1	3.4	0
白细胞计数降低	4.2	0	15.8	0.7
血肌酸磷酸激酶升高	2.1	0.7	6.2	0.7

嗜中性粒细胞计数降低	0.7	0	19.9	4.1
------------	-----	---	------	-----

* 本表根据MedDRA系统器官分类列出不良反应。在每个系统器官分类项下，药物不良反应按恩沙替尼组和克唑替尼组两个组别的发生频率进行排序。不良反应包括与研究药物有关的不良事件（NCI-CTCAE 4.03版）。至数据截止日期2020年7月1日，本研究未发生5级不良反应。

注意：

a. 皮疹包括：皮炎，痤疮样皮炎，过敏性皮炎，湿疹，红斑，光敏反应，皮疹，红斑性发疹，全身皮疹，斑状皮疹，斑丘疹，丘疹样皮疹，皮疹瘙痒，脓疱疹，皮肤剥脱，外阴阴道皮疹。

b. 瘙痒包括：眼睛瘙痒症，眼睑瘙痒，口唇瘙痒，瘙痒，全身的瘙痒。

c. 水肿包括：眼睑水肿，面部水肿，全身性水肿，局部水肿，水肿，外周水肿。

特别关注不良反应

肝毒性

接受本品治疗的患者可发生肝酶和胆红素升高，中位发生时间为37天。本品临床研究中，225mg剂量水平有192例（41.7%）的患者发生了包括丙氨酸氨基转移酶升高、天冬氨酸氨基转移酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、高胆红素血症和其他肝酶异常至少一项的肝脏功能检查值异常，其中22例（4.8%）严重程度为3-4级。185例（40.2%）患者发生了丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶升高，其中14例（3.0%）严重程度为3级或以上级别，27例（5.9%）患者发生丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶升高同时合并胆红素升高。发生了2例肝功能不全的严重不良事件，研究者判断与研究药物相关。有3.3%的患者由于肝脏功能检查异常导致暂停用药，2.0%的患者因肝脏功能检查异常导致剂量降低，1.1%的患者永久停药。

轻度肝脏功能检查异常的患者（50例）与肝脏功能检查正常的患者相比，不良反应发生率、3级及以上不良反应发生率、导致暂停用药/剂量降低/永久停药不良反应发生率均未见明显差别。

X396-CLI-301研究中恩沙替尼组（225 mg剂量水平）有69例（48.3%）患者发生丙氨酸氨基转移酶升高不良反应，其中5例（3.5%）严重程度为3-4级，54例（37.8%）发生天冬氨酸氨基转移酶升高不良反应，1例（0.7%）严重程度为3级，19例（13.3%）发生 γ -谷氨酰转移酶升高不良反应，1例（0.7%）严重程度为3级。各有1例（0.7%）发生丙氨酸氨基转移酶升高、急性肝衰竭、肝功能检查异常和肝损伤的严重不良反应。有5.6%的患者因丙氨酸氨基转移酶升高导致暂停用药，2.1%的患者因天冬氨酸氨基转移酶升高导致暂停用药，1.4%的患者因血胆红素升高导致暂停用药。有4.2%的患者因丙氨酸氨基转移酶升高进行药物减量。各有2.1%的患者因丙氨酸氨基转移酶升高和天冬氨酸氨基转移酶升高永久停药，有1.4%的患者因血胆红素升高永久停药。

皮肤毒性

接受本品治疗的患者可发生皮疹等皮肤毒性，中位发生时间为9天。本品临床研究中，225mg剂量水平有342例（74.4%）患者发生了包括皮疹、瘙痒等至少一项在内的皮肤不良反应，其中60例（13.0%）严重程度为3级，无4级不良反应。发生了7例皮肤的严重不良反应，包括6例皮疹和1例瘙痒合并皮肤变色。有11.3%的患者由于皮肤毒性导致暂停用药，7.8%的患者因皮肤毒性进行减量，1.1%的患者永久停药。

X396-CLI-301研究中恩沙替尼组（225 mg剂量水平）有118例（82.5%）患者发生了包括皮疹、瘙痒在内的皮肤不良反应，其中23例（16.1%）严重程度为3-4级。各有1例（0.7%）患者发生红斑性发疹、全身皮疹和药疹的严重不良反应。有18.2%的患者因皮肤不良反应暂停治疗，14.0%的患者进行药物减量，1.4%的患者永久停药。

消化道毒性

接受本品治疗的患者可发生恶心、呕吐和腹痛腹泻等消化道毒性，中位发生时间为7天。225mg剂量水平有197例（42.8%）患者发生了消化道不良反应，包括恶心（83例，18.0%）、呕吐（62例，13.5%）、腹痛腹胀（24例，5.2%）和腹泻（19例，4.1%）等，1例患者同时发生呕吐、腹痛和腹泻，其中2例患者发生3级恶心和/或呕吐，1例患者发生3级腹泻。8例（1.7%）患者因消化道毒性暂停用药，4例（0.9%）患者降低剂量，1例患者因呕吐永久停药。

