

核准日期：2018 年 05 月 08 日

修改日期：2019 年 06 月 24 日

修改日期：2019 年 08 月 29 日

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

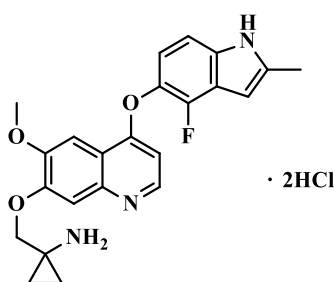
汉语拼音：Yansuan Anluotini Jiaonang

【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-吡咯-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：C₂₃H₂₂FN₃O₃·2HCl

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】

1.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标准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。

2.本品单药适用于腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤以及既往至少接受过含蒽环类化疗方案治疗后进展或复发的其他晚期软组织肉瘤患者的治疗。

3.本品单药适用于既往至少接受过2种化疗方案治疗后进展或复发的小细胞肺癌患者的治疗。

该适应症是基于一项包括119例既往至少接受过2种化疗方案治疗后进展或复发的小细胞肺癌患者的II期临床试验的结果给予的有条件批准。该适应症的完全批准将取决于正在进行的确证性试验证实本品在该人群的临床获益。（见【临床试验】）

【规格】

按安罗替尼（ $C_{23}H_{22}FN_3O_3$ ）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 1~2 及【注意事项】）。

如 8mg 剂量仍无法耐受，则永久停药。

发生非出血性不良反应时，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
≥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、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。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发生率。不良反应包括由研究者判定为与安罗替尼肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关以及无法判定的不良事件。由于各临床试验不是在相同

条件下开展，一个临床试验中观察到的不良反应发生率与其他临床试验观察到的不良反应发生率不宜直接比较，也未必能准确预测临床实践中的真实发生率。

安全性特征

总结了安罗替尼已开展的22项临床试验总计1788例晚期肿瘤患者的不良反应数据，覆盖了非小细胞肺癌、软组织肉瘤、小细胞肺癌、肾透明细胞癌、结直肠癌、甲状腺髓样癌、食管鳞癌、肝细胞癌、神经内分泌肿瘤、胃癌和骨肿瘤患者。这些患者起始口服安罗替尼的剂量为12mg，连服2周，停药1周。发生率≥10%的不良反应有：高血压、疲乏、手足综合征、高甘油三酯血症、蛋白尿、腹泻、食欲下降、血促甲状腺激素升高、高胆固醇血症、甲状腺功能减退症等。

不良反应汇总表

表3汇总了这22项安罗替尼临床试验，观察1788例患者的不良反应发生情况，并按照系统器官分类和发生频率列出。发生频率分为：十分常见（≥10%），常见（1%~10%，含1%），偶见（0.1%~1%，含0.1%），罕见（0.01%~0.1%，含0.01%），十分罕见（<0.01%）。在每个发生频率分组内，按严重程度从高到低依次列出这些不良反应。

表 3 使用安罗替尼患者的不良反应发生情况

全身性疾病	
十分常见	疲乏、体重降低
常见	胸痛、发热、流感样反应 ^a 、水肿 ^b 、癌症疼痛
偶见	超敏反应 ^c 、寒颤
罕见	伤口愈合不良 ^d
心血管系统疾病	
十分常见	高血压、窦性心动过速
常见	窦性心动过缓、心悸、心肌缺血、窦性心律不齐
偶见	心力衰竭、腔静脉血栓形成、房颤、肺动脉血栓、心肌梗死、四肢静脉血栓形成、潮红
罕见	潮热
出血	
常见	咯血 ^e 、消化道出血 ^f 、其他出血 ^g
胃肠系统疾病	
十分常见	腹泻、腹痛、口咽疼痛、呕吐、恶心、牙疼、口腔黏膜炎

