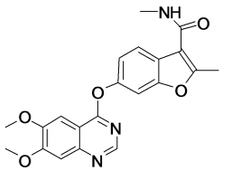
核准日期：2018年09月04日
修改日期：2019年05月31日

呋喹替尼胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

【药品名称】
通用名称：呋喹替尼胶囊
商品名称：爱优特®/ Elunate®
英文名称：Fruquintinib Capsules
汉语拼音：Fukuitini Jiaonang

【成份】
本品主要成份为呋喹替尼。
化学名称：6-(6, 7-二甲氧基喹唑啉-4-氧)-N, 2-二甲基苯并呋喃-3-甲酰胺
化学结构式：



分子式：$C_{21}H_{19}N_3O_5$
分子量：393.39

【性状】本品内容物为白色至类白色粉末。

【适应症】
本品单药适用于既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受抗血管内皮生长因子（VEGF）治疗、抗表皮生长因子受体（EGFR）治疗（RAS野生型）的转移性结直肠癌（mCRC）患者。

【规格】（1）1mg；（2）5mg。

【用法用量】
本品需在有经验的抗肿瘤医生指导下使用。
推荐剂量和服用方法
每次5mg（1粒，每粒含5mg呋喹替尼），每日1次；连续服药3周，随后停药1周（每4周为一个治疗周期）。本品可与食物同服或空腹口服，需整粒吞服。建议每日同一时段服药，如果服药后患者呕吐，无需补服；漏服剂量，不应在次日加服，应按常规服用下一次处方剂量。
治疗时间
持续按治疗周期服药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
剂量调整
在用药过程中医生应密切监测患者，根据患者个体的安全性和耐受性调整用药，包括暂停用药、降低剂量或永久停用本品。剂量调整应遵循先暂停用药再下调剂量的原则。
暂停用药后，如不良反应在1周内恢复至≤1级，则继续按原剂量服用；如2周内恢复至≤1级，建议在医生指导下调整剂量：第一次调整剂量至每日4mg（4粒，每粒含1mg呋喹替尼）；第二次调整剂量至每日3mg（3粒，每粒含1mg呋喹替尼）；若每日3mg仍不耐受，则永久停药。剂量调整总体原则见表1；最常见的手足皮肤反应（或掌跖红肿疼痛综合征）的剂量调整原则详见表2。

表1　呋喹替尼治疗转移性结直肠癌的剂量调整原则

剂量调整方案	适用不良反应发生情况
暂停用药	• 2级任何部位的出血 • 2级手足皮肤反应和反复出现的口腔黏膜炎 • 2级血小板减少（50～75×10^9/L） • 24小时尿蛋白定量≥2.0g • 所有3级或4级不良反应（需永久停药的不良反应除外）
降低剂量	• 暂停用药2周内不良反应恢复至≤1级
永久停药	• 3级或以上的出血 • 胃肠穿孔、需要临床处理的伤口裂开、瘘、肾病综合征或高血压危象 • 4级肝脏功能异常或损伤（转氨酶＞20倍正常值上限） • 每日3mg剂量仍不可耐受 • 暂停用药超过2周，不良反应仍未恢复至≤1级

不良反应的严重程度采用美国国立癌症研究所（NCI）不良事件常用术语标准（CTCAE）4.03版进行分级。

表2　发生手足皮肤反应的剂量调整原则

CTCAE分级标准			剂量调整方案
1级	麻痹、感觉迟钝、感觉异常、麻木感、无痛肿胀、手足红斑或手足不适但不影响正常活动		维持原有剂量水平； 并开始支持性措施[1]以缓解症状。
2级	伴疼痛的手足红斑和肿胀，和/或影响日常活动的手足不适		暂停用药； 2周内恢复至≤1级，维持原有剂量水平； 或临床医生根据患者情况降低一个剂量水平。
3级	湿性脱皮、溃疡、疱疹、疼痛或导致患者不能工作和正常生活的严重手足不适	第一次出现	暂停用药； 2周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平到4mg。
		第二次出现	暂停用药； 2周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平到3mg。
		第三次出现	暂停用药； 仍然无法耐受的，需永久停药。

1　避免手足的摩擦、受压及接触高温物品。保持手足皮肤湿润或适当使用尿素霜或含绵羊油的乳霜，有助减轻症状及病灶痊愈，症状严重者（尤其伴疼痛者）可使用烧伤止痛软膏等帮助症状的缓解。

