

核准日期:

修改日期:

# 盐酸安罗替尼胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称: 盐酸安罗替尼胶囊

商品名称: 福可维

英文名称: Anlotinib Hydrochloride Capsules

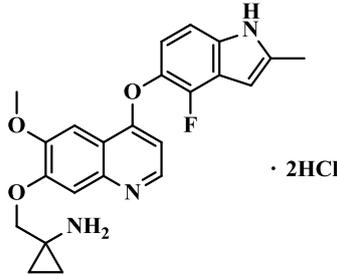
汉语拼音: Yansuan Anluotini Jiaonang

## 【成份】

本品活性成份为盐酸安罗替尼。

化学名称: 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺二盐酸盐

化学结构式:



分子式:  $C_{23}H_{22}FN_3O_3 \cdot 2HCl$

分子量: 480.36

【性状】本品内容物为白色或类白色粉末或颗粒。

## 【适应症】

本品单药适用于既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗。对于存在表皮生长因子受体（EGFR）

基因突变或间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的患者，在开始本品治疗前应接受相应的靶向药物治疗后进展、且至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发。

## 【规格】

按安罗替尼（C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>）计：（1）12mg；（2）10mg；（3）8mg。

## 【用法用量】

**本品应在有抗肿瘤药物使用经验医生的指导下使用**

（1）推荐剂量及服用方法：

盐酸安罗替尼的推荐剂量为每次 12mg，每日 1 次，早餐前口服。连续服药 2 周，停药 1 周，即 3 周（21 天）为一个疗程。直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。用药期间如出现漏服，确认距下次用药时间短于 12 小时，则不再补服。

（2）剂量调整

本品使用过程中应密切监测不良反应，并根据不良反应情况进行调整以使患者能够耐受治疗。本品所致的不良反应可通过对症治疗、暂停用药和/或调整剂量等方式处理。根据不良反应程度，建议在医师指导下调整剂量：①第一次调整剂量：10mg，每日一次，连服 2 周，停药 1 周；②第二次调整剂量：8mg，每日一次，连服 2 周，停药 1 周（关于剂量调整方法请参考表 1~表 2 及【注意事项】）。如 8mg 剂量仍无法耐受，则永久停药。

发生非出血的不良反应时，首先应参照表 1 的总原则进行剂量调整。当发生出血的不良反应时则参照表 2 进行剂量调整。

表 1 根据不良反应级别的剂量调整总原则

不良反应级别 (NCI-CTC AE4.0)	给药时间	剂量调整原则
3 级	暂停用药，待不良反应恢复到<2 级	下调一个剂量后继续给药；如 2 周后仍未恢复，则考虑永久停药。
4 级	暂停用药，待不良反应恢复到<2 级	下调一个剂量后继续给药；如 2 周后仍未恢复，则考虑永久停药；或根据医生判断考虑永久停药。

NCI CTC AE4.0: 美国国家癌症研究所常见药物毒性反应分级标准 4.0 版。

后述不良反应级别均按此标准定义。

表 2 发生出血不良反应时的剂量调整原则

出血事件*	剂量调整原则
2 级	暂停用药，并采取积极对症治疗处理；2 周内能恢复至< 2 级时，下调一个剂量继续用药；如再次出现，则考虑永久停药。
≥3 级	永久停药，并采取紧急医学干预处理。

\*出血不良反应包括：咯血、消化道出血、鼻出血、支气管出血、牙龈出血、肉眼血尿、大便潜血和脑出血等。

### 肝肾功能不全患者的用药

目前尚无本品对肝肾功能不全患者影响的相关数据。临床研究显示长期服用本品的患者可出现肝损伤和蛋白尿，轻中度肝肾功能不全患者须在医师指导下慎用本品，重度肝肾功能不全患者禁用。

### CYP1A2 和 CYP3A4/5 强抑制剂和诱导剂

CYP1A2 和 CYP3A4/5 强抑制剂（如环丙沙星或酮康唑）可能增加本品的血浆浓度，CYP1A2 和 CYP3A4/5 诱导剂（如奥美拉唑或利福平）可能降低本品的血浆浓度，建议避免与 CYP1A2 和 CYP3A4 的抑制剂及诱导剂合用（见【药物相互作用】）。

### 【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安罗替尼引起的不良反应及其近似的发生率。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的发生率不能与另一个临床试验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。

迄今共获得了来自9项临床试验的835例患者暴露于安罗替尼的安全性数据，这些患者采用起始剂量为12mg，连服2周，停药1周的用药方案。这些研究汇总安全性数据中报告的最常见不良反应（≥20%）为高血压、乏力、手足皮肤反应、胃肠道反应、肝功能异常、甲状腺功能异常、高血脂和蛋白尿等。

安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的不良反应信息主要来自一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（ALTER0303，n=437），以及一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的II期临床试验（ALTER0302，n=117）。

ALTER0303研究入组了至少接受过2种系统性化疗后进展或无法耐受的局部晚期/转移性非小细胞肺癌患者，存在EGFR突变或ALK阳性患者还需接受过相应靶向药物治疗后进展或不能耐受。ECOG（东部肿瘤协作组织）体力状况评分为0~1分；试验排除了有出血倾向、药物控制不理想的高血压、凝血功能异常以及24小时尿蛋白定量>1.0 g的患者。294例患者服用安罗替尼治疗，起始剂量为12mg，每日一次，口服，连续服药2周，停药1周，每3周（21天）为一个周期。57.14%（168/294）的受试者接受了6个周期及以上的治疗。安罗替尼组25例患者（8.50%）发生了剂量下调（从12mg下调至10mg），3例（1.02%）发生了第二次下调（从10mg下调至8mg）。导致剂量下调的主要不良反应是手足皮肤反应、高血压、腹泻、厌食、口腔黏膜炎、肝功能异常、蛋白尿、高血脂和乏力。