常见	腹胀、便秘、口腔溃疡、口干、口腔疼痛、胃食管反流病、肠梗阻
偶见	胃炎、胰腺炎、肠炎、黑便
皮肤及皮下组织类疾病	
十分常见	手足综合征 ^h
常见	皮疹、脱发、瘙痒症、皮肤剥脱、指/趾甲下淤血、多汗
偶见	皮肤疼痛、痤疮样皮炎、色素沉着障碍、皮肤干燥、红斑、脓疱疹、脂溢性皮炎
罕见	湿疹、大疱性皮炎、全身性红斑、疱疹样皮炎、单纯疱疹、水疱
肾脏及泌尿系统疾病	
十分常见	蛋白尿
常见	尿路感染
代谢及营养类疾病	
十分常见	高甘油三酯血症、食欲下降、高胆固醇血症、高血糖症、低钠血症、低白蛋白血症
常见	低钾血症、低磷酸血症、低钙血症、高尿酸血症、低镁血症
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
十分常见	发音困难、咳嗽
常见	呼吸困难、上呼吸道感染、鼻衄、肺部感染、气胸、胸腔积液
偶见	间质性肺疾病
血液及淋巴系统疾病	
十分常见	白细胞计数降低、血小板计数降低、贫血、中性粒细胞计数降低
常见	淋巴细胞计数降低
罕见	嗜酸粒细胞计数增多
肌肉骨骼及结缔组织疾病	
十分常见	肌肉骨骼痛 ⁱ
常见	关节痛
内分泌疾病	
十分常见	甲状腺功能减退症
常见	甲状腺功能亢进症
精神及神经系统疾病	
常见	头痛、头晕、失眠、感觉减退
偶见	异常感觉、嗜睡、眩晕、口腔感觉减退、癫痫 ^j 、味觉障碍

眼部疾病	
偶见	视物模糊、干眼
肝胆系统疾病	
常见	高胆红素血症
偶见	胆囊炎、黄疸
罕见	肝衰竭
耳及迷路类疾病	
常见	耳鸣
各类检查	
十分常见	血促甲状腺激素升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、 γ -谷氨酰转氨酶升高、血胆红素升高、丙氨酸氨基转移酶升高、心电图 QT 间期延长、低密度脂蛋白升高、尿红细胞阳性、血碱性磷酸酶升高、结合胆红素升高、潜血阳性
常见	脂肪酶升高、淀粉酶升高、血肌酐升高、活化部分凝血活酶时间延长、血尿素升高

- a 流感样反应主要表现为寒颤、鼻塞、流鼻涕、肌肉酸痛、乏力等症状；
- b 水肿包括外周水肿、面部水肿、局部水肿、全身性水肿；
- c 超敏反应包括全身过敏反应、上呼吸道超敏反应、急性过敏反应等；
- d 临床试验排除了存在创口未愈合的患者；
- e 咯血包括咯血和支气管出血等肺和上呼吸道的出血事件；
- f 消化道出血包括牙龈出血、口腔出血、咽部充血、胃出血、肠出血、肛门出血、痔疮出血等；
- g 其它出血包括肿瘤出血、甲床出血、伤口出血、皮下出血、阴道出血、月经增多、子宫出血、视网膜出血、结膜出血和脑出血等；
- h 手足综合征在 MedDRA 中的术语为掌跖红肿综合征；
- i 肌肉骨骼痛包括背痛、肢体疼痛、肌痛、骨骼肌肉疼痛、颈痛、骨痛、胸部肌肉骨骼疼痛和腰肋疼痛；
- j 癫痫包括部分性癫痫发作；

安罗替尼重要不良反应

基于使用安罗替尼的 1788 例晚期肿瘤患者的安全性特征，现重点列出以下特定的不良反应信息。

出血 出血是安罗替尼最重要的不良反应，各项研究共报告了 138 例咯血（7.7%），其中 12 例（1.0%）为 3/4 级咯血，3 例（0.2%）因大咯血导致死亡。

其它出血事件包括：鼻衄 75 例（4.2%），其中 3/4 级 2 例（0.1%）；牙龈出血 52 例（2.9%），其中 3/4 级 1 例（0.1%）；喉部出血 11 例（0.7%），上消化道

出血 15 例 (0.8%)，其中 3/4 级 6 例 (0.3%)，2 例 (0.1%) 死亡；下消化道出血 33 例 (1.9%)，其中 3/4 级 4 例 (0.2%)，1 例 (0.1%) 死亡；肺出血 4 例 (0.2%)，1 例 (0.1%) 死亡；脑出血 6 例 (0.3%)，其中 3/4 级 4 例 (0.2%)，1 例 (0.1%) 死亡。指/趾甲下淤血变色 30 例 (1.7%)，阴道出血 11 例 (0.6%)，均为 1/2 级。

