

核准日期：2022 年 07 月 26 日

修改日期：2022 年 08 月 01 日

2022 年 08 月 10 日

恩曲替尼胶囊说明书

本品为附条件批准上市。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：恩曲替尼胶囊

商品名称：罗圣全[®]，英文商品名称 Rozlytrek[®]

英文名称：Entrectinib Capsules

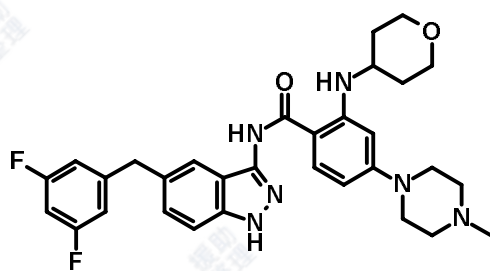
汉语拼音：Enqutini Jiaonang

【成份】

本品活性成份为恩曲替尼。

化学名称：N-[5-[（3,5-二氟苯基）甲基]-1H-吡唑-3-基]-4-（4-甲基哌嗪-1-基）-2-[（四氢吡喃-4-基）氨基]苯甲酰胺

化学结构式：



分子式：C₃₁H₃₄F₂N₆O₂

分子量：560.64

辅料：无水乳糖，酒石酸，羟丙甲纤维素，交联聚维酮，微晶纤维素，胶态二氧化硅，硬脂酸镁。胶囊壳中含有羟丙甲纤维素，二氧化钛、氧化铁黄（100mg 规格）、日落黄（200mg 规格）。印墨中含有虫胶、丙二醇、浓氨溶液、靛蓝铝色淀。

【性状】

本品内容物为白色至淡粉色或淡橙色粉末或块状物。

【适应症】

实体瘤

本品适用于符合下列条件的成人和 12 岁及以上儿童实体瘤患者，

- 经充分验证的检测方法诊断为携带神经营养酪氨酸受体激酶（NTRK）融合基因且不包括已知获得性耐药突变，
- 患有局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症的患者，以及
- 无满意替代治疗或既往治疗失败的患者。

本适应症为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

非小细胞肺癌（NSCLC）

本品适用于 ROS1 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。

【规格】

（1）100 mg （2）200 mg

【用法用量】

患者选择

实体瘤

本品的治疗应由具有抗癌治疗经验的医生启动。

在使用本品治疗之前，必须确定患者肿瘤样本中携带 NTRK 融合基因。应采用验证过的检测方法确定患者的 NTRK 融合基因状态。经医院或实验室的检测结果判断为携带 NTRK 融合基因的患者能接受本品治疗，并且应经罗氏公司指定的独立第三方进行一次审核，证实患者确具有 NTRK 融合基因可继续用药。

非小细胞肺癌（NSCLC）

需要采用经验证的检测方法，选择 ROS1 阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者。应在开始恩曲替尼治疗前确定 ROS1 阳性状态。

推荐剂量

本品适用于口服给药。硬胶囊应整粒吞服，由于内容物较苦，因此不得打开或溶解后服药。本品可与或不与食物同服，但不应与葡萄柚或葡萄柚汁同服（参见【注意事项】）。

成人

成人的推荐剂量为 600 mg，口服，每日一次（参见【药代动力学】）。

儿童患者

年满 12 岁儿童患者的推荐剂量为 300 mg/m²，口服，每日一次（参见表 1）。（参见【药代动力学】）。

表 1： 儿童患者的推荐给药方案

体表面积 (BSA)	每日给药一次
1.11-1.50 m ²	400 mg
≥ 1.51m ²	600 mg

治疗持续时间

建议患者接受本品治疗直至疾病进展，或出现无法耐受的毒性。

延误或漏服

如患者漏服，可补服，除非距离下一次服药不足 12 小时。如患者服用恩曲替尼后立即呕吐，患者可再次服药。

剂量调整

管理不良事件时，可能需要暂时中断给药、降低剂量或停止恩曲替尼治疗，具体根据处方医师对患者安全或耐受性的评估而定。

成人

根据耐受性，成人的恩曲替尼剂量可最多减量两次。表 2 提供了成人患者的通用剂量调整建议。如果患者不能耐受 200 mg 每日一次的剂量，应永久停止恩曲替尼治疗。

表 2： 成人患者的减量方案

减量方案	剂量水平
起始剂量	600 mg 每日一次

首次减量	400 mg 每日一次
第二次减量	200 mg 每日一次

儿童患者

表 3 提供了儿童患者的特殊减量建议。根据耐受性，年满 12 岁的儿童患者可最多减量两次。

某些儿童患者需要采取间歇给药方案才能达到推荐的减量后的一周总剂量。如果患者不能耐受减量后的最低推荐剂量，应永久停止恩曲替尼治疗。

表 3： 儿童患者的剂量减量方案

措施	BSA 1.11-1.50 m ² (每日一次)	BSA ≥ 1.51 m ² (每日一次)
推荐剂量	400 mg	600 mg
首次减量	300 mg	400 mg
第二次减量	200 mg, 每周给药 5 天*	200 mg
*每周 5 天：周一、周三、周五、周六和周日		

发生特定不良反应后的剂量调整

成人和儿童患者发生特定药物不良反应后的恩曲替尼剂量调整建议见表 4。
(参见【注意事项】及【不良反应】)。

表 4： 成人和儿童患者发生特定药物不良反应后的推荐剂量调整方案

药物不良反应	严重程度*	剂量调整
贫血或中性粒细胞减少症	3 级或 4 级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停恩曲替尼治疗，直至恢复至≤ 2 级或基线，以原剂量或者减量后重新开始治疗，具体根据临床需求而定。
认知障碍	≥ 2 级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停恩曲替尼治疗，直至恢复至≤ 1 级或基线，减量后重新开始治疗。 如不良事件复发，再次减量。 对于长期存在的、重度或不可耐受事件，根据临床状况考虑停止治疗。
转氨酶升高	3 级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停恩曲替尼治疗，直至恢复至≤ 1 级或基线。 如果在 4 周内恢复，则以原剂量重新开始治疗。 如果不良反应未在 4 周内恢复，则永久停止治疗。

药物不良反应	严重程度*	剂量调整
		<ul style="list-style-type: none"> 如果复发的 3 级事件在 4 周内恢复，则减量后重新开始治疗。
	4 级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停恩曲替尼治疗，直至恢复至≤1 级或基线。 如果在 4 周内恢复，减量后重新开始治疗。 如果不良反应未在 4 周内恢复，则永久停止治疗。 如 4 级不良事件出现复发，则永久停止治疗。
	ALT 或 AST 升高 $>3 \times$ ULN；且总胆红素升高 $>2 \times$ ULN（无胆汁淤积或溶血）	<ul style="list-style-type: none"> 永久停止恩曲替尼治疗。
高尿酸血症	有症状或 4 级	<ul style="list-style-type: none"> 启用降尿酸药物。 暂停恩曲替尼治疗，直至体征或症状好转。 以原剂量或者减量后重新开始恩曲替尼治疗。
充血性心力衰竭	2 级或 3 级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停恩曲替尼治疗，直至恢复至≤1 级。 减量后重新开始治疗。
	4 级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停恩曲替尼治疗，直至恢复至≤1 级。 减量后重新开始治疗，或停止治疗，具体视临床状况而定。
QT 间期延长	QTc 481-500 ms	<ul style="list-style-type: none"> 暂停恩曲替尼治疗，直至恢复至基线。 以原剂量重新开始治疗。
	QTc > 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> 暂停恩曲替尼治疗，直至 QTc 间期恢复至基线。 如果明确并纠正了导致 QT 延长的原因，则以原剂量重新开始治疗。 如果存在其他的未明确的可导致 QT 延长的原因，则减量后重新开始治疗。
	尖端扭转型室性心动过速；多形性室性心动过速；严重心律失常的体征/症状	<ul style="list-style-type: none"> 永久停止恩曲替尼治疗。

