

## 易瑞沙说明书

## 【药品名称】通用名：吉非替尼

本品主要成份为吉非替尼，其化学名称为：N-（3-氯苯基）-7-甲氧基-6-（3-吗啉丙氧基）喹唑啉-4-胺

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

分子量：446.90

## 【药理毒性】药效学特性

吉非替尼是一种选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂，该酶通常表达于上皮来源的实体瘤。吉非替尼广泛抑制异种移植于裸鼠的人肿瘤细胞的生长，抑制其血管生成。在体外，可增加人肿瘤细胞衍生系的凋亡，并抑制血管生成因子的侵入和分泌。在动物试验或体外研究中已证实，吉非替尼可提高化疗、放疗及激素治疗的抗肿瘤活性。

## 毒理研究

非临床（体外）研究表明吉非替尼具有抑制心脏动作电位复极化过程（如QT间期）的可能性。但由临床研究和上市后监测获得的安全资料未提示吉非替尼对心脏有任何不良作用。

## 致癌、致畸和生殖毒性

未进行吉非替尼的致癌研究。在基因突变分析（细菌和体外哺乳动物细胞）和裂解试验（体外哺乳动物细胞和体内大鼠微核试验）中，吉非替尼未显示基因毒性作用。

在交配前4周至妊娠7天期间给予吉非替尼20mg/kg/天（按体表面积计为临床用药剂量的0.7倍），可对雌鼠排卵产生患得影响，导致其黄体量下降。

在器官发和期给予可产生母体毒性剂量的吉非替尼，在大鼠中可观察到成骨不全的发生率升高，在家兔中可观察到胎儿体重下降。在大鼠中未观察到畸形，仅在产生严重母体毒性的剂量下可在家兔中观察到畸形。

当给予哺乳大鼠口服5mg/kg吉非替尼（按体表面积计为临床用药剂量0.2倍），吉非替尼及某些代谢产物广泛分泌入乳汁。

在大鼠妊娠及分娩期间给予吉非替尼20mg/kg/天（按体表面积计为临床用药剂量的0.7倍）剂量，可减少幼鼠的存活率。

## 临床研究

两项大型的II期临床研究评估了本品单药治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的有效性和安全性。患者的WHO体力状况评分为0-2，并且必须为既往化疗失败者：

IDEAL1(研究0016)，既往接受了1或2个化疗方案，并且至少有一个包括铂类治疗(中位年龄为59.6岁[28-85岁]；n=209)。

IDEAL2(研究0039)，既往接受了2个或以上化疗方案，该化疗方案包括同时或先后接受了铂类和多西紫杉醇的治疗(中位年龄为61岁[30-84岁]；n=216)。

两个研究设计相似，均为双盲、平行组、多中心，评估了两个吉非替尼口服剂量：250 mg/天和500 mg/天。患者被随机分配在这两个剂量组。在IDEAL1中主要研究终点为肿瘤客观缓解率，次要研究终点为疾病相关症状改善；在IDEAL2中主要研究终点为肿瘤客观缓解率以及疾病相关症状改善率(每周以LCS进行测定)。

## 疗效结果

对于IDEAL1和IDEAL2疗效结果的总结见下表。不考虑WHO体力状况评分(0, 1或2)和既往接受的化疗次数，两个研究中得到的肿瘤客观缓解率以及疾病相关症状改善率结果相似。大多数患者肿瘤客观缓解发生于治疗的第1个月，少部分患者的客观缓解可迟至治疗的第四个月发生。

a 在IDEAL1试验中，无论是250 mg还是500 mg，日本患者的客观缓解率要比非日本患者的高(250 mg为27.5%；9.6%，500 mg为27.5%；11.1%)，未调整的比值比(两组合并)为3.27，p=0.002。在多变量分析时，调整了性别，组织学和身体状况后，这一差异不再有统计学意义(调整后的比值比为2.13，p=0.068)。

b 基于症状改善可评估人群(250 mg，n=67；500 mg，n=73)。

+ 数据截止时仍在继续。

FACT-L肺癌患者生活质量测定量表。

NC未计算。

PFS无进展生存。

安全性：本品的安全性情况在两项研究中是相似的，不良事件的发生率和严重程度呈剂量相关性(见“不良反应”)。

结论：临床研究资料证明局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者以本品进行治疗可达到持续的客观缓解。在中国进行的临床研究

