

核准日期：2024年06月11日  
修改日期：

# 枸橼酸依奉阿克胶囊说明书

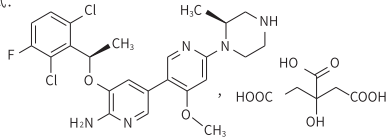
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称：枸橼酸依奉阿克胶囊  
商品名称：安洛晴  
英文名称：Envonalkib Citrate Capsules  
汉语拼音：Juyyuansuan Yifeng' ake Jiaonang

## 【成份】

本品活性成份为枸橼酸依奉阿克。  
化学名称：5-((1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-4'-甲氧基-6'-(2S)-2-甲基哌嗪-1-基)-3,3'-联吡啶-6-胺枸橼酸盐  
化学结构式：



分子式：C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>7</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>；  
分子量：698.53  
辅料：微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、二氧化硅、羟丙甲纤维素空心胶囊(Ⅰ) (含有羟丙甲纤维素及二氧化钛)。

## 【性状】

本品内容物为白色至微黄色颗粒和粉末。

## 【适应症】

本品单药适用于未经过间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 抑制剂治疗的ALK阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的治疗。

## 【规格】

按C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>7</sub>计 (1) 100mg； (2) 125mg； (3) 150mg

## 【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】

本品推荐剂量为600mg，口服给药，每日两次（每日总剂量为1200mg），空腹或随餐服用（见【药代动力学】）。

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间隔小于6小时。患者如果服药后发生呕吐，不应再次服用，而应按计划时间继续服用下一剂药物。

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。

## 【剂量调整】

治疗过程中若出现不良事件，可能需要暂时中断给药、降低剂量或者停止本品的治疗，同时应根据患者耐受性，以每次减量100mg的方式逐步降低本品的剂量。如果患者不能耐受400mg每日两次的给药剂量，则应接受永久停用本品的治疗。暂停本品治疗6周后，不良反应仍未缓解的患者，则应永久停用本品的治疗。表1及表2为本品的一般剂量调整建议。

表1 调整剂量水平

剂量水平	服用剂量
标准剂量/剂量水平-1	600mg每日两次
剂量水平-2	500mg每日两次
剂量水平-3	400mg每日两次

表2 药物不良反应剂量调整建议

不良反应严重程度*	剂量调整建议
<b>胃肠道反应 (恶心、呕吐或腹泻)</b> (见【注意事项】)	经最佳止吐或止泻治疗后，仍较严重或无法耐受的恶心、呕吐或腹泻 暂停本品治疗，并给予支持性治疗，待恢复至≤2级水平，首次发生时以剂量水平-2恢复使用本品，再次发生时以剂量水平-3恢复使用本品。
<b>肝毒性</b> (见【注意事项】)	≥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 (>5倍ULN)，伴总胆红素升高≤1级 (≤1.5倍ULN) ≥2级丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高 (>3倍ULN)，伴总胆红素升高≥2级 (≥1.5倍ULN)，无胆汁淤积或溶血 永久停用本品。
<b>QT/QTc间期延长</b> (见【注意事项】)	至少2次独立的心电图报告按心率校正的QT (QTc) 延长≥3级 (>501ms) 暂停本品治疗，待QTc检查结果恢复至≤1级 (≤480ms)。若缓解至≤1级，首次发生时以剂量水平-2恢复使用本品，再次发生时以剂量水平-3恢复使用本品。
<b>QTc延长≥3级 (&gt;501ms) 或较基线变化≥60ms，并伴有尖端扭转型室速、多形性室性心动过速或严重心律失常的症状/体征</b>	永久停用本品。
<b>心动过缓</b> (见【注意事项】)	心动过缓 (有症状，无干预指征；或有症状需要治疗) 暂停本品治疗，待恢复至无症状心动过缓或心率≥60bpm。同时评估已知会引起心动过缓的合并用药。若确定合并用药或调整了导致心动过缓的合并用药，则继续先前剂量水平治疗；若确定没有引起心动过缓的合并用药，或未停用或调整引起心动过缓的合并用药，首次发生时以剂量水平-2恢复使用本品，再次发生时以剂量水平-3恢复使用本品。
<b>心动过缓 (危及生命；或需要紧急治疗)</b>	若确定没有引起心动过缓的合并用药，则永久停用本品。 若确定合并用药或调整了引起心动过缓的合并用药，在恢复至无症状心动过缓或心率≥60bpm时，使用剂量水平-3继续用药，并频繁监测心率变化，一旦再次出现危及生命或需要紧急治疗的情况，则永久停用本品。
<b>视觉异常</b> (见【注意事项】)	3级视觉异常 暂停本品治疗，并安排眼科检查 (至少包括视力、眼底检查和裂隙灯检查)，待恢复至≤2级水平，首次发生时以剂量水平-2恢复使用本品，再次发生时以剂量水平-3恢复使用本品。 永久停用本品。
<b>视力丧失</b>	永久停用本品。
<b>间质性肺炎 (肺炎)</b> (见【注意事项】)	任何级别的药物相关间质性肺炎 (ILD) /非感染性肺炎 永久停用本品。
<b>血液学毒性 (不包括淋巴细胞减少症)</b>	≥3级的血液学毒性 暂停本品治疗，待恢复至≤2级水平，首次发生时以剂量水平-2恢复使用本品，再次发生时以剂量水平-3恢复使用本品。

