

处方资料 2011-10-26 17:06:16

核准日期：2011 年 06 月 07 日

修改日期：

盐酸埃克替尼说明书

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

商品名称：凯美纳

英文名称：Icotinib Hydrochloride Tablets

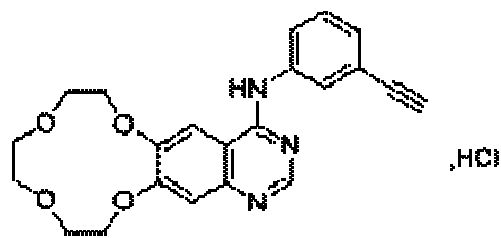
汉语拼音：Yansuan Aiketini Pian

【成份】

本品主要成份为盐酸埃克替尼

化学名称：4-[（3-乙炔基苯基）氨基]-喹唑啉并[6,7-b]-12-冠-4 盐酸盐。

化学结构式：



分子式：C₂₂H₂₁N₃O₄ · HCl

分子量：427.88

【性状】

本品为棕红色薄膜衣片，去除包衣后显类白色。

【适应症】

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），既往化疗主要是指以铂类为基础的联合化疗。该适应症主要基于一项随机、对照、双盲研究中显示出盐酸埃克替尼（以下简称埃克替尼）对于这类患者无进展生存期的疗效不劣于吉非替尼，进一步的总生存数据尚在收集。

该研究中获得表皮生长因子受体（EGFR）突变检测结果的亚组人群初步分析结果显示，EGFR 突变型患者疗效优于野生型患者，但对于 EGFR 突变型或野生型亚组人群的作用差别尚需进一步大样本研究证实（见【临床试验】）。

对于不同病理类型的亚组人群分析结果初步提示，非鳞癌患者疗效优于鳞癌患者。同样，对于鳞癌和非鳞癌亚组人群的作用差别尚需进一步大样本研究证实（见【临床试验】）。

建议经治医生结合同类药物相关研究结果及患者自身状况综合考虑适宜的治疗选择。

【规格】125mg。

【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（见【药代动力学】）。

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；对氨基转移酶轻度升高[丙氨酸氨基转移酶（ALT）及天门冬氨酸氨基转移酶（AST）低于 100 IU/L]的患者可继续服药但应密切监测；对氨基转移酶升高比较明显（ALT 及 AST 在 100 IU/L 以上）的患者，可暂停给药并密切监测氨基转移酶，当氨基转移酶恢复（ALT 及 AST 均低于 100 IU/L，或正常）后可恢复给药（见【不良反应】）。

目前尚无针对特殊人群包括老年、儿童、孕妇或肝、肾功能不全患者的临床研究结果。

对在不同年龄和性别等患者血药浓度资料分析结果显示患者的血药浓度不受年龄和性别等因素的影响（见【老年用药】），故不推荐根据年龄和性别调整剂量。

【不良反应】

埃克替尼的安全性评估是基于 312 例晚期 NSCLC 患者的研究数据，包括 224 例接受 125mg 每天三次剂量的治疗。总体上埃克替尼耐受性良好。III 期临床试验（ICOGEN）最常见不良反应为皮疹（39.5%）、腹泻（18.5%）和氨基转移酶升高（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 试验中报道的发生率≥1.0%的不良反应。

