

核准日期：2018 年 08 月 12 日

修改日期：2019 年 03 月 27 日

2020 年 03 月 24 日

2020 年 08 月 17 日

## 盐酸阿来替尼胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名：盐酸阿来替尼胶囊

商品名：安圣莎<sup>®</sup>，英文商品名 Alecensa<sup>®</sup>

英文名：Alectinib Hydrochloride Capsules

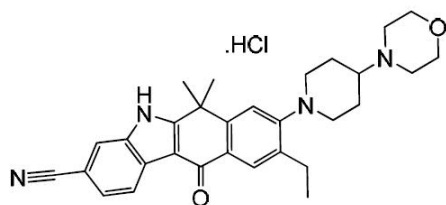
汉语拼音：Yansuan Alaitini Jiaonang

### 【成份】

本品主要活性成份为阿来替尼。

化学名称：9-乙基-6,6-二甲基-8-[4-(吗啉-4-基)G 哌啶-1-基]-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-腈盐酸盐。

化学结构式：



分子式：C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>（盐酸盐）

分子量：519.08（盐酸盐）

辅料：乳糖一水合物，羟丙纤维素，十二烷基硫酸钠，硬脂酸镁和羧甲纤维素钙。胶囊壳中含有羟丙甲纤维素，卡拉胶，氯化钾，二氧化钛，玉米淀粉和巴西棕榈蜡。印墨中含有氧化铁红（E172）、氧化铁黄（E172）、FD&C 蓝色

2 号铝色淀（E132）、巴西棕榈蜡、白虫胶、单油酸甘油酯、1-丁醇和无水乙醇。

### 【性状】

150mg 白色硬胶囊，胶囊帽上有黑墨印字“ ALE”，胶囊体上有黑墨印字“ 150 mg”。

### 【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非小细胞肺癌患者的治疗。

### 【规格】

150 mg（以阿来替尼计，相当于 161.33 mg 盐酸阿来替尼）。

### 【用法用量】

#### 患者选择

本品应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。

#### 推荐剂量

本品硬胶囊应随餐服用，整粒吞服，不应打开或溶解后服用。

本品的推荐剂量为 600 mg（4 粒 150 mg 胶囊），口服给药，每日两次（每日总剂量 1200 mg）（参见【药代动力学】）。

#### 治疗持续时间

建议患者接受本品治疗直到疾病进展或出现无法耐受的毒性。

#### 延误或漏服

患者如果漏服一剂计划剂量的本品，应补服该剂量，除非距离下一次服药的时间小于 6 小时。患者如果服药后发生呕吐，应按计划时间服用下一剂药物。

#### 剂量调整

如治疗过程中出现不良事件，可能需要暂时中断给药、降低剂量或者停止本品治疗。应根据患者耐受性，以每次减量 150 mg 的方式逐步降低本品的剂量。

如果患者不能耐受 300 mg 每日两次的给药剂量，应该永久停止本品治疗。

表 1 为本品的一般剂量调整建议。

**表1 减量方案**

| 减量方案  | 剂量水平        |
|-------|-------------|
| 标准剂量  | 600 mg 每日两次 |
| 首次减量  | 450 mg 每日两次 |
| 第二次减量 | 300 mg 每日两次 |

**表2 针对特定药物不良反应的剂量调整建议（参见【注意事项】和【不良反应】）**

| 不良反应分级（按 CTCAE）                                      | 剂量调整  |
|--|---|
| 间质性肺病（ILD）/非感染性肺炎（所有级别）                              | 立即暂停本品治疗，如果没有发现其他ILD/非感染性肺炎的潜在病因则永久停止本品治疗。  |
| ≥3 级 ALT 或 AST 升高（>5×ULN）伴总胆红素≤2×ULN                 | 暂停本品治疗，直到恢复至基线水平或≤1 级（≤3×ULN），按照表 1 方案减量继续治疗。   |
| ≥2 级 ALT 或 AST 升高（>3×ULN）伴总胆红素升高>2×ULN，未发生胆汁淤积或溶血    | 永久停止本品治疗  |
| 总胆红素升高>3×ULN   | 暂停服药，直至恢复至基线或≤1.5×ULN，然后按照表 1 方案减量继续治疗。   |
| 3 级肾功能受损   | 暂停本品治疗，直至血清肌酐恢复至≤1.5×ULN，然后按照表 1 方案减量继续治疗。  |
| 4 级肾功能受损   | 永久停止本品治疗  |
| 2 级或 3 级心动过缓 <sup>a</sup> （有症状，可能为重度并且具有临床意义，需要临床干预） | <p>暂停本品治疗，直到心动过缓恢复至≤1 级（无症状）或心率≥60 bpm。</p> <p>对合并用药中已知可引发心动过缓的药物及降压药进行评估：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果发现导致心动过缓的合并用药，并且予以停用或者调整剂量，则在患</li> </ul> |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>者心动过缓恢复至<math>\leq 1</math>级（无症状）或心率<math>\geq 60</math> bpm 后，以暂停前的剂量恢复本品给药。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果没有发现导致心动过缓的合并用药，或者不能停用或调整此类合并用药的剂量，则在患者心动过缓恢复至<math>\leq 1</math>级（无症状）或心率<math>\geq 60</math> bpm 后，按照表 1 方案减量继续治疗。</li> </ul> |
| 4 级心动过缓 <sup>a</sup> （危及生命，需要紧急干预）                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>如果没有发现导致心动过缓的合并用药，则永久停止本品治疗。</li> <li>如果发现导致心动过缓的合并用药，并且予以停用或调整剂量，则在患者心动过缓恢复至<math>\leq 1</math>级（无症状）或心率<math>\geq 60</math> bpm 后，按照表 1 方案减量继续治疗，且根据临床指征密切监测。如果心动过缓复发，则永久停止本品治疗。</li> </ul>                          |
| CPK 升高 $> 5 \times \text{ULN}$  | 暂停本品治疗，直到恢复至基线水平或者 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ ，然后以暂停前的剂量恢复给药。   |
| CPK 升高 $> 10 \times \text{ULN}$ ，或者第二次发生 CPK 升高 $> 5 \times \text{ULN}$ | 暂停本品治疗，直到恢复至基线水平或者 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ ，按照表 1 方案减量继续治疗。  |

ALT = 丙氨酸氨基转移酶；AST = 天冬氨酸氨基转移酶；CPK = 肌酸磷酸激酶；ULN = 正常值上限；CTCAE = 美国国立癌症研究所（NCI）不良事件通用术语标准

<sup>a</sup> 心率低于每分钟 60 次心跳（bpm）

### 特殊人群剂量说明

**儿童：**尚未对本品用于儿童和青少年（ $< 18$  岁）的安全性和有效性进行研究。

**老年人：**年龄 $\geq 65$  岁的患者接受本品治疗无需调整剂量。

**肾功能受损：**对于轻度或中度肾功能受损的患者，无需进行剂量调整。尚未对重度肾功能受损的患者接受本品治疗进行研究。但是，由于通过肾脏排泄的阿来替尼可忽略不计，因此，重度肾功能受损患者无需调整剂量（参见【**注意事项**】和【**药代动力学**】）。

**肝功能受损：**对于轻度（Child-Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝功能受损患者，无需调整剂量。重度（Child-Pugh C 级）肝功能受损患者的给药剂量应该为 450 mg，口服给药，每日两次（每日总剂量 900 mg）（参见【**注意事项**】和【**药代动力学**】）。

## 【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中和上市后应用观察到的可能由阿来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。

### 临床试验中的不良反应

大约有 928 例患者在临床试验中接受了阿来替尼治疗，其中 203 例患者接受了盲态的本品治疗。在关键性 II 期临床试验（NP28761，NP28673）中，评价了 253 例 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者接受阿来替尼 600 mg 每日两次治疗的安全性，中位暴露时间为 11 个月（范围：0-35 个月）。在 III 期临床试验 BO28984 中，评价了 152 例 ALK 阳性非小细胞肺癌患者接受阿来替尼 600 mg 每日两次治疗的安全性，中位暴露时间为 17.9 个月。