药物不良反应	严重程度*	剂量调整
其他有临床意义的不良反应	3 级或 4 级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停恩曲替尼治疗，直至不良反应恢复或改善至 1 级或基线。 如果在 4 周内恢复，则以原剂量或者减量后重新开始治疗。 如果不良反应未在 4 周内恢复，则考虑永久停止治疗。 如 4 级不良事件出现复发，则永久停止治疗。
ALT = 丙氨酸氨基转移酶；AST = 天冬氨酸氨基转移酶；ULN = 正常参考值上限；QTc = 按心率校正的 QT 间期 * 根据美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）确定严重程度		

发生特殊药物相互作用后的剂量调整

CYP3A 强效或中效抑制剂合并用药：

成人

在成人患者中，应避免与强效或中效 CYP3A 抑制剂合并服用，或者合并服用时间应限制在 14 天以内。如果合并服用无法避免，则与强效 CYP3A 抑制剂合并服用时，应将恩曲替尼剂量降至 100 mg 每日一次，与中效 CYP3A 抑制剂合并服用时，应将恩曲替尼剂量降至 200 mg 每日一次。

在停止合并服用的强效或中效 CYP3A 抑制剂后，可以恢复恩曲替尼至合并用药前的剂量。半衰期长的 CYP3A4 抑制剂可能需要洗脱期。（参见【药物相互作用】）

儿童患者

在年满 12 岁的儿童患者中，应该避免合并服用强效或中效 CYP3A 抑制剂。（参见【药物相互作用】）

CYP3A 诱导剂合并用药：

在成人和儿童患者中，应避免合并服用 CYP3A 诱导剂。（参见【药物相互作用】）。

特殊人群剂量说明

儿童：尚未确立恩曲替尼在 12 岁以下儿童中的安全性和有效性。

老年人：年龄 ≥ 65 岁的患者无需调整恩曲替尼剂量。（参见【药代动力学】）。

肾功能不全：轻度或中度肾功能不全患者无需调整剂量。尚未在重度肾功能不全患者中研究恩曲替尼的安全性与有效性。然而，由于恩曲替尼的肾脏消除率可忽略不计，重度肾功能不全患者无需调整剂量。（参见【药代动力学】）。

肝功能不全：对于轻度肝功能不全患者，不建议进行剂量调整。尚未在中重度肝功能不全患者中研究恩曲替尼的安全性与有效性。（参见【药代动力学】）。

【不良反应】

安全性特征总结

最常见的不良反应（ $\geq 20\%$ ）为疲乏、便秘、味觉障碍、水肿、头晕、腹泻、恶心、感觉迟钝、呼吸困难、贫血、体重增加、血肌酐升高、疼痛、认知障碍、呕吐、咳嗽和发热。最常见的严重不良反应（ $\geq 2\%$ ）为肺部感染（5.2%）、呼吸困难（4.6%）、认知障碍（3.8%）、胸腔积液（3.0%）和骨折（2.4%）。4.6%的患者因不良反应永久停止治疗。

不良反应汇总表

表 5 和表 6 总结了在 3 项成人临床试验（ALKA、STARTRK-1、STARTRK-2）和 1 项儿童临床试验（STARTRK-NG）中接受恩曲替尼治疗的成人和儿童患者发生的药物不良反应（ADR）。中位暴露时间为 5.5 个月。

药物不良反应按 MedDRA 系统器官分类列示。采用的发生频率分类如下：十分常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）、少见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1000$ ）、十分罕见（ $< 1/10,000$ ）。在每个系统器官分类中，不良反应按发生率降序排列。

表 5： 在临床试验中接受恩曲替尼治疗的成年和儿童患者发生的药物不良反应（N=504）

系统器官分类	不良反应	所有级别 (%)	频率类别 (所有级别)	≥ 3 级 (%)
感染及侵染类疾病	肺部感染 ¹	13.1	十分常见	6.0*
	尿路感染	12.7	十分常见	2.6
血液及淋巴系统疾病	贫血	28.2	十分常见	9.7
	中性粒细胞减少症 ²	11.3	十分常见	4.4
代谢及营养类疾病	体重增加	26.4	十分常见	7.3
	食欲减退	11.9	十分常见	0.2
	高尿酸血症	9.1	常见	1.8

	脱水	7.9	常见	1.0
	肿瘤溶解综合征	0.2	少见	0.2*
各类神经系统疾病	味觉障碍	42.3	十分常见	0.4
	头晕 ³	39.7	十分常见	1.2
	感觉迟钝 ⁴	29.0	十分常见	0.2
	认知障碍 ⁵	24.2	十分常见	4.4
	头痛	17.5	十分常见	1.0
	外周感觉神经病 ⁶	15.7	十分常见	1.0
	共济失调 ⁷	15.7	十分常见	0.8
	睡眠失调 ⁸	13.5	十分常见	0.4
	情感障碍 ⁹	9.1	常见	0.6
	晕厥	4.6	常见	3.0
眼部疾病	视物模糊 ¹⁰	11.9	十分常见	0.4
心脏器官疾病	充血性心力衰竭 ¹¹	3.0	常见	2.2
	心电图 QTc 间期延长	2.0	常见	0.6
血管与淋巴管类疾病	低血压 ¹²	16.5	十分常见	2.4
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难	27.0	十分常见	5.8*
	咳嗽	21.4	十分常见	0.6
	胸腔积液	6.9	常见	2.8
胃肠系统疾病	便秘	42.9	十分常见	0.4
	腹泻	33.5	十分常见	2.6
	恶心	32.1	十分常见	0.8
	呕吐	23.2	十分常见	1.2
	腹痛	11.1	十分常见	0.6
	吞咽困难	10.1	十分常见	0.4
肝胆系统疾病	AST 升高	17.5	十分常见	3.6
	ALT 升高	16.1	十分常见	3.4
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹 ¹³	11.5	十分常见	1.4
	光敏性反应	2.8	常见	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛	19.6	十分常见	0.6
	关节痛	19.0	十分常见	0.6
	肌无力	12.3	十分常见	1.2
	骨折 ¹⁴	6.2	常见	2.4
肾脏及泌尿系统疾病	血肌酐升高	25.4	十分常见	0.6
	尿潴留 ¹⁵	10.9	十分常见	0.6
全身性疾病及给药部位各种反应	疲乏 ¹⁶	45.0	十分常见	5.0
	水肿 ¹⁷	37.3	十分常见	1.4
	疼痛 ¹⁸	24.4	十分常见	1.6
	发热	20.0	十分常见	0.8
<p>* 3-5 级，含致死性不良反应（包括 2 起感染性肺炎事件、2 起呼吸困难事件和 1 起肿瘤溶解综合征事件）。</p> <p>¹ 肺部感染（支气管炎、下呼吸道感染、肺部感染、感染性肺炎、呼吸道感染、上呼吸道感染）</p> <p>² 中性粒细胞减少症（中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数降低）</p> <p>³ 头晕（头晕、眩晕、体位性头晕）</p> <p>⁴ 感觉迟钝（感觉异常、感觉过敏、触觉减退、感觉迟钝）</p>				