a)根据美国国家癌症研究所 (NCI) 常见不良反应评价标准 (CTCAE) 第5.0版进行分级。

b)心率低于60次/分 (bpm)。

## 【特殊人群】

**肝功能不全：**轻度肝功能不全患者无需进行剂量调整。中重度肝功能不全患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。

**肾功能不全：**轻度肾功能不全患者无需进行剂量调整。中重度肾功能不全患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。

**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≥65岁的患者接受本品治疗无需调整剂量。

## 【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的，可能是由枸橼酸依奉阿克胶囊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。

枸橼酸依奉阿克胶囊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328例晚期NSCLC患者接受了本品的治疗，其中有293例患者暴露于≥600mg (每天两次) 剂量水平 (有3例接受了800mg每天两次的剂量)。常见的 (≥5%) 不良反应为胃肠系统疾病 (腹泻90.4%、呕吐81.2%、恶心64.2%、便秘11.3%、腹痛9.9%、腹胀5.8%)、代谢及营养类疾病 (食欲减退50.9%、低白蛋白血症24.9%、低钾血症13%、高尿酸症11.6%、低钙血症7.2%)、心脏器管疾病 (窦性心动过缓34.5%、心律失常9.6%)、疲勞28.3%、视觉异常21.2%、贫血20.5%、头晕16.0%、蛋白尿14.7%、水肿7.5%、各类感染5.1%。

常见的 (≥5%) 实验室检查异常包括丙氨酸氨基转移酶升高58.7%、天门冬氨酸氨基转移酶升高52.9%、肌酐肌酐升高23.2%、心电图QT/QTc间期延长22.9%、体重降低21.8%、肌酐磷酸酶升高18.8%、肌酐磷酸酶升高18.4%、γ-谷氨酰转氨酶升高18.1%、白细胞计数降低14.3%、血乳酸脱氢酶升高14%、血小板计数降低13.7%、中性粒细胞计数降低12.3%、其他血细胞异常8.9%、血红蛋白升高7.5%、α-羟丁酸脱氢酶升高5.8%。