最常见的药物不良反应（ $\geq 20\%$ ）包括便秘（36%）、水肿（34%，包括外周水肿、全身水肿、眼睑水肿、眶周水肿）、肌痛（31%，包括肌痛和肌肉骨骼疼痛）、恶心（22%）、胆红素升高（21%，包括血胆红素升高、高胆红素血症和结合胆红素升高）、贫血（20%，包括贫血和血红蛋白降低）和皮疹（20%，包括皮疹、斑丘疹、痤疮样皮炎、红斑、全身皮疹、丘疹样皮疹、瘙痒性皮疹和斑状皮疹）。

表 3 汇总了在 II 期临床试验（NP28761，NP28673）和 III 期临床试验 BO28984 中接受本品治疗的患者所发生的药物不良反应（ADR）。来自临床试验的药物不良反应按 MedDRA 系统器官分类列示。各药物不良反应的发生频率按以下惯例定义：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1000$  至  $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10000$  至  $< 1/1000$ ）；十分罕见（ $< 1/10000$ ）。在每个系统器官分类内，按照发生频率降序展示不良反应。

**表3 II期临床试验（NP28761，NP28673）和III期临床试验（BO28984）中接受阿来替尼治疗的患者所发生的药物不良反应**

| 不良反应（MedDRA） | 阿来替尼<br>N=253（NP28761，NP28673）或 N=152（BO28984） |         |                |
|--------------|--|---------|----------------|
|              | 所有级别（%）  | 3-4级（%） | 频率类别<br>（所有级别） |
| 胃肠系统疾病       |  |         |                |
| 便秘           | 36   | 0       | 十分常见           |

|                     |                  |                   |      |
|---------------------|------------------|-------------------|------|
| 恶心                  | 22               | 0.7 <sup>#</sup>  | 十分常见 |
| 腹泻                  | 18               | 1.2               | 十分常见 |
| 呕吐                  | 13               | 0.4               | 十分常见 |
| 口腔炎 <sup>#1</sup>   | 3.3 <sup>#</sup> | 0 <sup>#</sup>    | 常见   |
| <b>全身性疾病及给药部位反应</b> |                  |                   |      |
| 水肿 <sup>2</sup>     | 34               | 0.8               | 十分常见 |
| <b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>  |                  |                   |      |
| 肌痛 <sup>3</sup>     | 31               | 1.2               | 十分常见 |
| 血肌酸磷酸激酶升高           | 13               | 3.6               | 十分常见 |
| <b>皮肤及皮下组织类疾病</b>   |                  |                   |      |
| 皮疹 <sup>4</sup>     | 20               | 0.7 <sup>#</sup>  | 十分常见 |
| 光敏反应                | 12               | 0.7 <sup>#</sup>  | 十分常见 |
| <b>神经系统疾病</b>       |                  |                   |      |
| 味觉障碍 <sup>#5</sup>  | 3.3 <sup>#</sup> | 0.7 <sup>#</sup>  | 常见   |
| <b>肝胆系统疾病</b>       |                  |                   |      |
| 胆红素升高 <sup>6</sup>  | 21 <sup>#</sup>  | 3.3 <sup>#</sup>  | 十分常见 |
| AST 升高              | 16               | 5.3 <sup>#</sup>  | 十分常见 |
| ALT 升高              | 15 <sup>#</sup>  | 4.6 <sup>#</sup>  | 十分常见 |
| 药物性肝损伤 <sup>7</sup> | 0.8              | 0.8               | 偶见   |
| <b>血液及淋巴系统疾病</b>    |                  |                   |      |
| 贫血 <sup>8</sup>     | 20 <sup>#</sup>  | 4.6 <sup>#</sup>  | 十分常见 |
| <b>眼器官疾病</b>        |                  |                   |      |
| 视觉障碍 <sup>9</sup>   | 12               | 0                 | 十分常见 |
| <b>心脏器官疾病</b>       |                  |                   |      |
| 心动过缓 <sup>10</sup>  | 11 <sup>#</sup>  | 0                 | 十分常见 |
| <b>各类检查</b>         |                  |                   |      |
| 体重增加 <sup>#</sup>   | 9.9 <sup>#</sup> | 0.7 <sup>#</sup>  | 常见   |
| <b>肾脏及泌尿系统疾病</b>    |                  |                   |      |
| 血肌酐升高               | 7.9 <sup>#</sup> | 1.3 <sup>#*</sup> | 常见   |
| 急性肾损伤 <sup>#</sup>  | 2.6 <sup>#</sup> | 2.6 <sup>#*</sup> | 常见   |
| <b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>  |                  |                   |      |
| 间质性肺病/非感染性肺炎        | 1.3 <sup>#</sup> | 0.4               | 常见   |

\* 包括一起 5 级事件

# 在临床试验 BO28984 中报告的事件和/或发生率；N=152 例患者接受了本品治疗；(注：其他未标注#的为在临床试验 NP28761 和 NP28673 中报告的事件和/或发生率；N=253 例患者接受了本品治疗)。对于同一个不良反应，表中列举是 BO28984 或 NP28761 和 NP28673 中较高的数值。

<sup>1</sup> 包括口腔炎和口腔溃疡病例

<sup>2</sup> 包括外周水肿、水肿、全身水肿、眼睑水肿、眶周水肿病例

<sup>3</sup> 包括肌痛和肌肉骨骼疼痛病例

<sup>4</sup> 包括皮疹、斑丘疹、痤疮样皮炎、红斑、全身皮疹、丘疹样皮疹、瘙痒性皮疹和斑状皮疹病例

<sup>5</sup> 包括味觉障碍和味觉减退病例

<sup>6</sup> 包括血胆红素升高、高胆红素血症和结合胆红素升高病例

<sup>7</sup> 包括 1 例报告 MedDRA 术语药物性肝损伤的患者以及 1 例报告 4 级 AST 和 ALT 升高并且通过肝脏活检确认发生药物性肝损伤的患者。

<sup>8</sup> 包括贫血和血红蛋白降低病例

<sup>9</sup> 包括视物模糊、视力损害、飞蚊症、视觉灵敏度减退、视疲劳和复视病例

<sup>10</sup> 包括心动过缓和窦性心动过缓病例

### **有关特定不良反应的进一步信息**

在关键性 III 期临床试验 BO28984 与 II 期试验 NP28761 和 NP28673 中，阿来替尼的安全性特征大体一致。

### **间质性肺病 (ILD) / 非感染性肺炎**

临床试验中观察到接受阿来替尼治疗的患者发生过重度间质性肺病/非感染性肺炎。在三项临床试验 (NP28761、NP28673、BO28984) 中，405 例接受阿来替尼治疗的患者中有 1 例患者 (0.2%) 发生了一起 3 级间质性肺病事件，并导致患者退出治疗。在 III 期临床试验 BO28984 中，接受本品治疗的患者没有发生 3 或 4 级间质性肺病/非感染性肺炎，接受克唑替尼治疗的患者中发生率为 2.0%。在所有临床试验中尚未报告间质性肺病致死性病例。应监测患者是否出现提示非感染性肺炎的肺部症状 (见【用法用量】和【注意事项】)。

### **肝毒性**

在三项临床试验 (NP28761、NP28673、BO28984) 中，分别有 15% 和 14% 接受阿来替尼治疗的患者报告了 AST 和 ALT 升高的不良反应。大多数事件为 1 和 2 级，各有 3.7% 的患者报告了 ≥3 级的 AST 或 ALT 升高事件。这些事件一般在治疗最初 3 个月内发生，通常为一过性，并在暂停阿来替尼治疗 (分别有 1.5% 和 3.0% 的患者) 或降低剂量 (分别有 2.2% 和 1.2%) 后恢复。分别有 1.2% 和 1.5% 的患者因 AST 升高和 ALT 升高而停药。在三项临床试验中，2 例发生 3-4 级 AST/ALT 升高的患者通过肝脏活检确认为药物性肝损伤，1 例患者发生 4 级药物性肝损伤不良事件，这些病例中 2 例退出阿来替尼治疗。III 期临床试验 BO28984 中，在接受阿来替尼治疗的患者中各有 5% 的患者发生 3 或 4 级 ALT 或

