

盐酸埃克替尼片说明书

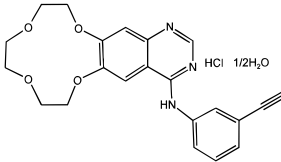
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：盐酸埃克替尼片
英文名称：Icotinib Hydrochloride Tablets
汉语拼音：Yansuan Aiketini Pian

【成份】

本品活性成份为盐酸埃克替尼
化学名称为：4-[(3-乙炔基苯基)氨基]-咪唑并[6,7-b]-12-冠-4 盐酸盐半水合物
化学结构式：



分子式：C₂₂H₂₄N₄O₄·HCl·1/2H₂O

分子量：436.88

辅料：微晶纤维素、乳糖、聚维酮K30、交联羟纤维素钠、碳酸钙、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、滑石粉、红氧化铁

【性状】

本品为棕红色圆形双凸薄膜衣片，一面刻有“125”，另一面光滑，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品单药适用于治疗表皮生长因子受体（EGFR）基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗。

本品单药适用于治疗既往接受过至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC），既往治疗主要是指以铂类为基础的联合化疗。

本品单药适用于II-IIIa期伴有表皮生长因子受体（EGFR）基因敏感突变非小细胞肺癌（NSCLC）术后辅助治疗。
不推荐本品用于EGFR野生型非小细胞肺癌患者。

【规格】

125mg（按C₂₂H₂₄N₄O₄·HCl计）。

【用法用量】

本品的推荐剂量为每次125mg（1片），每天三次，口服，空腹或与食物同服，高热量食物可能明显增加药物的吸收。

术后辅助治疗：推荐剂量为每次125mg（1片），每天三次，口服，空腹或与食物同服，高热量食物可能明显增加药物的吸收，用药直至疾病复发或出现不能耐受的毒性或治疗达2年。

剂量调整：当患者出现不能耐受的皮疹、腹泻等不良反应时，可暂停（1~2周）用药直至症状缓解或消失；随后恢复每次125mg（1片），每天三次的剂量；对氧基转移酶轻度升高（ALT [丙氨酸氨基转移酶]及AST [天门冬氨酸氨基转移酶] 低于100IU/L）患者可继续服药但应密切监测；对转移酶升高比较明显（ALT及AST在100IU/L以上）的患者，可暂停给药并密切监测转移酶，当转移酶恢复（ALT及AST均低于100IU/L，或正常）后可恢复给药见【不良反应】。

对在不同年龄和性别等患者血液浓度资料分析结果显示患者的血液浓度不受年龄和性别等因素的影响，故不推荐根据年龄和性别调整剂量。

特殊人群：目前尚无针对儿童或孕妇的临床研究结果。针对老年患者及肝、肾功能不全患者的临床研究正在进行中。

【不良反应】

埃克替尼的安全性评估主要是基于盐酸埃克替尼片开展的用于支持注册的III期临床试验（ICOGEN）、上市后IV期临床试验和术后辅助治疗注册性研究（EVIDENCE）中收集的安全性信息。总体上，埃克替尼耐受性良好。

III期临床试验

ICOGEN研究是既往接受过一个或两个化疗后失败的局部晚期（IIIB或IV期）或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者中开展的随机、双盲、对照、多中心研究。399例受试者按1:1随机接受了盐酸埃克替尼片125mg 每天三次或吉非替尼250mg 每天一次给药。最常报告的不良反应为皮疹（40.0%）、腹泻（18.5%）和转氨酶升高（8.0%），绝大多数为I-II级，一般见于服药后1-3周内，通常是可逆性的，无需特殊处理，可自行消失。表1列出了在ICOGEN试验中报告的常见不良反应及其严重程度。