在293例暴露于≥600mg (每天两次) 剂量水平的患者中，发生率≥1%的所有级别不良反应及3~4级不良反应详见表3。

表3 枸橼酸依奉阿克胶囊常见药物不良反应

枸橼酸依奉阿克胶囊≥600mg (每天两次)，N=293	所有级别 n (%)		3-4级 n (%)	
	n	(%)	n	(%)
<b>胃肠系统疾病</b>				
腹泻	265	(90.4)	21	(7.2)
呕吐	238	(81.2)	17	(5.8)
恶心	188	(64.2)	7	(2.4)
便秘	33	(11.3)	0	
腹痛*	29	(9.9)	1	(0.3)
腹胀*	17	(5.8)	0	
其他胃肠疾病*	11	(3.8)	1	(0.3)
腹部不适	7	(2.4)	0	
口腔炎*	6	(2.0)	0	
牙疼*	3	(1.0)	0	
<b>各类检查</b>				
丙氨酸氨基转移酶升高	172	(58.7)	25	(8.5)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	155	(52.9)	13	(4.4)
肌酐肌酐升高	68	(23.2)	0	
心电图 QT 间期延长	67	(22.9)	23	(7.8)
体重降低	64	(21.8)	3	(1.0)
肌酐磷酸酶升高 MB 升高	55	(18.8)	10	(3.4)
肌酐磷酸酶升高	54	(18.4)	5	(1.7)
γ-谷氨酰转氨酶升高	53	(18.1)	11	(3.8)
白细胞计数降低	42	(14.3)	5	(1.7)
血乳酸脱氢酶升高	41	(14.0)	0	
血小板计数降低	40	(13.7)	5	(1.7)
中性粒细胞计数降低	36	(12.3)	4	(1.4)
其他血细胞异常*	26	(8.9)	4	(1.4)
肌酐肌酐升高*	22	(7.5)	3	(1.0)
α-羟丁酸脱氢酶升高	17	(5.8)	0	
血碱性磷酸酶升高	13	(4.4)	1	(0.3)
凝血指标异常*	12	(4.1)	1	(0.3)
肾小球滤过率降低	12	(4.1)	0	
嗜铬性高血压	10	(3.4)	0	
淀粉酶升高	9	(3.1)	0	
其他心电图异常*	9	(3.1)	0	
脂蛋白改变*	7	(2.4)	0	
<b>代谢及营养类疾病</b>				
食欲减退	149	(50.9)	4	(1.4)
低白蛋白血症	73	(24.9)	0	
低钾血症	38	(13.0)	7	(2.4)
高尿酸血症	34	(11.6)	0	
低钙血症	21	(7.2)	0	
高胆固醇血症	14	(4.8)	0	
低钠血症	13	(4.4)	1	(0.3)
高甘油三酯血症	7	(2.4)	0	
高血糖症	7	(2.4)	0	
低氯血症	6	(2.0)	1	(0.3)
高铁血症	4	(1.4)	1	(0.3)
<b>心脏器管疾病</b>				
窦性心动过缓	101	(34.5)	1	(0.3)
心律失常*	28	(9.6)	3	(1.0)
心肌梗血	5	(1.7)	0	
心悸	2	(0.7)	0	
心肌梗死	1	(0.3)	1	(0.3)
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				
疲勞	83	(28.3)	7	(2.4)
水肿*	22	(7.5)	1	(0.3)
胸部不适	6	(2.0)	0	
非心源性胸痛	3	(1.0)	0	
<b>眼器官疾病</b>				
视觉异常*	62	(21.2)	1	(0.3)
白内障	4	(1.4)	0	
虹膜睫状体炎	2	(0.7)	1	(0.3)
<b>各类神经系统疾病</b>				
头晕	47	(16.0)	1	(0.3)
神经病变*	14	(4.8)	1	(0.3)
头痛	8	(2.7)	0	
<b>血液及淋巴系统疾病</b>				
贫血*	60	(20.5)	2	(0.7)
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>				
蛋白尿	43	(14.7)	0	

枸橼酸依奉阿克胶囊≥600mg (每天两次)，N=293	所有级别 n (%)		3-4级 n (%)	
	n	(%)	n	(%)
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>				
咳嗽	13	(4.4)	0	
咳痰	4	(1.4)	0	
呼吸困难*	3	(1.0)	0	
咯血	3	(1.0)	0	
咯逆	3	(1.0)	0	
肺出血	1	(0.3)	0	
肺栓塞	1	(0.3)	1	(0.3)
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>				
皮疹*	13	(4.4)	0	
瘙痒	7	(2.4)	0	
脱发	6	(2.0)	0	
多汗*	3	(1.0)	0	
<b>感染及侵袭类疾病</b>				
各类感染*	15	(5.1)	1	(0.3)
<b>精神类疾病</b>				
睡眠障碍*	9	(3.1)	0	
焦虑	3	(1.0)	0	
<b>血管与淋巴管类疾病</b>				
血压异常*	8	(2.7)	2	(0.7)
四肢静脉曲张形成	1	(0.3)	1	(0.3)
<b>肝器管系统疾病</b>				
肝功能异常*	4	(1.4)	3	(1.0)
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>				
躯体疼痛**	5	(1.7)	0	

\*本表根据MedDRA系统器管分类列出不良反应。在每个系统器管分类项下，药物不良反应均按发生率排序，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、可能有关的不良事件 (NCI CTCAE 5.0版)；