特殊患者人群
肝功能不全患者
目前无针对肝功能不全患者的研究数据，临床研究显示服用本品可能出现转氨酶升高，轻中度肝功能不全患者需在医生指导下慎用本品并严密监测肝功能，重度肝功能不全患者禁用本品。
肾功能不全患者
临床研究中排除了中重度肾功能不全（肌酐清除率＜50mL/min）患者，因此目前尚无针对此类中重度肾功能不全患者的临床数据。临床研究显示服用本品可能出现蛋白尿，故肾功能不全患者需在医生指导下慎用本品并严密监测肾功能。在III期临床研究FRESCO中，轻度肾功能不全（肌酐清除率＜80mL/min）患者共91例，占21.9%；其中呋喹替尼组61例。结果显示，轻度肾功能不全患者与全部患者相比，总体安全性特征与全部患者无明显差异。故轻度肾功能不全患者无需调整起始剂量；中度肾功能不全患者需在医生指导下慎用本品，并严密监测肾功能，重度肾功能不全患者禁用本品。
儿童患者
目前尚无本品用于18岁以下儿童或青少年患者的临床数据，不建议服用本品。
老年患者
建议老年患者应在医生指导下慎用本品，无需调整起始剂量，具体详见【老年用药】。

【不良反应】
本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能由呋喹替尼引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床研究是在各种不同条件下进行的，在一个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究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。
安全性总结
呋喹替尼的安全性总结基于来自577名在随机双盲安慰剂对照临床研究中接受研究药物的患者数据，包括一项III期转移性结直肠癌的随机双盲安慰剂对照FRESCO研究（呋喹替尼组278例、安慰剂组137例）、一项II期转移性结直肠癌的随机双盲安慰剂对照研究（呋喹替尼组47例、安慰剂组24例）、一项II期非小细胞性肺癌的随机双盲安慰剂对照研究（呋喹替尼组61例、安慰剂组30例）。上述三项研究中共有386例患者接受呋喹替尼治疗，191例患者接受安慰剂治疗。
三项安慰剂对照的临床研究中，呋喹替尼组患者的所有级别的药物不良反应发生率为97.4%，最常见（发生率≥20%）的药物不良反应为高血压、蛋白尿、手足皮肤反应、发声困难、出血、转氨酶升高、甲状腺功能检查异常、腹痛/腹部不适、口腔黏膜炎、疲乏/乏力、腹泻、感染、血胆红素升高以及食欲下降。
在接受呋喹替尼治疗的患者中，3级或以上的药物不良反应发生率为51.3%，常见（发生率≥2%）的≥3级的药物不良反应为高血压、手足皮肤反应、蛋白尿、血小板计数降低、肝脏功能异常、血胆红素升高、腹痛/腹部不适、腹泻、疲乏/乏力、食欲下降以及出血。
临床研究中的不良反应
转移性结直肠癌
呋喹替尼治疗转移性结直肠癌的不良反应信息主要来自一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期临床研究（FRESCO）和一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的II期临床研究。
FRESCO是在二线及以上标准化疗失败的转移性结直肠癌患者中比较呋喹替尼联合最佳支持治疗（BSC）与安慰剂联合BSC的随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期临床研究。该研究排除了有严重活动性出血、未控制的活动性感染、活动性消化道溃疡、未愈合的胃肠穿孔或消化道瘘的患者、妊娠及哺乳期妇女、中重度肾功能不全等患者。共416例患者按照2:1比例随机接受了呋喹替尼（5mg）或安慰剂治疗（安慰剂组1例患者随机但未接受治疗）；每4周为一周期，连续服药3周（每日1次口服）停药1周。共有278例患者服用呋喹替尼5mg治疗，中位治疗时间为3.7个月（范围：0.1～21.9个月）。总体上本品在推荐剂量下耐受性良好。
本研究中，呋喹替尼组患者的所有级别的药物不良反应发生率为97.1%，　最常见（发生率≥20%）的不良反应为高血压、蛋白尿、手足皮肤反应、出血、发声困难、转氨酶升高、腹痛/腹部不适、血胆红素升高、甲状腺功能检查异常、感染、腹泻、疲乏/乏力、食欲下降、口腔黏膜炎、体重降低、便潜血以及血小板计数下降。
在接受呋喹替尼治疗的患者中，3级或以上的药物不良反应发生率为55.0%。常见（发生率≥2%）的≥3级的不良反应为高血压、手足皮肤反应、蛋白尿、血小板计数降低、腹痛/腹部不适、肝脏功能异常、血胆红素升高、腹泻、疲乏/乏力以及食欲下降。
在接受呋喹替尼治疗的患者中，9.0%的患者因不良反应而永久停药，32.4%的患者因不良反应而暂停用药，22.3%的患者因不良反应而减量用药。
在接受呋喹替尼治疗的患者中发生率≥5%的所有分级的不良反应和≥2%的≥3级的不良反应汇总见表3。
在接受呋喹替尼治疗的患者中发生率＜5%的不良反应为血淀粉酶升高（4.3%）和肛部痛（3.6%）。
另有一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的II期临床研究在71例（呋喹替尼组47例，安慰剂组24例）二线及以上标准化疗失败的转移性结直肠癌患者中完成，结果显示其安全性特征与FRESCO研究基本一致。