表 1 ICOGEN 研究不良反应（≥5.0%）

身体器官系统 不良反应	埃克替尼 N=200			吉非替尼 N=199		
	NCI-CTC 分级			NCI-CTC 分级		
	所有分级%	III级%	IV级%	所有分级%	III级%	IV级%
皮肤及其附件						
皮疹	40	0.5	0	49.2	1.0	0
消化系统						
腹泻	18.5	0	0	27.6	2.0	0
口腔溃疡	3.5	0	0	5.0	0	0
恶心	3.0	0.5	0	5.0	0	0
代谢和营养						
转氨酶升高	8.0	0.5	0.5	12.6	1.0	0
肝功能异常	4.5	0.5	0	5.0	0	0
血液和淋巴						
白细胞下降	3.0	0	0	5.0	0	0

另外一项单臂、多中心、III期扩展研究（BD-ICV01），其研究人群、给药方案等均与ICOGEN研究埃克替尼组相同。共127例患者进入安全性分析集，总体不良反应发生率为48.8%，最常见的不良反应为皮疹（26.0%）、转氨酶升高（14.2%）和腹泻（11.8%），与ICOGEN研究结果一致。

上市后IV期临床研究

该试验为多中心、单臂、开放性IV期临床观察研究，以安全性观察为主要目的。2011年8月正式启动，截至2013年10月28日，共收集6673例可评价患者的安全性信息。总体不良反应发生率为31.0%，非常常见的不良反应为皮疹，发生率为17.0%，常见不良反应为腹泻，发生率为8.3%；均以轻度为主，III度不良反应发生率为0.5%，未见IV度不良反应，共有19例患者因不能耐受毒副反应停药。

表 2 IV期研究不良反应（≥5.0%）

药品不良反应	NCI-CTC 分级			
	所有分级%	III级%	IV级%	不详
皮肤及其附件				
皮疹	17.0	0.13	0	0.13
消化系统				
腹泻	8.3	0.12	0	0.21

上市后IV期研究中共收集到219例EGFR突变患者一线使用埃克替尼治疗的安全性数据，不良反应发生率为46.6%，最常见的不良反应为皮疹（25.6%）、腹泻（9.1%）、转氨酶升高（3.2%）。不良反应以轻度为主，III度及以上不良反应少见，与总体人群相似。

EVIDENCE研究

EVIDENCE研究（BD-ICV61）是在手术完全切除后、经病理证实为II-IIIa期的NSCLC患者中开展的一项随机、对照、开放、多中心的III期临床研究，以标准辅助化疗为对照，比较两种治疗作为II-IIIa期作EGFR敏感突变的非小细胞肺癌术后辅助治疗的疗效和。基于SS，295例受试者1:1随机接受盐酸埃克替尼片125mg 一次一片，一日三次，连续两年或至肿瘤复发转移或出现难以耐受的毒性反应；或接受4周期标准辅助化疗（长春瑞滨联合顺铂或培美曲塞联合顺铂），1、长春瑞滨联合顺铂：长春瑞滨25mg/m²静脉给药（静脉推注或静脉滴注），第1天及第8天；顺铂75mg/m²静脉滴注，第1天和总量分3天给予；21天为一周期，连续4个周期，或至肿瘤复发转移或出现难以耐受的毒性反应；2、培美曲塞+顺铂（仅用于非鳞癌患者）：培美曲塞500mg/m²静脉滴注，第1天；顺铂75mg/m²静脉滴注，第1天和总量分3天给予；21天为一周期，连续4个周期，或至肿瘤复发转移或出现难以耐受的毒性反应。

埃克替尼最常见的不良反应是皮疹（38.46%）、腹泻（19.87%）、丙氨酸氨基转移酶升高（18.59%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（17.95%）、口腔溃疡（8.97%）、肝功能异常（7.69%）、皮肤干燥（7.69%）和脱发（6.41%），其中≥3级ADR为皮疹（1.92%）、肝功能异常（1.28%），未报告因AE导致的死亡。表列出了EVIDENCE研究常见不良反应的发生率及严重程度。