表 1 ICOGEN 研究埃克替尼报道发生率≥1.0%的不良反应

		埃克替尼（n=200）		吉非替尼（n=199）	
身体器官系统		I、II 级	III、IV 级	I、II 级	III、IV 级
皮肤及其附件	皮疹	39.5%（79）	0.5%（1）	48.2%（96）	1.0%（2）
	甲沟炎	1.0%（2）	0	3.0%（6）	0
	皮肤瘙痒	1.0%（2）	0	3.0%（6）	0
	皮肤干燥	2.0%（4）	0	1.0%（2）	0.5%（1）
	脱皮	1.0%（2）	0	1.5%（3）	0
	手足综合征	1.0%（2）	0	1.0%（2）	0
	指甲改变	1.5%（3）	0	0.5%（1）	0
	皮肤皲裂	0.5%（1）	0	1.0%（2）	0
	脱发	0.5%（1）	0	1.0%（2）	0
	腹泻	18.5%（37）	0	25.6%（51）	2.0%（4）
消化系统	口腔溃疡	3.5%（7）	0	5.0%（10）	0
	恶心	2.5%（5）	0.5%（1）	5.0%（10）	0
	食欲不振	3.0%（6）	0	3.5%（7）	0
	呕吐	2.5%（5）	0	2.0%（4）	0
	腹痛	1.5%（3）	0	1.0%（2）	0
	便秘	0.5%（1）	0	1.0%（2）	0
	口腔粘膜炎	0.5%（1）	0	1.0%（2）	0
	氨基转移酶升高	7.0%（14）	1.0%（2）	12.1%（24）	0.5%（1）
代谢和营养	肝功能异常	4.0%（8）	0.5%（1）	5.0%（10）	0
	胆红素升高	2.0%（4）	0	4.0%（8）	0
	肌酐升高	1.0%（2）	0	0	0
	白细胞下降	3.0%（6）	0	5.0%（10）	0
血液和淋巴	中性粒细胞减少	0.5%（1）	0	2.0%（4）	0
	血红蛋白下降	1.0%（2）	0	1.0%（2）	0
	血小板降低	0.5%（1）	0	1.5%（3）	0

呼吸系统	咳嗽	1.0%（2）	0	1.5%（3）	0
	上呼吸道感染	1.0%（2）	0	0	0
泌尿系统	蛋白尿	0.5%（1）	0	1.0%（2）	0
	尿白细胞升高	1.0%（2）	0	0	0
全身	疼痛	2.0%（4）	0	1.5%（3）	0
	乏力	0.5%（1）	0	2.0%（4）	0
	发热	0.5%（1）	0	1.0%（2）	0
	头晕	1.0%（2）	0	0.5%（1）	0
	总计	214	5	284	8

ICOGEN 研究中，在埃克替尼和吉非替尼组均未观察到间质性肺病（ILD）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 例经进一步病理检查后，排除了 ILD 并确认为疾病进展，与研究药物无关；另一例因为缺乏病理检查结果，未能确认最终结论。

【禁忌】

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。

【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病（ILD）发生率分别为 2-3%和 1-2%。在 ICOGEN 临床研究中未观察到发生间质性肺病。间质性肺病患者通常出现急性呼吸困难，伴有咳嗽、低热、呼吸道不适和动脉血氧不饱和等。短期内该症状可发展得很严重，并致患者死亡。放射学检查常显示肺浸润或间质有毛玻璃样阴影。

经治医生治疗期间应密切监测间质性肺病发生的迹象，如果患者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。当证实有间质性肺病时，应停止用药，并对患者进行相应的治疗。

文献报道，出现间质性肺病的高风险因素包括：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（≥ 55 岁）、伴有心脏疾病。存在上述高风险因素的患者使用本品治疗时应谨慎。

2、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。肝脏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，应即刻就医：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，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】

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毒性的高剂量埃克替尼，在大鼠中可观察到死胎率升高，部分胎鼠颈部或眼周淤血。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、哺乳期使用：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人乳中。

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】

目前尚无特殊针对老年患者的临床研究资料。在 ICOGEN 研究中受试者年龄 65 岁以上患者占 19.0%。与 65 岁以下受试者相比， 65 岁以上患者的平均用药时间（天数）略高于 65 岁以下组， 皮疹、腹泻和氨基转移酶升高的发生率略低于后者，疗效相近（详见表 2）。年龄似乎并非埃克替尼的用药剂量、疗效和安全性的影响因素。因 65 岁以上患者比例有限，故尚不能获得肯定结论。