表3　FRESCO研究中发生率≥5%的所有分级的不良反应和≥2%的≥3级的不良反应汇总

不良反应	发生率（%）			
	呋喹替尼组（N=278）		安慰剂组（N=137）	
	所有分级	≥3级	所有分级	≥3级
血管与淋巴管类疾病				
高血压	61.2	23.4	16.8	2.2
出血[1]	33.8	1.8	16.1	0
消化道出血[2]	12.6	1.4	5.1	0
血尿	11.5	0	7.3	0
鼻衄	9.0	0	1.5	0
肾脏及泌尿系统疾病				
蛋白尿	55.0	4.7	29.2	0
皮肤及皮下组织类疾病				
手足皮肤反应	49.3	10.8	2.9	0
皮疹	9.7	0	1.5	0
皮炎	6.1	0.7	0.7	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
发声困难	37.8	0	1.5	0
咽喉疼痛/咽喉不适	10.4	0	1.5	0
胃肠系统疾病				
腹痛/腹部不适	29.5	4.0	16.8	1.5
腹泻	25.2	3.2	5.8	0
口腔黏膜炎[3]	24.1	0.7	0.7	0
口腔及齿龈疼痛	9.4	0	2.2	0
感染及侵染类疾病				
感染[4]	25.5	5.4	13.9	0
呼吸道感染[5]	12.6	2.9	6.6	0
尿路感染	8.6	0.7	5.8	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲乏/乏力	25.2	2.5	13.1	1.5
代谢及营养类疾病				
食欲下降	24.8	2.2	13.9	0.7
内分泌系统疾病				
甲状腺功能减退症	16.5	0	2.2	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
背痛	15.1	1.8	6.6	0
骨骼肌肉痛[6]	12.2	0.7	4.4	0
关节痛	9.0	0	0.7	0
肝胆系统疾病				
肝脏功能异常[7]	7.9	4.0	2.9	0
实验室检查				
转氨酶升高[8]	30.2	1.4	18.2	2.2
甲状腺功能检查异常[9]	27.0	0	5.1	0
血胆红素升高	27.7	3.6	15.3	5.8
血小板计数降低	20.9	4.0	2.9	0
体重降低	21.2	1.4	8.8	0
便潜血阳性	21.2	0	11.7	0
白细胞计数降低	15.5	0.4	3.6	0.7
中性粒细胞计数降低	10.1	0.4	2.9	0
尿隐血阳性	9.0	0	3.6	0

1　出血指各部位的出血。
2　消化道出血包括：上消化道出血、消化道出血、肠道出血、吻合口出血、下消化道出血、痔疮出血、便血、肛门出血等。
3　口腔黏膜炎包括：阿弗他溃疡、阿弗他性口腔黏膜炎、口腔溃疡，口腔黏膜炎、齿龈溃疡等。
4　感染指各部位的感染。
5　呼吸道感染包括：上呼吸道感染、下呼吸道感染、下呼吸道真菌感染、呼吸道感染、扁桃体炎、咽炎、鼻咽炎、真菌性鼻窦炎、支气管炎、肺部感染、流行性感冒、卡他性炎等。
6　骨骼肌肉痛包括：颈痛、骨痛、胸痛、胸部肌肉骨骼疼痛、骨骼肌肉疼痛等。
7　肝脏功能异常包括：天门冬氨酸转氨酶（AST）和/或丙氨酸转氨酶（ALT）升高伴血胆红素升高。
8　转氨酶升高包括：AST升高或异常、ALT升高或异常、转氨酶升高或异常等。
9　甲状腺功能检查异常包括：促甲状腺激素（TSH）升高或降低、三碘甲状腺原氨酸（T3）或甲状腺素（T4）升高或降低、甲状腺激素升高、甲状腺功能检查异常等。