安罗替尼组和安慰剂组所有级别不良反应发生率分别为97.28%和88.11%，3级及以上不良反应发生率分别为47.28%和18.18%。表3列出了ALTER0303研究中安罗替尼组与安慰剂组发生率≥10%的不良反应及发生率≥2%的3级以上的不良反应（根据NCI-CTC AE4.0分级）。

表3 ALTER0303研究中发生率≥10%的所有分级的不良反应和≥2%的3级以上不良反应汇总表\*

不良反应*	安罗替尼 (n=294)		安慰剂 (n=143)	
	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般情况				
乏力	150(51.02)	1(0.34)	38(26.57)	0
食欲减退	133(45.24)	3(1.02)	43(30.07)	3(2.10)
体重降低	66(22.45)	0	12(8.39)	0
疼痛	42(14.29)	2(0.68)	15(10.49)	2(1.40)
胃肠道系统				
腹泻	103(35.03)	3(1.02)	21(14.69)	0
口咽疼痛	83(28.23)	1(0.34)	10(6.99)	0
口腔黏膜炎	68(23.13)	3(1.02)	4(2.80)	0
呕吐	63(21.43)	1(0.34)	19(13.29)	0
腹痛	53(18.03)	1(0.34)	13(9.09)	0
恶心	52(17.69)	0	19(13.29)	0

齿龈疼痛	40(13.61)	0	2(1.40)	0
呼吸系统				
咳嗽	110(37.41)	2(0.68)	33(23.08)	1(0.70)
呼吸困难	90(30.61)	6(2.04)	32(22.38)	7(4.90)
声音嘶哑	66(22.45)	2(0.68)	7(4.90)	1(0.70)
咯血	58(19.73)	9(3.06)	11(7.69)	2(1.40)
咳嗽	49(16.67)	2(0.68)	16(11.19)	1(0.70)
上呼吸道感染	33(11.22)	0	3(2.10)	0
肺部感染	28(9.52)	12(4.08)	9(6.29)	3(2.10)
呼吸衰竭	10(3.40)	10(3.40)	3(2.10)	3(2.10)
心血管系统				
高血压	198(67.35)	40(13.61)	23(16.08)	0
窦性心动过速	105(35.71)	0	47(32.87)	0
心电图 QT 间期延长	77(26.19)	7(2.38)	27(18.88)	2(1.40)
皮肤和皮下组织				
手足皮肤反应	128(43.54)	11(3.74)	13(9.09)	0
皮疹	35(11.90)	0	11(7.69)	1(0.70)
骨骼肌和结缔组织				
胸痛	54(18.37)	1(0.34)	17(11.89)	3(2.10)
腰肋疼痛	42(14.29)	0	11(7.69)	0
肢体疼痛	39(13.27)	0	16(11.19)	1(0.70)
肾脏和泌尿系统				
蛋白尿	85(28.91)	7(2.38)	19(13.29)	1(0.70)
血尿	41(13.95)	0	8(5.59)	0
尿路感染	33(11.22)	0	6(4.20)	0
内分泌系统				
甲状腺功能减退症	57(19.39)	1(0.34)	5(3.50)	0
神经系统				
眩晕	33(11.22)	0	13(9.09)	0
头痛	32(10.88)	0	5(3.50)	0
实验室检查				
血促甲状腺激素升高	137(46.60)	1(0.34)	9(6.29)	0
甘油三酯升高	126(42.86)	9(3.06)	34(23.78)	0
胆固醇升高	119(40.48)	0	20(13.99)	0

γ-谷氨酰转移酶升高	87(29.59)	13(4.42)	26(18.18)	9(6.29)
血胆红素升高	76(25.85)	5(1.70)	21(14.69)	2(1.40)
血钠降低	66(22.45)	24(8.16)	12(8.39)	5(3.50)
低密度脂蛋白升高	60(20.41)	2(0.68)	11(7.69)	0
淋巴细胞计数降低	55(18.71)	14(4.76)	27(18.88)	8(5.59)
白蛋白下降	53(18.03)	1(0.34)	18(12.59)	1(0.70)
血碱性磷酸酶升高	48(16.33)	7(2.38)	18(12.59)	4(2.80)
丙氨酸氨基转移酶升高 (ALT)	46(15.65)	2(0.68)	13(9.09)	0
天门冬氨酸氨基转移酶升 高 (AST)	44(14.96)	3(1.02)	15(10.49)	0
血磷降低	31(10.54)	4(1.36)	10(6.99)	2(1.40)
血钾降低	31(10.54)	2(0.68)	7(4.90)	0
血小板计数降低	30(10.20)	3(1.02)	6(4.20)	0
脂肪酶升高	17(5.78)	7(2.38)	2(1.40)	1(0.70)

\*: 表中所列的不良反应是指 ALTER0303 研究中根据研究者判断为除肯定无关之外的不良事件, 仅列出了安罗替尼组发生率与安慰剂组发生率相差 $\geq 2\%$ 的所有级别的不良反应。