在中国的5个临床研究：基地中进行了临床研究，以评估吉非替尼片250mg/日在既往接受过化学治疗的非小细胞肺癌患者中的客观缓解率。

共有159名受试者至少服用了一次吉非替尼片250 mg，受试者的人口学和疾病特征情况如下：

男性91人(57.2%)，女性68人(42.8%)；

年龄均数(标准差)为56.5岁(11.3)，中位数为57岁，范围(最小值，最大值)在31.0-84.0岁。

年龄组情况：18-60岁组有91人(57.2%)，60-70岁组有46人(28.9%)，70岁以上组有22人(13.8%)。

吸烟状况：不吸烟者有90人(56.6%)，曾吸烟者有37人(23.3%)，偶尔吸烟者有3人(1.9%)，经常吸烟者有29人(18.2%)。

组织学分型：鳞癌有29人(18.2%)，腺癌有105人(66%)，未分化癌有5人(3.1%)，大细胞癌有1人(0.6%)，腺鳞癌有7人(4.4%)，细支气管肺泡癌(BAC)有12人(7.5%)。

入选时非小细胞肺癌状态：局部晚期M0有26人(16.4%)，转移性M1有133人(83.6%)。

WHO体力状况：0分有23人(14.5%)，1分有101人(63.5%)，2分有34人(21.4%)，3分有1人(0.6%)。

其中在入选前曾接受过1个化疗方案治疗的受试者有75名(47.2%)，2个及3个以上(含3个)化疗方案治疗的受试者分别为50名(31.4%)和34名(21.4%)。对于159名受试者(意向性治疗人群集)进行了有效性分析。

以下为疗效总结：

客观缓解率为27.0%，

95%可信区间为20.3-34.7%，

中位PFS为97天，

95%可信区间为67-120天，

中位生存期为11.1月(生存期数据截止至2004年11月22日)

在不同治疗亚组中客观缓解率显示有一定的差异性(根据入组时基线特征进行分组，受试者的客观缓解率情况如下表，类似的差异性同样见于其他国际临床研究。尽管在某些亚组的受试者数不够多，但吉非替尼对这些受试者的效果和预期的相一致。

## 安全性

吉非替尼的总体耐受性良好。大部分不良事件为轻度，无需处理。超过10%的受试者报告的不良事件为皮疹(44.0%)、皮肤瘙痒(15.7%)和腹泻(11.3%)。所出现的不良事件严重程度及发生频率与在其他临床研究中观察到的相一致。

【药代动力学】 静脉给药后，吉非替尼迅速清除，分布广泛，平均清除半衰期为48小时。癌症患者口服给药后，吸收较慢，平均终末半衰期为41小时。吉非替尼每天给药1次出现2-8倍蓄积，经7-10剂给药后达到稳态。达到稳态后，24小时间隔用药，血浆药物浓度最高和最低值之比一般维持在2-3倍范围之间。

吸收：本品口服给药后，吉非替尼的血浆峰浓度出现在给药后的3-7小时。癌症患者的平均绝对生物利用度为59%。进食对吉非替尼吸收的影响不明显。

分布：在稳态时吉非替尼的平均分布容积为1400 L，表明其在组织内分布广泛。血浆蛋白结合率约为90%。吉非替尼与血清白蛋白及 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白结合。