5	认知障碍（认知障碍、意识模糊状态、注意障碍、记忆受损、失忆症、精神状态改变、幻觉、谵妄、“视觉幻觉”和精神障碍）
6	周围感觉神经病（神经痛、周围神经病、外周围运动神经病、外周感觉神经病）
7	共济失调（共济失调、平衡疾病、行走障碍）
8	睡眠障碍（睡眠过度、失眠、睡眠障碍、嗜睡）
9	情感障碍（焦虑、情绪易变、情感障碍、激越、心境抑郁、欣快感、情绪改变、心情波动、易激惹、抑郁、持久性抑郁障碍、精神运动性阻滞）
10	视物模糊（复视、视物模糊、视觉障碍）
11	充血性心力衰竭（急性右心室衰竭、心力衰竭、充血性心力衰竭、慢性右心室衰竭、射血分数降低、肺水肿）
12	低血压（低血压、直立性低血压）
13	皮疹（皮疹、斑丘疹、皮疹瘙痒、红斑性发疹、丘疹样皮疹）
14	各种骨折（踝部骨折、股骨颈骨折、股骨断裂、腓骨骨折、足部骨折、骨折、肱骨骨折、颌骨骨折、下肢骨折、病理性骨折、肋骨骨折、脊柱压缩性骨折、脊柱骨折、压力性骨折、胫骨骨折、腕骨骨折）
15	尿潴留（尿潴留、尿失禁、排尿迟缓、排尿障碍、尿急）
16	疲乏（疲乏、乏力）
17	水肿（面部水肿、液体潴留、全身水肿、局部水肿、水肿、外周水肿、外周肿胀）
18	疼痛（背痛、颈痛、胸部肌肉骨骼疼痛、骨骼肌肉疼痛、肢体疼痛）

表 6: 在临床试验中接受恩曲替尼治疗的儿童患者发生的药物不良反应

系统器官分类	发生频率	青少年 ¹ (N=7)	所有儿童患者 (N=32)
感染及感染类疾病	十分常见		尿路感染（18.8%）、肺部感染（12.5%）
血液及淋巴系统疾病	十分常见	贫血（57.1%）、中性粒细胞减少症（42.9%）	贫血（59.4%）、中性粒细胞减少症（43.8%）
代谢及营养类疾病	十分常见	体重增加（57.1%）、食欲减退（14.3%）	体重增加（50%）、食欲减退（31.3%）、脱水（25%）
各类神经系统疾病	十分常见	味觉障碍（42.9%）、感觉迟钝（28.6%）、情感障碍（28.6%）、认知障碍（14.3%）、头痛（14.3%）、晕厥（14.3%）、外周感觉神经病（14.3%）、睡眠障碍（14.3%）	头痛（31.3%）、味觉障碍（21.9%）、情感障碍（28.1%）、共济失调（15.6%）、睡眠障碍（13.3%）、头晕（12.5%）、外周感觉神经病（12.5%）
眼器官疾病	十分常见	视物模糊（14.3%）	
血管与淋巴管类疾病	十分常见	低血压（14.3%）	低血压（18.8%）
呼吸系统、胸及纵隔疾病	十分常见	呼吸困难（28.6%）、咳嗽（28.6%）	呼吸困难（18.8%）、咳嗽（50%）、胸腔积液（12.5%）
胃肠系统疾病	十分常见	恶心（71.4%）、腹痛（28.6%）、便秘（28.6%）	恶心（46.9%）、腹痛（28.1%）、便秘（43.8%）、呕吐

			(34.4%)、腹泻 (37.5%)
肝胆系统疾病	十分常见	AST 升高 (57.1%)、 ALT 升高 (42.9%)	AST 升高 (50%)、ALT 升高 (50%)
皮肤及皮下组织类 疾病	十分常见		皮疹 (25%)
各种肌肉骨骼及结 缔组织疾病	十分常见	关节痛 (14.3%)、肌 痛 (14.3%)	骨折 (21.9%)
	十分常见	肌无力 (28.6%)	肌无力 (18.8%)
肾脏及泌尿系统疾 病	十分常见	血肌酐升高 (57.1%)	血肌酐升高 (43.8%)、尿 潴留 (21.9%)
全身性疾病及给药 部位各种反应	十分常见	疲劳 (42.9%)、疼痛 (57.1%)、发热 (57.1%)	疲劳 (43.8%)、疼痛 (46.9%)、发热 (56.3%)、水肿 (18.8%)
%指的是所有级别 ¹ 青少年 (12 岁至小于 18 岁)：报告的≥3 级反应为中性粒细胞减少症和头痛			

特定药物不良反应描述

认知障碍

临床试验中曾报告了各种认知受损症状（参见【注意事项】）。此类症状包括认知障碍（6.3%）、意识模糊状态（7.3%）、注意障碍（3.8%）、记忆受损（4.2%）、失忆症（2.8%）、精神状态改变（1.2%）、幻觉（1.0%）、谵妄（0.8%）、视觉幻觉（0.4%）和精神障碍（0.2%）。有 4.4% 的患者报告 3 级事件。儿童人群中 有 3.4%（1/29 例）发生 1 级注意障碍。基线时有脑转移的患者其发生率（29.7%）高于无脑转移者（23.1%）。发生认知障碍的中位起始时间为 0.92 个月。

骨折

分别有 5.3%（25/475）的成人患者和 21.9%（7/32）的儿童患者发生骨折。总体而言，对骨折部位肿瘤累及的评估不充分；但有些患者的影像学异常可能提示肿瘤对骨的浸润。成人和儿童患者的大多数骨折发生在髌关节或下肢其他部位（例如股骨或胫骨干）。有 2 例儿童患者发生双侧股骨颈骨折。未见因骨折停止恩曲替尼治疗的患者。

成人患者的某些骨折发生在跌倒或疾病累及部位遭受其他外伤的情况下。成人患者发生骨折的中位时间为 3.42 个月（范围：0.26 - 18.5 个月）。发生骨折的成人患者中，有 36.0% 因骨折暂停恩曲替尼治疗。