X396-CLI-301研究中恩沙替尼组（225 mg剂量水平）有68例（47.6%）的患者发生消化道不良反应，包括恶心（32例，22.4%）、便秘（29例，20.3%）、呕吐（17例，11.9%）等，其中有1例发生3级恶心，1例发生3级腹泻，1例发生3级口腔疼痛。无消化道相关的严重不良反应发生。有2.1%的患者因消化道不良反应暂停治疗，2.1%的患者进行药物减量，0.7%的患者永久停药。

肾毒性

接受本品治疗的患者可发生肾功能检查异常和肾脏疾病等肾毒性，中位发生时间为42天。本品临床研究中，225mg剂量水平有74例（16.09%）患者发生血肌酐升高（63例，13.7%）、肌酐清除率下降（1例，0.2%）、肾损害（4例，0.9%）等肾毒性，未发生严重程度3级或以上的肾脏功能检查异常或肾脏及泌尿系统疾病，低于1%的患者由于肌酐升高、急性肾损伤和肾损害的原因需要中断给药或下调剂量，未发生因肾毒性导致的永久停药。

本品临床研究中排除了肌酐>1.5倍正常值上限和24小时尿肌酐清除率<50 mL/min的患者，无此类患者使用本品的数据。与肾脏功能检查正常的患者相比，轻度肾脏功能检查异常的患者（18例）的不良反应发生率、3级及以上不良反应发生率、导致暂停用药/剂量调整/永久停药不良反应发生率均没有明显差别。

X396-CLI-301研究中恩沙替尼组（225 mg剂量水平）有20例（14.0%）患者发生血肌酐升高、2例（1.4%）发生尿蛋白、2例（1.4%）发生肾小球滤过率降低、2例（1.4%）发生急性肾损伤等肾脏不良反应，未发生3-4级肾脏系统及肾脏功能相关实验室检查的不良反应。未发生肾脏严重不良反应。有1例（0.7%）患者因急性肾损伤暂停治疗，1例（0.7%）患者因肾小球滤过率降低暂停治疗，未发生导致减量和永久停药的肾脏不良反应。

间质性肺病（ILD）/非感染性肺炎

接受本品治疗的患者可出现ILD/非感染性肺炎。225mg剂量水平有1例（0.2%）患者发生与药物相关的3级间质性肺病。患者在用药近2个月后出现间质性肺病，表现为活动后胸闷气促、咳嗽、咳痰并痰中带血，按照CTCAE分级为3级，研究者判断与药物相关并永久停药，

停药后患者症状持续并死亡。

X396-CLI-301研究中恩沙替尼组（225 mg剂量水平）有3例（2.1%）患者发生3-4级非感染性肺炎的不良反应，1例（0.7%）患者发生3级间质性肺病的不良反应，1例（0.7%）患者发生间质性肺病的严重不良反应。2例（1.4%）患者因非感染性肺炎永久停药。

心动过缓

接受本品治疗的患者可出现心动过缓。225mg剂量水平有15例（3.3%）患者报告了心动过缓/窦性心动过缓的药物不良反应，严重程度均为1级，中位发生时间为113天。没有患者需要终止治疗或降低剂量。

X396-CLI-301研究中恩沙替尼组（225 mg剂量水平）有5例（3.5%）窦性心动过缓、3例（2.1%）心动过缓的不良反应，严重程度均为1-2级。2例（1.4%）患者因心动过缓暂停治疗，1例（0.7%）患者因心动过缓的不良反应进行药物减量，没有患者因心动过缓需要永久停药。

眼部疾病

接受本品治疗的患者可发生视觉损害、干眼症、闪光幻觉、眼痛、眼肿和眼充血等眼部疾病，中位发生时间为20天。本品临床研究中，225mg剂量水平有28例（6.1%）发生了眼部疾病，严重程度均为1级。眼部疾病未发生严重不良反应，没有患者因眼部疾病导致暂停用药、药物减量或永久停药。

X396-CLI-301研究中恩沙替尼组（225 mg剂量水平）有15例（10.5%）患者发生眼部疾病的不良反应，严重程度均为1-2级。2例（1.4%）患者因眼部疾病暂停治疗，未发生导致减量和永久停药的眼部疾病不良反应。