表 3 EVIDENCE 研究不良反应（≥5.0%）

系统器官分类	埃克替尼组（N=156）			标准辅助化疗组（N=139）		
	所有分级%	III级%	IV级%	所有分级%	III级%	IV级%
首选语						
皮肤及皮下组织类疾病	46.79	2.56	0	10.79	0	0
皮疹	38.46	1.92	0	1.44	0	0
皮肤干燥	7.69	0.64	0	0	0	0
脱发	6.41	0	0	9.35	0	0
各类检查	28.85	0	0	79.14	26.62	17.99
丙氨酸氨基转移酶升高	18.59	0	0	15.11	0.72	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	17.95	0	0	13.67	0	0
γ-谷氨酰转氨酶升高	4.49	0	0	7.91	0.72	0
胆红素升高	4.49	0	0	5.04	0	0
肌酐升高	2.56	0	0	9.35	0	0
血小板计数降低	1.92	0	0	20.86	1.44	1.44
中性粒细胞计数降低	1.92	0	0	69.06	24.46	16.55
白细胞计数降低	1.28	0	0	60.43	18.71	0.72
淋巴细胞计数降低	0	0	0	5.04	0.72	0
血尿素升高	0	0	0	6.47	0	0
胃肠系统疾病	28.85	0.64	0	76.98	17.27	0.72
腹泻	19.87	0.64	0	5.04	0	0
口腔溃疡	8.97	0	0	0.72	0	0
恶心	1.28	0	0	58.99	7.19	0
腹胀	1.28	0	0	6.47	2.16	0
呕吐	0.64	0	0	51.08	12.95	0
便秘	0	0	0	15.11	0.72	0
肝胆系统疾病	11.54	1.28	0	4.32	0	0
肝功能异常	7.69	1.28	0	1.44	0	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病	7.69	0	0	9.35	0.72	0
咳嗽	3.21	0	0	5.04	0.72	0
代谢及营养类疾病	2.56	0	0	33.09	5.04	1.44
低钾血症	0.64	0	0	7.91	1.44	1.44
食欲减退	0.64	0	0	16.55	1.44	0
低钠血症	0	0	0	7.19	2.88	0
摄食量减少	0	0	0	6.47	0.72	0
全身性感染及给药部位各种反应	2.56	0	0	25.18	2.88	0
胸部不适	0.64	0	0	5.04	0.72	0
乏力	0	0	0	20.86	2.16	0
血液及淋巴系统疾病	0	0	0	43.88	7.91	2.16
骨髓功能衰竭	0	0	0	7.19	1.44	2.16
贫血	0	0	0	39.57	6.47	0

所有临床研究

以下是盐酸埃克替尼片所有临床研究中在接受埃克替尼125mg单药治疗的患者中观察到的不良反应。根据以下的术语对不良反应的发生率进行分类：非常常见（≥10%）；常见（≥1/100，<1/10）；少见（≥1/1000，<1/100）；罕见（≥1/10000，<1/1000）；非常罕见（<1/10000）；包括个例报告。这些研究中非常常见的不良反应见表1，其他频率的不良反应分类总结如下。

消化系统异常

常见不良反应：包括食欲不振、呕吐和腹痛；
少见不良反应：便秘、口腔溃疡、大便干燥、便秘、口干、口腔红肿、呕血、胃潰瘍和胃癌。
罕见不良反应：溃疡性口炎。

肾功能异常

少见不良反应：尿蛋白升高、蛋白尿、肌酐升高、尿白细胞升高、尿常规异常、尿素氮升高、排尿疼痛、肾功能损害。

肝肾功能异常

少见不良反应：胆红素升高和谷氨酰转氨酶（GGT）升高。

呼吸道、胸部异常

少见不良反应：咳嗽、鼻腔干燥、鼻咽、呼吸困难、咯血、上呼吸道感染、鼻内黄痂、肺部感染、咳嗽、流涕、声音嘶哑、胸部不适、胸腔积液、间质性肺炎（ILD）。

皮肤和皮下组织异常

少见不良反应：甲沟炎、皮肤瘙痒、皮肤干燥、脱皮、手足综合征、指甲改变、皮肤破裂、脱发、皮肤反应、痤疮、面部危险三角区感染、皮肤水疱、四肢破裂和色素沉着。

眼疾

罕见不良反应：眼痛和干眼病。

血液系统异常

少见不良反应：白细胞下降、中性粒细胞减少、血红蛋白下降、血小板下降、红细胞下降、贫血、舌部瘀血。
罕见不良反应：白细胞增多。

神经系统

罕见不良反应：失神和嗜睡。

实验室检查异常

少见不良反应：低钠血症和血糖升高。

其他

少见不良反应：疼痛、乏力（I-III）级、发热、头晕、胸闷、过敏、四肢麻木、头痛、味觉改变、下肢水肿、心包积液、心悸、牙齿脱落、肢端肿胀、阳痿、低血压和指端麻木。