AST 升高，接受克唑替尼的患者中分别有 15% 和 11%。

在三项临床试验（NP28761、NP28673、BO28984）中，18% 接受阿来替尼治疗的患者报告了胆红素升高的不良反应。大多数事件为 1 和 2 级；3.2% 的患者报告 3 级事件。这些事件一般在治疗最初 3 个月内发生，通常为一过性，且多数事件在剂量调整后恢复。因胆红素升高而调整剂量的患者占 5.2%，因胆红素升高退出阿来替尼治疗的患者占 1.5%。在 III 期临床试验 BO28984 中，接受阿来替尼治疗的患者中 3 或 4 级胆红素升高的发生率为 3.3%，接受克唑替尼治疗的患者没有发生此类事件。

在本品的临床试验中，1 例患者（0.2%）同时发生 ALT 或 AST 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$  和总胆红素升高 $\geq 2 \times \text{ULN}$ ，碱性磷酸酶正常。

应监测肝脏功能（包括 ALT、AST 和总胆红素）（见【注意事项】）并进行剂量调整（见【用法用量】）。

#### 心动过缓

在三项临床试验（NP28761、NP28673、BO28984）中，8.9% 接受阿来替尼治疗的患者报告了 1 或 2 级心动过缓，没有患者发生 $\geq 3$  级事件。接受阿来替尼治疗的 365 例具有给药后心率数据的患者中，有 66 例患者（18%）心率低于 50 次/分。在 III 期临床试验 BO28984 中，接受阿来替尼治疗的患者中有 15% 给药后心率低于 50 次/分，接受克唑替尼的患者中该比例为 20%。应按照【用法用量】和【注意事项】管理出现症状性心动过缓的患者。没有患者因为心动过缓停药。

#### 重度肌痛和 CPK 升高

在三项临床试验（NP28761、NP28673、BO28984）中，28% 接受阿来替尼治疗的患者报告了肌痛，包括肌痛事件（22%）和肌肉骨骼疼痛（7.4%）。多数事件为 1 或 2 级，3 例患者（0.7%）发生 3 级事件。仅 2 例患者（0.5%）因不良事件需要调整阿来替尼的剂量；没有患者因为肌痛事件退出阿来替尼治疗。362 例具有 CPK 实验室数据的患者中，43% 的患者发生 CPK 升高，3 级 CPK 升高的发生率为 3.7%，至 3 级 CPK 升高发生时间的中位数为 14 天。3.2% 的患者因 CPK 升高而调整剂量；没有患者因为 CPK 升高退出阿来替尼治疗。关键性 III 期临床试验 BO28984 中，尚无重度肌痛的报告；接受阿来替尼治疗的患者和接受克唑替尼治疗的患者分别有 2.6% 和 1.3% 报告 3 级 CPK 升高；至发生 3 级 CPK 升高发生时间的中位数分别为 27.5 天和 369 天。

#### 胃肠道反应

最常报告的胃肠道反应为便秘（35%）、恶心（19%）、腹泻（16%）及呕吐



(11%)。多数事件的严重程度为轻度或中度；报告的3级事件包括腹泻(0.7%)、恶心(0.5%)及呕吐(0.2%)。这些事件没有导致患者退出阿来替尼治疗。在各项试验(NP28761、NP28673、BO28984)中，至便秘、恶心、腹泻和/或呕吐事件的发生时间的中位数为21天。在完成第1个月的治疗后，这些事件的发生频率降低。在III期临床试验BO28984中，阿来替尼组的1例患者(0.2%)发生4级恶心事件，克唑替尼组3级和4级恶心、呕吐及腹泻事件的发生率分别为3.3%、3.3%及2.0%。

### 实验室检查异常

表4汇总了II期临床试验(NP28761, NP28673)和III期临床试验BO28984中接受本品治疗的患者所发生的治疗中出现的实验室检查异常。

**表4 本品治疗中出现的重要实验室检查异常的变化**

| 参数         | 阿来替尼<br>N= 250*或 N=152 <sup>#</sup> |                       |
|------------|-------------------------------------|-----------------------|
|            | 所有级别 (%)                            | 3-4级 (%) <sup>o</sup> |
| <b>生化</b>  |                                     |                       |
| 血肌酐升高**    | 38 <sup>#</sup>                     | 3.4 <sup>#</sup>      |
| AST升高      | 53 <sup>*</sup>                     | 6.2 <sup>#</sup>      |
| ALT升高      | 40 <sup>#</sup>                     | 6.1 <sup>#</sup>      |
| 血肌酸磷酸激酶升高  | 46 <sup>*</sup>                     | 5.0 <sup>*</sup>      |
| 血胆红素升高     | 53 <sup>#</sup>                     | 5.5 <sup>#</sup>      |
| <b>血液学</b> |                                     |                       |
| 血红蛋白降低     | 62 <sup>#</sup>                     | 6.8 <sup>#</sup>      |

AST – 天冬氨酸氨基转移酶，ALT – 丙氨酸氨基转移酶

注：实验室检查异常基于NCI CTCAE的正常值范围。

\* 临床研究NP28761和NP28673中报告的发生率，3例患者因缺乏基线实验室检查值未纳入分析；对于肌酸磷酸激酶，N=219。

\*\* 仅包括根据ULN定义(CTCAE分级)的肌酐升高的患者

<sup>#</sup> 临床试验BO28984中报告的发生率；已将基线值缺失和/或基线后实验室评估缺失的患者从这些分析中剔除；对于血肌酐、ALT和血红蛋白，N=147；对于AST，N=145；对于血胆红素，N=146

<sup>o</sup> 未报告5级实验室检查异常。

### 研究YO29449 安全性数据

在一项随机、多中心、III期开放性研究(YO29449)中，125例亚洲ALK阳

性晚期非小细胞肺癌初治患者（包括 113 例中国患者）接受了阿来替尼的安全性评估。阿来替尼组的中位治疗持续时间为 14.7 个月。本研究期间未发现新的或非预期安全性问题，阿来替尼在 YO29449 中的安全性特征总体上与以往临床研究中观察到的一致。

## 上市后经验

上市后报告了阿来替尼治疗后发生的碱性磷酸酶升高药物不良反应。临床试验中已报告了碱性磷酸酶升高病例（关键性II期临床试验NP28761和NP28673中，接受阿来替尼治疗患者的发生率7.5%）。

### 【禁忌】

禁用于已知对阿来替尼或本品任何辅料过敏的患者。

### 【注意事项】

#### **间质性肺病 (ILD) /非感染性肺炎**

本品临床试验中已报告间质性肺病/非感染性肺炎病例（参见【不良反应】）。应监测患者是否出现提示有非感染性肺炎的肺部症状。确诊患有间质性肺病/非感染性肺炎的患者应立即中断本品治疗，如果没有发现其他间质性肺病/非感染性肺炎的潜在病因，则应永久停药（参见【用法用量】）。

#### **肝毒性**

本品的关键性临床试验中，患者发生了 ALT 和 AST 升高 $>5\times$  正常值上限（ULN）以及胆红素升高 $>3\times$  ULN（参见【不良反应】）。大多数事件发生于最初治疗 3 个月内。在关键性临床试验中，3 例 3-4 级 AST/ALT 升高的患者发生了药物性肝损伤。在临床试验中，1 例接受治疗的患者同时发生 ALT 或 AST 升高 $\geq 3\times$  ULN 和总胆红素升高 $\geq 2\times$  ULN，碱性磷酸酶正常。

基线时应监测肝功能，包括 ALT、AST 和总胆红素，在最初治疗的 3 个月内每两周监测一次，之后定期进行监测，因为这些事件可能在治疗 3 个月后发生。应对发生了氨基转移酶和胆红素升高的患者进行更频繁的监测。根据药物不良反应的严重程度暂停本品治疗，然后减量继续治疗，或者按表 2 所述永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

#### **重度肌痛和肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高**

本品的关键性临床试验中报告了肌痛和肌肉骨骼疼痛，包括 3 级事件。

在本品的关键性临床试验中，患者发生了 CPK 升高，包括 3 级事件。关键性 II 期临床试验（NP28761，NP28673）中，至发生 3 级 CPK 升高的中位时间为 14 天。关键性 III 期临床试验（BO28984）中，至发生 3 级 CPK 升高的中位时间为 27.5 天（参见【不良反应】）。