a.腹痛：包括腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠痛；  
b.腹胀：包括腹胀、肠气胀；  
c.其他胃肠疾病：包括慢性胃炎、消化不良、胃肠疾病、胃食管反流病；  
d.口腔炎：包括口腔溃疡、口腔黏膜炎、舌溃疡；  
e.牙疼：包括牙疼、牙龈疼痛；  
f.其他血细胞异常：包括淋巴细胞计数降低、白细胞计数升高、中性粒细胞计数升高、血小板计数升高、嗜酸性粒细胞增多症、嗜碱性粒细胞增多症；  
g.血红蛋白升高：包括血红蛋白升高、结合胆红素升高、非结合胆红素升高；  
h.凝血指标异常：包括纤维蛋白原降低、活化部分凝血活酶时间延长、国际标准化比率升高、凝血酶原时间延长、纤维蛋白D-二聚体升高；  
k.其他心电图异常：包括心电图T波异常、QRS轴异常、肺性P波心电图、心电图QRS波群延长、心电图ST段抬高、心电图T波振幅降低、心电图T波倒置、心电图U波异常、心电图U波突出；  
m.脂蛋白改变：包括高密度脂蛋白升高、高密度脂蛋白降低、极低密度脂蛋白升高、低密度脂蛋白升高、脂蛋白(a)升高、载脂蛋白A-I升高；  
n.心律失常：包括心律失常、窦性心律失常、室上性期外收缩、室性期外收缩、房性心动过速、一度房室传导阻滞、室上性心律失常、房室阻滞、右束支阻滞、左束支阻滞、窦性心动过速、心动过速；  
p.水肿：包括外周水肿、面部水肿、局部水肿、眼眶周围水肿；  
q.视觉异常：包括视觉损害、视物模糊、玻璃体飞蝗症、复视、闪光幻觉、视网膜疾病；  
r.神经病变：包括感觉减退、震颤、周围神经病；  
s.贫血：包括贫血、血红蛋白降低、红细胞计数下降；  
t.呼吸困难：包括呼吸困难、呼吸急促；  
u.皮疹：包括皮疹、丘疹样皮疹；  
v.多汗：包括多汗、盗汗；  
w.各类感染：包括尿路感染、感染性肺炎、上呼吸道感染、胃肠感染、肺部炎症；  
x.睡眠障碍：包括失眠、睡眠障碍；  
y.血压异常：包括高血压、低血压、血压降低；  
z.肝功能异常：包括药物诱导的肝损伤、肝功能异常、肝损伤；  
aa.躯体疼痛：包括肢体疼痛、背痛、关节痛、颈痛。

## 【特定不良反应描述】

### 【消化道毒性】

接受本品治疗的患者可发生腹泻、呕吐和恶心等消化道毒性。在293例暴露于≥600mg (每天两次) 剂量水平的患者中，有90.4%的患者 (265例) 出现了腹泻，其中7.2%的患者 (21例) 为≥3级腹泻；有81.2%的患者 (238例) 出现了呕吐，其中5.8%的患者 (17例) 为≥3级呕吐；有64.2%的患者 (188例) 出现了恶心，其中2.4%的患者 (7例) 为≥3级恶心。

### 【肝毒性】

接受本品治疗的患者可发生丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、γ-谷氨酰转氨酶升高、血胆红素升高等肝毒性。在293例暴露于≥600mg (每天两次) 剂量水平的患者中，有58.7%的患者 (172例) 出现了丙氨酸氨基转移酶升高，其中8.5%的患者 (25例) 为≥3级；有52.9%的患者 (155例) 出现了天门冬氨酸氨基转移酶升高，其中4.4%的患者 (13例) 为≥3级；有18.1%的患者 (53例) 出现了γ-谷氨酰转氨酶升高，其中3.8%的患者 (11例) 为≥3级。

### 【心动过缓】

接受本品治疗的患者可发生心动过缓。在293例暴露于≥600mg (每天两次) 剂量水平的患者中，有34.5%的患者 (101例) 出现了窦性心动过缓，其中0.3%的患者 (1例) 为≥3级。

### 【QT/QTc间期延长】

接受本品治疗的患者可发生QT/QTc间期延长。在293例暴露于≥600mg (每天两次) 剂量水平的患者中，有22.9%的患者 (67例) 出现了QT/QTc间期延长，其中7.8%的患者 (23例) 为≥3级。

### 【视觉异常】

接受本品治疗的患者可发生视觉损害、视物模糊、玻璃体飞蝗症等视觉异常。在293例暴露于≥600mg (每天两次) 剂量水平的患者中，有21.2%的患者 (62例) 出现了视觉异常，其中0.3%的患者 (1例) 为≥3级。

### 【肌酐磷酸酶升高】

接受本品治疗的患者可能会发生肌酐磷酸酶升高。在293例暴露于≥600mg (每天两次) 剂量水平的患者中，有18.8%的患者 (55例) 出现了肌酐磷酸酶升高，其中4.4%的患者 (13例) 为≥3级；有18.4%的患者 (54例) 出现了血肌酐磷酸酶升高，其中1.7%的患者 (5例) 为≥3级。

### 【肾毒性】

接受本品治疗的患者可能会发生蛋白尿等肾毒性。在293例暴露于≥600mg (每天两次) 剂量水平的患者中，有14.7%的患者 (43例) 出现了蛋白尿，但没有患者出现≥3级的蛋白尿。

### 【神经毒性】

接受本品治疗的患者可能会发生头晕、头痛、神经病变等神经毒性。在293例暴露于≥600mg (每天两次) 剂量水平的患者中，有16%的患者 (47例) 出现了头晕，其中0.3%的患者 (1例) 为≥3级；有4.8%的患者 (14例) 出现了神经病变，其中0.3%的患者 (1例) 为≥3级；有2.7%的患者 (8例) 出现了头痛，但没有患者出现≥3级的头痛。