间质性肺炎（ILD）

ILD是EGFR-TKI类药物治疗中少见但严重的不良反应。在埃克替尼的I期临床研究中出现2例疑似ILD患者，其中1例进行了进一步病理检查后，排除ILD并确认为疾病进展，与研究药物无关；另一例因未获得病理检查结果，所以尚无无法排除。II期试验（ICOGEN）中在埃克替尼和吉非替尼组均未出现ILD的患者，单臂III期研究中出现1例间质性肺炎，患者停药1月后死亡；上市后IV期研究中共报告3例间质性肺炎（ILD），停药并予激素积极治疗后2例好转，1例患者停药5月后死亡。所有ILD患者既往均接受过至少4个周期化疗，经CT确诊，最短在给药后1周出现，最长在给药后4个月出现。

【禁忌】

对本品活性成分或任何一种辅料过敏者，禁用本品。

【注意事项】

1.据文献报道，接受吉非替尼和厄洛替尼治疗的东方人群间质性肺炎发生率分别为2.3%和1.2%。在盐酸埃克替尼片支持注册的ICOGEN临床研究中，两组均未观察到发生间质性肺炎。在单臂III期扩展研究和IV期研究中分别报告了1例和3例间质性肺炎（详见【不良反应】）。间质性肺炎患者通常出现急性呼吸困难，伴有咳嗽、低热、呼吸不适和动静脉血氧不饱等。该症状进展迅速，病情严重，并致患者死亡。放射学检查常显示肺受累或间质有毛玻璃样阴影。
经医生治疗期间应密切监测间质性肺炎发生的迹象，如果出现新的急性发作或进行性加重的呼吸困难、咳嗽，应中断本品治疗，立即进行相关检查。当证实有间质性肺炎时，应停止用药，并对患者进行相应的治疗。

文献报道，出现间质性肺炎的高风险因素包括：吸烟、较差的体力状态（PS≥2）、在CT扫描上正常肺组织覆盖范围≤50%、距非小细胞肺癌诊断时间较短（<6个月）、原有间质性肺炎、年龄较大（≥65岁）、伴有心脏性肺炎。存在上述高风险因素的患者使用本品治疗时应谨慎。

2.在盐酸埃克替尼片临床试验和上市使用中已观察到少数患者一过性肝氨基转移酶升高（见【不良反应】）。因此，建议定期检查肝功能，特别是在用药的前一个月内。肝氨基转移酶轻度升高的患者应慎用本品。氨基转移酶中度升高或以上的患者需暂停用药，监测氨基转移酶直至其升高缓解或消失可恢复用药（见【用法用量】）。

3.如以下情况加重，应立即就医：新的急性发作或进行性加重的呼吸困难、咳嗽；严重或持续的腹泻、恶心、呕吐或厌食。

4.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，因此在驾驶或操纵机器时服药应谨慎。

【孕妇产妇用药】

1.目前尚无本品用于妊娠期女性的临床资料。动物实验结果表明，在器官发生期给予可对母体产生危害的高剂量埃克替尼，在大鼠中可观察到死亡率升高，部分胎鼠颅背部或眼周淤血。在大鼠中未观察到外观、内脏畸形及骨化率异常。