建议患者报告任何原因不明的肌痛、触痛或虚弱。评估 CPK 水平，在第一个月治疗期间每两周评估一次，随后在临床上根据患者报告的症状按需进行评估。根据 CPK 升高的严重程度暂停本品治疗，然后恢复治疗或降低剂量（参见【用法用量】）。

### **肾功能受损**

在研究 NP28761、NP28673 和 BO28984 中， $\geq 3$  级肾功能受损发生率为 1.7%，其中 0.5% 为致死性事件。3.2% 的患者由于肾功能受损而需要进行剂量调整。至  $\geq 3$  级肾功能受损的中位时间为 3.7 个月（范围为 0.5 至 14.7 个月）。

若出现 4 级肾毒性，则永久停用本品。若出现 3 级肾毒性，则暂停本品，直到恢复至  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ，然后以减量后的剂量恢复治疗（参见【用法用量】）。

### **心动过缓**

本品治疗可发生症状性心动过缓（参见【不良反应】）。应根据临床指征监测心率和血压。如果发生无症状心动过缓，则无需调整剂量（参见【用法用量】）。如果患者发生症状性心动过缓或危及生命的事件，应对合并用药中已知引发心动过缓的药物以及降压药进行评估，并按表 2 所述调整本品治疗的剂量（参见【用法用量】和【药物相互作用】）。

### **光敏性**

阿来替尼治疗中已报告了对日光具有光敏性（参见【不良反应】）。在服用本品时及治疗停止后至少 7 天内，应建议患者避免长时间阳光暴晒。此外，应建议患者使用防紫外线 A（UVA）/紫外线 B（UVB）的广谱防晒霜和润唇膏（SPF $\geq 50$ ），防止可能的晒伤。

### **胚胎-胎儿毒性**

当妊娠女性服用本品时，本品可能会对胎儿造成伤害。对妊娠大鼠和家兔给药时，阿来替尼产生了胚胎-胎仔毒性。育龄期女性患者或者接受本品治疗的男性患者的育龄期女性伴侣在治疗期间及本品末次给药后至少 3 个月内，必须使用高效的避孕方法（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

### **药物滥用和药物依赖性**

无

### **驾驶和操作机器的能力**

本品对驾驶和操作机械的能力具有轻微影响。在驾驶或操作机械时应谨慎，因为服用本品期间患者可能出现症状性心动过缓（例如晕厥、头晕、低血压）或视觉障碍。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### **具有生育能力的女性和男性**

##### **避孕**

育龄期女性患者或者接受本品治疗的男性患者的育龄期女性伴侣在治疗期间及本品末次给药后至少 3 个月内，必须使用高效的避孕方法。

##### **孕妇**

建议育龄期女性在服用本品时必须采取避孕措施。尚未在妊娠女性中开展有关本品的临床研究。根据本品的作用机制，妊娠女性在服用本品时可能会对胎儿造成伤害。

如果女性患者或者接受本品治疗的男性患者的女性伴侣在服用本品时或者接受本品末次给药后 3 个月内怀孕，则必须联系医生，并且医生应告知其本品对胎儿的潜在伤害。

##### **动物数据**

在动物研究中，阿来替尼可导致胚胎-胎仔毒性（参见【**药理毒理**】）。

##### **生育和分娩**

尚未确立本品在临产与分娩期间的用药安全性。

##### **哺乳期妇女**

本品是否分泌至人类乳汁尚不明确。尚未开展有关本品对乳汁分泌量的影响或该药物是否分泌至人乳中的研究。由于许多药物可分泌至人乳而且可能对婴儿产生潜在伤害，因此，建议哺乳期女性在服用本品期间停止哺乳。

## 【儿童用药】

对 18 岁以下患者的安全性和有效性尚未确立。

## 【老年用药】

参见【用法用量】和【药代动力学】。

## 【药物相互作用】

### 阿来替尼对其他药物的作用

#### *CYP 底物*

体外研究表明，临床相关浓度的阿来替尼及其主要的活性代谢产物（M4）均不会抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6。阿来替尼和 M4 对 CYP3A4 具有较弱的时间依赖性抑制作用。体外研究中，临床浓度的阿来替尼对 CYP3A4 和 CYP2B6 有潜在的弱诱导作用。

一项在 ALK 阳性非小细胞肺癌患者中开展的临床药物-药物相互作用研究结果证明，阿来替尼多次给药对咪达唑仑（一种敏感的 CYP3A 底物）的暴露量无影响。因此，与 CYP3A 底物合并用药时无需调整剂量。

尽管体外研究表明阿来替尼是 CYP2C8 的抑制剂，但生理药代动力学（PBPK）模型支持以下观点，即临床相关浓度的阿来替尼不太可能增加合并给予的 CYP2C8 底物的血浆浓度。

#### *P-gp 和 BCRP 底物*

在体外，阿来替尼和 M4 是外排转运蛋白 P-糖蛋白（P-gp）和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的抑制剂。因此，阿来替尼可能会增加合并给予的 P-gp 或 BCRP 转运蛋白底物的血浆浓度（预计暴露量增加不会超过 2 倍）。当阿来替尼与治疗指数狭窄的 P-gp 或 BCRP 底物（例如：地高辛、达比加群、甲氨蝶呤）合并用药时，建议进行适当的监测。

### 其他药物对阿来替尼的影响

体外数据表明，CYP3A4 是介导阿来替尼及其主要的活性代谢产物 M4 代谢的主要酶，CYP3A 占肝脏总代谢的 40%~50%。M4 在体外对 ALK 的抑制效价和活性与阿来替尼相似。

#### *CYP3A 诱导剂*

600 mg 利福平（一种 CYP3A 强诱导剂）每日一次，连续多次口服给药与 600 mg 阿来替尼单次口服合并用药对阿来替尼和 M4 的总暴露量的影响较小（联合/不联合利福平用药时的几何平均比值[90%置信区间]：C<sub>max</sub>：0.96 [0.88~1.05]，AUC<sub>inf</sub>：0.82 [0.74~0.90]）。因此，本品与 CYP3A 诱导剂合并用药时无需调整剂量。

### ***CYP3A 抑制剂***

400 mg 泊沙康唑（一种 CYP3A 强抑制剂）每日两次，连续多次口服给药与 300 mg 阿来替尼单次口服合并用药对阿来替尼和 M4 的总暴露量的影响较小（联合/不联合泊沙康唑用药时的几何平均比值 [90%置信区间]：C<sub>max</sub>：0.93 [0.81~1.08]，AUC<sub>inf</sub>：1.36 [1.24 ~1.49]）。因此，本品与 CYP3A 抑制剂合并用药时无需调整剂量。

### ***增加胃部 pH 值的药物***

尽管阿来替尼在体外的水溶解度具有 pH 值依赖性，但一项专门针对 40 mg 埃索美拉唑（一种质子泵抑制剂）每日一次的药物-药物相互作用研究证明，该合并用药没有对阿来替尼和 M4 的总暴露量产生临床相关影响。因此，本品与质子泵抑制剂或其他能增加胃部 pH 值的药物（例如：H<sub>2</sub> 受体拮抗剂或抗酸剂）合并用药时无需调整剂量。

### ***转运蛋白对阿来替尼处置的影响***

体外数据表明，阿来替尼不是 P-gp 的底物。阿来替尼和 M4 也不是 BCRP 或有机阴离子转运多肽（OATP）1B1/B3 的底物。但 M4 是 P-gp 的底物。阿来替尼对 P-gp 具有抑制作用，因此预计阿来替尼与 P-gp 抑制剂合并用药不会对 M4 暴露量产生相关影响。

## **【药物过量】**

临床试验 NP28761、NP28673 和 BO28984 中没有发生药物过量。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】**

### ***既往未接受克唑替尼治疗的患者***

### 研究 BO28984

在一项 ALK 阳性非小细胞肺癌初治患者中开展的全球随机、开放、III 期临床试验（BO28984）中评估了阿来替尼的安全性和有效性。该研究随机入组前，需要采用 Ventana 抗 ALK（D5F3）免疫组织化学方法（IHC）对所有患者的组织样本检测 ALK 蛋白表达的阳性状态。