儿童患者的所有骨折均发生在遭受极轻微外伤或无外伤的患者中。7 例儿童患者共报告 11 例骨折不良反应。儿童患者发生骨折的中位时间为 4.3 个月（范围：2.46 - 7.39 个月）。发生骨折的儿童患者中，有 42.9%（3/7）暂停恩曲替尼治疗。3 例骨折为 2 级，4 例骨折为 3 级。3 例 3 级骨折为严重事件。无骨折部位肿瘤受累报告。除一例骨折事件外，所有骨折均已恢复。

共济失调

有 15.7% 的患者报告共济失调（包括共济失调、平衡障碍和步态障碍等事件）。发生共济失调的中位时间为 0.4 个月（范围：0.03 - 28.19 个月），中位持续时间为 0.7 个月（范围：0.03 - 11.99 个月）。大多数患者（67.1%）的共济失调可恢复。老年患者（23.8%）的共济失调相关不良事件发生率高于年龄 < 65 岁者（12.8%）。

晕厥

有 4.6% 的患者报告晕厥事件。在部分患者中，晕厥伴随低血压、脱水或 QTc 间期延长的报告。

QTc 间期延长

在临床试验中接受恩曲替尼治疗的 504 例患者中，进行过至少一次基线后 ECG 评估的患者中有 17 例（4.0%）在开始恩曲替尼治疗后发生 QTcF 间期延长大于 60 ms，12 例（2.8%）QTcF 间期超过 500 ms。

周围感觉神经病

有 15.7% 的患者报告周围感觉神经病。中位发生时间为 0.49 个月（范围：0.03 - 20.93 个月），中位持续时间为 0.8 个月（范围：0.07 - 6.01 个月）。大多数患者（55.7%）的周围神经病可痊愈。

眼部疾病

临床试验中报告的眼部疾病包括视物模糊（8.5%）、复视（2.6%）和视觉障碍（1.6%）等事件。发生眼器官疾病的中位时间为 1.9 个月（范围：0.03 - 21.59 个月）。眼部疾病的中位持续时间为 1 个月（范围：0.03 - 14.49 个月）。大多数患者（61.7%）的眼部疾病事件可痊愈。

儿童人群

儿童人群的总体安全性特征与成人用药的安全性特征相似。

儿童患者的安全性是根据 3 项携带 NTRK 融合基因的成人实体瘤患者的开放、单臂临床试验（ALKA、STARTRK-1 和 STARTRK-2）所得数据以及 32 例儿童患者数据（30 例入组 STARTRK-NG 的患者及 2 例入组 STARTRK-2 的患者）的外推结果确立的。其中 2 例患者未满 2 岁，23 例患者介于 2 - 11 岁，7 例患者介于 12 - 17 岁。

儿童患者中发生频率高于（发生率至少高 5%）成人患者的 3 级或 4 级不良反应和实验室检测异常分别为中性粒细胞减少症（28.1% vs. 3.4%）、体重增加（21.9% vs. 6.9%）、头痛（6.3% vs. 0.6%）和骨折（12.5% vs. 1.9%）。

青少年中的安全性数据有限，但青少年中的安全性特征与本品的总体安全性特征相似。青少年中报告的 ≥ 3 级不良反应为中性粒细胞减少症和头痛。

老年患者

在临床试验中接受治疗的 504 例患者中，130 例（25.8%）患者年满 65 岁，34 例（6.7%）年满 75 岁。恩曲替尼用于老年患者的总体安全性特征与小于 65 岁的患者中的安全性特征相似。老年患者中的发生频率高于小于 65 岁患者的不良反应为头晕（48.5% vs 36.6%）、血肌酐升高（31.5% vs 23.3%）、低血压（21.5% vs 14.7%）、共济失调（23.8% vs 12.8%）。

上市后经验

不适用。

【禁忌】

已知对恩曲替尼或任何辅料过敏的患者禁用本品。

【注意事项】

一般事项

不同肿瘤类型的有效性

恩曲替尼的治疗获益是基于单臂研究确立的，研究入选的是样本量相对较小的一群携带 NTRK 融合基因的实体瘤患者。在有限的几种实体瘤类型中，总体缓解率和缓解持续时间均证明了恩曲替尼具有良好的疗效。该疗效可能会因为患者的肿瘤类型以及是否合并其它基因突变而存在程度上的差异（参见【药理毒理】）。鉴于此，患者仅在无满意治疗选择时（如：可选择的治疗手段的临床获益尚未明确，或该治疗手段已被使用），才选择恩曲替尼。

认知障碍

恩曲替尼临床试验中曾有过认知障碍的报告，包括意识模糊、精神状态改变、记忆障碍和幻觉（事件描述参见【不良反应】）。年龄大于 65 岁的患者中的这些事件发生率高于较年轻患者。应监测患者是否出现认知改变的体征。

应根据认知障碍的严重程度，按【用法用量】表 4 所述调整恩曲替尼治疗。

应告知患者，恩曲替尼治疗有可能引起认知改变。应指导患者，如果患者出现认知障碍症状，在症状消退之前，应避免驾驶或操纵机器。（参见【注意事项】中“驾驶和操纵机器的能力”）。

骨折

恩曲替尼可导致骨折风险增加（参见【不良反应】中“特定药物不良反应描述”）。应及时评价患者的骨折症状或体征（例如疼痛、运动变化、畸形）。成人患者的某些骨折发生在跌倒或疾病累及部位遭受其他外伤的情况下，儿童患者的骨折均发生在遭受极轻微外伤或无外伤的患者中。关于恩曲替尼是否影响现有骨折的愈合或今后发生骨折风险，尚无数据。大多数儿童患者继续接受恩曲替尼治疗，且骨折痊愈。

高尿酸血症

在恩曲替尼治疗患者中曾观测到高尿酸血症。在开始恩曲替尼治疗前和治疗期间应定期评估血清尿酸水平。应监测患者是否出现高尿酸血症体征和症状。应根据临床指征开始降尿酸治疗，并在观察到高尿酸血症症状和体征时暂停恩曲替尼治疗。应根据严重程度，按【用法用量】表 4 所述调整恩曲替尼治疗。

充血性心力衰竭

恩曲替尼各项临床试验中均有充血性心力衰竭（CHF）的报告（参见【不良反应】中的表 5）。在既往有或无心脏病史的患者中均有观察到这些反应，在给予利尿剂和/或减量/中断恩曲替尼的治疗后不良反应痊愈。

对于出现 CHF 症状或有已知风险因素的患者，应在开始恩曲替尼治疗前评估左心室射血分数（LVEF），并在用药过程中密切监测，对有 CHF 临床体征和症状（包括呼吸短促或水肿）的患者进行评估，并给予适当的临床治疗。

应根据 CHF 严重程度，按【用法用量】表 4 所述调整恩曲替尼治疗。

QTc 间期延长

临床试验中，在恩曲替尼治疗的患者中观察到 QT 间期延长（参见【不良反应】）。

基线 QTc 间期大于 450 ms 的患者、先天性长 QT 综合征的患者和服用已知会延长 QT 间期的药物的患者应避免使用恩曲替尼。

电解质失衡或重大心脏疾病，包括近期心肌梗死、充血性心力衰竭、不稳定型心绞痛和缓慢型心律失常患者应避免使用恩曲替尼。如果治疗医师认为恩曲替尼对存在上述任何病症的患者的潜在获益大于潜在风险，则应进行额外监测，并考虑专科医师会诊。