神经系统影响

接受本品治疗的患者可发生异常感觉、头痛、头晕等神经系统疾病，中位发生时间为10天。本品临床研究中，225mg剂量水平有45例（9.8%）患者发生了包括味觉障碍、头痛、头晕等至少一项在内的神经系统不良反应，其中2例严重程度为3级，包括1例3级头晕和3级烧灼感。未发生神经系统的严重不良反应。1例患者由于头晕导致暂停用药，1例患者因烧灼感降低药物剂量，无患者因神经系统不良反应永久停药。

X396-CLI-301研究中恩沙替尼组（225 mg剂量水平）有21例（14.7%）患者发生神经系统疾病的不良反应，严重程度均为1-2级。未发生导致暂停、减量和永久停药的神经系统不良反应。

【禁忌】

对本品活性成份或任何一种辅料过敏者。

【注意事项】

肝毒性

接受本品治疗的患者可发生药物诱导的肝毒性。本品应尽量避免与其他已知可影响肝酶代谢的药物（例如，克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑、阿扎那韦、茚地那韦等CYP3A4强抑制

剂，和利福平、苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平、利福布汀等CYP3A4强诱导剂）联用。患者开始治疗前应进行肝功能检测（包括ALT、AST 和总胆红素），之后每月检测一次。出现转氨酶和/或胆红素升高的患者应在医师的指导下调整监测频率，肝酶（ALT/AST）升高>5倍和/或胆红素>3倍正常上限的患者，医师应对其进行更频繁的监测，并及时给予对症治疗。发生肝毒性的患者，应根据具体的肝酶和胆红素升高的情况，进行剂量调整（参照表1）。

皮肤毒性

接受本品治疗的患者可发生皮疹等皮肤毒性。当皮肤损害发生后，首先确定病变程度，然后依照严重程度进行逐级处理。在医师指导下，轻中度皮肤毒性可能无需任何形式的干预，亦可局部使用外用激素类药物，合并感染可外用抗生素药物。3级及以上皮肤毒性除外用激素治疗外，必要时可口服激素治疗。发生皮肤毒性的患者，应基于严重程度，进行剂量调整（参照表1）。

胃肠道不良反应

接受本品治疗的患者可发生重度胃肠道毒性。患者在服药前不需使用预防性止吐药。建议发生3级及以上胃肠道不良反应的患者及时就医，并在医生的指导下接受标准监测和止泻、止吐及补液等支持治疗。发生严重呕吐和/或腹泻的患者应监测电解质水平，并根据患者脱水情况考虑补液处理。发生胃肠道不良反应的患者，应基于严重程度，进行剂量调整（参照表1）。

肾毒性

接受本品治疗的患者可发生肾毒性。推荐患者在基线和盐酸恩沙替尼胶囊治疗期间每1-2月监测血肌酐、肌酐清除率等肾功能指标，有肾功能损害危险因素或既往史的患者可缩短监测周期。尚无足够的信息可以描述中度或重度肾功能不全的患者继续使用恩沙替尼的风险，中度或重度肾功能不全的患者应在医师指导下慎用本品。发生肾毒性的患者，应基于严重程度，进行剂量调整（参照表1）。

间质性肺病（ILD）/非感染性肺炎

对于用药过程中出现提示ILD/非感染性肺炎的肺部症状急性发作和/或不明原因加重的患者（如呼吸困难，可伴有咳嗽和低热，X线胸片示弥漫阴影，低氧血症），应直接就医，以排除是否为ILD。在查找病因期间，应暂停使用本品，根据症状体征考虑吸氧、抗炎和抗生素等支持对症治疗。如果确诊为ILD，则应永久停用本品。

心动过缓

本品应尽量避免与其他已知可致心动过缓的药物（例如， β -受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙拮抗剂、可乐定及地高辛）联用。治疗期间应定期监测心率及血压。如心动过缓具有临床症状，应暂停本品直至恢复至无症状性心动过缓或心率 ≥ 60 bpm，并降低本品的剂量。如发生危及生命的心动过缓且未发现可致心动过缓的合并用药，应永久终止本品并立即就医；如存在已知可致心动过缓或低血压的合并用药，则暂停本品直至恢复至无症状性心动过缓或心

率 ≥ 60 bpm, 如合并用药能够调整或终止, 则在恢复至无症状性心动过缓或心率 ≥ 60 bpm 后, 按表1所示, 以下调的剂量重新开始服用本品并密切监测。

眼部疾病

接受本品治疗的患者可发生视觉损害、干眼症、闪光幻觉、眼痛、眼肿和眼充血等眼部疾病。新发眼部疾病应在医生的指导下进行眼科评估, 包括但不限于最佳矫正视力、视网膜照相、视野、光学相干断层扫描(OCT)和其他适当的评估。尚无足够的信息可以描述严重视力疾病患者继续使用恩沙替尼的风险。如果眼部疾病持续出现或加重, 应于眼科就诊检查。发生眼部疾病的患者, 应根据严重程度进行剂量调整(参照表1)。