该 III 期临床试验共入组 303 例患者，其中 151 例患者随机入组到克唑替尼组，152 例患者随机入组到阿来替尼治疗组，以推荐剂量 600 mg 每日两次接受口服本品治疗。

随机入组的分层因素包括东部肿瘤协作组织（ECOG）体能状态评分 PS（0/1 分与 2 分）、人种（亚洲人与非亚洲人）和基线时的中枢神经系统转移（是与否）。该临床试验的主要终点是根据研究者评估（按照实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1）的无进展生存期（PFS），结果证明本品优于克唑替尼。阿来替尼治疗组的基线人口统计学和疾病特征为：中位年龄 58 岁（克唑替尼组 54 岁）、55%为女性（克唑替尼组 58%）、55%为非亚洲人（克唑替尼组 54%）、61%无吸烟史（克唑替尼组 65%）、93%的 ECOG PS 0 分或 1 分（克唑替尼组 93%）、97%罹患 IV 期疾病（克唑替尼组 96%）、90%为腺癌组织学（克唑替尼组 94%）、40%在基线时有中枢神经系统转移（克唑替尼组 38%）以及 17%既往接受过中枢神经系统放疗（克唑替尼组 14%）。

该临床试验在主要分析时达到主要终点。表 5 对有效性数据进行了总结，研究者评估的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线参见图 1。总生存数据在数据截止日期时尚不成熟。

表5 研究BO28984的疗效结果总结

|   | 克唑替尼<br>N=151   | 阿来替尼<br>N=152  |
|---|---|--|
| 中位随访时间 (月)  | 17.6 (范围: 0.3 – 27.0)   | 18.6 (范围: 0.5 – 29.0)  |
| <b>主要疗效指标</b>   |   |  |
| PFS (INV)<br>发生事件的患者数 (%)<br>中位数 (月) [95% CI]<br>HR [95% CI]<br>p 值 <sup>#</sup>                                    | 102 (68%)<br>11.1 [9.1; 13.1]                                     | 62 (41%)<br>NE [17.7; NE]<br>0.47 [0.34, 0.65]<br>p <0.0001    |
| <b>次要疗效指标</b>   |   |  |
| PFS (IRC) *<br>发生事件的患者数 (%)<br>中位数 (月) [95% CI]<br>HR [95% CI]<br>p 值 <sup>#</sup>                                  | 92 (61%)<br>10.4 [7.7; 14.6]                                      | 63 (41%)<br>25.7 [19.9; NE]<br>0.50 [0.36; 0.70]<br>p < 0.0001 |
| 至中枢神经系统进展时间 (IRC) *, **<br>发生事件的患者数 (%)<br>特定原因的 HR [95% CI]<br>p 值 <sup>#</sup><br>CNS 进展的 12 个月累积发生率%<br>[95% CI] | 68 (45%)<br>0.16 [0.10; 0.28]<br>p < 0.0001<br>41.4% [33.2; 49.4] | 18 (12%)<br>9.4% [5.4; 14.7]                                   |
| ORR (INV) *<br>缓解患者数 (%)<br>CR 患者数 (%)<br>DOR中位数 (月) [95 % CI]  | 114 (75.5%)<br>2 (1.3%)<br>11.1 [7.9; 13.0]                       | 126 (82.9%)<br>6 (3.9%)<br>NE [NE; NE]                         |
| 基线时有可测量CNS转移灶患者的CNS-ORR (IRC)<br>CNS缓解患者数 (%)<br>CNS-CR患者数 (%)<br>CNS-DOR中位数 (月) [95% CI]                           | N=22<br>11 (50.0%)<br>1 (5%)<br>5.5 [2.1, 17.3]                   | N=21<br>17 (81.0%)<br>8 (38%)<br>17.3 [14.8, NE]               |
| 基线时有可测量和不可测量CNS转移灶患者的CNS-ORR (IRC)<br>CNS缓解患者数 (%)<br>CNS-CR患者数 (%)<br>CNS-DOR中位数 (月) [95% CI]                      | N=58<br>15 (25.9%)<br>5 (9%)<br>3.7 [3.2, 6.8]                    | N=64<br>38 (59.4%)<br>29 (45%)<br>NE [17.3, NE]                |

\* 等级检验的关键次要终点; # 分层秩检验

\*\* CNS 进展、全身进展和死亡为竞争事件的竞争风险分析

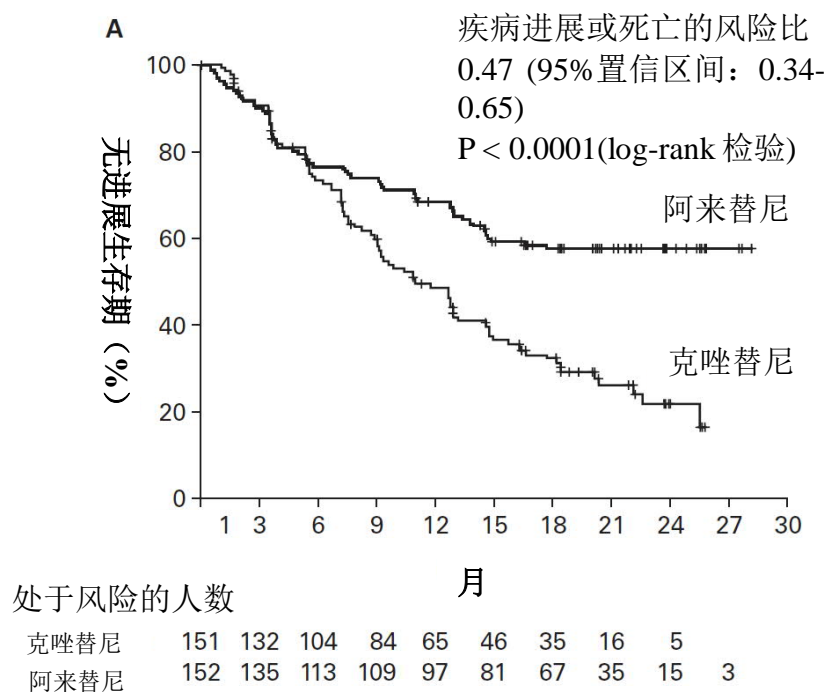
CI = 置信区间; CNS = 中枢神经系统; CR = 完全缓解; DOR = 缓解持续时间; HR = 风险比; IRC = 独立评审委员会; INV = 研究者; NE = 不可估计; ORR = 客观缓解率; PFS = 无进展生存期

对于基线时有 CNS 转移的患者 (HR=0.40, 95% CI: 0.25-0.64; 阿来替尼组的中位 PFS 不可估计, 95% CI: 9.2-NE; 克唑替尼组的中位 PFS = 7.4 个月, 95% CI: 6.6-9.6) 以及基线时没有 CNS 转移的患者 (HR = 0.51, 95% CI: 0.33-0.80; 阿来替尼组的中位 PFS 不可估计, 95% CI: NE-NE; 克唑替尼组的中位 PFS =



14.8 个月，95% CI: 10.8-20.3)，无进展生存期获益程度一致，表明在这两个亚组中阿来替尼组的获益均优于克唑替尼组。

**图 1 BO28984 中研究者评估的 PFS 的 Kaplan Meier 曲线**



### 研究 YO29449

YO29449 是一项阿来替尼对比克唑替尼在 ALK 阳性非小细胞肺癌初治患者中开展的亚洲随机 III 期临床试验，用来评估无进展生存期获益是否和全球 III 期临床试验（BO28984）一致。该研究随机入组前，需要采用 Ventana 抗 ALK（D5F3）免疫组织化学方法（IHC）对所有患者的组织样本检测 ALK 蛋白表达的阳性状态。

该 III 期临床试验共入组 187 例患者，其中 159 例患者入组来自中国大陆研究中心。62 例患者随机入组到克唑替尼组，125 例患者随机入组到阿来替尼治疗组，以推荐剂量 600 mg 每日两次接受口服本品治疗。