建议在基线时及恩曲替尼治疗 1 个月后进行心电图及电解质评估，并在整个恩曲替尼治疗期间根据临床指征定期监测心电图和电解质。

应根据 QTc 间期延长严重程度，按【用法用量】表 4 所述调整恩曲替尼治疗。

有生育能力的女性

孕妇使用恩曲替尼可能会对胎儿造成伤害。有生育能力的女性患者必须在恩曲替尼治疗期间和末次给药后 5 周内采取高效避孕措施。女性伴侣有生育能力的男性患者必须在恩曲替尼治疗期间以及末次给药后 3 个月内采用高效避孕方法（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

乳糖不耐受

本品含有乳糖。存在半乳糖不耐受、乳糖酶完全缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见的先天性疾病的患者不应使用本品。

日落黄

本品 200 mg 硬胶囊含有辅料日落黄，可能会引起过敏反应。

药物滥用和药物依赖性

不适用。

驾驶和操纵机器的能力

恩曲替尼可能影响驾驶和操纵器械的能力。应告知患者，在恩曲替尼治疗期间出现认知不良反应、晕厥、视物模糊或头晕时避免驾驶或操纵机械，直至症状消退。（参见【注意事项】及【不良反应】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

具有生育能力的女性和男性

生育力

尚未在动物中开展评价恩曲替尼影响的生育力研究。（参见【药理毒理】。）

妊娠检查

有生育能力的女性患者在开始恩曲替尼治疗前应在有医疗人员监督的情况下进行妊娠检测。

避孕

有生育能力的女性患者必须在恩曲替尼治疗期间和末次给药后 5 周内采取高效避孕措施。

目前尚不清楚恩曲替尼是否会降低全身作用的激素避孕药的有效性（参见【药物相互作用】）。因此，应建议使用全身作用的激素避孕药的女性增加屏障避孕法。

基于潜在遗传毒性，有具备生育能力的女性伴侣的男性患者必须在恩曲替尼治疗期间以及末次给药后 3 个月内采用高效避孕方法（参见【药理毒理】）。

妊娠

必须告知育龄期女性患者在接受恩曲替尼治疗期间避免妊娠（参见【注意事项】）。尚未获得恩曲替尼用于孕妇的数据。根据恩曲替尼动物研究结果（参见【药理毒理】）及其作用机制，孕妇服用恩曲替尼可能会导致胎儿损害。应向接受恩曲替尼治疗的患者告知本品对胎儿的潜在危害。应告知女性患者在怀孕后联系医生。

分娩

目前尚未确立恩曲替尼在生产与分娩时使用的安全性。

哺乳

尚不清楚恩曲替尼或其代谢产物是否会分泌至人乳汁中。未开展旨在评估恩曲替尼对乳汁分泌的影响或乳汁中是否含恩曲替尼的研究。因为恩曲替尼对哺乳期婴儿的潜在危害不详，因此建议母亲在恩曲替尼用药期间停止哺乳。

【儿童用药】

实体瘤

本品用于年满 12 岁以上儿童患者的有效性是根据 3 项携带 NTRK 融合基因实体瘤成人患者的开放、单臂临床试验（ALKA、STARTRK-1 和 STARTRK-2）所得数据以及入组 STARTRK-NG 的青少年患者的药代动力学数据外推确立的。年满 12 岁的儿童患者给予本品剂量（基于体表面积）后产生的全身暴露量与成人接受 600 mg 本品后的暴露量相似，参见【用法用量】、【不良反应】、【临床试验】、【药代动力学】。

相比成人患者，恩曲替尼的使用在儿童患者中与更高的骨折发生率相关。参见【注意事项】和【不良反应】。

本品用于未满 12 岁携带 NTRK 融合基因实体瘤儿童患者的安全性和有效性尚未确立。

非小细胞肺癌 (NSCLC)

本品用于 ROS1 阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 儿童患者的安全性和有效性尚未确立。

【老年用药】

年龄≥ 65 岁的患者和较年轻的患者未观察到安全性或有效性的差异。年龄≥ 65 岁的患者无需调整剂量。参见【用法用量】“特殊人群剂量说明”及【药代动力学】。

【药物相互作用】

恩曲替尼对其他药物的影响

CYP 底物

恩曲替尼是 CYP3A4 的弱抑制剂。恩曲替尼单次口服给药与口服咪达唑仑（一种敏感性 CYP3A 底物）合并导致患者的咪达唑仑 AUC 升高 50%，但导致咪达唑仑 C_{max} 下降 21%。由于药物不良反应风险增加，恩曲替尼与治疗范围较窄的敏感性 CYP3A4 底物（例如西沙必利、环孢菌素、麦角胺、芬太尼、匹莫齐特、奎尼丁、他克莫司、阿芬太尼和西罗莫司）合并给药时应谨慎。

P-gp 底物

体外数据表明，恩曲替尼对 P-gp 有潜在的抑制作用。

恩曲替尼单次口服给药与地高辛（一种敏感性 P-gp 底物）合并导致地高辛的 C_{max} 升高约 28%，总体暴露量（AUC）升高约 18%。地高辛单独给药和地高辛+恩曲替尼合并给药的地高辛肾脏清除率相似，提示恩曲替尼对地高辛肾脏清除率的影响极低。认为恩曲替尼对地高辛吸收的影响无临床意义，但尚不清楚恩曲替尼对更敏感的口服 P-gp 底物（如达比加群酯）的影响是否可能更大。

BCRP 底物

与 P-gp 结果相似，在体外研究中观察到对 BCRP 有轻度抑制作用。这种抑制作用的临床意义尚不清楚，但由于存在吸收增加的风险，敏感的口服 BCRP 底物（例如甲氨蝶呤、米托蒽醌、托泊替康、拉帕替尼）与恩曲替尼合并给药时应谨慎。

其他转运蛋白底物

体外数据表明，恩曲替尼对有机阴离子转运多肽（OATP）1B1 有较弱的潜在抑制作用。这种抑制作用的临床意义尚不清楚，但由于存在吸收增加的风险，敏感的口 OATP1B1 底物（例如阿托伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、瑞格列奈、波生坦）与恩曲替尼合并给药时应谨慎。

PXR 调节的酶底物

体外研究表明，恩曲替尼可能会诱导孕烷 X 受体（PXR）调节的酶（例如 CYP2C 家族和 UGT）。恩曲替尼与 CYP2C8、CYP2C9 或 CYP2C19 底物（例如瑞格列奈、华法林、甲苯磺丁脲或奥美拉唑）合并给药可降低其暴露量。

口服避孕药

目前尚不清楚恩曲替尼是否会降低全身作用的激素避孕药的有效性。因此，建议使用全身作用的激素避孕药的女性增加屏障避孕法（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