神经系统影响

接受本品治疗的患者可发生味觉障碍、头痛、头晕等神经系统疾病(见【不良反应】)。如果神经系统症状持续出现或加剧, 建议患者及时就医, 在医生的指导下接受相关检查及治疗。发生神经系统不良反应的患者, 应基于严重程度, 进行剂量调整(参照表1)。

对驾驶和机器操作能力的影响

本品对驾驶及机器操作的影响轻微。但患者在治疗期间应谨慎驾驶或操作机器, 因为患者可能出现疲劳或视觉障碍。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

育龄期男/女性服用本品期间应避免生育, 在完成本品治疗后3个月内仍应使用有效的避孕措施。合并服用本品后, 不能排除激素类避孕药暴露量下降的风险。

妊娠

目前尚无妊娠女性使用本品的数据, 对胎儿可能的安全性风险目前不详。动物研究提示本品具有生殖毒性(致胚胎死亡、内脏及骨骼发育迟缓且畸形发生率升高, 见【药理毒理】)。根据作用机制, 妊娠女性使用本品时可能对胎儿造成危害。

哺乳

目前尚不明确本品或其代谢产物是否会通过人的乳汁排泄。建议本品治疗期间及末次给药后至少3个月内停止哺乳。

【儿童用药】

小于18周岁的儿童或青少年使用本品的有效性和安全性尚不明确。

【老年用药】

本品临床研究中225mg剂量水平的460例患者中有81例(17.6%)患者的年龄 ≥ 65 岁, 老年患者的不良反应发生率为86.42%, 其中3级以上不良反应发生率为34.57%。目前的临床研究数据表明, 老年患者在医生指导下使用时无需调整起始剂量。

【药物相互作用】

CYP3A4 强抑制剂

目前本品尚未进行正式的药物相互作用研究。

体外试验表明本品的代谢主要可能由 CYP3A4 介导。与 CYP3A4 强抑制剂联合使用可能会导致本品血药浓度升高。治疗期间应慎用对 CYP3A4 酶有强抑制作用的药物（如克拉霉素等大环内酯类抗菌药物、伊曲康唑等三唑类抗真菌药物和洛匹那韦等抗人类免疫缺陷病毒的蛋白酶抑制剂）。如果患者合并服用了这类药物，应对其安全性进行密切观察。

P-gp 抑制剂

体外试验表明本品可能是 P-糖蛋白（P-gp）的底物。与 P-gp 抑制剂联合使用可能会导致本品血药浓度升高。治疗期间应慎用对 P-gp 有抑制作用的药物（如胺碘酮、克拉霉素、伊曲康唑、奎尼丁、利托那韦等）。如果患者合并服用了这类药物，应对其安全性进行密切观察。

CYP3A4 强诱导剂和 P-gp 诱导剂

与 CYP3A4 强诱导剂或 P-gp 诱导剂联合使用可能会导致本品血药浓度降低。治疗期间应慎用对 CYP3A4 酶有强诱导作用或对 P-gp 有诱导作用的药物（如卡马西平、苯妥英钠、利福平、圣约翰草等）。如果患者合并服用了这类药物，应对其安全性进行密切观察。

其他

体外试验表明恩沙替尼对主要 CYP 酶均基本无抑制作用和诱导作用，但 1 μ M 及 10 μ M 浓度的 M465（恩沙替尼的主要非活性代谢产物）对 CYP2B6 和 CYP3A4 有诱导作用。人体内母药恩沙替尼和 M465 的峰浓度水平相当，225mg 剂量下人体达稳态后恩沙替尼的几何平均峰浓度为 435ng/mL，结合 M465 的人血浆蛋白结合率（97.8%），预计 M465 最高游离浓度约为 9.5 ng/mL，这一浓度低于酶诱导试验受试浓度 0.1 μ M 对应的浓度（46.5 ng/mL），因此如果以游离浓度计，在人体 225mg 剂量下对应的游离 M465 浓度达不到产生 CYP 酶诱导作用所需的浓度。因此临床上本品与 CYP2B6 和 CYP3A4 的底物联合使用时，发生相互作用的风险较小。

【药物过量】

目前尚无已知的本品药物过量的病例。应对发生药物过量的患者进行密切监测并对其进行支持治疗。目前尚无本品药物过量的特异性解毒剂。

【临床试验】

关键研究BTP-42322

BTP-42322是一项多中心、开放性的II期研究，该研究一共入选了160例既往接受过克唑替尼治疗（无论是否接受过化疗，最多允许2线化疗）的局部晚期或转移性ALK阳性NSCLC患者。这些患者服用的剂量为每日225mg。该研究的主要疗效终点为根据实体瘤疗效评价标准1.1版（RECIST 1.1）由独立评审委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR）。次要疗效终点包括疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、缓解持续时间（DoR）和总生存期（OS）。该研究的中位随访时间为16个月。