随机入组的分层因素包括东部肿瘤协作组织（ECOG）体能状态评分 PS（0/1 分与 2 分）和基线时的中枢神经系统转移（是与否）。该临床试验的主要终点是根据研究者评估（按照实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1）的无进展生存期（PFS），结果证明本品优于克唑替尼。阿来替尼治疗组的基线人口统计学和疾病特征为：中位年龄 51 岁（克唑替尼组 49 岁）、51%为男性（克唑替尼组 55%）、67%无吸烟史（克唑替尼组 73%）、97%的 ECOG PS 0 分或 1 分（克唑替尼组 98%）、90%罹患 IV 期疾病（克唑替尼组 94%）、94%为腺癌组织学

(克唑替尼组 97%)、35%在基线时有中枢神经系统转移 (克唑替尼组 37%) 以及 6%既往接受过中枢神经系统放疗 (克唑替尼组 8%)。

该临床试验在主要分析时达到主要终点。表 6 对有效性数据进行了总结，研究者评估的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线参见图 2。

**表 6 研究 YO29449 的疗效结果总结**

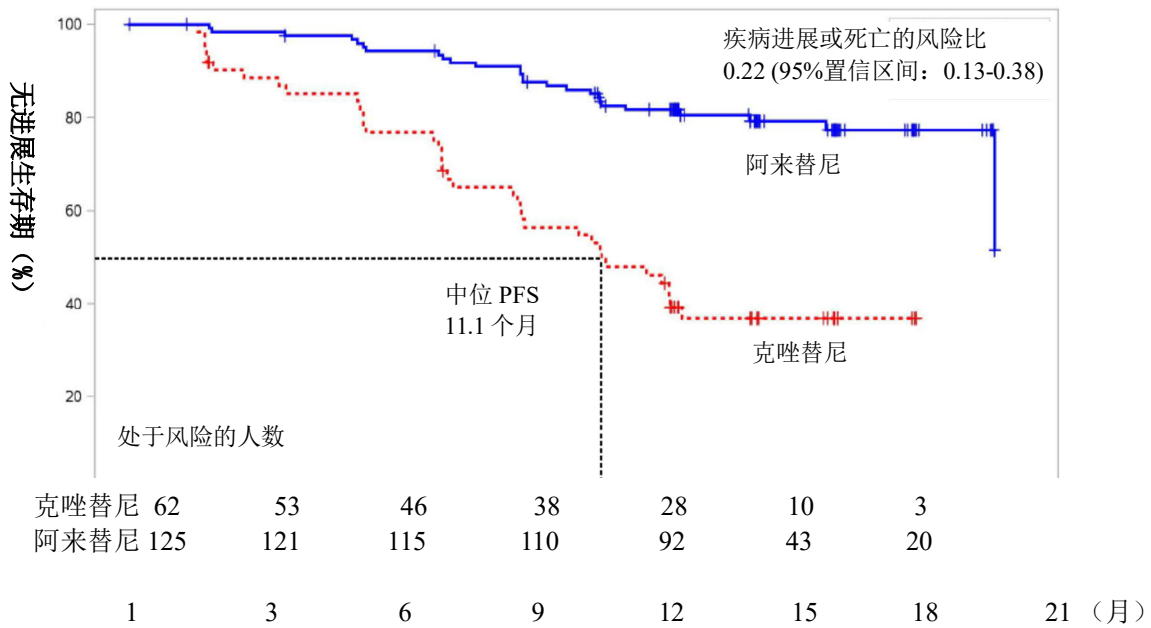
|                                    | 克唑替尼<br>N=62            | 阿来替尼<br>N=125            |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 中位随访时间 (月)                         | 15.0<br>(范围:1.8 - 21.4) | 16.2<br>(范围: 1.2 - 21.5) |
| 主要疗效指标                             |                         |                          |
| PFS (INV)                          |                         |                          |
| 发生事件的患者数 (%)                       | 37 (60%)                | 26 (21%)                 |
| 中位数 (月) [95% CI]                   | 11.1[9.1; 13.0]         | NE[20.3; NE]             |
| HR [95% CI]                        | 0.22[0.13, 0.38]        |                          |
| 次要疗效指标                             |                         |                          |
| PFS (IRC)                          |                         |                          |
| 发生事件的患者数 (%)                       | 31 (50%)                | 36 (29%)                 |
| 中位数 (月) [95% CI]                   | 10.7[7.4; NE]           | NE[16.7; NE]             |
| HR[95% CI]                         | 0.37[0.22; 0.61]        |                          |
| 至中枢神经系统进展时间 (IRC) (之前没有全身进展PD**)   |                         |                          |
| 发生事件的患者数 (%)                       | 22 (36%)                | 12 (10%)                 |
| 特定原因的HR[95% CI]                    | 0.14[0.06; 0.30]        |                          |
| CNS进展的12个月累积发生率% [95% CI]          | 35.5%[23.5; 47.8]       | 7.3%[3.6; 12.8]          |
| ORR (INV) ***                      |                         |                          |
| 缓解患者数 (%) [95% CI]                 | 48 (77.4%)[65.0; 87.1]  | 114 (91.2%) [84.8; 95.5] |
| DOR中位数 (月) [95% CI]                | 9.3[7.4; NE]            | NE[18.4; NE]             |
| 总生存期                               |                         |                          |
| 发生事件的患者数 (%)                       | 13 (21%)                | 8 (6%)                   |
| 中位数 (月) [95% CI]                   | NE[19.8; NE]            | NE[NE; NE]               |
| HR[95% CI]                         | 0.28[0.12, 0.68]        |                          |
| 基线时有可测量CNS转移灶患者的CNS-ORR (IRC)      | N=7                     | N=17                     |
| CNS缓解患者数 (%) [95% CI]              | 2 (28.6%)[3.7; 71.0]    | 16 (94.1%)[71.3; 99.9]   |
| CNS-CRn患者数 (%)                     | 0 (0%)                  | 6 (35%)                  |
| CNS-DOR中位数 (月) [95% CI]            | NE[3.7, NE]             | NE[14.8, NE]             |
| 基线时有可测量和不可测量CNS转移灶患者的CNS-ORR (IRC) | N=23                    | N=44                     |
| CNS缓解患者数 (%) [95% CI]              | 5 (21.7%)[7.5; 43.7]    | 32 (72.7%)[57.2; 85.0]   |
| CNS-CRn患者数 (%)                     | 3 (13.0%)               | 22 (50.0%)               |
| CNS-DOR中位数 (月) [95% CI]            | 3.7[3.7; NE]            | NE[NE; NE]               |

\*\* CNS 进展、全身进展和死亡为竞争事件的竞争风险分析

\*\*\* 克唑替尼组 3 个患者和阿来替尼组 5 个患者有完全缓解

CI = 置信区间；CNS = 中枢神经系统；CR = 完全缓解；DOR = 缓解持续时间；HR = 风险比；IRC = 独立评审委员会；INV = 研究者；NE = 不可估计；ORR = 客观缓解率；PFS = 无进展生存期

图 2 YO29449 中研究者评估的 PFS 的 Kaplan Meier 曲线



### 既往接受过克唑替尼治疗的患者

在既往接受过克唑替尼治疗的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者中开展了两项 I/II 期临床试验 (NP28673 与 NP28761) 评估阿来替尼的安全性及有效性。

#### 研究 NP28673

研究 NP28673 是一项 I/II 期单臂、多中心研究，在既往接受克唑替尼治疗时出现疾病进展的 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌患者中开展。除克唑替尼外，患者既往可能还接受过化疗。共计 138 例患者被纳入本研究的 II 期部分，以推荐剂量 600 mg 每日两次接受口服本品治疗。

主要终点是在总人群（既往接受和未接受过细胞毒性化疗）中由中心独立审查委员会 (IRC) 评估 (按照 RECIST 1.1) 的客观缓解率 (ORR)。共同主要终点是由中心 IRC 依据 RECIST 1.1 对既往暴露于细胞毒性化疗治疗的患者评估的客观缓解率 (ORR)。如果 ORR 估计值的置信下限高于预先指定的阈值 (35%)，则认为该结果具有统计学意义。