建议育龄女性在接受本品治疗期间避免妊娠。

2.哺乳妇女使用：目前尚无本品用于哺乳期女性的临床资料。尚不清楚埃克替尼或其代谢产物是否会分泌入乳中。
建议哺乳母亲在接受本品治疗期间停止母乳喂养。

【儿童用药】

目前尚无本品用于18岁以下儿童或青少年患者安全性与疗效的资料，故不推荐使用。

【老年用药】

在盐酸埃克替尼片II期临床完成的25例125mg每天三次Tid的药代动力学研究结果初步分析显示，年龄在65岁以上患者与65岁以下患者相比，两者间血药浓度无明显差异，连续多次给药后的血浆谷浓度分别为11.85±413.2ng/ml（≥65岁）和917.0±286.3ng/ml（<65岁），两者之间差异无显著性意义（P=0.38）。此外，血浆谷浓度在不同的时间也并无显著性差异（P=0.56）。男性119.91±588.4ng/ml，女性936.7±132.2ng/mL。盐酸埃克替尼片III期ICOGEN研究中19.0%的受试者年龄超过65岁，与65岁以下受试者相比，65岁以上患者的平均用药时间（月）略高于65岁以下（5.0个月vs 4.0个月），皮疹（28.9% vs 43.2%）、腹泻（15.8% vs 22.8%）和转氨酶升高（0.0% vs 6.2%）的发生率略低于后者，而疗效接近（ORR：28.9% vs 27.2%；78.9% vs 74.1%）。但均无统计学差异，具体结果见表4。

表 4 ICOPEN 研究中65岁以上与65岁以下的受试者用药剂量及疗效比较

指标	年龄≥65岁	年龄<65岁	P 值
比例（例数）	19%（38）	81%（162）	
用药时间（天）	150	119	0.80*
客观缓解率（ORR）	28.9%	27.2%	0.82*
疾病控制率（DCR）	78.9%	74.1%	0.53*

*：统计学检验均无显著性意义。

※：患者平均用药时间，由于每位患者每天的用药量一定，均为3片，基本等同患者的用药剂量。

【药物相互作用】

目前埃克替尼尚未进行正式的药物相互作用研究。体外试验表明，埃克替尼主要通过细胞色素P-450单加氧酶系统的CYP2C19和CYP3A4代谢，对CYP2C9和CYP3A4有明显的抑制作用，未发现对大鼠肝P450酶有明显诱导作用。

因此，在与下列药物合用时应注意潜在的药物相互作用：CYP2C19诱导剂（如奥鲁米特）和CYP3A4诱导剂（如奈夫西林、奈韦拉平、苯巴比妥和阿利福素类）；CYP2C9底物（如华法林）和CYP3A4底物（如苯二氮卓类、钙通道阻断剂、那格列奈、麦角衍生物等）。

【药物过量】

现在尚无盐酸埃克替尼过量服用的报道，也没有针对服用过量埃克替尼的特异治疗方法。在盐酸埃克替尼I期临床试验中，部分患者服用剂量可达625mg，每日三次，不良反应（主要是皮疹和腹泻）的发生率和严重程度随剂量增加而增加。对于服用药物过量引起的不良反应应给予对症治疗，特别是严重腹泻应给予及时的治疗。

【药理毒理】

药理作用

埃克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。埃克替尼抑制EGFR酪氨酸激酶活性的半数有效浓度（IC50）为50nM，在所测试的88种激酶中，500nM浓度的埃克替尼只对EGFR野生型及其突变型有明显的抑制作用，对其它激酶均没有抑制作用，提示埃克替尼是一个高选择性的EGFR激酶抑制剂。体外研究和动物实验表明埃克替尼可抑制多种人肿瘤细胞株的增殖。

毒理研究

一般毒性

盐酸埃克替尼片临床前研究资料显示，埃克替尼安全性良好，仅在犬连续多次给药270天时，在60mg/kg给药剂量组见氨基转移酶偏高等可逆性毒性反应。

遗传毒性

埃克替尼Ames试验、GHL染色体畸变试验和大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

埃克替尼对雄性小鼠生殖功能及生殖系统无明显影响，对Wistar大鼠无致畸胎作用。
埃克替尼对妊娠小鼠功能及胚胎生长发育有抑制作用，在高剂量（300mg/kg）时，可使胎率和胎重显著下降，部分胎鼠颈部畸形或眼周淤血，但未见外观、内脏畸形及骨化率异常。