158例纳入有效性数据分析的患者基线特征为：中位年龄为51.2岁（范围：24.8，79.9）；平均体质指数23.4 kg/m²（范围：15.8，32.4）；其中男性51.9%，女性48.1%；均为亚裔人种；30.4%的患者有吸烟史，69.6%无吸烟史；96.2%的患者为腺癌，1.9%为鳞癌，1.9%为其他病理分型；均为ALK阳性；15.8%的患者ECOG评分为0分，82.3%为1分，1.9%为2分；62.7%的患者基线有脑转移。

表4汇总了盐酸恩沙替尼II期研究中由IRC评估的整体有效性数据，包括ORR、DCR、mPFS和mDoR，中位生存期（mOS）数据尚未成熟。

表 4 独立评审委员会（IRC）的疗效评估总结（全分析集）

疗效指标	整体有效性（N=158） N（%）
ORR（95%CI）	51.9%（43.8%，59.9%）
DCR（95%CI）	87.3%（81.1%，92.1%）
mPFS（95%CI）（月） ¹	11.2（7.6，11.9）
mDoR（95%CI）（月） ²	10.4（7.6，12.5）

说明：该表格呈现的数据是由 IRC 根据 RECIST v 1.1 评估的结果，有效性分析时间持续至末例受试者随访 15 个月，其中疾病缓解都是经过确认的缓解（PR）。¹，首次给药到客观疾病进展或未进展情况下的死亡时间，此次呈现的数据成熟度为 58.9%；²，首次记录经确认的缓解到客观疾病进展或未进展情况下死亡的时间。

BTP-42322 研究中中枢神经系统（CNS）转移患者的疗效数据

在研究治疗开始前至少 4 周内，无需类固醇药物/抗惊厥药物治疗、具有无症状性、疾病稳定的脑转移患者可入组研究。II 期研究入组了 99 例经 IRC 判断基线有脑转移的患者，其中 44 例（44.4%）例患者经 IRC 评估有颅内靶病灶。由 IRC 根据 RECIST v 1.1 标准评估的 CNS 疗效总结如下：颅内肿瘤客观缓解率（Intracranial ORR，iORR）为 68.2%（95% CI：52.4%，81.4%），均为部分缓解（PR）；颅内疾病控制率（Intracranial DCR，iDCR）为 90.9%（95% CI：83.4%，95.8%），中位缓解持续时间（Intracranial DoR，iDoR）为 11.7 个月（95% CI：7.7，NA）；颅内中位无疾病进展生存时间（Intracranial PFS，iPFS）尚未达到，数据成熟度为 34.3%，95%CI 下限为 11.9 个月。

III期研究（X396-CLI-301 研究）

X396-CLI-301 研究是一项在 ALK 阳性 NSCLC 患者中开展的比较恩沙替尼与克唑替尼有效性和安全性的开放、随机对照的国际多中心Ⅲ期研究，该研究在全球 170 个研究中心共入组 290 例患者未经治疗或既往最多接受过 1 种化疗方案的 ALK 阳性 NSCLC 患者，主要疗效终点为独立影像评估（IRR）评估的 PFS（基于 RECIST 1.1）；次要终点包括 OS、IRR 和研究者评价的 ORR、DoR、CNS 缓解率、至 CNS 进展时间等。该研究恩沙替尼组的中位随访时间为 23.8 个月。

患者按 1:1 随机分配至恩沙替尼组和克唑替尼组，恩沙替尼组每日口服恩沙替尼 225 mg，

克唑替尼组每日两次口服克唑替尼，每次 250 mg，每 28 天为一个治疗周期，直至疾病进展或方案规定的其他因素。

入组的患者人口学和基线特征为：恩沙替尼组中位年龄为 54.0 岁（克唑替尼组 53.0 岁）、50.3% 为男性（克唑替尼组 52.4%）、54.5% 为亚太地区（克唑替尼组 55.1%）、59.4% 无吸烟史（克唑替尼组为 63.9%）、95.1% ECOG PS 评分为 0~1（克唑替尼组为 94.6%）、90.9% 为□期肺癌（克唑替尼组为 93.2%）、23.8% 既往接受过一种化疗方案（克唑替尼组为 28.6%）、32.9% 基线存在 CNS 转移（克唑替尼组为 38.8%）

全球数据分析

截止至 2020 年 7 月 1 日，研究共入组了 290 例患者（恩沙替尼组：n=143；克唑替尼组：n=147），139 例患者发生 PFS 事件，按统计分析计划进行了期中分析。