患者的人口学特征与 ALK 阳性非小细胞肺癌患者人群一致。总研究人群的基线人口统计学和疾病特征为：67% 为高加索人、26% 为亚洲人，56% 为女性，中位年龄 52 岁。多数患者没有吸烟史 (70%)，90.6% 的患者基线 ECOG (东部肿瘤协作组) 体能状态评分为 0 或 1，9.4% 的患者为 2。进入研究时，99% 的患者患有 IV 期疾病，61% 的患者存在脑转移，96% 的患者为腺癌。该研究纳入的患者中，20% 的患者既往在仅接受克唑替尼后疾病进展，80% 的患者既往接受

克唑替尼和化疗治疗后疾病进展。

### 研究 NP28761

研究 NP28761 是一项 I/II 期单臂、多中心研究，在既往接受克唑替尼治疗后疾病进展的 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌患者中开展。除克唑替尼外，患者既往可能还接受过化疗。共计 87 例患者被纳入本研究的 II 期部分，以推荐剂量 600 mg 每日两次接受口服本品治疗。

主要终点是中心 IRC 按照 RECIST 1.1 版评估的客观缓解率 (ORR)。如果 ORR 估计值的置信下限高于预先指定的阈值 (35%)，则认为该结果具有统计学意义。

患者的人口学特征与 ALK 阳性非小细胞肺癌患者人群一致。总研究人群的人口统计学特征为：84% 为高加索人、8% 为亚洲人，55% 为女性，年龄中位数为 54 岁。多数患者没有吸烟史 (62%)，89.7% 的患者基线 ECOG 体能状态评分为 0 或 1，10.3% 的患者为 2。进入研究时，99% 的患者患有 IV 期疾病，60% 的患者存在脑转移，94% 的患者为腺癌。该研究纳入的患者中，26% 的患者既往在仅接受克唑替尼后疾病进展，74% 的患者既往接受克唑替尼和化疗治疗后疾病进展。

表 7 总结了研究 NP28673 与 NP28761 的主要有效性结果，CNS 终点的汇总分析总结见表 8。

表 7 研究 NP28673 与 NP28761 的有效性结果

|                       | NP28673<br>N=138        | NP28761<br>N=87         |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 中位随访时间（月）             | 21 (范围: 1 – 30)         | 17 (范围: 1 – 29)         |
| <b>主要有效性参数</b>        |                         |                         |
| RE 人群的 ORR (IRC)      | N = 122 <sup>a</sup>    | N = 67 <sup>b</sup>     |
| 缓解患者数 (%) [95% CI]    | 62 (50.8%) [41.6, 60.0] | 35 (52.2%) [39.7, 64.6] |
| 既往接受过化疗的患者的 ORR (IRC) | N = 96                  |                         |
| 缓解患者数 (%) [95% CI]    | 43 (44.8%) [34.6, 55.3] |                         |
| <b>次要有效性参数</b>        |                         |                         |
| DOR (IRC)             | N = 62                  | N = 35                  |
| 发生事件的患者数 (%)          | 36 (58.1%)              | 20 (57.1%)              |
| 中位数 (月) [95% CI]      | 15.2 [11.2, 24.9]       | 14.9 [6.9, NE]          |
| PFS (IRC)             | N = 138                 | N = 87                  |
| 发生事件的患者数 (%)          | 98 (71.0%)              | 58 (66.7%)              |
| 中位数 (月) [95% CI]      | 8.9 [5.6, 12.8]         | 8.2 [6.3, 12.6]         |

CI = 置信区间; DOR = 缓解持续时间; IRC = 独立审查委员会; NE = 不可估计; ORR = 客观缓解率; PFS = 无进展生存期; RE = 缓解可评价

<sup>a</sup> 根据 IRC 的判定结果, 基线时 16 例患者不存在可测量病灶, 因此没有被纳入 IRC 的缓解可评价人群中。

<sup>b</sup> 根据 IRC 的判定结果, 基线时 20 例患者不存在可测量病灶, 因此没有被纳入 IRC 的缓解可评价人群中。

研究 NP28673 与 NP28761 的 ORR 结果在各个基线患者特征 (如, 年龄、性别、人种、ECOG 体能状态评分、中枢神经系统 (CNS) 转移和既往化疗) 亚组中一致, 尤其是考虑到一些亚组的患者人数偏少时。

表 8 研究 NP28673 与 NP28761 的 CNS 终点的汇总分析总结

| CNS 指标 (NP28673 与 NP28761) | 阿来替尼 600 mg 每日两次        |
|----------------------------|-------------------------|
| 基线时存在可测量 CNS 病灶的患者         | N = 50                  |
| CNS ORR (IRC)              |                         |
| 缓解患者数 (%) [95% CI]         | 32 (64.0%) [49.2, 77.1] |
| 完全缓解                       | 11 (22.0%)              |
| 部分缓解                       | 21 (42.0%)              |
| CNS DOR (IRC)              | N = 32                  |
| 发生事件的患者数 (%)               | 18 (56.3%)              |
| 中位数 (月) [95% CI]           | 11.1 [7.6, NE]          |

CI=置信区间; DOR=缓解持续时间; IRC=独立审查委员会; ORR=客观缓解率; NE=不可估计

## 【药理毒理】

### 药理作用

阿来替尼是一种具有高度选择性的强效 ALK 和 RET 酪氨酸激酶抑制剂。非临床研究中，抑制 ALK 酪氨酸激酶活性可阻断下游信号通路 STAT3 和 PI3K/AKT 的激活，诱导肿瘤细胞死亡（凋亡）。

阿来替尼及主要代谢产物（M4）在体外和体内能抑制 ALK 酶的突变型，包括导致克唑替尼耐药的突变型。阿来替尼的主要代谢产物（M4）在体外具有类似效价和活性。

非临床研究显示，在非临床小鼠异种移植瘤模型中，阿来替尼能够诱导携带 ALK 融合基因的肿瘤消退、生存期延长，包括颅内肿瘤动物模型。

### 毒理研究

#### 一般毒理

在大鼠和猴重复给药毒性试验中，在临床相关暴露水平下的毒性靶器官包括但不限于红细胞系统、胃肠道和肝胆系统。

在暴露量等于或大于人体推荐剂量给药下暴露量的 10%-60%（按 AUC 计）时，可见红细胞形态异常。在暴露量等于或大于人体推荐剂量下 AUC 暴露量的 20%-120% 时，大鼠和猴中均可见胃肠道粘膜增殖区延伸。在暴露量等于或大于推荐剂量下人体暴露量的 20%-30%（按 AUC 计）时，大鼠和/或猴中不仅观察到肝脏碱性磷酸酶（ALP）和直接胆红素升高，而且还观察到胆管上皮出现空泡形成/变性/坏死以及肝细胞增大/局灶性坏死。

一般毒理学研究结果还显示，大鼠和猴在相当于或大于人体推荐剂量下暴露水平（按 AUC 计）的 2.6 倍和 0.5 倍时，雄性和雌性生殖器官未产生不利影响。

在接近临床相关暴露量时，在猴中可见轻度降压作用。

未单独进行幼年动物研究。大鼠在暴露剂量相当于或大于人体推荐剂量下暴露量的 4.5 倍时，可引起牙齿和骨生长改变，牙齿改变包括变色、牙齿大小变化、伴随组织病理学出现成釉质细胞和成牙本质细胞层破坏。另外发现股骨和胸骨的骨小梁减少、破骨细胞活动增强。

#### 遗传毒性

阿来替尼 Ames 试验结果阴性，代谢活化条件下中国仓鼠肺（CHL）细胞染色体畸变试验、小鼠骨髓微核试验结果均为阳性。

### 生殖毒性

妊娠大鼠与兔器官形成期给予阿来替尼，相当于人体推荐剂量的 2.7 倍时（按 AUC 计），可引起母体毒性，并导致胚胎-胎仔毒性及流产。妊娠大鼠给予相同剂量时，导致胎仔偏小伴骨化过程延迟和器官轻微异常。兔胚胎-胎仔毒性预试验结果显示，器官形成期经口给予阿来替尼 27mg/kg/天（约人用剂量暴露量 AUC<sub>(0-24h,ss)</sub> 的 2.9 倍），可引起母体毒性，并导致 3/6 只孕兔出现流产及胚胎-胎仔全部死亡，其余 3 只孕兔仅有很少的存活胎仔、可见胎仔与胎盘重量降低、食管后锁骨下动脉。大鼠胚胎-胎仔毒性预试验结果显示，器官形成期经口给予阿来替尼 27mg/kg/天（约为人用剂量暴露量 AUC<sub>(0-24h,ss)</sub> 的 4.5 倍），可引起所有孕鼠的全部胚胎-胎仔丢失；剂量 ≥9mg/kg/天（约人用剂量暴露量 AUC<sub>(0-24h,ss)</sub> 的 2.7 倍），可引起母体毒性及发育毒性，包括胎仔体重降低、肾盂扩张、胸腺索、心室小和心室壁薄、骶椎与尾椎数量减少。