**出血** ALTER0303 研究中, 两组报告的主要出血事件为咯血, 并报告了致死性的咯血。安罗替尼组还报告了鼻出血 13 例 (4.42%), 下消化道出血 13 例 (4.42%, 1 例为 3 级), 支气管出血 5 例 (1.70%), 这些出血发生率均高于安慰剂组, 大多为 1/2 级。在安罗替尼组还报告了喉部出血 4 例 (1.36%, 2 例为 3 级), 牙龈出血 3 例 (1.02%, 1 例为 3 级)、肛门出血 2 例 (0.68%), 肉眼血尿 2 例 (0.68%), 子宫出血、眼底出血各 1 例 (0.34%), 均为 1-2 级, 这些出血事件在安慰剂组均未见报告。。另安罗替尼组和安慰剂组各报告 1 例 (0.34%和 0.70%) 脑出血事件, 判断与研究治疗可能无关。

**血栓/栓塞事件** ALTER0303 研究中, 安罗替尼组报告了 3 例 (1.02%) 肺动脉血栓, 其中 1 例为 3 级, 1 例 4 级; 3 例 (1.02%) 腔静脉血栓, 其中 2 例为 3 级。安慰剂组未报告血栓/栓塞事件。

**间质性肺病** 有报道同类药物在临床使用中可引起间质性肺病。在 ALTER0303 研究中, 安罗替尼组报告 4 例 (1.36%) 急性间质性肺炎, 其中 2 级 1 例 (0.34%), 3 级以上 3 例 (1.02%)。安慰剂组未报告间质性肺病事件。

**气胸** 在 ALTER0303 研究中, 安罗替尼组报告 5 例 (1.70%) 气胸不良事

件，而安慰剂组未见报告。

II 期 ALTER0302 临床研究纳入的患者与 ALETR0303 相似，但 ALTER0302 研究纳入了 ECOG 评分 2 分和基因状态不明确的患者。60 例患者接受了安罗替尼 12 mg 连用 2 周停药 1 周进行治疗。安罗替尼组和安慰剂组不良反应发生率分别为 86.67 % (52/60) 和 52.63% (30/57)，3/4 级不良反应的发生率分别为 21.6 % (13/60) 和 5.26% (3/57)。安罗替尼组发生率≥5% 的不良反应有：高血压 (53.33%)、手足皮肤反应 (25.00%)、乏力 (18.33%)、腹泻 (15.60%)、口腔粘膜炎 (13.33%)、口咽疼痛 (11.67%)、皮疹 (10.00%)、咳嗽 (8.33%)、声音嘶哑 (8.33%) 甲状腺功能减退 (6.67%) 和咯血 (5.00%)。实验室检查异常 (≥5%) 包括：血促甲状腺激素升高 (31.67%)、血甘油三酯升高 (18.33%)、血胆固醇升高 (16.67%)、蛋白尿 (15.00%)、低密度脂蛋白升高 (11.67%)、γ-谷氨酰转肽酶升高 (11.67%)、ALT 升高 (10.00%) 和血胆红素升高 (6.67%)。II 期研究的安全性特征与 III 期研究大体相似。

#### 【禁忌】

对本品任何成份过敏者应禁用，中央型肺鳞癌或具有大咯血风险的患者禁用，重度肝肾功能不全患者禁用，妊娠期及哺乳期妇女禁用。

#### 【注意事项】

**本品必须在有抗肿瘤药物使用经验医生的指导下服用。**

**出血** VEGFR 抑制剂类药物有可能增加出血风险。临床研究显示，相对于安慰剂组，安罗替尼增加了出血事件的发生，并报告了致死性的出血。ALTER0303 研究中，最常见的出血事件为咯血。发生 3 级及以上咯血的比例为 3.06% (9/294，其中 4 例 4 级，2 例 5 级) 而安慰剂组为 1.40% (2/143，2 例 3 级)。其次是大便潜血、消化道出血、鼻出血、支气管出血、牙龈出血、血尿。未观察到脑出血发生率的增加。临床研究中排除了有症状的或症状控制时间小于 2 个月脑转移患者，不建议这些患者使用安罗替尼。临床医生用药时应密切关注相关症状。具有出血风险、凝血功能异常患者应慎用本品，服用本品期间应严密监测凝血酶原时间和国际标准化比率 (INR)。

一旦出现 2 级的出血事件，应暂停用药，如两周内能恢复至<2 级，则下调一个剂量继续用药（参见【用法用量】）。如再出现，应考虑永久停药。一旦出现 3 级或以上的出血事件，则永久停药。

因临床试验排除了存在出血体质迹象或病史、用药前 4 周内出现≥CTCAE 3 级的任何出血事件、存在未愈合创口、溃疡或骨折、6 个月内发生过动/静脉血栓事件如脑血管意外（包括暂时性缺血性发作）、深静脉血栓及肺栓塞者，因此具有以上风险的患者应在医师指导下使用，对合用华法林的患者应每 1~2 周监测凝血酶原时间的改变、INR 值并注意临床出血迹象。

**血栓/栓塞事件** 临床研究显示，安罗替尼可能增加发生血栓/栓塞事件的风险。本品应慎用于具有血栓/卒中病史的患者、服用抗凝血药物的患者或者有相关疾病患者。用药期间应严密监测，如发生血栓相关不良反应，建议暂停用药；如恢复用药后再次出现，建议停药。

**血压升高** 血压升高是 VEGFR 抑制剂类药物最常见的不良反应。临床研究中服用安罗替尼明显增加了高血压的发生率。ALTER0303 临床研究中，安罗替尼组和安慰剂组分别有 64.63% 和 13.99% 的患者出现了高血压，其中安罗替尼组 39 例（13.27%）报告 3 级高血压，1 例（0.34%）4 级高血压。多在开始服药后的 2 周内出现，利尿剂、β 受体阻滞剂和钙通道拮抗剂等常规降压药物可以控制。