表 5 汇总了恩沙替尼组 IRR 评估的整体有效性数据，包括 PFS、ORR、DoR、CNS 缓解率、至 CNS 进展时间。在主要疗效方面，接受恩沙替尼治疗的患者中位 PFS 为 25.8 个月，接受克唑替尼治疗的患者中位 PFS 为 12.7 个月，恩沙替尼较克唑替尼可降低 44% 的疾病进展风险（恩沙替尼/克唑替尼的风险比值为 0.56），在 ORR、DoR、CNS 缓解率、至 CNS 进展时间方面，恩沙替尼同样具有更优的疗效。至数据截止日期，总生存期数据尚不成熟。

表 5：IRR 评估的 X396-CLI-301 研究的有效性结果总结（意向性分析人群）

	恩沙替尼组 N=143	克唑替尼组 N=147
中位随访时间(月) [95% CI]	23.8 [21.9, 24.1]	20.2 [16.6, 22.0]
主要疗效指标		
PFS (IRR) ¹		
PFS 事件数	59	80
mPFS (月) [95% CI]	25.8 [21.8, NE]	12.7 [9.2, 16.6]
P 值	0.0007	
HR [95% CI]	0.56 [0.40, 0.79]	
次要疗效指标		
ORR		
ORR(%) [95% CI]	74.13 (66.14, 81.08)	66.67(58.43, 74.22)
CR(n[%])	17 (11.9)	8 (5.4)
PR(n[%])	89 (62.2)	90 (61.2)
P 值	0.1985	
DoR		
样本量	106	98
mDoR (95% CI) (月)	NE (21.98, NE)	27.27 (12.91, NE)
CNS 缓解率（基线存在 CNS 转移病灶的患者）		
样本量	47	57
ORR(%) [95% CI]	55.3(40.12, 69.83)	15.8(7.48, 27.87)

CR(n[%])	20 (42.6)	6 (10.5)
PR(n[%])	6 (12.8)	3 (5.3)
CNS 缓解率（基线存在可测量 CNS 转移病灶的患者）		
样本量	17	24
ORR(%) [95% CI]	58.8 (32.92, 81.56)	20.8 (7.13, 42.15)
CR(n[%])	4 (23.5)	2 (8.3)
PR(n[%])	6 (35.3)	3 (12.5)
至 CNS 进展时间²		
样本量	61	88
中位值 (月) [95% CI]	14.85 [11.04, 22.21]	5.59 [3.91, 7.49]

说明：该表格呈现的数据是由 IRR 根据 RECIST 1.1 评估的结果，有效性分析时间持续至末例受试者随访 19.6 个月，其中疾病缓解都是经过确认的缓解。¹，随机到客观疾病进展或未进展情况下的死亡时间，此次呈现的数据成熟度为 73%；²，至 CNS 进展的时间定义为自随机至首次 CNS 病灶进展的时间，包括基线存在 CNS 转移病灶，或基线不存在 CNS 转移病灶但后续发生 CNS 转移的患者。

CI=置信区间；CNS=中枢神经系统；CR=完全缓解；PR=部分缓解；HR=风险比；IRR=独立影像评估；NE=不可评估；ORR=客观缓解率；DoR=缓解持续时间；PFS=无进展生存期。

中国患者数据

中国患者的疗效数据(包括主要疗效和关键的次要疗效终点)与全人群数据的结论一致。在主要疗效方面，接受恩沙替尼治疗的患者中位 PFS 未达到，接受克唑替尼治疗的患者中位 PFS 为 9.3 个月，恩沙替尼较克唑替尼可降低 67%的疾病进展风险（恩沙替尼/克唑替尼的风险比值为 0.33），在 ORR、DoR、CNS 缓解率、至 CNS 进展时间方面，恩沙替尼同样具有更优的疗效。

表 8：中国人群：IRR 评估的 X396-CLI-301 研究的有效性结果总结（意向性分析人群）

	恩沙替尼组 N=73	克唑替尼组 N=74
中位随访时间(月) [95% CI]	22.1 [18.4, 24.0]	18.3 [14.9, 22.0]
主要疗效指标		
PFS (IRR) ¹		
PFS 事件数	24	44
mPFS (月) [95% CI]	NE (23.8, NE)	9.3 (7.4, 16.6)
P 值	<0.0001	
HR [95% CI]	0.33 (0.20, 0.56)	
次要疗效指标		
ORR		
ORR(%) [95% CI]	82.19 (71.47, 90.16)	66.22(54.28, 76.81)
CR(n[%])	7 (9.6)	2 (2.7)
PR(n[%])	53 (72.6)	47 (63.5)
P 值	0.0377	
DoR		