高血压 高血压是安罗替尼最常见的不良反应，各项研究共报告发生 1005 例 (56.2%) 高血压，其中 3/4 级 245 例 (13.7%)。高血压在服药后 2 周内出现，为持续性不随连二停一给药波动。

心肌缺血 各项研究共报告发生 29 例 (1.6%) 心肌缺血，其中 1 级 27 例，2 级 2 例。包括复发性心肌缺血、急性心肌缺血和缺血性心肌病等（不包括心肌缺血的心电图）。

蛋白尿 各项研究共报告发生蛋白尿 624 例 (34.9%)，其中 3/4 级 42 例 (2.4%)。

手足综合征 各项研究共报告发生手足综合征 743 例 (41.6%)，其中 3/4 级 67 例 (3.8%)；手足综合征多在给药 2 周内出现，表现为手足掌底部位皮肤肿胀、剥落、水泡、皲裂、出血或红斑的复合表现，常伴有疼痛。

胃肠道反应 各项研究共报告发生腹泻 613 例 (34.3%)，其中 3/4 级 30 例 (1.7%)；腹痛 482 例 (27.0%)，其中 3/4 级 22 例 (1.2%)；恶心 234 例 (13.1%)，其中 3/4 级 2 例 (0.1%)；呕吐 245 例 (13.7%)，其中 3/4 级 7 例 (0.4%)；腹胀 107 例 (6.0%)，其中 3/4 级 3 例 (0.2%)；肠梗阻 26 例 (1.5%)，其中 3/4 级 20 例 (1.1%)。

牙龈口腔肿痛 各项研究共报告发生口腔黏膜炎 203 例 (11.4%)，其中 3/4 级 12 例 (0.7%)；牙疼 216 例 (12.1%)，其中 3/4 级 3 例 (0.2%)；口腔溃疡 65 例 (3.6%)，其中 3/4 级 2 例 (0.1%)；口腔疼痛 32 例 (1.8%)，均为 1/2 级。

甲状腺功能异常 各项研究共报告发生甲状腺功能减退症 381 例 (21.3%)，其中 3/4 级 4 例 (0.2%)，13 例 (0.73%) 因为甲状腺功能减退症而暂停/停止安罗替尼治疗；甲状腺功能亢进症 39 例 (2.2%)，均为 1/2 级，未发生因甲状腺功能亢进症而暂停/停止安罗替尼治疗。血促甲状腺激素升高 541 例 (30.3%)，其中 3/4 级 4 例 (0.2%)。

高脂血症 各项研究共报告高甘油三酯血症 642 例 (35.9%)，其中 3/4 级 73 例 (4.1%)；高胆固醇血症 503 例 (28.1%)，其中 3/4 级 9 例 (0.5%)；低密度脂蛋白升高 249 例 (13.9%)，其中 3/4 级 10 例 (0.6%)。

上市后不良反应报告

安罗替尼批准后的临床使用过程中，除上文提及的不良反应报告外，还各报告 1 例急性胰腺炎和心脏毒性。由于这些反应尚不确定人群的大小，尚不能准确估计其发生率并确定与药物间的明确因果关系。

【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。接受安罗替尼治疗的患者有出血事件报告，包括严重出血和死亡事件（参见【不良反应】）。

在治疗期间应对患者的出血相关体征和症状进行监测。具有出血风险、凝血功能异常的患者应慎用本品，服用本品期间应严密监测血小板、凝血酶原时间。

对于出现 2 级出血事件的患者应暂停安罗替尼治疗，如两周内恢复至<2 级，则下调一个剂量继续用药。如再次出血，应永久停药。一旦出现 3 级或以上的出血事件，则永久停药（参见【用法用量】）。

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、因此具有以上风险的患者应在医师指导下使用。

高血压 接受安罗替尼治疗的患者有高血压报告（参见【不良反应】），多在服药后 2 周内出现，不随间断停药而波动。

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，发现高血压或头痛、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、暂停盐酸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 级高血压，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去心内科就诊。

气胸 接受安罗替尼治疗的患者有气胸报告（参见【不良反应】）。肿瘤患者肺及胸膜下病灶退缩存在自发性气胸风险，接受安罗替尼治疗后出现突发胸痛或呼吸困难等症状，须立即就医。确认气胸的患者应于医院行闭式引流术或其它医学干预。