**【禁忌】**

对本品活性成分或其中任何一种辅料过敏的患者禁用。

**【注意事项】**

**ALK阳性情况的评估**

对患者是否为ALK阳性进行评估时，必须选择经充分验证且可靠的方法，避免出现假阴性或假阳性结果。

**胃肠道毒性**

接受本品治疗的患者，可能会发生严重的胃肠道不良反应。患者在服药前无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。发生胃肠道不良反应时，应基于严重程度，对本品进行剂量调整（参照表1和表2）。

**肝毒性**

接受本品治疗的患者，可能会发生药物诱导的肝毒性。本品应尽量避免与其他已知可能影响肝脏代谢的药物（例如，阿扎那韦、克拉霉素、喹地那韦、伊曲康唑、酮康唑等CYP3A4强抑制剂，和卡马西平、苯巴比妥、茶妥英钠、利福平、利福布汀等CYP3A4强诱导剂）联用。患者在开始治疗前应进行肝功能检查(包括ALT、AST和总胆红素)，治疗期间应至少每月进行一次肝功能监测，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，并及时给予对症治疗。发生肝毒性的患者，应基于转氨酶和胆红素升高的程度，对本品进行剂量调整（参照表1和表2）。

**心动过缓**

接受本品治疗的患者，可能会出现心动过缓。应尽量避免与其他已知可引起心动过缓的药物（如β-受体阻滞剂、维拉帕米和地尔硫卓之类的非二氢吡啶类钙通道阻滞剂、可乐定和地高辛）同时使用。治疗期间，应定期监测心率和血压。如果出现心动过缓，应评估已知会引起心动过缓的合并用药，对本品进行剂量调整（参照表1和表2）。

**QT间期延长**

接受本品治疗的患者，可能会出现QTc间期延长，可导致室性心动过速或猝死的风险增加。先天性长QT综合征患者应避免使用本品。对于充血性心力衰竭、缓慢性心律失常和电解质异常患者，以及正在服用抗心律失常药物或其它已知可致QT间期延长药物的患者，使用本品治疗时应定期监测心电图、电解质和肾功能。服用本品时，尽可能在第一次给药前密切监测心电图和电解质（如：血钙、镁、钾），并建立定期监测心电图和电解质，尤其是在开始治疗时出现呕吐、腹泻、脱水或肾功能损害情况时。治疗期间，出现QTc间期延长时，应对本品进行剂量调整（参照表1和表2）。

**视觉异常**

接受本品治疗的患者，可能会发生视觉损害、视物模糊等视觉异常。新发视觉异常应在医师的指导下进行眼科评估，包括但不限于限制性矫正视力、视网膜照相、眼底检查、光学相干断层扫描等。尚无足够的信息评估严重视力损害者使用本品的风险。若视觉异常持续出现或加重，患者应于眼科就诊检查，并根据严重程度进行本品的剂量调整（参照表1和表2）。

**肌酸磷酸激酶升高**

接受本品治疗的患者，可能会发生血肌酸磷酸激酶MB升高、血肌酸磷酸激酶升高等不良反应。本品应尽量避免与能引起肌酸磷酸激酶升高的药物联用。患者在开始治疗前应进行肌酸磷酸激酶水平检查，治疗期间定期复查，出现肌酸磷酸激酶升高的患者，应在医师的指导下调整监测频率，并及时给予对症治疗。必要时，参照表1对本品进行剂量调整。

**肾毒性**

接受本品治疗的患者，可能会发生轻度的蛋白尿。本品应尽量避免与能引起蛋白尿的药物联用。患者在开始治疗前应进行尿蛋白水平检查，治疗期间定期复查，出现蛋白尿的患者，应在医师的指导下调整监测频率，并及时给予对症治疗。必要时，参照表1对本品进行剂量调整。

**神经毒性**

接受本品治疗的患者，可能会发生轻度的头晕、神经病变、头痛等神经毒性不良反应。本品应尽量避免与能引起神经毒性的药物联用。患者治疗期间出现相关症状时，应在医师的指导下及时给予对症治疗。必要时，参照表1对本品进行剂量调整。

**间质性肺病（ILD）/非感染性肺炎**

接受本品治疗的期间，若患者出现提示ILD/非感染性肺炎的肺部症状急性发作和/或不明原因加重（例如，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）时，应立即就医，并监测肺部症状。如果怀疑为ILD/非感染性肺炎，应暂停本品的治疗，并根据症状体征考虑吸氧、抗炎和抗生素等支持对症治疗。一旦确诊为ILD/非感染性肺炎，应永久停用本品。

**对驾驶和操作机械能力的影响**

本品对驾驶和操作机械的能力具有轻微影响。在服用本品期间，驾驶或操作机械时应谨慎，因为患者可能会出现有症状的心动过缓（如头晕、低血压）或视觉障碍或疲劳等。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