样本量	60	49
mDoR (95% CI) (月)	NE (22.05, NE)	13.27 (7.39, NE)
CNS 缓解率（基线存在 CNS 转移病灶的患者）		
样本量	26	35
ORR(%) [95% CI]	61.5 (40.57, 79.77)	22.9 (10.42, 40.14)
CR(n[%])	14 (53.8)	6 (17.1)
PR(n[%])	2 (7.7)	2 (5.7)
CNS 缓解率（基线存在可测量 CNS 转移病灶的患者）		
样本量	8	17
ORR(%) [95% CI]	62.5 (24.49, 91.48)	23.5 (6.81, 49.90)
CR(n[%])	3 (37.5)	2 (11.8)
PR(n[%])	2 (25.0)	2 (11.8)
至 CNS 进展时间²		
样本量	32	52
中位值 (月) [95% CI]	18.56 (11.10, NE)	7.33 (5.32, 7.52)

说明：该表格呈现的数据是由 IRR 根据 RECIST 1.1 评估的结果，其中疾病缓解都是经过确认的缓解。¹，随机到客观疾病进展或未进展情况下的死亡时间，此次呈现的数据成熟度为 73%；²，至 CNS 进展的时间定义为自随机至首次 CNS 病灶进展的时间，包括基线存在 CNS 转移病灶，或基线不存在 CNS 转移病灶但后续发生 CNS 转移的患者。

CI=置信区间；CNS=中枢神经系统；CR=完全缓解；PR=部分缓解；HR=风险比；IRR=独立影像评估；NE=不可评估；ORR=客观缓解率；PFS=无进展生存期。

【药理毒理】

药理作用

恩沙替尼为间变性淋巴瘤激酶（ALK）抑制剂，对 ALK 的半数抑制浓度（IC₅₀）小于 0.25 nM，对 Ephrin A2 激酶（EPHA2）、MET 受体酪氨酸激酶（c-MET）亦可见抑制作用。恩沙替尼可抑制 HEK-293 细胞（过表达 EML4-ALK E13;A20）ALK 自磷酸化，也可抑制非小细胞肺癌细胞 H3122（EML4-ALK E13;A20）ALK 磷酸化，同时抑制相应下游信号分子 AKT、ERK 及 mTOR 底物-核糖体蛋白（S6）的磷酸化。

恩沙替尼对非小细胞肺癌细胞 H3122、H2228，淋巴瘤细胞 SUDHL-1 以及神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 的 IC₅₀ 分别为 0.015 μM、0.045 μM、0.009 μM 和 0.068 μM；对 c-MET 扩增的胃腺癌细胞 MKN-45 抑制作用的 IC₅₀ 为 0.156 μM；对转染了克唑替尼耐药突变体 EML4-ALK L1196M 或 C1156Y 的 Ba/F3 细胞抑制作用的 IC₅₀ 分别 0.106 μM 和 0.048 μM。

【毒理研究】

遗传毒性

恩沙替尼细菌回复突变试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验及小鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠经口给予盐酸恩沙替尼 20、40、80 mg/kg，可见母体体重及体重增量降低，子宫重量及脏器系数降低，胎盘重量、活胎数、妊娠率、窝胎仔总重及均重降低，胎仔骶尾椎、胸骨节、前肢掌骨指骨、后肢跖骨趾骨骨化数降低，吸收胎数、着床后丢失率、总丢失率、内脏变异及畸形率、骨骼变异及畸形率升高。该试验中母体毒性的 NOAEL 为 40 mg/kg（妊娠第 17 天恩沙替尼母体暴露量为 5.76 h·μg/ml，为临床推荐剂量 225 mg/天暴露量的 0.8 倍），胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 20 mg/kg（妊娠第 17 天恩沙替尼母体暴露量为 3.75 h·μg/ml，为临床推荐剂量 225 mg/天暴露量的 0.5 倍）。

在另一项大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠经口给予盐酸恩沙替尼 20、50、125 mg/kg，母体毒性的 NOAEL 为 50 mg/kg，胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 低于 20 mg/kg。

致癌性

恩沙替尼尚未开展致癌性试验。

【药代动力学】

吸收

肿瘤患者单次口服本品 225mg 剂量后，中位达峰时间（ T_{max} ）为 3h（2~8h），几何平均峰浓度（ C_{max} ）为 206ng/mL，几何平均曲线下面积（ AUC_{0-t} ）为 5230 h*ng/mL。

空腹条件下，本品 225mg 每日一次口服给药，约第 8-15 天呈现达稳态趋势。达稳态以后，中位 T_{max} 为 3h（2~4h）；几何平均 C_{max} 为 435ng/mL，几何平均 AUC_{0-TAU} 为 6950 h*ng/mL，平均蓄积率为 3.4。