腹泻 接受安罗替尼治疗的患者有腹泻报告（参见【不良反应】）。

用药期间，注意评估是否有脱水或电解质失衡，必要时考虑静脉补液，使用洛哌丁胺、益生菌和思密达治疗。严重时也可考虑预防性抗生素治疗并加用生长抑素。

对发生严重或持续性腹泻、甚至脱水的患者，如果可以排除或鉴别为其他原因（肠道菌群紊乱、免疫功能低下、类癌综合征等）导致的腹泻外，可采取包括暂停用药、下调一个剂量直至永久停药措施（参见【用法用量】表1）。

牙龈口腔肿痛

接受安罗替尼治疗的患者有口腔疼痛、口腔黏膜炎和牙疼的报告（参见【不良反应】）。

针对牙龈口腔肿痛，应保持口腔清洁、注意控制疼痛，减少多重感染，阻止口腔黏膜炎进一步加重。可推荐使用包括含利多卡因、碳酸氢钠或氯己定等含漱剂或相应的涂剂对症处理，促进愈合。注意均衡营养和水的摄取，个性化膳食，避免热、辛辣食物，禁烟酒，禁用含酒精的含漱剂。必要时可到口腔科就诊。

发生牙龈口腔肿痛时，可采取包括暂停用药、下调一个剂量直至永久停药措施（参见【用法用量】表1）。

手足综合征 接受安罗替尼治疗的患者有手足综合征报告（参见【不良反应】）。多在给药2周内出现，表现为手足掌底部位皮肤肿胀、剥落、水泡、皲裂、出血或红斑的复合表现，常伴有疼痛。

2级手足综合征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，避免压力和摩擦；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，建议在皮肤专科医师指导下使用。如出现≥3级的手足综合征，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。

QT 间期延长 接受安罗替尼治疗的患者有 QT 间期延长报告（参见【不良

反应】)。QTc 间期延长可能导致室性快速性心律失常（如尖端扭转型室性心动过速）或猝死风险增加，治疗期间应每 6~8 周常规监测心电图。

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）进行心电图和血电解质的监测。连续两次独立心电图检测 QTc 间期>500ms 的患者应暂停用药，直至 QTc 间期≤480ms 或降至基线水平（当基线 QTc 间期>480ms），应下调一个剂量用药。

对于出现任何级别的 QTc 间期延长（≥450ms）并伴有下列任何一种情况的患者应永久停用本品：尖端扭转型室性心动过速、多形性室性心动过速、严重心律失常的症状或体征，并及时去心内科就诊。

蛋白尿 接受安罗替尼治疗的患者有蛋白尿报告（参见【不良反应】）。

基础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 6~8 周检查尿常规，对连续 2 次尿蛋白≥++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）。

高脂血症 接受安罗替尼治疗的患者有高脂血症报告（参见【不良反应】）。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（≥7.75mmol/L），或 2 级或更高级别的高甘油三酯血症（≥2.5×正常值上限），应使用羟甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制剂等降血脂药物治疗。

癫痫发作 接受安罗替尼治疗的患者有癫痫发作的报告（参见【不良反应】）。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发现过愈合不良的报告（参见【不良反应】）。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

外科手术后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后患者的康复程度，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（IC₅₀在1~10μM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代谢的华法林等。

【药物过量】

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。

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（66.8%）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 9.5 月（95%CI 为 8.1~10.5），安慰剂组为 6.4 月（95%CI 为 4.9~8.0），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 39.5%，安慰剂组为 27.8%。主要有效性数据见表 5。

表 5 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)
OS		
mOS(月,95% CI)	9.5 (8.1~10.5)	6.4 (4.9~8.0)
HR (95% CI)	0.70 (0.55~0.89, $p=0.002$)	
PFS		
mPFS(月,95% CI)	5.4 (4.4~5.6)	1.4 (1.1~1.5)
HR (95% CI)	0.25 (0.19~0.31, $p<0.0001$)	
ORR% (CR+PR)	9.2%	-
DCR% (CR+PR+SD)	81.0%	37.1%

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；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率。