代谢：体外研究数据表明参与吉非替尼氧化代谢的P450同工酶主要是CYP 3A4。

体外研究显示吉非替尼可有限地抑制CYP 2D6(见“药物相互作用”)。

吉非替尼的代谢中三个生物转化的位点已被确定：N-丙基吗啉基团的代谢，喹唑啉上甲氧取代基的脱甲基作用及卤化苯基基团类的氧化脱氧作用。

在人血浆中鉴别到的主要代谢物是O-去甲基吉非替尼。它对EGFR刺激细胞生长的抑制作用比吉非替尼弱14倍，因此对吉非替尼的临床活性不太可能有显著作用。

消除：吉非替尼总的血浆清除率约为500 mL/分。主要通过粪便排泄，少于4%通过肾脏以原型和代谢物的形式清除。

特殊人群：人群药理学

在以人群为基础的数据分析中，未发现预期的稳态血药谷浓度与患者年龄、体重、性别、种族、或肌酐清除率之间有任何关系。

肝功能损害：在一项有31名实体瘤患者(他们中肝功能为正常的有14名，中度肝功能损害的有13名，由于肝转移出现重度肝功能损害的有4名)参加的临床研究中，对吉非替尼进行了药代动力学评价。研究表明，口服250 mg本品28天后，达到稳态的时间，总血浆清除率及稳态值(C<sub>max</sub>ss, AUC<sub>24</sub>ss)在肝功能正常组和中度肝功能损害组之间是相似的。4名由于肝转移出现重度肝功能损害的患者其稳态值与肝功能正常组也相似。未在由肝硬化或肝炎引起肝功能损害的患者中进行本品的研究。

【适应症】本品适用于治疗既往接受过化学治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)。既往化学治疗主要是指铂剂和多西紫杉醇治疗。

对于化学治疗失败的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的疗效，是基于客观反应率指标而确立的，尚无对照性的研究显示改善疾病相关症状和延长生存期方面的临床受益。本品用于非小细胞肺癌二线治疗的现有数据仅基于非对照的临床研究，尚待设计良好的对照的临床试验进一步证实。

对于非小细胞肺癌的一线治疗，两个大型的随机对照临床试验结果表明：基于铂剂的二联化疗方案合用本品治疗后未显示任何受益，因此，吉非替尼不适用于此种治疗。

【用法用量】本品的成人推荐剂量为250 mg(1片)，1日1次，口服，空腹或与食物同服。

如果有吞咽困难，可将片剂分散于半杯饮用水中(非碳酸饮料)，不得使用其他液体。将片剂丢入水中，无需压碎，搅拌至完全分散(约需10分钟)，即刻饮下药液。以半杯水冲洗杯子，饮下。也可通过鼻-胃管给予该药液。

无需因下述情况不同调整给药剂量：年龄、体重、性别、种族、肾功能，因肝转移而引起的中至重度肝功能损害。

剂量调整：当患者出现不能耐受的腹泻或皮肤不良反应时，可通过短期暂停治疗(最多14天)解决，随后恢复每天250 mg的剂量。

【儿童中使用】目前尚无本品用于儿童或青春患者安全与疗效的资料，故不推荐使用。

【不良反应】最常见(发生率20%以上)的药物不良反应为腹泻、皮疹、瘙痒、皮肤干燥和痤疮，一般见于服药后的第1个月内，通常是可逆性的。大约8%的患者出现严重的药物不良反应(CTC标准3或4级)。因不良反应停止治疗的患者仅有1%。

各身体系统发生的不良事件按发生频率以降序排列(多见：≥ (greater than or equal to) 10%；常见：≥ (greater than or equal to) 1%且<10%；少见：≥ (greater than or equal to) 0.1%且<1%；罕见：≥ (greater than or equal to) 0.01%且<0.1%；极罕见：<0.01%)。

可出现的不良事件总结如下：

消化系统：多见腹泻，主要为轻度(CTC1级)，少有中度(CTC2级)，个别报道严重伴脱水的腹泻(CTC3级)。

常见恶心，主要为轻度(CTC1级)，呕吐，主要为轻度或中度(CTC1或2级)；厌食，轻度或中度(CTC1或2级)；口腔粘膜炎，多为轻度(CTC1级)；继发于腹泻、恶心、呕吐或厌食的脱水口腔溃疡。