开始用药的前 6 周应每天监测血压。后续用药期间每周监测血压 2~3 次，发现血压升高或头痛头晕症状应积极与医生沟通并在医师指导下接受降压药物治疗、暂停安罗替尼治疗或剂量调整。

当发生 3/4 级高血压（收缩压≥180mmHg 或舒张压≥110mmHg），应暂停用药；如恢复用药后再次出现 3/4 级血压升高，应下调一个剂量后继续用药（参见【用法用量】表 1）。如 3/4 级高血压持续，建议停药。

出现高血压危象的患者，应立即停用本品并接受心血管专科治疗。

### **QT 间期延长**

安罗替尼可延长 QT/QTc 间期。ALTER0303 研究中，安罗替尼组出现心电图 QT 间期延长达 3 级或以上的为 2.38%，而安慰剂组为 1.40%。该临床试验入组时排除了存在有临床意义的心律失常的患者（包括 QTc 间期>480 ms）。

QTc 间期延长可导致室性快速性心律失常（如尖端扭转型室性心动过速）或

猝死的风险增加。

患有先天性长QT间期综合征的患者应避免使用本品。患有充血性心力衰竭、电解质异常或使用已知能够延长QTc间期的药物的患者应定期（每3-6周）接受心电图（ECG）和电解质（钠、镁、钾和钙）的监测。如连续两次独立心电图检测提示QTc间期 $>500$  ms的患者应暂时停用本品，直至QTc间期 $\leq 480$  ms或恢复至基线水平（如基线QTc间期 $>480$  ms），此时可恢复用药，但应下调一个剂量，并密切监测心电图。

对于出现任何级别的QTc间期延长（ $\geq 450$ ms）并伴有下列任何一种情况的患者应永久停用本品：尖端扭转性室性心动过速、多形性室性心动过速、严重心律失常的症状或体征，应及时接受血管专科治疗。

基础心功能异常的患者，应每6周做心脏功能检查，如出现III/IV级心功能不全或心脏彩超检查显示左室射血分数 $<50\%$ 的患者应停药。

**肝功能异常** ALTER0303 研究中，安罗替尼可引起转氨酶升高或总胆红素升高。重度肝功能患者禁用。轻中度肝功能不全患者应在医师指导下权衡获益风险的情况下谨慎用药。当服用安罗替尼时应监测肝转氨酶和胆红素[建议在治疗开始前、每个治疗周期、以及临床需要时监测肝功能（ALT, AST, 胆红素）。当患者发生2级肝功能异常时，应增加检测频率。当患者发生3/4级转氨酶或总胆红素升高时，应暂停用药，同时每周监测血清转氨酶及总胆红素2~3次，2周内恢复至 $<2$ 级后可恢复用药，下调一个剂量继续用药；如下调剂量后3/4级转氨酶或胆红素升高持续，建议停药（参见【用法用量】表1）。

**蛋白尿和肾脏功能异常** 蛋白尿是VEGFR抑制剂类药物常见的不良反应之一。安罗替尼可引起蛋白尿，ALTER0303研究中，安罗替尼组有7例（2.38%）出现3级蛋白尿，安慰剂组有1例（0.7%）出现3级蛋白尿。未报告4级的蛋白尿。未报告3级及以上的肌酐升高。肾功能不全患者应在医师指导下慎用安罗替尼并密切监测。建议患者每6周检查尿常规，对连续2次尿蛋白 $\geq ++$ 者，须进行24小时尿蛋白测定，根据不良反应级别采取包括暂停用药、剂量调整和永久停药等处理措施（参见【用法用量】表1）。

**甲状腺功能不全** 在ALTER0303研究中，安罗替尼组有57例（19.39%）出现甲状腺功能减退，其中1例（0.34%）为3级；安慰剂组有4例（2.80%）出现1

级的甲状腺功能减退。患者应在初次用药前检查甲状腺功能，基础甲状腺功能减退或亢进的患者在接受本品治疗之前应给予相应的标准治疗。所有患者应在接受本品治疗时应密切监测甲状腺功能下降的症状和体征，包含畏寒、食欲下降和水肿等。对有甲状腺功能不全症状和体征的患者应每3~6周检测甲状腺功能[促甲状腺激素（TSH）、三碘甲状腺原氨酸（T3）和四碘甲状腺原氨酸（T4）]，并于内分泌科就诊接受标准治疗。

**手足皮肤反应** 手足皮肤反应是 VEGFR 抑制剂类药物临床常见的不良反应之一。在 ALTER0303 临床研究中，安罗替尼组和安慰剂组分别有 127 例（43.20%，3 级 3.74%）和 13 例（9.09%，3 级 0%）的患者出现手足皮肤反应。

对于 1 级的手足皮肤反应患者，可继续观察。2 级手足皮肤反应患者应采取对症治疗处理，包括加强皮肤护理，保持皮肤清洁，避免继发感染，避免按压和摩擦；局部使用含尿素和皮质类固醇成分的乳液或润滑剂；发生感染时局部使用抗真菌药或抗生素治疗，建议在皮肤专科指导下使用。如出现  $\geq 3$  级的手足皮肤反应，应下调一个剂量后继续用药（参见【用法用量】表 1）。如不良反应仍持续，应停药。