特定的不良反应描述
呋喹替尼的特定不良反应信息来自于上述的三项随机双盲安慰剂对照研究，其中共计386例患者接受了呋喹替尼治疗，191例患者接受了安慰剂治疗。在接受呋喹替尼治疗的患者中常见（发生率＞1%）的严重药物不良反应主要为出血、肝脏功能异常、肺部感染以及高血压。
出血
在三项随机双盲安慰剂对照研究中，呋喹替尼组患者的出血事件的发生率为30.3%。呋喹替尼组患者的大多数（28.2%）出血事件的严重程度为1–2级，最常见（发生率≥5%）的包括：消化道出血（10.9%），血尿（10.6%）及鼻衄（7.5%）。其中，≥3级出血事件的发生率为2.1%，包括：消化道出血（1.6%）及咯血（0.5%）。呋喹替尼组患者中有致命结局的出血事件报告，涉及呼吸道和消化道，其中在FRESCO研究中的发生率为0.7%。安慰剂组出血事件的发生率为15.7%；其中，≥3级出血事件发生率为0.5%（咯血），无致命结局的病例报告。
转氨酶升高及肝脏功能异常
在三项随机双盲安慰剂对照研究中，呋喹替尼组患者的转氨酶升高及肝脏功能异常的发生率分别为29.8%和6.5%；其中，≥3级转氨酶升高及肝脏功能异常的发生率分别为1.3%和3.4%。安慰剂组的转氨酶升高及肝脏功能异常的发生率分别为15.2%和2.6%；其中，≥3级转氨酶升高的发生率为2.1%。两组均无药物性肝损伤的病例报告。
感染
在三项随机双盲安慰剂对照研究中，呋喹替尼组患者的感染的发生率为25.1%。其中，大多数（20.2%）感染为1–2级，最常见（发生率≥5%）的是上呼吸道感染（10.9%）和尿路感染（8.0%）；≥3级感染的发生率为4.9%，主要为下呼吸道/肺部感染（1.8%）。致命结局的肺部感染在FRESCO研究中的发生率为0.7%。安慰剂组感染的发生率为14.1%；其中，≥3级感染的发生率为0.5%，无致命结局的病例报告。
高血压
在三项随机双盲安慰剂对照研究中，呋喹替尼组患者的高血压的发生率为55.4%。其中，大多数（33.4%）高血压为1–2级，3级高血压的发生率为22.0%，无4级高血压或高血压危象的病例报告。安慰剂组高血压的发生率为14.1%；其中，3级高血压的发生率为2.1%。

【禁忌】
对本品任何成分过敏者禁用。
严重活动性出血、活动性消化道溃疡、未愈合的胃肠穿孔、消化道瘘患者禁用。重度肝肾功能不全患者禁用。妊娠、哺乳期妇女禁用。

【注意事项】
出血
临床研究中观察到本品可能增加出血的风险，引起的出血主要包括消化道出血、血尿、鼻衄、咯血、齿龈出血等；涉及消化道和呼吸道的出血有致命结局的病例报告（见【不良反应】）。
临床医生用药时应密切关注出血风险，需常规监测患者的血常规和凝血指标，尤其对在治疗期间服用抗凝剂（如华法林）的患者，需增加凝血指标如国际标准化比值（INR）的监测频率。一旦患者出现需要紧急医学干预的出血迹象，应考虑永久停用本品（见【用法用量】）。
对于本品用药前有潜在出血风险的患者，如活化部分凝血活酶时间（aPTT）或凝血酶

原时间（PT）超出1.5倍正常值上限、大手术后一个月内等，应慎用本品。对于存在严重活动性出血、活动性消化道溃疡的患者不建议使用本品。

感染

临床研究中观察到本品可能增加感染的风险，最常见的是上呼吸道感染和尿路感染，其中肺部感染有致命结局的病例报告（见【不良反应】）。

对于本品用药前有严重感染的患者，需在感染得到有效控制后才能开始服用本品。在治疗期间发生3级及以上的感染时，需暂停本品直至感染得到有效控制。

转氨酶升高及肝脏功能异常

临床研究中观察到本品可能引起转氨酶升高、血胆红素升高及肝脏功能异常，多数为1-2级，尚未有药物性肝损伤的报告（见【不良反应】）。

在本品用药前需检测肝功能（转氨酶和胆红素），治疗期间需常规监测肝功能。当患者在用药期间出现≥3级转氨酶升高或有临床指征时，应根据情况及时暂停、减量或永久停用本品，积极实施保肝处理并严密监测肝功能，监测频率可增加至每周或每两周一次，直至转氨酶恢复到1级或用药前水平（见【用法用量】）。