表 2 年龄在 65 岁以上与 65 岁以下的受试者用药剂量、疗效及安全性比较

	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*
皮疹	28.9%	43.2%	0.14*
腹泻	15.8%	22.8%	0.39*
氨基转移酶升高	0.0%	6.2%	0.21*

*：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量一定，均为3片，基本等同患者的用药剂量。

在I/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1115.8±413.2 ng/ml（>65岁）和917.0±286.3 ng/ml（<65岁），两者之间差异无显著性意义（P=0.38）。血浆谷浓度在不同的性别间也无显著性差异（P=0.56），男性1191.9±588.4 ng/ml，女性936.7 ±132.2 ng/ml。

【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（如氨鲁米特）和CYP3A4诱导剂（如奈夫西林、奈韦拉平、苯巴比妥和利福霉素类）；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、麦角碱衍生物等）。

【药物过量】

目前尚不清楚过量服用埃克替尼可能产生的症状，也没有针对服用过量埃克替尼的特异治疗方法。在I期临床试验中，部份患者服用剂量达400mg，每日三次时，不良反应（主要是皮疹和腹泻）的发生率和严重程度均增加。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。

【临床试验】

一项在中国27家临床研究机构中进行的随机、双盲双模拟、平行对照（1：1）、多中心III期临床试验（ICoGEN），评价了埃克替尼和吉非替尼单药治疗既往接受过一个或两个化疗的局部晚期（IIIb或IV期）或转移的非小细胞肺癌（NSCLC）患者的疗效和安全性。受试者按1：1随机分配接受埃克替尼125mg每天三次或吉非替尼250mg每天一次口服给药，直至出现疾病进展或出现不能耐受的毒性。主要疗效指标为无进展生存期（PFS），次要疗效指标包括总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、疾病进展时间（TTP）以及生活质量（HRQoL）。

受试者的人口学资料和疾病特征比较分析情况见表3：

表3 ICoGEN试验两组间受试者的人口学资料和疾病特征比较

指标		组别		组间比较
		埃克替尼组（%）	吉非替尼组（%）	
		(N=199)	(N=196)	P值
性别	女	82(41.2)	85(43.4)	0.6846*
	男	117(58.8)	111(56.6)	
	总数	199(100.0)	196(100.0)	

年龄(岁)	中位数	57.0	57.0	NA
	范围	28.0-75.0	34.0-76.0	
是否有吸烟史	否	101(50.8)	102(52.0)	0.8406*
	是	98(49.2)	94(48.0)	
病理诊断	鳞癌	34(17.1)	36(18.4)	0.4620*
	腺癌	149(74.9)	150(76.5)	
	腺鳞癌	6(3.0)	1(0.5)	
	大细胞癌	2(1.0)	2(1.0)	
	其它	8(4.0)	7(3.6)	
化疗史	是	199(100.0)	196(100.0)	NA
化疗方案个数	1个	126(63.3)	107(54.6)	0.0733*
	2个	72(36.2)	89(45.4)	
	3个	1(0.5)	0	
ECOG PS 评分	0.0	38 (19.1)	36 (18.4)	0.7438*
	1.0	135(67.8)	139(70.9)	
	2.0	26 (13.1)	21 (10.7)	

* 统计学检验均无显著性意义。

在所有符合入排标准随机化入组、并至少使用过一次试验用药的受试者（FAS 集）中，主要疗效指标和次要疗效指标分析结果见表 4。生存曲线见图 1（Kaplan-Meier 法）。