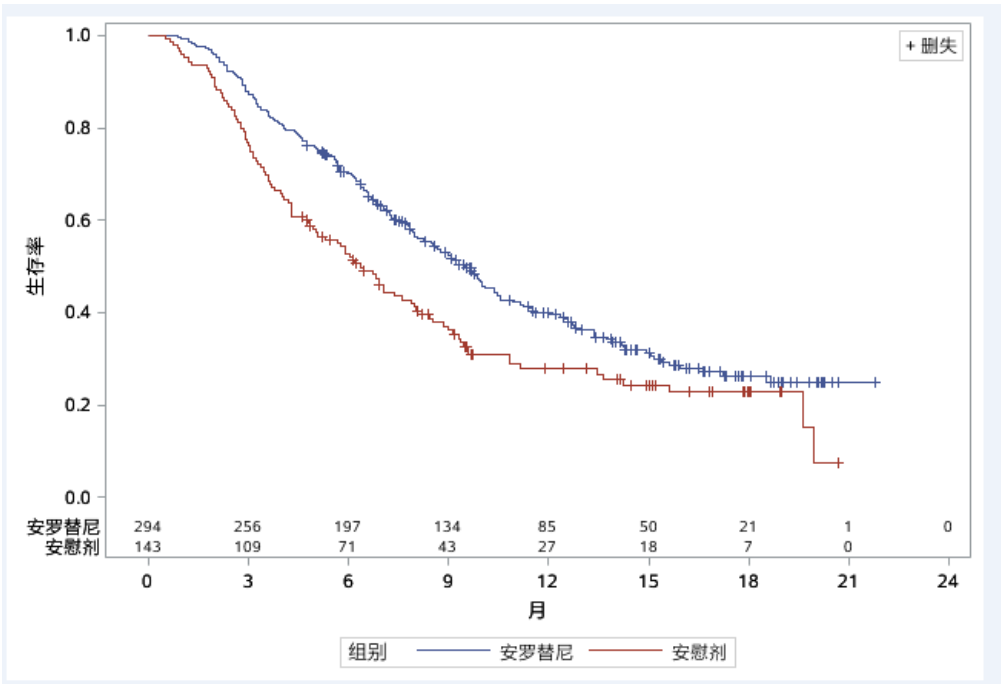


图 1 ALTER0303 两组生存期（OS，月）的疗效对比（FAS 集）

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 突变亚组的疗效结果

基因状态	组别	例数 (n)	mOS (月)	p 值	HR (95% CI)
EGFR (-)	安罗替尼	201	8.8	$p=0.029$	0.73 (0.55~0.97)
	安慰剂	98	6.4		
EGFR (+)	安罗替尼	93	10.6	$p=0.024$	0.59 (0.37~0.93)
	安慰剂	45	6.2		

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，检测 T790M 耐药突变，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。

晚期软组织肉瘤

在两项临床试验中评价了安罗替尼胶囊治疗转移性软组织肉瘤的有效性。

ALTER0203 研究是一项多中心、随机双盲、安慰剂对照的确证性临床试验，纳入 233 例具有可测量病灶、既往至少接受过含蒽环类化疗方案治疗后续进展或复发（腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤除外）的转移性软组织肉瘤患者。本研究纳入滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、未分化多形性肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、透明细胞肉瘤、上皮样肉瘤共 8 个亚型，其中 158 例患者，服用安罗替尼 12mg，连用二周停药一周治疗，对照组 75 例。

盐酸安罗替尼组有效性结果见表 7、表 8 和图 2。

表 7 ALTER0203 研究有效性结果（FAS 集）

指标	研究者评估		独立影像评估	
	安罗替尼 (n=158)	安慰剂 (n=75)	安罗替尼 (n=148)	安慰剂 (n=66)
PFS(月)* ^{&}				
mPFS(月,95% CI)	6.2	1.5	6.2	1.6

	(4.2-8.3)	(1.4,1.5)	(5.0-7.3)	(1.4-2.7)
HR(95% CI)	0.33	(0.23,0.47, $p<0.0001$)	0.40	(0.27-0.59, $p<0.0001$)
ORR% (CR+PR) &	10.1%	1.3%	13.5%	0%
DCR% (CR+PR+SD) &	55.7%	22.7%	52.0%	16.7%
OS(月*) [#]				
mOS(月,95% CI)	15.2	12.6		
	(12.3,22.9)	(9.3,27.2)		
HR(95% CI)	0.88	(0.62,1.26, $p=0.4972$)		