少见胰腺炎。

皮肤及附件：多见皮肤反应，主要为轻度或中度(CTC1或2级)；脓疱性皮疹，在红斑的基础上有时伴皮肤干燥发痒。常见指甲异常。极罕见中毒性表皮坏死松解症和多形红斑的报道，过敏反应，包括血管形水肿和荨麻疹。

代谢和营养：常见肝功能异常，主要包括无症状性的轻度或中度转氨酶升高(CTC1或2级)。

全身：常见乏力，多为轻度(CTC1级)；脱发；体重下降；外周性水肿。

眼科：常见结膜炎和睑炎，主要为轻度(CTC1级)；弱视。

少见可逆性角膜糜烂，有时伴睫毛生长异常。

极罕见角膜脱落；眼部缺血/出血。

血液和淋巴：常见出血，如鼻衄和血尿。少见在服用华法林的一些患者中出现INR(International Normalised Ratio)升高及/或出血事件；出血性膀胱炎。

呼吸：常见呼吸困难。少见间质性肺病，常较严重(CTC3-4级)。在全球进行的临床研究，扩大用药/同情用药，上市使用后，约有158348名患者接受了本品治疗，在日本以外的地区，包括约92821名患者，间质性肺病总的发生率约为0.28%，在日本其发生率约为1.70%，包括约65527名患者，数据截至2004年6月2日)，已有致死性病例的报道。

【禁忌症】已知对该活性物质或该产品任一赋形剂有严重过敏反应者禁用。

【注意事项】接受本品治疗的患者，偶尔观察到发生间质性肺病，患者通常出现急性的呼吸困难，伴有咳嗽，低热，呼吸道不适和动脉血氧不饱。短期内该症状可发展得很严重，并报告有死亡。放射学检查常显示肺浸润或间质有毛玻璃样阴影。已观察到在出现该状况的患者中，伴有原发性肺纤维化/间质性肺炎/尘肺/放射性肺炎/药物诱导性肺炎的患者死亡率较高。

处方医生应密切监测间质性肺病发生的迹象，如果患者呼吸道症状加重，应中断本品治疗，立即进行检查。当证实有间质性肺病时，应停止使用本品，并对患者进行相应的治疗。

已观察到无症状性肝转氨酶升高。因此，建议定期检查肝功能。肝转氨酶轻中度升高的患者应慎用本品。如果肝转氨酶升高加重，应考虑停药。

已报道在服用华法林的一些患者中出现INR(International Normalised Ratio, 国际标准化比率)升高及/或出血事件。服用华法林的患者应定期监测凝血酶原时间或INR的改变。应告诫患者当以下情况加重时即刻就医：

任何眼部症状；严重或持续的腹泻，恶心，呕吐或厌食；这些症状应按临床需要进行处理。

随机对照试验证明，在晚期非小细胞肺癌患者中将本品和以铂类为基础的标准两药联合化疗方案合用，不会有额外的益处。因此，本品应单用于既往接受过细胞毒性化疗的非小细胞肺癌患者。

在一项对儿科患者进行本品和放疗治疗的I/II期临床研究中，33名入选患者(这些患者为新诊断出脑干神经胶质瘤或

未完全切除的幕上恶性神经胶质瘤)中,发生4例(1例死亡)中枢神经系统出血。在一项单用本品治疗的临床研究中,一位患者有室管膜瘤的儿童也出现了中枢神经系统出血。接受本品治疗的成年非小细胞肺癌患者脑出血风险不太可能增高。

对驾驶及操纵机器能力的影响

在本品治疗期间,可出现乏力的症状,出现这些症状的患者在驾驶或操纵机器时应给予提醒。

【孕妇及哺乳期妇女用药】妊娠期使用

目前尚无本品用于妊娠期女性的资料。在器官发生期给予可产生母体毒性剂量的吉非替尼,在大鼠中可观察到成骨不全的发生率升高,在家兔中可观察到胎儿体重下降。在大鼠中未观察到畸形,仅在产生严重母体毒性的剂量下可在家兔中观察到畸形。在接受本品治疗期间,要劝告育龄女性避免妊娠。