**胃肠道不良事件** 在 ALTER0303 临床研究中，腹泻是最常报告的治疗相关性胃肠道不良事件，安罗替尼组有 86 例（29.25%）出现腹泻，其中 3 例（1.02%）为 3 级，其他胃肠道不良事件包括：口咽疼痛、口腔炎、呕吐、恶心和腹痛等。针对需要治疗的胃肠道不良事件的支持性护理可包括口腔护理、止吐和止泻等。

服用本品期间如发生 3/4 级腹泻，建议暂停用药；如恢复用药后再次出现 3/4 级腹泻，可下调一个剂量后继续用药（参见【用法用量】表 1），如不良反应仍持续，建议停药。

**高脂血症** ALTER0303 研究中，安罗替尼可引起甘油三酯和胆固醇升高，高脂血症的患者建议调整为低脂饮食。2 级或更高级别的高胆固醇血症（ $\geq 7.75\text{mmol/L}$ ），或 2 级或更高级别的高甘油三酯血症（ $\geq 2.5 \times$  正常值上限），应使用羟甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制剂（阿托伐他汀等）降血脂药物治疗。

**癫痫发作** 在 ALTER0303 临床试验中 3 例（1.02%）服用安罗替尼患者出现癫痫（这些患者基线均存在脑转移）。尚不确定本品是否可导致癫痫或增加癫

痫风险，既往有癫痫病史的患者应慎用。

**可逆性后部白质脑病综合征(RPLS)** 可逆性后部白质脑病综合征(RPLS)在 VEGFR 抑制剂类药物治疗肿瘤中有报道，并且可能致命。RPLS 是一种神经障碍，可能伴随着头痛、癫痫、嗜睡、意识模糊、失明和其他视觉和神经功能障碍。可能伴随轻度至重度高血压。已确认的 RPLS 最佳诊断方法为核磁共振。在安罗替尼研究中尚未报告此类事件发生，在实际使用过程中，应密切监测相关的症状和体征，一旦发生 RPLS 的患者应永久停药。

**伤口愈合延缓** 在 VEGFR 抑制剂类药物治疗肿瘤中有报道出现伤口愈合缓慢。临床研究中接受安罗替尼治疗的患者未发现伤口愈合延缓并发症。建议正在进行重大外科手术的患者暂停给药以预防该现象发生。对于重大外科手术何时开始治疗的临床经验有限。因此应根据接受重大外科手术患者的康复程度，由临床医师判断是否重新开始给药。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

##### 孕妇

尚无妊娠期妇女服用安罗替尼的研究资料。动物实验表明药物存在生殖毒性包括致畸性，推测安罗替尼可抑制胎儿血管生成。

育龄期女性在接受本品治疗期间和治疗结束至少6个月内应采取有效的避孕措施。

妊娠期妇女禁用，如在使用过程中发现妊娠，建议停用本品并于妇产科就诊。

##### 哺乳期妇女

尚无哺乳期妇女服用安罗替尼的资料。尚不清楚本品和/或其代谢产物可分泌到人乳汁中。由于许多药物都可分泌到人乳汁中，并且药物对乳儿有潜在严重不良反应，哺乳期妇女禁用盐酸安罗替尼。

#### 【儿童用药】

尚无 18 岁以下患者应用安罗替尼的安全性和有效性资料。

#### 【老年用药】

ALTER0303研究中，65岁以上的老年患者占19.2%（84/437），65岁以上和65岁及以下患者对比，接受安罗替尼治疗的安全性、有效性无明显差异。不需根据患者的年龄（65岁以上）调整剂量。

### 【药物相互作用】

本品目前尚未开展正式的药物相互作用研究。

#### **CYP1A2和CYP3A4/5诱导剂及抑制剂对安罗替尼的影响**

安罗替尼主要由CYP1A2和CYP3A4/5代谢。

CYP3A4/5诱导剂（利福平、利福布丁、利福喷丁、地塞米松、苯妥英、卡马西平或苯巴比妥等），和CYP1A2诱导剂（孟鲁司特、奥美拉唑、莫雷西嗪等）可能加速安罗替尼的代谢，减低安罗替尼的血浆浓度。

CYP3A4/5强抑制剂（酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、伏立康唑、泰利霉素、沙奎那韦、利托拉韦等），和CYP1A2强抑制剂（环丙沙星、依诺沙星和氟伏沙明），可能减慢安罗替尼代谢，增加安罗替尼的血浆浓度。

建议避免与CYP1A2和CYP3A4的抑制剂及诱导剂合用。

#### **安罗替尼对其他药物的影响**

安罗替尼对CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9和CYP2C19有中等强度的抑制作用（ $IC_{50}$ 在1~10 $\mu$ M范围内），对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4无明显的诱导作用。应避免安罗替尼与经这些酶代谢的窄治疗范围的药物同时应用，如经CYP3A4代谢的阿芬太尼和麦角胺，经CYP2C9代谢的华法令等。

### 【药物过量】

本品的推荐剂量是12mg，每天1次，连服2周停药1周，每21天一个周期。I期耐受性研究中，10mg不间断给药的4例患者，2例出现3级高血压，在16mg连服2周停药1周的用药方案下，3例患者出现1例3级高血压，1例3级乏力。因此安罗替尼须严格按照用法用量中每三周连服2周停药1周给药。