空腹条件下，在 150mg 至 250mg 剂量范围内，单次口服或者多次服用本品达稳态后的 PK 参数与剂量的线性关系不明确。

相对于空腹服药，高脂高热量饮食可使 AUC（ AUC_{0-t} 和 AUC_{inf} ）和观察到的最大血药浓度（ C_{max} ）分别降低约 25%和 37%。II 期临床研究（BTP-42322）统计结果显示日常饮食（普通餐前或普通餐后）对恩沙替尼的安全性和疗效无明显影响。基于当前已获得的研究数据，本品推荐空腹或与食物同服。

分布

肿瘤患者单次口服 225mg 本品后，本品的表观分布容积几何平均值（ V_d/F ）为 1700L。健康人空腹或餐后单次口服本品 225mg 后，本品的表观分布容积几何平均值（ V_d/F ）分别为 993L 和 1320L。提示恩沙替尼在组织内分布广泛。

恩沙替尼与人血浆蛋白的结合率大于 90%。

代谢

体外研究显示，本品的代谢可能主要由 CYP3A4 介导。本品对 CYP1A2 和 CYP2B6 基本无抑制作用，对 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A（以咪达唑仑为底物）和 CYP3A（以睾酮为底物）存在较弱的抑制作用。本品对人肝细胞 CYP1A2 和 CYP2B6 无明显诱导作用，高浓度（2μM）本品可能存在对 CYP3A4 微弱的诱导作用。本品的主要非活

性代谢产物 M465 对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 的 IC_{50} 均大于 $50\mu M$ ，对 CYP2C8 的 IC_{50} 为 $47.74\mu M$ ，均基本无抑制作用； $0.1\mu M$ M465 对 CYP1A2、CYP3A4 无诱导作用，对 CYP2B6 有轻微诱导作用（仅在一个供体中与阳性对照相对百分比 $>20\%$ ）， $1\mu M$ 及 $10\mu M$ M465 对 CYP2B6 和 CYP3A4 有诱导作用。（见【药物相互作用】）

健康受试者单次口服 200mg 放射性标记的恩沙替尼后，在体内代谢广泛，主要代谢途径为酰胺键水解、氧化、N,N-去丙基等，II 相代谢产物主要为酰胺键水解代谢产物 M465 的葡萄糖醛酸结合物。恩沙替尼在血浆中主要以原形药和酰胺键水解产物 M465 形式存在，其放射性分别占血浆总放射性的 27.45% 和 27.45%，其余代谢产物均低于血浆总放射性 6%。

清除

本品单剂量给药后，平均消除半衰期 ($T_{1/2}$) 为 28.8h。本品 225mg 一日一次给药后在稳态时的清除率几何平均值 (CL_{ss}/F) 为 $32.4L/h$ ，低于单剂量 225mg 口服给药后的清除率 (CL/F ， $41.8L/h$)。

健康受试者单次口服放射性标记的恩沙替尼后，原药及代谢产物迅速排出体外，其中粪便的平均总排泄量占给药量的 $91.00\pm 3.80\%$ （粪便中原形药占给药量的 38.12%），尿液的平均总排泄量占给药量的 $10.21\pm 2.16\%$ （尿液中原形药占给药量的 4.39%），本品主要以原形药及代谢产物的形式经粪便排泄。

特殊人群

尚未针对特殊人群如老年人、儿童、肝肾功能损伤人群进行独立的药代动力学研究。群体药代动力学分析结果显示，年龄、性别、种族、ALT、AST、白蛋白、总胆红素、ALP、血清肌酐、肾小球滤过率 (eGFR) 等协变量对恩沙替尼的 PK 特征均无显著影响。

【贮藏】

遮光，密封， $25^{\circ}C$ 以下保存。

请将本品置于儿童不能触及的地方。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶及高密度聚乙烯/聚丙烯儿童安全防潮组合瓶盖系统包装。

(1) 25mg： 每瓶 7 粒，每盒 1 瓶；每瓶 30 粒，每盒 1 瓶。

(2) 100mg： 每瓶 14 粒，每盒 1 瓶；每瓶 60 粒，每盒 1 瓶。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】YBH12852020

【批准文号】

(1) 25mg： 国药准字 H20200009

(2) 100mg： 国药准字 H20200010

【上市许可持有人】

名称：贝达药业股份有限公司

注册地址：浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路 355 号

邮政编码：311100

联系方式：0571-86130357

传真：0571-86130266

网址：<http://www.bettapharma.com>

【生产企业】

企业名称：贝达药业股份有限公司

生产地址：浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路 355 号

邮政编码：311100

电话号码：0571-86130357

传真号码：0571-86130266

网址：<http://www.bettapharma.com>