*：月按 30.4 天/月计；&：截止 2017 年 4 月 30 日；#：截止 2018 年 4 月 30 日。

FAS：全分析集；mPFS：中位无进展生存期；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率。

表 8 ALTER0203 研究各病理亚型客观缓解率（%，FAS 集）

病理亚型	研究者评估			独立影像评估		
	例数	ORR(%)	DCR(%)	例数	ORR(%)	DCR(%)
腺泡状软组织肉瘤	38	23.7	86.8	34	32.4	88.2
滑膜肉瘤	38	7.9	50.0	37	10.8	43.2
平滑肌肉瘤	27	0.0	59.3	24	4.2	58.3
脂肪肉瘤	16	0.0	43.8	14	0.0	42.9
未分化多形性肉瘤	15	0.0	20.0	15	0.0	13.3
纤维肉瘤	13	0.0	46.2	13	7.7	30.8
上皮样肉瘤	7	42.9	42.9	7	42.9	57.1
透明细胞肉瘤	4	25.0	25.0	4	0.0	25.0

ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率。

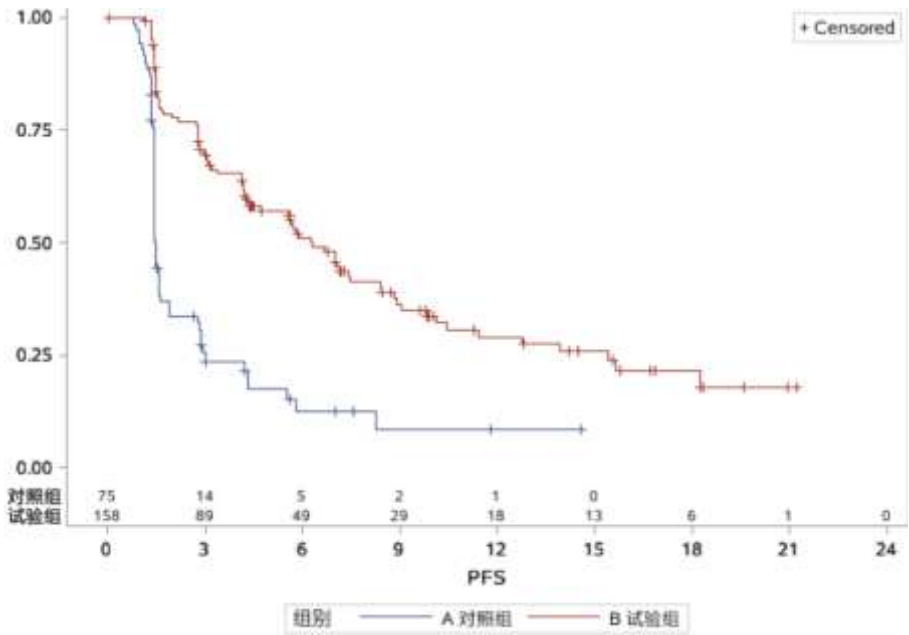


图 2 ALTER0203 研究无进展生存 Kaplan-Meier 曲线（PFS，月）(FAS)

小细胞肺癌

在一项随机对照临床试验中评价了安罗替尼单药治疗小细胞肺癌的有效性。

ALTER1202 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 II 期临床试验，纳入 119 例具有可测量病灶、既往至少接受过 2 种化疗方案治疗后进展或复发的小细胞肺癌患者，其中安罗替尼组 81 例。

119 例患者中，ECOG 评分 0 分占 5.9%，85.7% 1 分，8.4% 2 分；10.9% 为局限期，89.1% 为广泛期。其中 25.2% 的患者基线伴脑转移；76.5% 患者既往接受了 2 种系统化疗方案治疗，23.5% 接受超过 2 种，71.4% 既往接受过放疗。两组患者的基线均衡可比。安罗替尼组中位治疗时间 4.6 个周期，安慰剂组 1.6 个周期。