尚无针对安罗替尼的解毒药。如怀疑服用过量，则应立即停药并对患者进行相应的对症支持治疗。

## 【临床试验】

### 局部晚期/转移性非小细胞肺癌

在两项随机对照临床试验中评价了安罗替尼单药用于局部晚期/转移性非小细胞肺癌的有效性和安全性。

ALTER0303 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 III 期临床试验，纳入了 437 例经过至少两种系统化疗后失败（EGFR 突变和 ALK 阳性的患者还需接受过相应的靶向药物治疗后进展）的晚期/转移性非小细胞肺癌患者。主要研究终点为总生存期（OS），次要终点包括无进展生存期（PFS）和客观缓解率（ORR）。患者按 2:1 随机分为两组：试验组给予安罗替尼 12mg，每日一次，连服 2 周停药 1 周（n=294）；对照组给予安慰剂（n=143）。

437 例受试者中，55.6% 为 60 岁以下；65.2% 为男性；20.1% 为 ECOG 评分 0 分，79.3% 为 1 分；5.0% 为 IIIB 期，94.5% 为 IV 期；76.9% 为腺癌，19.7% 为鳞癌或腺鳞癌，3.4% 为其它亚型；31.6% 的患者具有 EGFR 突变，1.6% 为 ALK 阳性，96.4% 的基因突变阳性患者接受了相应靶向治疗；52.9% 接受了两种系统化疗方案治疗，43.0% 接受了三种及以上系统化疗方案治疗；41.9% 既往接受过放疗。两组的基线性别、年龄、分期、ECOG 评分、组织学类型、基因突变状态、既往治疗史具有可比性。安罗替尼组中位治疗时间为 6 个周期，安慰剂组中位治疗时间为 2 个周期。

研究在发生了 292 例生存事件（66.82%）时对主要终点进行了有效性分析。安罗替尼组中位总生存期为 9.46 月（95%CI 为 8.05~10.45），安慰剂组为 6.37 月（95%CI 为 4.93~7.98），安罗替尼组中位总生存期较安慰剂组延长，风险比（HR）为 0.70，95% CI 为 0.55~0.89， $p=0.002$ ，对比安慰剂，安罗替尼降低了 30% 的死亡风险。接受安罗替尼治疗的患者 1 年生存率为 39.53%，安慰剂组为 27.79%。主要有效性数据见表 4。

表 4 ALTER0303 的主要有效性结果（FAS）

指标	安罗替尼组 (n=294)	安慰剂组 (n=143)
总生存期		
中位数 (mOS, 月)	9.46 (8.05~10.45)	6.37 (4.93~7.98)
HR (95%CI)	0.70 (0.55~0.89, $p=0.002$ )	
无进展生存期 (PFS)		

中位数 (mPFS, 月)	5.37 (4.40~5.63)	1.40 (1.07~1.50)
HR (95%CI)	0.25 (0.19~0.31, $p < 0.0001$ )	
客观缓解率 (CR+PR)	9.18%	-
疾病控制率 (CR+PR+SD)	80.95%	37.06%

注：每月按 30.4 天计；

FAS：全分析集；mOS：中位总生存期；mPFS：中位无进展生存期；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定。

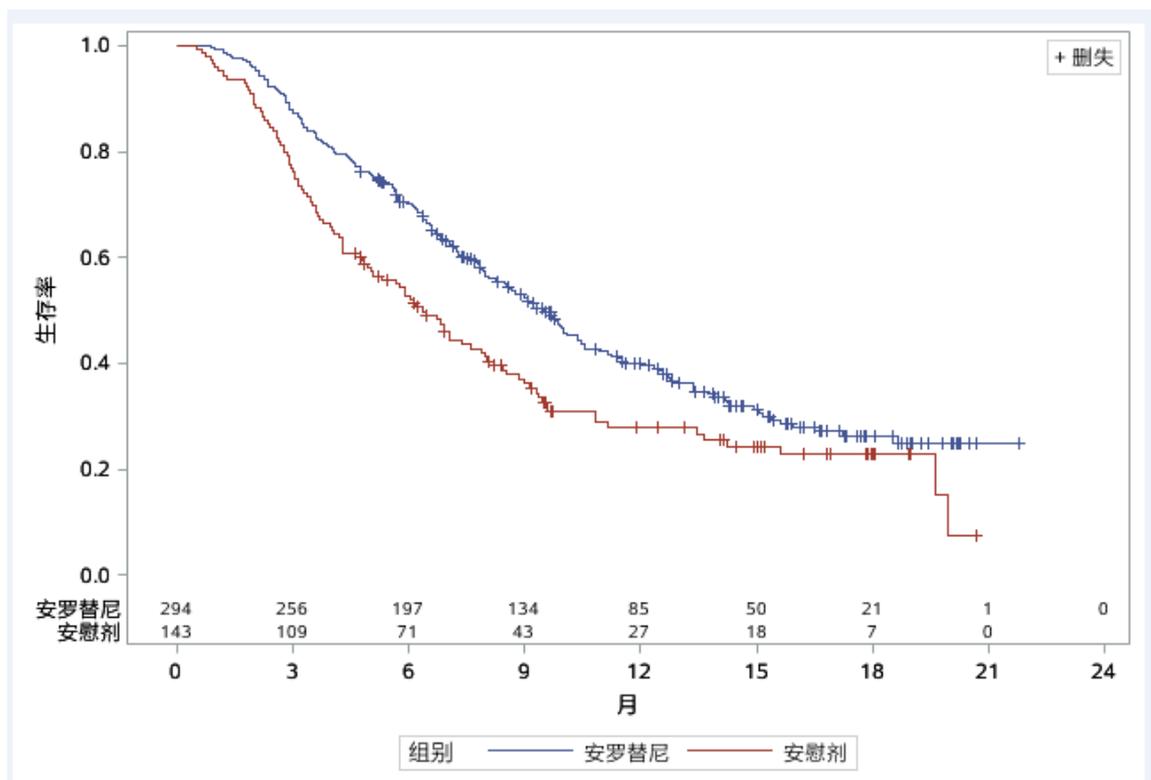


图 1 III期临床研究中两组生存期 (OS, 月) 的疗效对比分析 (FAS 集)