哺乳期使用:在接受本品治疗期间,应建议哺乳母亲停止母乳喂养。

目前尚无本品用于哺乳期女性的资料。尚不知吉非替尼或其代谢产物是否会分泌入人乳,但当给予哺乳大鼠口服5 mg/kg吉非替尼(按体表面积计为临床用药剂量的0.2倍),吉非替尼及某些代谢产物广泛分泌入乳汁。

在大鼠妊娠及分娩期间给予吉非替尼20 mg/kg/天(按体表面积计为临床用药剂量的0.7倍)的剂量,可减少幼鼠的存活率。

【儿童用药目】前尚无本品用于儿童或青春期患者安全性与疗效的资料,故不推荐使用。

【药物相互作用】对人肝微粒体进行的体外试验证实,吉非替尼主要通过肝细胞色素P-450系的CYP 3A4代谢。所以吉非替尼可能会与诱导、抑制或为同一肝酶代谢的药物发生相互作用。动物研究表明吉非替尼很少有酶诱导作用,体外研究显示吉非替尼可有限地抑制CYP 2D6。

以下列出了与吉非替尼产生或可能产生有临床意义地药物相互作用地药物或药物类别:

影响吉非替尼的药物

已证明的相互作用

抑制CYP3A4的药物

在健康志愿者中将吉非替尼与伊曲康唑(一种CYP 3A4抑制剂)合用,吉非替尼的平均AUC升高80%。由于药物不良反应与剂量及暴露量相关,该升高可能有临床意义。虽然未进行与其他CYP 3A4抑制剂相互作用的研究,但这一类药物如酮康唑,克霉唑,利托那韦同样可能抑制吉非替尼的代谢。

升高胃pH值的药物

在健康志愿者中进行临床研究,表明与能明显持续升高胃pH至 $\geq$  (greater than or equal to) 5的药物合用,可使吉非替尼的平均AUC降低47%,这可能降低吉非替尼疗效。

利福平

在健康志愿者中将吉非替尼与利福平(已知的强CYP 3A4诱导剂)同时给药吉非替尼的平均AUC比单服时降低83% 理论上可能有相互作用的药物

其他CYP 3A4诱导剂

诱导CYP 3A4活性的物质可增加吉非替尼的代谢并降低其血浆浓度。因此,

与CYP 3A4诱导剂(如苯妥因、卡马西平、巴比妥类或圣约翰草)合用可降疗效

吉非替尼对其他药物的作用

已证明的相互作用

通过CYP 2D6代谢的药物

在一项临床试验中,吉非替尼与美托洛尔(一种CYP 2D6底物)合用,使美托洛尔的暴露量升高35%。吉非替尼与其他由CYP 2D6代谢的药物同服,可能会升高后者的血药浓度。

理论上可能有相互作用的药物

华法林

虽然迄今尚未进行正规的药物相互作用研究,在一些服用华法林的患者中报告了INR增高和/或出血事件。服用华法林的患者应定期监测其凝血酶原时间或INR的改变。

长春瑞滨

在II期临床研究中,将本品与长春瑞滨同时服用,显示本品可能会加剧长春瑞滨引起的中性白细胞减少作用。

【药物过量】对于服用过量本品还没有专门的治疗方法,现在尚不知过量服用可能的症状。在I期临床试验中,少量患者服用到每天1000 mg的剂量,观察到一些不良反应的发生频率增加和严重程度升高,主要是腹泻和皮疹。对于药物过量引起的不良反应应给予对症处理,特别是严重腹泻应给予适当的治疗。

【规格】 0.25g/片

【贮藏】 30°C以下保存。

【有效期】 24个月。