截止 2018 年 6 月 30 日，安罗替尼组中位无进展生存期 4.1 月（95% CI: 2.8-4.2），安慰剂组 0.7 月（95% CI: 0.7-0.8），肿瘤复发风险（HR）降低 80.8%，差异有显著统计学意义（HR=0.192，95% CI: 0.117-0.315， $p<0.0001$ ）。

安罗替尼组和安慰剂组的中位总生存期分别为 7.3 月（95% CI: 6.5-10.5）和 4.9 月（95% CI: 2.6-6.7），死亡风险（HR）降低 47.2%，差异有统计学意义（HR=0.528，95% CI 为 0.304-0.918， $p=0.0210$ ）。主要有效性结果见表 9、图 3。

表 9 ALTER1202 的主要有效性结果（FAS）

指标	安罗替尼组 (n=81)	安慰剂组 (n=38)
PFS		
mPFS(月, 95% CI)	4.1 (2.79-4.24)	0.7 (0.69-0.82)
HR(95% CI)	0.192 (0.117-0.315, $p<0.0001$)	
OS		
mOS(月, 95% CI)	7.3 (6.50-10.51)	4.9 (2.56-6.67)
HR(95% CI)	0.528 (0.304-0.918, $p=0.0210$)	
ORR% (CR+PR)	4.9%	-
DCR% (CR+PR+SD)	71.6%	13.2%

注：月按 30.4 天/月计；

FAS：全分析集；mPFS：中位无进展生存期；mOS：中位总生存期；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率。

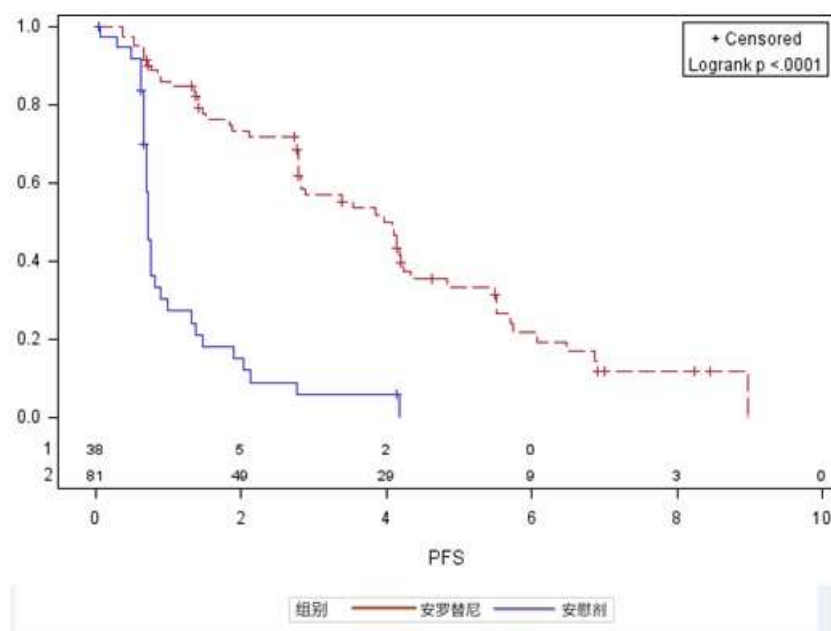


图3 ALTER1202 研究无进展生存 Kaplan-Meier 曲线 (PFS, 月) (FAS)

安罗替尼在广泛期小细胞肺癌中的确证性试验正在进行中。

【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_{50} 为 26.9 nM)、VEGFR2 (IC_{50} 为 0.2 nM)、VEGFR3 (IC_{50} 为 0.7 nM)、c-Kit (IC_{50} 为 14.8 nM)、PDGFR β (IC_{50} 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-O、A375、A549、Caki-1、U87MG、MDA-MB-231、HT-29、NCI-H526、HMC-1) 的增殖, IC_{50} 在 3.0~12.5 μ M 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¹⁴C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服药剂量的48.52%，经尿液的排泄量为服药剂量的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】 国家食品药品监督管理总局标准 YBH00802018

【批准文号】

- (1) 8mg 国药准字 H20180002;
- (2) 10mg 国药准字 H20180003;
- (3) 12mg 国药准字 H20180004。

【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：江苏省连云港市郁州南路 369 号

邮政编码：222062

电话号码：0518-85804002 4007885028

传真号码：0518-85806524

网 址：<http://www.cttq.com>