其他药物对恩曲替尼的影响

基于体外数据，CYP3A4 是介导恩曲替尼代谢和生成主要活性代谢产物 M5 的主要酶。

CYP3A 或 p-gp 诱导剂

利福平（一种强效 CYP3A 诱导剂）多次口服给药与恩曲替尼单次口服给药合并时，恩曲替尼的全身暴露量下降 77%， C_{max} 下降 56%。

应避免恩曲替尼与 CYP3A 诱导剂（包括但不限于卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福布汀、利福平和圣约翰草[贯叶连翘]、阿帕他胺、利托那韦）合并用药（参见【用法用量】）。

CYP3A 或 P-gp 抑制剂

恩曲替尼单次口服给药与伊曲康唑（一种强效 CYP3A4 抑制剂）多次口服给药合并时， AUC_{inf} 升高 600%， C_{max} 升高 173%。

避免强效和中效 CYP3A 抑制剂（包括但不限于利托那韦、沙奎那韦、酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、葡萄柚或塞维利亚柑橘）与恩曲替尼合并用药。如无法避免合并用药，需按【用法用量】所述调整恩曲替尼剂量。

尽管抑制性 P-gp 药品预计对恩曲替尼药代动力学无明显影响，但由于存在恩曲替尼暴露量增加的风险，强效或中效 P-gp 抑制剂（例如维拉帕米、硝苯地

平、非洛地平、氟伏沙明、帕罗西汀）与恩曲替尼合并用药时应谨慎（参见【药代动力学】）。

致胃液pH 值升高的药品

恩曲替尼的体外水溶性具有 pH 值依赖性。临床研究显示，恩曲替尼与兰索拉唑（质子泵抑制剂[PPI]）合并用药导致恩曲替尼全身暴露量下降 25%，C_{max} 下降 23%，但无临床意义。

因此，恩曲替尼与 PPI 或能导致胃液 pH 值升高的其他药物（例如 H₂ 受体拮抗剂或抗酸剂）合并用药时，无需调整剂量。

【药物过量】

恩曲替尼临床试验尚无用药过量经验。应密切监测用药过量患者，并给予支持性治疗。尚无已知的恩曲替尼解毒剂。

【临床试验】

NTRK 融合阳性实体瘤

将三项单臂、开放性临床试验（ALKA、STARTRK-1 和 STARTRK-2）的 NTRK 融合阳性实体瘤成人患者进行合并，通过预先规定的整合分析计划，评价了恩曲替尼治疗 NTRK 融合基因阳性实体瘤成人患者的有效性。

研究 ALKA 是一项针对肿瘤携带 NTRK1/2/3、ROS1 或 ALK 分子变异、年龄≥18 岁的实体瘤患者开展的一项 I 期、单臂、开放研究，目的是确定最大耐受剂量。研究 STARTRK-1 是一项针对肿瘤携带 NTRK1/2/3、ROS1 或 ALK 分子变异、年龄≥18 岁的实体瘤患者开展的一项 I 期、多中心、单臂、开放研究。该研究包含一个剂量递增阶段和一个剂量扩展阶段。在剂量扩展阶段，患者接受恩曲替尼 600 mg 每日一次的治疗，每 4 周为一疗程，主要目的是评价 II 期推荐剂量。研究 STARTRK-2 是针对肿瘤携带 NTRK1/2/3、ROS1 或 ALK 基因重排的实体瘤患者开展的一项多中心、国际性、单臂、篮式 II 期研究。患者接受恩曲替尼 600 mg 每日给药一次，每 4 周为一疗程。

整合分析的主要有效性终点为盲态独立中心审查（BICR）委员会根据实体瘤疗效评价标准 RECISTv1.1 评估的客观缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR）。对于基线时存在中枢神经系统（CNS）转移的患者将评估颅内客观缓解率（IC-ORR）、颅内缓解持续时间（IC-DOR）及颅内无进展生存期（IC-PFS）（均由 BICR 根据 RECIST v1.1 进行评估）。

整合的有效性可评价人群共包含 74 例经确证为 NTRK 融合阳性、接受恩曲替尼治疗的实体瘤成人患者，这些患者既往未接受过 TRK 抑制剂治疗，基线时经研究者评估存在可测量的病灶，且随访时间≥ 6 个月。在入组研究前，由《临床实验室改进修正案》（CLIA）认证的或同等资质认证的实验室采用经验证的基于核酸的检测方法确证 NTRK 融合阳性状态。

有效性可评价人群的基线人口统计学和疾病特征为：47.3% 男性，中位年龄 57 岁（范围：21 - 83 岁），70.0% 为白人（高加索人种），17.6% 为亚洲人，5.5% 为西班牙裔或拉丁美洲裔，59.7% 从不吸烟。基线 ECOG（东部肿瘤协作组）体能状态评分为 0（40.5%）、1（45.9%）或 2（13.5%）。大多数患者（97.3%）有转移病灶，其中最常见转移部位为肺部（60.8%）、淋巴结（52.7%）和脑部（25.7%），2.7% 的患者肿瘤为局晚期，27% 的患者既往未接受全身治疗。总体中位随访时间为 14.2 个月。

NTRK 融合阳性实体瘤患者的有效性结果总结参见表 7。

表 7： NTRK 融合阳性实体瘤成人患者中由 BICR 评估的总体有效性总结

有效性终点	恩曲替尼 N=74
ORR	
CR+PR 人数	47/74
ORR % (95% CI)	63.5% (51.5, 74.4)
完全缓解, n (%)	5 (6.8%)
部分缓解, n (%)	42 (56.8%)
疾病稳定, n (%)	9 (12.2%)
疾病进展, n (%)	6 (8.1%)
DOR	
发生事件的患者人数 (%)	21/47 (44.7%)
6 个月持续缓解% (95% CI)	71% (58, 85)
9 个月持续缓解% (95% CI)	65% (51, 80)
12 个月持续缓解% (95% CI)	55% (39, 72)
CR: 完全缓解; PR: 部分缓解。 采用 Clopper-Pearson 法计算的置信区间 (CI)。	

所有有效性可评价的 NTRK 融合阳性实体瘤成人患者中按肿瘤类型总结的客观缓解率和缓解持续时间参见表 8。

表 8： NTRK 融合阳性实体瘤成人患者中按肿瘤类型总结的有效性总结

肿瘤类型	患者 (N=74)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	范围 (月)
合计	74	47 (63.5)	(51.5, 74.4)	1.4*至 26.0*
肉瘤	16	9 (56.3)	(29.9, 80.3)	2.8, 15.1
非小细胞肺癌	13	9 (69.2)	(38.6, 90.9)	1.4*, 25.9*

唾液腺癌（MASC）	13	12（92.3）	（64.0， 99.8）	2.8， 22.1*
乳腺癌（分泌型）	4	4（100）	（39.8， 100）	5.5， 20.3*
乳腺癌（非分泌型）	2	NE， PR	NA	4.2
甲状腺癌	7	3（42.9）	（9.9， 81.6）	5.6， 10.9*
结直肠癌	7	2（28.6）	（3.7， 71）	7.9*， 15.2
神经内分泌癌	4	2（50.0）	（6.8， 93.2）	1.9*， 9.2*
胰腺癌	3	2（66.7）	（9.4， 99.2）	7.1， 12.9
卵巢癌	1	非 CR/PD	NA	NA
子宫内膜癌	1	PR	NA	26.0*
胆管癌	1	PR	NA	9.3
胃肠道肿瘤（其他）	1	PR	NA	5.6*
神经母细胞瘤	1	NE	NA	NA