**避孕**

育龄期女性患者或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，都必须使用高效的避孕方法。合并服用本品时，不能排除激素类避孕药暴露下降的风险。

**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信息不详。动物研究提示，本品不具有生殖毒性(见【药理毒理】)，但根据作用机制及同类药物相关研究信息，妊娠女性使用本品时可能会对胎儿造成危害。

**生育和分娩**

目前尚不确定本品在临产或分娩期间的用药安全性。

**哺乳**

目前尚不确定本品及其代谢产物是否会通过人体乳汁排泄，尚未开展相关研究。由于许多药物可分泌至人乳汁而可能对婴儿产生潜在危害，因此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】**

18周岁以下患者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，在600mg每天给药两次的剂量水平以上上的293例患者中，有60例（20.48%）患者的年龄≥65周岁，该群体的不良反应发生情况与整体人群情况相似。目前的临床研究数据表明，老年患者在医师的指导下使用时，无需调整起始剂量。

**【药物相互作用】**

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，CYP3A是参与本品代谢的主要代谢酶。

**CYP3A强抑制剂**

本品与CYP3A强抑制剂联用时可能会导致依奉阿克克血浆浓度升高，这可能会增加患者发生不良反应的风险，应避免合并使用CYP3A强抑制剂（包括但不限于：克拉霉素、喹地那韦、伊曲康唑、酮康唑、奈唑芬酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、醋竹桃霉素、伏立康唑、西柚或西柚汁。应避免与中度CYP3A抑制剂联用。如果患者联用了这类药物，应在用药期间密切观察其安全性。

**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抑制剂联用时，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）。如果患者联用了这类药物，应在用药期间密切观察其安全性。

**CYP3A强诱导剂和P-gp诱导剂**

本品与CYP3A强诱导剂或P-gp诱导剂联用时可能会导致依奉阿克克血浆浓度降低，这可能会减弱本品的疗效，应避免合并使用CYP3A强诱导剂或P-gp诱导剂(包括但不限于): 卡马西平、苯巴比妥、茶妥英钠、利福平、利福布汀和圣约翰草。如果患者联用了这类药物，应在用药期间密切观察其安全性。

**其他**

体外CYP450酶抑制试验表明，本品对CYP2C9和CYP2D6的IC<sub>50</sub>值为17.3μM和47.9μM，存在较弱的抑制；对CYP3A4（咪达唑仑1’-羟化反应）和CYP3A4（萘酮6β-羟化反应）IC<sub>50</sub>值为5.13μM和1.52μM，存在中等程度的抑制；对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8和CYP2C19基本无抑制作用。

体外CYP450酶诱导试验表明，在人肝脏肝细胞中，本品对CYP1A2和CYP3A4酶无诱导作用。

体外试验表明，本品不是有机阴离子转运多肽（OATP）1B1和OATP1B3的底物。本品对OATP1B1和OATP1B3存在浓度依赖性抑制，IC<sub>50</sub>值分别为4.45μM和0.974μM。

**【药物过量】**

目前的临床试验中没有发生药物过量的情况。若一旦发生药物过量的情况，

应对患者进行密切监测并对相关症状进行支持治疗。目前尚无本品药物过量的特异性解毒剂。

**【临床试验】**

**作用机制**

作用机制见【药理毒理】相关内容。

**药药效学**

本品尚未进行药效动力学研究。

**药代动力学**

**吸收**

空腹条件下，患者连续每日两次空腹服用本品600mg后，平均达峰时间（T<sub>max</sub>）为5.43 h，平均稳态峰浓度（C<sub>max,ss</sub>）为275.62ng/mL，平均稳态血药浓度-时间曲线下面积（AUC<sub>0-∞</sub>）为2418.07 h·ng/mL。相对于空腹给药，高脂饮食可使本品的AUC<sub>0-96</sub>和观察到的最大血药浓度（C<sub>max</sub>）分别升高29.79%和35.04%。

**分布**

患者连续每日两次空腹服用本品600mg后，平均表观分布容积（V<sub>d</sub>）为3005.32L。依奉阿克克与血浆蛋白的结合率大于90%。

**代谢**

体外试验表明，本品的主要代谢酶是CYP3A。

**清除**

患者单剂口服本品600mg后，平均消除半衰期（t<sub>1/2</sub>）约32h。患者连续每日两次空腹服用200mg-600mg，平均清除率（CL）在200-400L/h范围内。患者连续每日两次空腹口服本品600mg后，CL为264.41 L/h。