表 4 埃克替尼和吉非替尼组疗效比较（FAS 集）

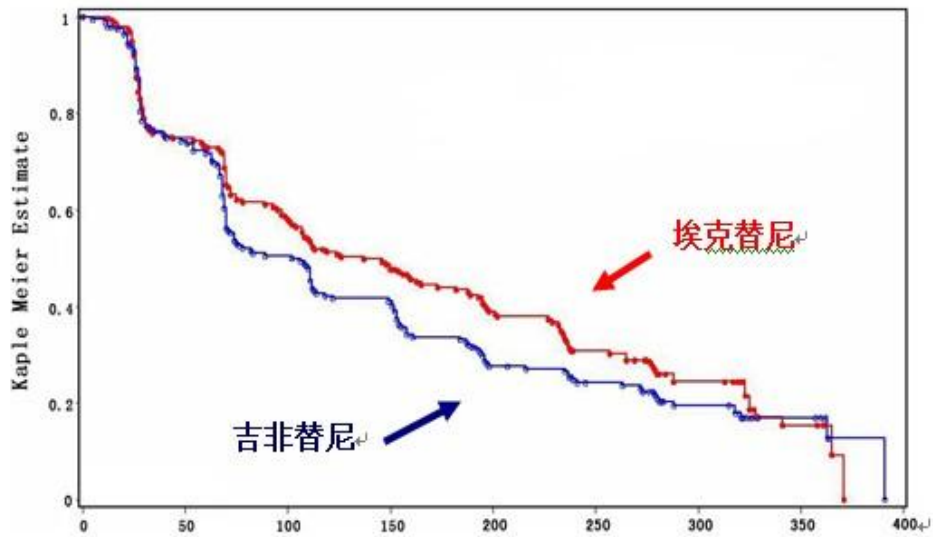
指 标	组别		P 值	风险比（HR）
	埃克替尼组 N=199	吉非替尼组 N=196		
中位 PFS（天）（95% CI）	137 （104-188）	102 （70-114）	0.13*	0.835** （0.667-1.046）
客观缓解率（%）	27.6	27.2	0.91*	
疾病控制率（%）	75.4%	74.9%	0.90*	
中位 TTP（天）（95% CI）	156 （108-198）	111 （74-151）	0.65*	
中位 OS（天）（95% CI）#	504 （398-……）	531 （391-……）	0.959*	

* 两组间比较，采用 Log-Rank 检验，无统计学意义。

** 采用 COX 比例风险模型分析，估计风险比及其 95%CI。其上限为 1.046 低于研究设定的非劣效性界值 1.14，提示埃克替尼非劣效于吉非替尼。

截止 2010 年 11 月收集的 OS 数据。仅 197 例患者达到终点，中位 OS 为推测数据，故尚不能确定其 95%的可信区间（CI）。

图 1 埃克替尼与吉非替尼组 PFS 的生存分析（Kaplan-Meier）



EGFR 基因突变与疗效

ICOGEN 研究对生物标志物数据进行了预先计划的探索性分析。运用 DxS 的 Scorpions ARMS 法对 132 例样本的 EGFR 突变检测，其中埃克替尼组和吉非替尼组各 66 例，两组检测结果阳性患者分别为 27 例和 39 例，突变率分别为 40.9%（27/66）和 59.1%（39/66）。详见表 5。

表 5 埃克替尼和吉非替尼组 EGFR 突变比例的比较分析

组别	阳性	阴性	总例数
埃克替尼组	27（40.9%）	39（59.1%）	66
吉非替尼组	39（59.1%）	27（40.9%）	66
合计	66（50.0%）	66（50.0%）	132

埃克替尼组 EGFR 基因突变型共 27 例，最佳疗效为 PR 患者 16 例，客观反应率（ORR）为 59.3%（16/27），而在 39 例野生型的患者中，其中最佳疗效 PR 患者 2 例，客观反应率（ORR）为 5.1%（2/39），差异有统计学意义（P<0.001）。

在 PFS 的数据分析中，EGFR 突变 27 例患者中，中位 PFS 为 198 天，而野生型的 39 例患者中，中位 PFS 为 70 天，差异有统计学意义（P<0.01）。

详见表 6

在截止时间 OS 数据分析中，EGFR 突变患者中位 OS 在 500 天以上；而野生型的中位 OS 为 296 天。

表 6 EGFR 突变与野生型患者在两组间的疗效比较

组别	突变型		野生型	
	ORR	PFS(天)	ORR	PFS(天)
埃克替尼	59.3%(16/27)	198	5.1%(2/39)	70
吉非替尼	51.3%(20/39)	158	3.7%(1/27)	67