ALTER0302 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 II 期临床研究，入组了接受过治疗的三线及以上或无法耐受治疗的晚期(IIIB/IV 期)非小细胞肺癌患者。患者按 1:1 随机接受安罗替尼 (n=60) 或安慰剂 (n=57)，安罗替尼给药方式和剂量同 ALTER0303。主要疗效指标为无进展生存期 (PFS)，安罗替尼组和安慰剂组中位无进展生存期分别为 4.83 月 (95%CI 为 3.47~6.40) 和 1.23 月 (95%CI 为 0.70~1.60)，HR=0.32 (95% CI 为 0.20~0.51)， $p < 0.0001$ 。表 5 列出了该研究的主要有效性数据。

表 5 ALTER0302 的主要有效性结果

指标	安罗替尼组 (n=60)	安慰剂组 (n=57)
----	--------------	-------------

无进展生存期 (PFS)		
中位数 (mPFS, 月)	4.83 (3.47~6.40)	1.23 (0.70~1.60)
HR (95%CI)	0.32 (0.20~0.51, $p < 0.0001$ )	
总生存期 (OS)		
中位数 (mOS, 月)	9.33 (6.80~15.07)	6.30 (4.27~10.53)
HR (95%CI)	0.78 (0.51~1.18, $p = 0.2316$ )	
客观缓解率 (CR+PR)	10.00%	0.00%
疾病控制率 (CR+PR+SD)	83.33%	31.58%

注：每月按 30.0 天计；

FAS：全分析集；mOS：中位总生存期；mPFS：中位无进展生存期；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定。

基于 EGFR 基因突变状态的亚组分析：

在 ALTER0303 研究中，31.6% (138/437) 的患者为 EGFR 突变阳性，阳性患者和阴性患者均观察到了 OS 的获益。在 ALTER0302 研究中 EGFR 突变阳性 (21 例) 和阴性或状态不明亚组 (96 例) 也观察到了一致获益趋势，表 6 列出了 ALTER0303 试验 EGFR 突变患者的亚组分析数据。

表 6 ALTER0303 研究中 EGFR 突变亚组分析

基因状态	组别	例数 (n)	mOS (m)	p 值	HR (95% CI)
EGFR (-)	安罗替尼	201	8.75	$p = 0.029$	0.73 (0.55~0.97)
	安慰剂	98	6.38		
EGFR (+)	安罗替尼	93	10.56	$p = 0.024$	0.59 (0.37~0.93)
	安慰剂	45	6.18		

注：每月按 30.4 天计。

在 ALTER0303 研究中未对 EGFR 突变阳性患者接受既往靶向药物治疗后进展的患者进行 T790M 耐药突变的检测，针对 T790M 阳性患者的获益尚需进一步研究证实。安罗替尼针对该人群的研究正在进行中。

## 【药理毒理】

### 药理作用

安罗替尼是一种多靶点的受体酪氨酸激酶 (RTK) 抑制剂。激酶抑制试验结果显示，安罗替尼可抑制 VEGFR1 (IC<sub>50</sub> 为 26.9 nM)、VEGFR2 (IC<sub>50</sub> 为 0.2 nM)、

VEGFR3 (IC<sub>50</sub> 为 0.7 nM)、c-Kit (IC<sub>50</sub> 为 14.8 nM)、PDGFRβ (IC<sub>50</sub> 为 115 nM) 的激酶活性。

体外试验结果显示,安罗替尼可抑制多种肿瘤细胞株(786-Q、A375、A549、Caki-1、U87MG、MDA-MB-231、HT-29、NCI-H526、HMC-1)的增殖,IC<sub>50</sub> 在 3.0~12.5 μM 之间;在 HUVECs 细胞中可显著抑制 VEGFR2 的磷酸化水平及下游相关蛋白的磷酸化,在 Mo7e 细胞中可显著抑制 c-Kit 的磷酸化水平及下游相关蛋白的磷酸化,在 U87MG 细胞中可显著抑制 PDGFR 的磷酸化水平及下游相关蛋白的磷酸化;可显著抑制 VEGF-A 刺激下的 HUVECs 的增殖、迁移、小管形成;可抑制大鼠动脉环微血管样结构的形成。

### 毒理研究

**一般毒理:** SD 大鼠连续 26 周经口给予安罗替尼 0.2、0.8 和 3.0 mg/kg,停药恢复 6 周,未见不良反应剂量 (NOAEL) 为 0.8mg/kg,按体表面积计算,约为临床用药剂量 (12mg/人) 的 0.65 倍;在 3.0 mg/kg 出现明显毒性反应,毒性靶器官为牙齿和肾脏。Beagle 犬连续 39 周经口给予安罗替尼 0.02、0.08 和 0.32 mg/kg,停药恢复 6 周,NOAEL < 0.02 mg/kg,按体表面积计算,约为临床用药剂量 (12mg/人) 的 0.05 倍,主要毒性反应为小动脉/微动脉动脉炎及其继发性改变。