致癌性

目前尚未开展致癌性研究。

【药代动力学】

盐酸埃克替尼片分别在22例健康受试者和71例晚期NSCLC患者中进行了不同剂量单次和多次给药的药代动力学研究；口服吸收迅速，分布广泛。平均血浆半衰期约为6小时，健康志愿者和癌症患者没有明显区别。埃克替尼口服7-11天后达到稳态，没有明显的蓄积。

吸收

药代动力学结果显示，晚期NSCLC患者受试者单次口服125mg剂量后埃克替尼吸收迅速，达峰时间在0.5-4hr，平均C_{max}分别为1400±547.52ng/mL，平均AUC_{0-24h}为3.4±1.21hr•mg/L。受试者每日3次每次口服125mg，连续7-11日即可达到稳态。达稳态以后，受试者单次服用125mg后的达峰时间分别在1.5hr（0-4hr）；平均C_{max}为1860±721.84 ng/mL；平均AUC_{0-24h}为5.89±2.21hr•mg/L。

在健康受试者中高热高卡食物可显著增加其吸收，C_{max}增加59%，AUC增加79%。但在晚期NSCLC患者中没有比较食物对吸收的影响。

分布

受试者单次口服150mg（空腹服药）后，平均CL/F为13.3±4.78L/hr；平均Vz/F为115±63.26L。125mg剂量组累积排泄量A_{em}为0.234±0.1mg。125mg剂量组埃克替尼经尿排泄百分比分别为0.187%。
达到稳态后，受试者单次服用125mg后，累积排泄量A_{em}为0.544±0.31mg，埃克替尼经尿排泄百分比为0.436%。

空腹和餐后服用埃克替尼的平均分布容积分别为355L和113L，提示其在组织内分布广泛。

代谢

盐酸埃克替尼片体外试验表明，埃克替尼主要通过细胞色素P-450单加氧酶系统的CYP2C19和CYP3A4代谢，对CYP2C9和CYP3A4有明显的抑制作用，未发现对大鼠肝P450有明显诱导作用。（见【药物相互作用】）。

埃克替尼在人体主要经肝代谢，共有6个主要代谢途径，存在29种代谢产物，其中19种1相代谢产物，10种11相代谢产物。埃克替尼在1相代谢时就发生了多步氧化反应。1相代谢反应为4-羟基咪唑啉的侧链打开与开环后氧化反应、苯乙烷15位羟基化和14位乙炔氧化，11相代谢反应为葡萄糖醛酸与硫酸结合反应。

单次给药时五种主要代谢产物C_{max}总和为原药的19%~29%，其半衰期在5~16.5小时之间。多次连续给药后，五种主要代谢产物在7天左右达到稳态，其C_{max}和AUC总和为原药的18%，谷浓度总和相当于原药的29%。

清除

空腹和餐后服用埃克替尼总的血浆清除率分别为46L/hr和22L/hr。主要通过粪便与尿液排泄（79.5%），其中粪便排泄占74.7%。排出形式以代谢产物为主（81.4%），原型药物占18.6%。
尚未针对特殊人群如老年人、儿童、肾功能损害损伤人群进行药代动力学研究。

【贮藏】遮光，密封，不超过30℃保存。

【包装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶及聚丙烯儿童安全组合瓶盖系统和口服固体药用高密度聚乙烯袋装干燥剂包装，30片/瓶。

【有效期】24个月。

【执行标准】YBH19252026

【批准文号】国药准字H20265131

追溯码查询方法：
请用支付宝扫码或手机上放心网站查询。

【上市许可持有人】

名 称：昆山龙灯瑞迪制药有限公司
注册地址：江苏省昆山开发区黄浦江中路2158号
邮政编码：215300
联系方式：0512-57707202/57702217
传 真：0512-57711634

【生产企业】

企业名称：昆山龙灯瑞迪制药有限公司
生产地址：江苏省昆山开发区黄浦江中路2158号
邮政编码：215300
联系方式：0512-57707202/57702217
传 真：0512-57711634