**特殊人群**

本品尚未在特殊人群如老年人、儿童、肝肾功能不全人群中进行治疗药代动力学研究。

**遗传药理学**

本品尚未进行遗传药理学研究。

**【临床试验】**

**关键研究TQ-B3139-III-01**

TQ-B3139-III-01是一项多中心、开放性、随机对照的III期临床研究，该研究共纳入了264例既往未接受过ALK抑制剂治疗（最多允许经过1线化疗）的局部晚期或转移性NSCLC患者。主要疗效指标为经独立影像评估委员会（IRC）根据实体瘤疗效评价标准（RECIST）1.1版评估的无进展生存期（PFS），其他疗效结果指标包括研究者评估的PFS、经确认的客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DOR）、总生存期（OS）和颅内缓解率（CNS-ORR）、颅内缓解持续时间（CNS-DOR）、颅内疾病进展时间（CNS-TTP）。在筛选期及在治疗期间定期对患者的肿瘤症状进行评估。

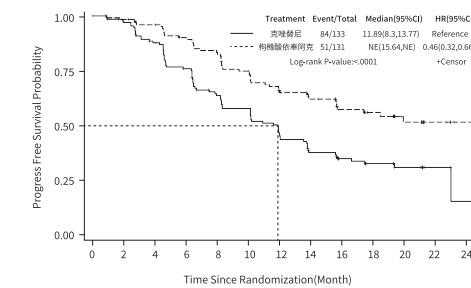
患者被随机分配接受枸橼酸依奉阿克胶囊（N=131）或克唑替尼胶囊（N=133）。随机分组按脑转移情况（是或否）和既往接受过化疗数（0或1）进行分层。枸橼酸依奉阿克胶囊组的患者口服枸橼酸依奉阿克胶囊600mg，每日两次；克唑替尼胶囊组的患者口服克唑替尼胶囊250mg，每日两次；两组患者将持续治疗直至出现疾病进展、无法耐受毒性或主动撤回知情同意书。

枸橼酸依奉阿克组131例纳入意向性分析集（ITT），基线人口统计学和疾病特征为：中位年龄为53岁（克唑替尼组52岁），≥65岁患者占比19.08%（克唑替尼组10.53%）；其中男性51.91%、女性48.09%（克唑替尼组男性51.13%、女性48.87%）；均为亚裔人种；68.70%患者无吸烟史（克唑替尼组63.16%）； ECOG评分为0分占22.90%，1分占77.10%（克唑替尼组0分30.08%，1分69.92%）；临床IV期患者占93.13%，III期患者占6.87%（克唑替尼组IV期占94.74%，III期占5.26%）；29.01%患者基线期伴有脑转移（克唑替尼组29.32%）；26.72%患者既往接受过化疗（克唑替尼组24.81%）； 94.66%患者为肺腺癌（克唑替尼组93.23%）。

截止到2021年10月，在ITT人群中，IRC评估的枸橼酸依奉阿克组中位PFS没有达到，克唑替尼组中位PFS为11.89个月，HR=0.46，p<0.0001，两组间差异具有统计学意义，研究达到了主要终点。表4对有效性数据进行了总结，IRC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。

	克唑替尼（N=133）	枸橼酸依奉阿克（N=131）
中位随访时间（月）	10.12 [范围：4.70-15.74]	13.80 [范围：8.02-17.58]
<b>主要疗效指标</b>		
<b>PFS（IRC）</b>		
发生事件的患者数(%)	84 (63.16%)	51 (38.93%)
中位数（月）[95% CI]	11.89 [8.31,13.77]	NE [15.64,NE]
HR[95% CI]		0.46 (0.32,0.66)
p值		p < 0.0001
<b>次要疗效指标</b>		
<b>PFS(INV)</b>		
发生事件的患者数(%)	86 (64.66%)	47 (35.88%)
中位数(月)[95% CI]	11.96 [10.12,13.90]	22.70 [19.35,NE]
HR[95% CI]		0.43 (0.30,0.61)
p值		p < 0.0001
<b>经确认的ORR(IRC)</b>		
缓解患者数(%)	93 (69.92%)	107 (81.68%)
CR患者数(%)	0 (0%)	0 (0%)
PR患者数(%)	93 (69.92%)	107 (81.68%)
SD患者数(%)	25 (18.80%)	13 (9.92%)
DCR患者数(%)	118 (88.72%)	120 (91.60%)
DOR中位数(月)[95% CI]	12.68 [9.30,16.62]	NE [15.34,NE]
<b>基线时有可测量CNS转移灶患者(IRC)</b>	N=21	N=19
CNS-ORR(%)	23.81%	78.95%
CNS-CR患者数(%)	1 (4.76%)	0 (0%)
CNS-PR患者数(%)	4 (19.05%)	15 (78.95%)
CNS-SD患者数(%)	11 (52.38%)	3 (15.79%)
CNS-DOR中位数(月)[95% CI]	7.39 [3.71,9.99]	NE [9.23,NE]
CNS-TTP中位数(月)[95% CI]	6.34 [3.65,8.28]	NE [8.28,NE]
HR[95% CI]		0.25 [0.10,0.62]
p值		p=0.0013
<b>基线时有可测量和/或不可测量CNS转移灶患者</b>	N=45	N=43
CNS-ORR(%)	13.33%	44.19%
CNS-CR患者数(%)	2 (4.44%)	4 (9.30%)
CNS-PR患者数(%)	4 (8.89%)	15 (34.88%)
CNS-SD患者数(%)	11 (24.44%)	3 (6.98%)
CNS-DOR中位数(月)[95% CI]	5.55 [3.71,9.99]	NE [10.35,NE]
CNS-TTP中位数(月)[95% CI]	8.28 [6.37,11.93]	NE [15.57,NE]
HR[95% CI]		0.26 [0.13,0.51]
p值		p < 0.0001