因本品尚无肝功能不全患者的临床数据，故肝功能不全患者应慎用本品。

高血压

临床研究中观察到本品可能增加高血压的风险，多为1-2级，无4级高血压或高血压危象发生（见【不良反应】）。

临床研究中，高血压多在服药后10天左右出现，经过常规降压治疗通常可得到良好的控制。3级的高血压经过积极降压处理或剂量调整后基本能恢复至1级或用药前水平。

在本品用药前需将患者血压控制至理想水平（<140/90 mmHg）；治疗期间需常规监测血压，前三个周期每周一次，以后每周期一次，有临床指征时可增加血压测量频率。

手足皮肤反应

在临床研究中观察到本品可能增加手足皮肤反应的风险，主要为1-2级（见【不良反应】）。

在临床研究中，手足皮肤反应多在服药后第一个周期内出现，3级的手足皮肤反应经过对症治疗及剂量调整后基本可以得到缓解或减轻。手足皮肤反应相关的剂量调整详见【用法用量】。

蛋白尿

在临床研究中观察到本品可能增加蛋白尿的风险，主要为1-2级，无肾病综合征的发生（见【不良反应】）。

临床研究中，蛋白尿多在服药后20天左右出现，3级的蛋白尿经过剂量调整及积极对症处理基本能恢复至1级或用药前水平。

本品用药期间，患者需定期检查尿常规，如发生蛋白尿应及时就医。当本品用于肾功能不全患者时，应密切监测尿蛋白。

胃肠穿孔或瘘管形成

胃肠穿孔或瘘管形成是腹腔内恶性肿瘤患者常见的与疾病有关的并发症。在临床研究中观察到服用本品后胃肠穿孔或瘘管形成的发生率均为0.8%，其中≥3级胃肠穿孔和胃肠道瘘的发生率分别为0.8%和0.5%。安慰剂组胃肠穿孔的发生率为0.5%；无胃肠道瘘的病例报告。两组均无致命结局的病例报告。

在本品治疗期间，需严密关注伴消化道浸润或既往有胃肠穿孔病史的患者，如出现胃肠穿孔需立即永久停用本品，并及时救治。胃肠穿孔往往伴有特征性的症状，如突发的上腹部剧烈疼痛，呈持续性刀割样或烧灼样痛，很快扩散到全腹等。

对于存在未愈合的胃肠穿孔或消化道瘘的患者，不建议使用本品。

动脉血栓

在临床研究中观察到服用本品引起动脉血栓的发生率为0.5%，其中包括1例致命结局的脑梗死的病例报告。

在本品治疗期间，需严密关注有动脉血栓高风险因素（包括老龄、高血压、糖尿病、心肌缺血及梗死、脑缺血及梗死等）的患者，一旦出现动脉血栓或卒中需立即停用本品。

对既往存在动脉血栓或卒中的患者，需慎用本品。

可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）

临床研究中尚未观察到可逆性后部白质脑病综合征（RPLS），但同类产品有相关报道。RPLS的体征和症状包括癫痫发作、头痛、精神状态改变、视力障碍或皮质盲，伴随或不伴随高血压。RPLS的诊断需要脑部磁共振成像（MRI）证实。对于疑似RPLS的患者，建议永久停用本品并控制高血压，对其他医学症状采取支持性医学措施。

伤口愈合延迟

抗血管生成类药品可能抑制或妨碍伤口愈合，为预防起见，建议对治疗期间需接受大手术的患者暂停使用本品。在大手术后，经临床医生判断伤口完全愈合后方可恢复本品治疗。

对驾驶和操纵机器的影响

目前尚无关于本品对驾驶或操纵机器的能力影响的研究。如果患者在本品治疗期间出现影响其注意力和反应的症状，建议其在症状消除后再驾驶或操纵机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