尚未开展动物生育力研究来评价本品对生育力的影响，一般毒性研究中未见对雌、雄动物生殖器官产生影响。

### 致癌性

尚未进行致癌性试验。

### 其他

阿来替尼吸收波长为 200 至 400nm 的紫外线，在鼠成纤维细胞培养物实施的一项体外光安全性按显示，阿来替尼在 UVA 照射后可能存在光毒性。

阿来替尼能穿过大鼠的血脑屏障并且留在脑组织内，在给药后 24 小时，CNS-血浆的放射性浓度比值在 0.9 至 1.5 之间。

## 【药代动力学】

在 ALK 阳性非小细胞肺癌患者和健康受试者中研究了阿来替尼及其主要的活性代谢产物（M4）的药代动力学参数。阿来替尼的稳态 C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub> 和 AUC<sub>0-12hr</sub> 的几何平均值（变异系数%）分别约为 665 ng/mL（44.3%）、572 ng/mL（47.8%）和 7430 ng\*h/mL（45.7%）。M4 的稳态 C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub> 和 AUC<sub>0-12hr</sub> 的几

何平均值（变异系数%）分别约为 246 ng/mL（45.4%）、222 ng/mL（46.6%）和 2810 ng\*h/mL（45.9%）。

## 吸收

ALK 阳性非小细胞肺癌患者每日两次餐后口服 600 mg 阿来替尼后，阿来替尼迅速被吸收，血药浓度大约在 4 至 6 小时后达峰。

阿来替尼 600 mg 每日两次连续给药后第 7 天达到稳态，且此后保持稳定。对于 600 mg 每日两次给药方案，通过群体药代动力学分析估算的几何平均蓄积比为 5.6。群体药代动力学分析证明，餐后服用 300 至 900 mg，阿来替尼具有剂量成比例关系。

在健康受试者中，餐后服用阿来替尼的绝对生物利用度为 36.9%（90% CI: 33.9%, 40.3%）。

随高脂、高热量餐单次口服 600 mg 阿来替尼后，暴露量相对于空腹服药增加了 3 倍（阿来替尼和 M4 的合并暴露量的几何平均比值[90% CI]:  $C_{max}$ : 3.31 [2.79 ~3.93],  $AUC_{inf}$ : 3.11 [2.73 ~3.55]）。

## 分布

阿来替尼及其主要代谢产物 M4 与人血浆蛋白高度结合（>99%），与药物浓度无关。在临床相关浓度时，阿来替尼和 M4 在体外的平均人血-血浆浓度比值分别为 2.64 和 2.50。

静脉给药后，阿来替尼的稳态分布容积（ $V_{ss}$ ）的几何平均值为 475 L，表明阿来替尼广泛分布于组织中。

## 代谢

体外代谢研究显示，CYP3A4 是介导阿来替尼及其主要代谢产物 M4 代谢的主要 CYP 同工酶，估计占人肝细胞中阿来替尼代谢的 40%-50%。人体质量平衡研究结果显示，阿来替尼和 M4 是血浆中的主要循环形式，阿来替尼和 M4 约占血浆中总放射性的 76%。稳态时代谢产物/母体化合物的几何平均比值为 0.399。

## 清除

健康受试者单次口服  $^{14}C$  标记的阿来替尼后，大多数放射性经粪便排泄（平均回收率：97.8%，范围：95.6%-100%），尿液中的排泄量极少（平均回收率：0.46%，范围：0.30%-0.60%）。分别有 84% 和 5.8% 的剂量以阿来替尼原药或 M4 形式从粪便中排泄。



根据群体药代动力学分析，阿来替尼的表观清除率（CL/F）为 81.9 L/小时。阿来替尼的个体消除半衰期的几何平均值估计为 32.5 小时。M4 的相应值分别为 217 L/小时和 30.7 小时。

### **儿童**

目前尚未在儿童人群中开展药代动力学的研究。

### **老年人**

对 21-83 岁患者进行的群体药代动力学分析结果表明，年龄不会影响本品的暴露量。

### **肾功能受损**

以原药形式从尿液中排泄的阿来替尼以及活性代谢产物 M4 可忽略不计（< 0.2% 的剂量）。在轻度和中度肾功能受损患者中获取的数据显示，肾功能受损不会明显影响阿来替尼的药代动力学。目前尚未开展正式的针对重度肾功能受损患者的药代动力学研究，且没有收集相关的群体药代动力学数据。但是，由于经肾脏排泄的阿来替尼可忽略不计，所以肾功能受损患者无需调整剂量。

### **肝功能受损**

由于阿来替尼的代谢主要通过肝脏代谢完成，所以肝功能受损可能会增加阿来替尼和/或其活性代谢产物 M4 的血浆浓度。群体药代动力学分析显示，轻度肝功能受损（基线总胆红素 $\leq$ ULN 和基线 AST $>$ ULN 或基线总胆红素 $>$ 1.0–1.5 $\times$ ULN 和任何基线 AST）和肝功能正常（总胆红素 $\leq$ ULN 以及 AST $\leq$ ULN）患者之间的阿来替尼和 M4 暴露量相似。

中度（Child-Pugh B 级）肝功能受损受试者单次口服 300 mg 阿来替尼后，阿来替尼和 M4 的合并暴露量相比健康受试者轻微增加（中度肝功能受损者/健康受试者的几何均值比[90%置信区间]：C<sub>max</sub>：1.16 [0.786–1.72]，AUC<sub>inf</sub>：1.36 [0.947–1.96]）。重度（Child-Pugh C 级）肝功能受损受试者单次口服 300 mg 阿来替尼后，阿来替尼和 M4 的合并暴露量相比健康受试者增加更多（重度肝功能受损者/健康受试者的几何均值比[90%置信区间]：C<sub>max</sub>：0.981 [0.517–1.86]，AUC<sub>inf</sub>：1.76 [0.984–3.15]）。

### **种族因素**

在 20 例中国非小细胞肺癌患者中分析了阿来替尼及其主要活性代谢物（M4）的药代动力学特征。

单次口服阿来替尼 600mg 以及每日两次多剂量口服阿来替尼 600mg 后，阿

来替尼和 M4 在中国患者中的临床药代动力学特征与 I/II 期临床试验 NP28763 中白人患者中的临床药代动力学特征基本一致。

#### **【贮藏】**

原包装 30℃以下密闭储存，避光，防止受潮。

#### **特殊使用、操作和处置要求**

请勿在包装所示失效日期后使用本品。

#### **未使用/失效药物的处置**

应尽可能少地将药物丢弃于环境中。不应通过废水丢弃药品，并且应避免通过家庭垃圾丢弃药品。如果您所在地提供服务，应利用这类回收系统。

#### **【包装】**

双铝泡罩包装

224 粒/盒（56 粒/小盒，4 小盒）

#### **【有效期】**

36 个月

#### **【执行标准】**

暂按核发的企业货架期标准执行

#### **【批准文号】**

进口药品注册证号：H20180047

#### **【上市许可持有人】**

名称：Roche Registration GmbH

注册地址：Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

#### **【生产企业】**

企业名称：Excella GmbH & Co. KG

生产地址：Nürnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Germany

**【包装厂名称】**

包装厂：F. Hoffmann-La Roche Ltd

包装厂地址：Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

**【境内联系机构】**

国内联系：上海罗氏制药有限公司

地 址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 1100 号

电 话：021-28922888

传 真：021-50801800

咨询电话：8008208780（固话）或 4008208780（手机）（人工接听时间工作日  
周一至周五 9:00-17:00）

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：[www.roche.com.cn](http://www.roche.com.cn)。