**遗传毒性:** 安罗替尼 Ames 试验、中国仓鼠肺成纤维细胞 (CHL) 染色体畸变试验以及小鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性:** 生育力和早期胚胎发育毒性试验中,大鼠经口给予安罗替尼 0.25、1.0、4.0mg/kg,雄鼠可见双侧附睾体积减小 (1/24)、轻微~轻度前列腺萎缩 (10/24)、轻微~中度精囊腺萎缩 (13/24);雌鼠可见黄体数、着床腺数、妊娠率、受孕率、胎盘、子宫、卵巢重量或系数降低,子宫腺、妊娠黄体萎缩及黄体囊肿,吸收胎数、着床前/后/总丢失率升高,活胎数降低。该试验 NOAEL 为 1mg/kg (按体表面积计算,约为临床用药剂量 12mg/人的 0.8 倍)。

胚胎-胎仔发育毒性试验中,妊娠大鼠经口给予安罗替尼 0.3、0.6 和 1.8mg/kg,可见活胎胎盘重量减轻,早期吸收胎增加,着床后丢失增加,妊娠子宫重量减轻,胎仔个体发育小,畸胎个数及发生畸形胎的窝数明显增加 (179/200 只, 22/22 窝),主要畸形表现为水肿、短尾或无尾、卷尾;胎仔脑室扩大的发生率增加;

胎仔尾椎、胸骨柄、剑突、掌骨和近端指（跖）骨骨化点减少，胎仔第III、IV胸骨、颅骨、腰椎和胸椎发育不全的发生率增加，肋骨畸形的发生率增加。该试验NOAEL<0.3mg/kg（按体表面积计算，约为临床用药剂量12mg/人的0.25倍）。

妊娠兔经口给予安罗替尼0.15、0.3、0.9mg/kg，可见妊娠子宫、胎盘子宫、胎盘重量及子宫、卵巢脏器重量/系数降低，黄体数、着床腺数、妊娠率降低，有吸收胎孕兔百分率升高，活胎数降低，吸收胎数、丢失率升高，胎仔发育迟缓（重量降低、骨骼骨化数/程度降低），外观、内脏及骨骼变异率或畸形率升高。该试验NOAEL<0.15mg/kg（按体表面积计算，约为临床用药剂量12mg/人的0.25倍）。

围产期生殖毒性试验中，大鼠经口给予安罗替尼0.3、0.6和1.8mg/kg，可见亲代母鼠死亡，吸收胎数、死胎数、有死胎孕鼠百分率升高，体重及摄食量、妊娠率降低；子代大鼠出生存活率、哺育成活率、体重降低。亲代母鼠及F1代大鼠的NOAEL为0.6mg/kg（按体表面积计算，约为临床用药剂量12mg/人的0.5倍）。安罗替尼可分泌进入乳汁，其在乳汁中的浓度约为血药浓度的30~50%。

**致癌性：**安罗替尼尚未进行致癌性研究。

## 【药代动力学】

### 吸收：

12例健康受试者空腹口服安罗替尼胶囊5mg，安罗替尼血浆浓度平均达峰时间为9.3小时，体内消除较慢，平均消除半衰期为113小时。高脂饮食可降低盐酸安罗替尼胶囊的口服生物利用度，与高脂食物同时服用时安罗替尼的体内总暴露量约为空腹给药的80%。低中脂饮食对本品的生物利用度影响未知。

19名实体瘤患者中单次空腹口服10、12及16mg安罗替尼胶囊后，原形药物血浆浓度平均达峰时间约为6~11h；平均消除半衰期为95~116h；在10~16mg剂量范围内，安罗替尼的体内暴露水平与给药剂量呈正相关，但线性关系不确定。未见明显性别差异。15名实体瘤患者采用12mg剂量每天用药1次，连续用药2周停药1周为一个给药周期进行给药后，受试者体内原形药物的血浆药物浓度在连续给药第14天后达到峰值。在第一个周期14天给药后安罗替尼血药浓度达到21.1~121 ng/mL，停药一周后安罗替尼血药浓度下降至5.05~28.5 ng/mL；第二个

周期14天给药后安罗替尼血药浓度达到22.1~101ng/mL。经过2个周期用药后，第二周期与第一周期原形药物的血浆药物浓度未见明显变化。

#### **分布：**

晚期肿瘤受试者单次空腹口服12mg和16mg盐酸安罗替尼胶囊后，平均表观分布容积为2061~3312L。用平衡透析法（体外）测得安罗替尼人血浆蛋白结合率为93%，在300~1200ng/mL范围内无浓度依赖。

#### **代谢：**

安罗替尼主要由CYP1A2和CYP3A4/5代谢，其次经CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6代谢；安罗替尼不是P-糖蛋白的底物。

#### **排泄：**

在一项<sup>14</sup>C标记的安罗替尼物质平衡的人体试验中，肿瘤患者受试者单次口服12mg盐酸安罗替尼胶囊2648小时（110天）后，检测到安罗替尼及其主要代谢产物经粪和尿累积排泄量约为服药剂量的62.04%，其中经粪便的排泄量为剂量的48.52%，经尿液的排泄量为剂量的13.52%。

#### **特殊人群**

尚未针对特殊人群如肝肾功能不全人群进行药代动力学研究。

**【贮藏】** 遮光，密闭，在 25℃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用铝箔包装。

7粒/板、14粒/板；1板/盒、2板/盒、4板/盒或8板/盒。

**【有效期】** 18个月

**【执行标准】**

**【批准文号】**

**【生产企业】**

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司

生产地址：江苏省连云港市巨龙北路8号

邮政编码：222006

电话号码：0518-85804002

传真号码：0518-85806524

网 址：<http://www.cttq.com>