必须告知育龄妇女本品可能伤害胎儿。育龄妇女服用本品前需做妊娠检查以排除妊娠。

育龄妇女需在治疗期间和治疗后1个月内确保有效避孕。

男性患者需在治疗期间和治疗后3个月内确保有效避孕。

妊娠

目前尚无本品对孕妇影响的临床研究。根据其作用机制，当孕妇服用本品时，可能导致对胎儿的伤害。在大鼠发育毒性研究中，当母体暴露量低于临床推荐剂量的人体暴露量时，观察到呋喹替尼有致畸性、胚胎毒性和胎仔毒性。因此，妊娠期间禁止使用本品。

哺乳

目前尚不明确本品是否经人乳汁排泄。由于大多数药物经乳汁排泄，故不能排除本品对哺乳婴儿的风险。本品治疗期间，必须停止哺乳。

生育力

目前尚无关于本品影响人类生育力的数据。动物研究的结果表明，呋喹替尼可能会损害雄性或雌性生育力（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

目前尚无本品用于18岁以下儿童或青少年患者的临床资料，儿童患者不建议服用本品。

【老年用药】

在呋喹替尼的I期临床研究中，65岁及以上的老年患者与65岁以下患者服用本品后，血药浓度无明显差别。在III期临床研究FRESCO中，老年患者共78例，占18.8%；其中呋喹替尼组50例。与65岁以下患者相比，疗效基本一致，但老年患者的3级或4级不良事件及剂量调整发生率略高于65岁以下患者，故建议老年患者应在医生指导下慎用本品。老年患者无需调整起始剂量。

【药物相互作用】

目前尚无本品药物相互作用的临床资料。

呋喹替尼体内主要以原形存在，少部分经CYP3A4代谢，预计CYP3A4抑制剂或诱导剂对呋喹替尼的体内暴露量影响有限。

体外试验中未见呋喹替尼对CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4的抑制作用，未见呋喹替尼对CYP1A2和CYP3A4的诱导作用。

呋喹替尼对外排转运体P糖蛋白（P-gp）和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）具有抑制作用，患者需慎重合并使用P-gp和BCRP底物，并密切监测不良反应，必要时适当调整合并用药剂量。

【药物过量】

目前尚不清楚过量服用本品可能产生的危害。在本品早期剂量探索的临床研究中，部分实体肿瘤患者服用至每天6mg呋喹替尼，在该剂量下观察到的剂量限制性毒性为手足皮肤反应和乏力。在转移性结直肠癌的II、III期临床研究中，仅发现个别患者有单次的药物过量（最高剂量为10mg/天），但未出现重要的异常临床表现。

本品用药过量没有特定的解毒药。如疑似药物过量，应立即停用本品，对患者进行密切观察，必要时采取最佳支持治疗。

【临床研究】

呋喹替尼单药治疗转移性结直肠癌，已完成一项随机对照III期FRESCO临床研究，主要结果如下。

III期临床研究（FRESCO）

FRESCO是在二线及以上标准化疗失败的转移性结直肠癌患者中比较呋喹替尼联合BSC与安慰剂联合BSC的随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期临床研究。共416例患者按照2:1比例随机入组研究（呋喹替尼组278例，安慰剂组138例），除安慰剂组1例患者随机后未接受治疗外，其余患者均接受了呋喹替尼或安慰剂5mg每日1次口服，连续服药3周停药1周的单药治疗。入组的患者为经组织学和/或细胞学确诊的转移性结直肠癌（IV期），既往至少接受过二线标准化疗并失败（治疗失败的定义为治疗过程中或末次治疗后的3个月内出现疾病进展或毒副作用不可耐受；这些标准治疗方案中必须包含氟尿嘧啶类、奥沙利铂、伊立替康）。所有患者美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分≤1。

呋喹替尼和安慰剂中位治疗时间分别为3.7个月和1.8个月。患者的主要基线状态见表4，除男性比例略高（70.3%）外，安慰剂组的人口学数据及基线特征与呋喹替尼组基本一致。

表4　患者基线状态 – III期临床研究（FRESCO）

基线状态	呋喹替尼组（N=278）	安慰剂组（N=138）
年龄		
中位年龄（岁）	55.0	57.0
<65岁（%）	82.0	79.7
性别		
男性（%）	56.8	70.3
女性（%）	43.2	29.7
ECOG评分		
0分（%）	27.7	26.8
1分（%）	72.3	73.2
首次确诊时的原发部位（%）		
结肠	52.9	50.7
直肠	45.0	43.5
结肠-直肠	2.2	5.1
盲肠	0	0.7
K-Ras基因状态（%）		
野生型	56.5	53.6
突变型	43.5	46.4
肝转移（%）		
有	66.5	73.9
无	33.5	26.1
基线状态	呋喹替尼组（N=278）	安慰剂组（N=138）
转移部位（%）		
单发	4.7	2.9
多发	95.3	97.1
既往系统化疗（%）		
2线或3线	68.3	71.0
3线以上	31.7	29.0
既往靶向治疗（VEGFR除外）（%）		
无抗VEGF且无抗EGFR	60.1	60.1
抗VEGF和/或抗EGFR	39.9	39.9