*删失
 ORR：客观缓解率；DOR：缓解持续时间；MASC：乳腺样分泌癌；NA：由于数量少或缺乏缓解而不适用；CR：完整缓解；PR：部分缓解；PD：疾病进展；NE：无法估算。

颅内缓解

在 74 例 NTRK 融合阳性实体瘤患者的整合有效性可评价人群中，16 例患者经 BICR 评估基线时存在 CNS 转移，其中 8 例 CNS 病灶可测量。由 BICR 根据 RECIST v1.1 评估，这 8 例患者中有 5 例达到颅内（IC）缓解（1 例 CR 和 4 例 PR），ORR 为 62.5%（95% CI：24.5， 91.5），DOR 为 NE（5.0， NE）。在开始本品治疗前 2 个月内，这 8 例患者中有 4 例接受了颅内放疗。

原发性 CNS 肿瘤

在这三项试验中，7 例原发性 CNS 肿瘤的成人患者接受了恩曲替尼治疗，并进行了至少 6 个月随访。由 BICR 根据神经肿瘤学疗效评估标准（RANO）评估，一例患者达到客观缓解。

本适应症为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

ROS1 阳性非小细胞肺癌（NSCLC）

将三项单臂、开放性临床试验（ALKA、STARTRK-1 和 STARTRK-2）中 ROS1 阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者进行合并，通过预先规定的整合分析计划，评价了恩曲替尼治疗 ROS1 阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的有效性。

整合分析中的主要有效性终点为盲态独立中心审查（BICR）委员会根据实体瘤疗效评价标准 RECIST v1.1 评估的客观缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR）。次要有效性终点包括无进展生存期（PFS）、至中枢神经系统（CNS）进展时间、总生存期（OS）、基线时存在中枢神经系统（CNS）转移的患者的颅内客观缓解率（IC-ORR）与颅内缓解持续时间（IC-DOR）及颅内

无进展生存期（IC-PFS）（均由 BICR 根据 RECIST v1.1 评价）。

有效性可评价分析人群共包含 94 例经组织学确证为 ROS1 阳性、接受恩曲替尼治疗的 NSCLC 患者，这些患者既往未接受过 ROS1 抑制剂治疗，基线时经研究者评估存在可测量的病灶，且随访时间 ≥ 12 个月。在入组研究前，由 CLIA 认证的或同等资质认证的实验室采用经验证的基于核酸的检测方法确证 ROS1 阳性状态。

有效性可评价人群的基线人口统计学和疾病特征为：36.2% 男性，中位年龄 53 岁（范围：27 - 86 岁），48.9% 为白人（高加索人种），43.6% 为亚洲人，5.3% 为黑人，2.4% 为西班牙裔或拉丁美洲裔，59.6% 从不吸烟。基线 ECOG（东部肿瘤协作组）体能状态评分为 0（37.2%）、1（51.1%）或 2（11.7%）。大多数患者（98.9%）有转移病灶，其中 42.6% 为脑转移（其他常见转移部位为肺部 [57.4%] 和淋巴结 [75.5%]），1.1% 的患者肿瘤为局部晚期，且 33% 的患者既往未接受全身治疗。中位随访持续时间为 20.9 个月。

ROS1 阳性 NSCLC 患者的有效性结果总结参见表 9。

表 9： ROS1 阳性 NSCLC 患者中由 BICR 评估的总体有效性

有效性终点	恩曲替尼 N= 94
主要终点 (BICR 评估, RECIST 1.1)	
ORR CR+PR 人数 ORR% (95% CI) 完全缓解, n (%) 部分缓解, n (%) 疾病稳定, n (%) 疾病进展, n (%)	69/94 73.4 (63.3, 82.0) 11 (11.7%) 58 (61.7%) 6 (6.4%) 8 (8.5%)
DOR* 发生事件的患者人数 (%) 中位数, 月 (95% CI) 6 个月持续缓解% (95% CI) 9 个月持续缓解% (95% CI) 12 个月持续缓解% (95% CI)	36/69 (52.2%) 16.5 (14.6, 28.6)** 0.82 (0.72, 0.91) 0.79 (0.69, 0.89) 0.66 (0.54, 0.78)
次要终点 (BICR 评估, RECIST 1.1)	
无进展生存期 (PFS)* 发生事件的患者人数 (%) 6 个月无进展生存期% (95% CI) 9 个月无进展生存期% (95% CI) 12 个月无进展生存期% (95% CI)	54/94 (57.4%) 0.76 (0.67, 0.85) 0.66 (0.56, 0.76) 0.59 (0.49, 0.70)
总生存期 (OS) 发生事件的患者人数 (%) 6 个月总生存期% (95% CI) 9 个月总生存期% (95% CI) 12 个月总生存期% (95% CI)	25/94 (26.6%) 0.88 (0.81, 0.95) 0.84 (0.77, 0.92) 0.83 (0.75, 0.91)

有效性终点	恩曲替尼 N= 94
CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; NE: 无法估算。 采用 Clopper-Pearson 法计算的置信区间 (CI)。 * 基于 Kaplan-Meier 估计值的中位值及百分位数。 **不是稳健的估计值	

颅内缓解

在 94 例 ROS1 阳性 NSCLC 患者的有效性可评价分析人群中, 34 例患者经 BICR 评估基线时存在 CNS 转移, 其中 18 例 CNS 病灶可测量。这 18 例患者中有 14 例达到颅内 (IC) 缓解 (2 例 CR 和 12 例 PR), ORR 为 77.8% (95% CI: 52.4, 93.6), DOR ≥ 6 个月、 ≥ 9 个月及 ≥ 12 个月的患者百分比 (95% CI) 分别为 68% (41%, 94%)、59% (31%, 87%) 和 51% (22%, 79%) (Kaplan-Meier 估计值)。在开始本品治疗前 2 个月内, 这 18 例患者中有 8 例接受了颅内放疗。

【药理毒理】

药理作用

恩曲替尼是一种原肌球蛋白受体酪氨酸激酶 TRKA、TRKB、TRKC (分别由神经生长酪氨酸受体激酶基因 NTRK1、NTRK2、NTRK3 编码)、原癌基因酪氨酸受体激酶 ROS1 和间变性淋巴瘤激酶 ALK 的抑制剂, IC₅₀ 值为 0.1 至 2 nM。恩曲替尼还可抑制 JAK2 和 TNK2, IC₅₀ 值 > 5 nM。恩曲替尼的主要活性代谢产物 M5 在体外对 TRK、ROS1 和 ALK 可见与恩曲替尼类似的作用。

包含 TRK、ROS1、ALK 激酶结构域的融合蛋白具有潜在致癌性, 过度激活下游信号通路导致不受控制的细胞增殖。恩曲替尼在体内外对携带 NTRK、ROS1 和 ALK 融合基因的多种癌细胞系可见抑制作用。