ORR=客观缓解率；CR=完全缓解；PR=部分缓解；SD=疾病稳定；IRC=独立评估委员会；INV=研究者；PFS=无进展生存期；DOR=缓解持续时间；DCR=疾病控制率；NE=不可估计；HR=风险比；CI=置信区间；CNS=中枢神经系统；TTP=至疾病进展时间



克唑替尼	133	128	112	95	76	69	54	42	31	21	17	4	1
枸橼酸依奉阿克	131	123	116	107	99	87	71	61	43	31	20	7	2

图1 两组受试者治疗期的无进展生存期(PFS)生存曲线图-IRC评估-ITT

**【药理毒理】**

**药理作用**

TQ-B3139是一种酪氨酸激酶受体抑制剂，对间变性淋巴瘤激酶（ALK）和MET受体酪氨酸激酶（c-Met）均具有明显的抑制作用，可特异性地抑制ALK或c-Met阳性的肿瘤细胞（肺癌NCI-H3122、肺癌NCI-H2228、大细胞淋巴瘤SUI-DHL-1、神经母细胞瘤SK-N-SH、胃癌SNU-5、32D细胞系的ALK野生型和ALK突变型R1275Q、L1152R、C1156V和L1196M）的体外增殖，可抑制NCI-H3122细胞ALK及其下游AKT和ERK1/2的磷酸化，抑制c-Met及其下游ERK 1/2磷酸化，诱导细胞周期阻滞在G1期，并诱导其凋亡。

**毒理研究**

**遗传毒性：**

TQ-B3139 Ames试验和CHL细胞染色体畸变试验结果为阴性。小鼠骨髓微核试验中，经口给予TQ-B3139，在2000mg/kg剂量下可见骨髓嗜多染红细胞微核率增加。

**生殖毒性：**

妊娠大鼠于GD6-GD17经口给予TQ-B3139 15、30和60mg/kg，30和60mg/kg剂量组母体可见摄食量和体重增量下降，未见对胚胎-胎仔发育的明显影响；对母体的NOAEL为15mg/kg（以AUC计，约为临床推荐剂量1200mg/天的0.7倍），对胚胎-胎仔发育的NOAEL为60mg/kg（以AUC计，约为临床推荐剂量1200mg/天的3.3倍）。

妊娠免于GD6-GD19经口给予TQ-B3139 35、105和210mg/kg，210mg/kg剂量下可见流产和母体动物死亡，可能与母体毒性及继发感染（以肺部感染为主）相关，对母体的NOAEL为105mg/kg（以AUC计，约为临床推荐剂量1200mg/天的1.5倍）；未见对胚胎-胎仔发育的明显影响，对胚胎-胎仔发育的NOAEL为210mg/kg（以AUC计，约为临床推荐剂量1200mg/天的2倍）。

**致癌性：**

TQ-B3139尚未开展致癌性试验。

**【贮藏】**

遮光，密封，不超过30℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

**【包装】**

本品采用聚酯铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片及药用铝箔包装。

7粒/板，4板/盒。

**【有效性】**

36个月

**【执行标准】**

国家药品监督管理局标准YBH11062024。

**【批准文号】**

- 100mg: 国药准字H20240021；
- 125mg: 国药准字H20240022；
- 150mg: 国药准字H20240023。

**【上市许可持有人】**

名称：正大天晴药业集团股份有限公司

注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号

邮政编码：222026

电话号码：0518-85804002

传真号码：0518-85806524

网址：<http://www.cttc.com>

健康咨询热线：4007885028

**【生产企业】**

企业名称：正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司

生产地址：南京市江宁区福英路1099号（江宁高新园）

邮政编码：211100

电话号码：025-69065558

传真号码：025-69065559

网址：<http://www.cttc.com>