该研究的主要疗效评价终点为总体生存期（OS），次要疗效终点为无进展生存期（PFS）、客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）及缓解/稳定持续时间（DoR/DoS）。呋喹替尼组OS显著延长，中位OS较安慰剂组延长2.7个月，降低死亡风险35%。次要疗效指标均显著优于安慰剂组。有效性结果见表5；总体生存期（OS）的Kaplan-Meier曲线见图1。

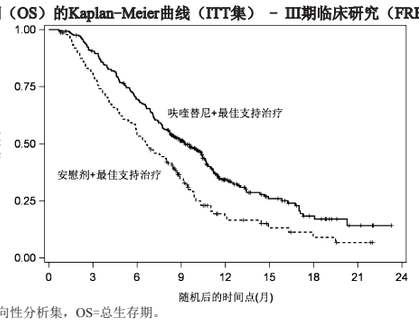
表5　有效性结果（ITT集）– III期临床研究（FRESCO）

疗效终点	呋喹替尼组	安慰剂组
总体生存期（OS）	**N=278**	**N=138**
中位数（月）（95% CI）	9.3（8.18，10.45）	6.6（5.88，8.11）
HR（95% CI）	0.65（0.51，0.83）	
p值[1]	<0.001	
无进展生存期（PFS）	**N=278**	**N=138**
中位数（月）（95% CI）	3.7（3.65，4.63）	1.8（1.81，1.84）
HR（95% CI）	0.26（0.21，0.34）	
p值[1]	<0.001	
客观缓解率（ORR）	**N=278**	**N=138**
ORR（%）（95% CI）	4.7（2.51，7.86）	0（0.00，2.64）
OR（95% CI）	NE（2.00，NE）	
p值[2]	0.012	
疾病控制率（DCR）	**N=278**	**N=138**
DCR（%）（95% CI）	62.2（56.25，67.95）	12.3（7.34，18.99）
OR（95% CI）	12.16（6.87，21.53）	
p值[3]	<0.001	
缓解持续时间（DoR）	**N=13**	**N=0**
中位数（月）（95% CI）	NE（5.6，NE）	NE
稳定持续时间（DoS）	**N=160**	**N=17**
中位数（月）（95% CI）	5.5（5.5，5.6）	3.7（3.7，4.8）

缩写：CI=置信区间，HR=风险比（呋喹替尼/安慰剂），ITT=意向性分析集，NE=无法估计，OR=比值比。

1. 分层Log-Rank检验。
2. 精确检验。
3. 分层Cochran-Mantel-Haenszel检验。

图1　总体生存期（OS）的Kaplan-Meier曲线（ITT集）– III期临床研究（FRESCO）



缩写：ITT=意向性分析集，OS=总生存期。

【药理毒理】

药理作用

呋喹替尼是一具有高度选择性的肿瘤血管生成抑制剂，其主要作用靶点是VEGFR激酶家族VEGFR1，2及3。呋喹替尼在分子水平可抑制VEGFR激酶的活性；在细胞水平上可抑制VEGFR2/3的磷酸化，抑制内皮细胞的增殖及管腔形成；在组织水平上，呋喹替尼可明显抑制鸡胚绒毛尿囊膜模型新生微血管的形成；在整体动物水平上，呋喹替尼可抑制VEGFR2/3磷酸化，抑制肿瘤血管生成，从而抑制肿瘤生长。在整体动物上，呋喹替尼采用一日一次给药，对结直肠癌以及其它多种类型肿瘤模型的生长均显示强效且剂量依赖性的抑制效应，在敏感模型上发现肿瘤缩小和消退。

毒理研究

长期毒性：大鼠26周经口给药长期毒性研究中，观察到有不良反应的最低剂量为0.5/0.25mg/kg/day（给药第50天起降低剂量），毒性反应可见于胆管、肝脏、肾脏、肾上腺、胸腺、脾脏和股骨。犬39周经口给药长期毒性研究中，未观察到不良反应剂量为0.03mg/kg/day，主要的毒性反应可见于肝脏、肾脏、胸腺、脾脏、淋巴结和胃肠道。在犬和大鼠所见毒性反应在停药4周后可完全或部分恢复。