恩曲替尼在多个动物种属 (小鼠、大鼠和犬) 中的稳态脑-血浆浓度比为 0.4 - 2.2, 在 TRKA 和 ALK 阳性的肿瘤细胞系小鼠颅内移植瘤模型中可见体内抗肿瘤作用。

毒理研究

遗传毒性:

恩曲替尼 Ames 试验、大鼠体内微核和大鼠彗星试验结果为阴性。恩曲替尼人外周血淋巴细胞微核试验结果为阳性。

生殖毒性:

尚未开展恩曲替尼的生育力研究。大鼠和犬一般毒理学研究中, 除对雄性

犬前列腺重量可见剂量相关性降低外，恩曲替尼在暴露量（AUC）约为临床剂量（600 mg）暴露量的 3.2 倍时未见对雄性和雌性动物生殖器官产生影响。

妊娠大鼠在器官发生期给予恩曲替尼，给药剂量为 200 mg/kg（以 AUC 计，暴露量约为临床剂量的 2.7 倍）时，可见母体毒性和胎仔畸形，包括身体闭合缺陷（脐膨出和腹裂）以及脊椎、肋骨和四肢畸形（短肢和无趾），但未见胚胎致死性；给药剂量为 12.5 和 50 mg/kg（以 AUC 计，暴露量约为临床剂量的 0.2 和 0.9 倍）时，可见胎仔重量减轻和骨骼骨化程度下降。

致癌性：

尚未开展恩曲替尼的致癌性研究。

【药代动力学】

已在 NTRK 融合阳性实体瘤及 ROS1 阳性 NSCLC 患者和健康受试者中表征了恩曲替尼及其主要活性代谢产物（M5）的药代动力学参数。恩曲替尼和 M5 的药代动力学均呈线性，而且与剂量或时间无关。本品每日给药一次时，恩曲替尼在 1 周内达到稳态，M5 在 2 周内达到稳态。

基于体外数据，恩曲替尼是 P-gp 的弱底物。P-gp 在体内的确切作用尚不清楚。M5 是 P-gp 底物。恩曲替尼并非 BCRP 底物，但 M5 属于 BCRP 底物。恩曲替尼和 M5 并非 OATP 1B1 或 OATP1B3 的底物。

吸收

NTRK 融合阳性和 ROS1 阳性 NSCLC 患者餐后单次口服 600 mg 恩曲替尼后，恩曲替尼吸收迅速，血浆浓度达峰时间（ T_{max} ）约为 4 - 6 小时。基于群体药代动力学分析，恩曲替尼在 600 mg 每日一次给药 5 天内达到稳态。

食物对恩曲替尼的生物利用度未产生有临床意义的影响。

分布

恩曲替尼及其主要活性代谢产物 M5 与人血浆蛋白高度结合，血浆蛋白的结合率与药物浓度无关。在临床相关的浓度下，恩曲替尼和 M5 在人血浆中的蛋白结合率相似，均 > 99%。

在恩曲替尼单次口服给药后，几何平均分布容积（ V_z/F ）为 600 L，表明恩曲替尼广泛分布至组织中。在临床相关全身暴露量下，恩曲替尼在多种动物种属（小鼠、大鼠和犬）中的稳态脑-血浆浓度比为 0.4 - 2.2。

代谢

恩曲替尼主要通过 CYP3A4 代谢（~76%）。其它多种 CYP 和 UGT1A4 的代谢作用较小，估计总共 < 25%。活性代谢产物 M5（通过 CYP3A4 代谢途径生成）及直接 N-葡萄糖苷酸缀合物 M11（通过 UGT1A4 代谢途径生成）是目前已鉴别的两种主要循环代谢产物。

清除

经群体药代动力学模型估算，600 mg 每日一次给药后，恩曲替尼的稳态平均蓄积比为 1.89（± 0.381），M5 的稳态平均蓄积比为 2.01（± 0.437）。健康受试者单次口服 [¹⁴C] 标记的恩曲替尼后，大部分放射性经粪便排泄（83%），经尿液排泄的放射性极低（3%）。粪便中以原形药物恩曲替尼和 M5 排泄的量分别占总剂量的 36% 和 22%，表明肝脏清除为主要消除途径。

恩曲替尼和 M5 C_{max} 时约占全身循环放射性的 73%，约占总放射性（AUC_{INF}）的 50%。

基于群体药代动力学分析，恩曲替尼和 M5 的 CL/F 估算值分别为 19.6 L/h 和 52.4 L/h。恩曲替尼和 M5 的消除半衰期估算值分别为 20 小时和 40 小时。

线性/非线性

在 100 mg 至 600 mg 剂量范围内，恩曲替尼的药代动力学呈线性。

特殊人群中的药代动力学

儿童

群体药代动力学分析数据表明，在 12 岁及以上儿童患者中，BSA 范围为 1.11 m² 至 1.50 m² 的患者 400 mg 每日一次给药以及 BSA 范围为 ≥ 1.51 m² 的患者 600 mg 每日一次给药产生的全身暴露量与成年患者接受 600 mg 每日一次治疗达到的暴露量相似。

老年人

基于药代动力学分析，年龄 > 65 岁的患者和较年轻成人患者的恩曲替尼暴露量未见差异。

肾功能不全

以原形药物形式经尿液排泄的恩曲替尼及活性代谢产物 M5 的量可忽略（约为给药剂量的 3%），表明肾脏清除是恩曲替尼消除的次要途径。轻度和中度肾功能不全患者的群体药代动力学数据表明，肾功能不全患者的恩曲替尼药代动

力学并未受到严重影响。重度肾功能不全对恩曲替尼药代动力学的影响尚不明确。

肝功能不全

由于恩曲替尼主要通过肝脏代谢途径消除，肝功能不全可能会导致恩曲替尼和/或其活性代谢产物 M5 的血浆浓度升高。肝功能不全患者的临床数据有限，迄今尚未在肝功能不全患者中开展专门的药代动力学研究。基于轻度肝功能不全，未观察到恩曲替尼的药代动力学存在具有临床意义的差异。中至重度肝功能不全对恩曲替尼药代动力学的影响尚不明确。

年龄、体重、人种和性别的影响

基于年龄（4 - 86 岁）、性别、人种（亚洲人、黑人和白人）和体重（32 - 130 kg），未观察到恩曲替尼的药代动力学存在具有临床意义的差异。

【贮藏】

密封，不超过 30℃ 保存。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶及口服固体药用防潮组合瓶盖包装。

200mg 胶囊：90 粒/瓶，1 瓶/盒

100mg 胶囊：30 粒/瓶，1 瓶/盒

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

JX20220084

【批准文号】

国药准字 HJ20220068；国药准字 HJ20220069

附条件批准上市

【药品上市许可持有人】

名称：Roche Pharma (Schweiz) AG

注册地址：Gartenstrasse 9, 4052 Basel, Switzerland

【生产企业】

企业名称：Mayne Pharma Inc.

生产地址：1240 Sugg Parkway Greenville, NC 27834, USA

包装厂名称：F. Hoffmann-La Roche Ltd

包装厂地址：Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

【境内联系机构】

名 称：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：800-820-8780（固话）或 400-820-8780（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。