因目前获得的 EGFR 检测的样本量有限，对于 EGFR 突变型或野生型亚组人群的作用差别尚需进一步大样本研究证实。针对 EGFR 突变人群的研究正在计划中。

其他因素与疗效

Cox 比例风险模型分析结果显示，吸烟状态、PS 评分、病理类型以及疾病分期 4 个因素均对 PFS 有显著性影响：吸烟/非吸烟风险比为 1.317 (1.043, 1.662, P=0.021)，PS 评分 2 分/PS 评分 0-1 分风险比为 1.657 (1.102, 2.49, P=0.015)，腺癌/非腺癌风险比为 0.601 (0.455, 0.794, P=0.0003)，IV 期/III 期风险比为 1.45 (1.062, 1.98, P=0.019)。提示非吸烟、组织学类型为腺癌、体力状况较好的 III 期患者更可能从本品的治疗中获益更好，但尚需更大样本的研究确证。

【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 5nM，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

临床前研究资料表明，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。在基因突变分析（细菌和体外哺乳动物细胞）、体外哺乳动物细胞和体内小鼠微核试验中，埃克替尼未显示遗传毒性作用。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。埃克替尼对孕鼠生殖功能及胚胎生长发育有抑制作用。在高剂量（300mg/kg）时，可使活胎率和胎重显著下降，部分胎鼠颈背部或眼周淤血，但未见外观、内脏畸形及骨化率异常。目前尚未开展致癌性研究。

【药代动力学】

本品分别在 22 例健康受试者和 71 例晚期 NSCLC 患者中分别进行了不同剂量单次和多次给药的药代动力学研究；口服后吸收迅速，分布广泛。平均血浆半衰期为约 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 患者单次口服 125 mg 剂量后埃克替尼吸收迅速，达峰时间在 0.5-4 hr，平均 Cmax 分别为 1400±547.52ng/mL，平均 AUC0-last 为 3.4±1.21 hr mg/L。

晚期 NSCLC 患者每日 3 次每次口服 125 mg，连续 7-11 日即可达到稳态。达稳态以后，受试者单次服用 125 mg 后的达峰时间分别在 1.5hr (0-4hr)；平均 Cmax 为 1860±721.84 ng/mL；平均 AUC0-last 为 5.89±2.21 hr mg/L。

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

分布

晚期 NSCLC 患者单次口服 150 mg（空腹服药）后，平均 CL/F 为 13.3±4.78 L/hr；平均 Vz/F 为 115±63.26 L。125 mg 剂量组肾累积排泄量 Ae24h 为 0.234±0.1 mg。125 mg 剂量组埃克替尼经尿排泄百分比分别为 0.187%。

达到稳态后，晚期 NSCLC 患者单次服用 125 mg 后，肾累积排泄 Ae8h 为 0.544±0.31 mg，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

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 酶明显诱导作用。（见【药物相互作用】）。

埃克替尼在人体主要经肝脏代谢，存在 29 种代谢产物，其中 19 种 I 相代谢产物，10 种 II 相代谢产物。I 相代谢反应为 4-羟基喹啉环的侧链开环与开环后氧化反应、苯乙炔环 15 位羟基化和 14 位乙炔氧化，II 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 Cmax 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 Cmax 和 AUC 总和为原药的 18%，谷浓度总和相当于原药的 29%。

消除

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、肾功能损伤人群进行药代动力学研究。

【贮藏】遮光、密封保存。

【包装】铝塑铝包装。每板 21 片，每盒装 1 板。

【有效期】12 个月。

【执行标准】YBH02142011

【批准文号】国药准字 H20110061

【生产企业】

企业名称：浙江贝达药业有限公司

生产地址：杭州余杭经济开发区红丰路 589 号

邮政编码：311100

电话号码：0571-86130357

传真号码：0571-86130266

网 址：<http://www.betapharma.com.cn>