遗传毒性：鼠伤寒沙门氏菌回复突变研究和小鼠骨髓微核研究均显示本品无遗传毒性。中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变研究显示仅在36.0μg/mL非代谢活化条件下，作用24小时后，见染色体结构畸变的显著增加，其余处理条件下（剂量达36.0μg/mL）均未见染色体结构畸变的增加。

生殖毒性：大鼠生育力和早期胚胎发育毒性研究中（雄性和雌性经口剂量分别达3和0.5mg/kg/day），未见对雌雄动物生育力的不良影响；仅在0.5mg/kg/day雌性动物见有吸收胎数和着床后丢失数增加及活胎数减少，对早期胚胎发育未观察到不良反应的剂量为0.15mg/kg/day。怀孕大鼠经口给药胚胎-胎仔发育毒性研究中，胚胎-胎仔的未见不良反应剂量为0.025mg/kg/day，在剂量≥0.1mg/kg/day下见胎仔出现畸形、体重降低和骨化延迟。

【药代动力学】

吸收

健康受试者单次口服5mg呋喹替尼胶囊，平均血浆药物峰浓度（C_{max}）为155 ng/mL，达峰时间（T_{max}）中位数为3小时（1.5至24小时），平均血浆药物浓度时间曲线下面积（$AUC_{0-\infty}$）为5700 h·ng/mL。晚期癌症患者单次口服5mg呋喹替尼胶囊，平均C_{max}为195 ng/mL，T_{max}中位数为2小时（0.5至2小时），平均AUC_{0-72}为5495 h·ng/mL。

呋喹替尼在1mg至6mg剂量范围内暴露量（AUC）基本随剂量按比例增加，晚期癌症患者每日1次连续服药14天后，呋喹替尼暴露可达稳态，5mg时平均稳态暴露量（AUC_{SS}）约为首次给药暴露量（AUC_{0-24}）的3倍。

与空腹状态相比，健康受试者高脂餐后单次口服4mg呋喹替尼胶囊，C_{max}下降约17%（几何均值比为82.9%，90%置信区间为76.7%-89.5%），$AUC_{0-\infty}$相似（几何均值比为97.2%，90%置信区间为94.0%-100.4%）。

分布

体外试验结果显示，呋喹替尼与人血浆蛋白结合率约为80%。单次口服5mg呋喹替尼，健康受试者和晚期癌症患者的口服消除相表观分布容积均值分别为32.5 L和42.2 L。

代谢

[^{14}C]标记的呋喹替尼体内代谢与物料平衡研究显示，呋喹替尼在人血浆中主要以原形存在，约占血浆中总暴露量的72%，经CYP3A4介导的去甲基代谢产物约占血浆中总暴露量的17%。其它代谢途径包括多位置单氧化、*O*-去甲基、*N*-去甲基、*O*-去喹啉唑环、酰胺键水解。II相代谢产物主要是I相产物的葡萄糖醛酸和硫酸结合物。

排泄

晚期癌症患者单次口服2mg至6mg呋喹替尼，平均消除半衰期为35.2至48.5小时，平均口服清除率为9.98 至17.8 mL/min。健康受试者口服5mg ^{14}C标记呋喹替尼，336小时内的放射性物质累积回收率平均为90.1%，其中尿液为60.3%（原形药为0.5%），粪便为29.8%（原形药为5.3%）。呋喹替尼主要经肾脏以代谢物形式随尿液排泄。

【贮藏】密封，30°C 以下保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药品包装用铝箔热合密封的双铝泡罩板。

1mg：7粒/板，3板/盒；

5mg：7粒/板，1板/盒。

【有效期】36个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH02812018

【批准文号】（1）1mg：国药准字H20180015；（2）5mg：国药准字H20180016。

【药品上市许可持有人】

企业名称：和记黄埔医药（上海）有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路720弄4号

邮政编码：201203

电话号码：021-20673000

传真号码：021-20673186

产品咨询电话：400-658-6360

【受托生产企业】

企业名称：和记黄埔医药（苏州）有限公司

生产地址：江苏省苏州市苏州工业园区东平街188号C32栋

邮政编码：215123

电话号码：400-658-6360

传真号码：0512-62605850