核准日期：2018 年 09 月 04 日
修改日期：2019 年 05 月 31 日
2023 年 07 月 19 日
2023 年 10 月 19 日
2024 年 12 月 01 日

呋喹替尼胶囊说明书

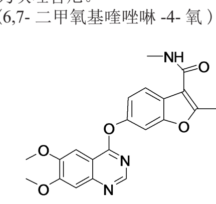
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：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
辅料：玉米淀粉、微晶纤维素、滑石粉和明胶空心胶囊

【性状】

本品内容物为白色至类白色粉末。

【适应症】

转移性结直肠癌

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。

子宫内膜癌

本品联合信迪利单抗注射液用于既往系统性抗肿瘤治疗后失败且不适合进行根治性手术治疗或根治性放疗的晚期错配修复完整（pMMR）子宫内膜癌患者。

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。本适应症的完全批准将取决于正在开展的确证性随机对照临床试验能否证实呋喹替尼胶囊联合信迪利单抗治疗临床获益。

【规格】

（1）1 mg；（2）5 mg。

【用法用量】

本品需在有经验的抗肿瘤医生指导下使用。

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（除非呕吐物可见完整药物胶囊才应补服）；漏服剂量，不应在次日加服，应按常规服用下一次处方剂量。

转移性结直肠癌推荐剂量和服用方法

- 每次 5 mg，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）。
- 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。

子宫内膜癌推荐剂量和使用方法

- 与信迪利单抗联合用药时，呋喹替尼的推荐剂量为每次 5 mg，每日 1 次，连续服药 2 周，随后停药 1 周（每 3 周为一个治疗周期）。另参见信迪利单抗的处方信息。
- 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 4 mg（4 粒，每粒含 1 mg 呋喹替尼）；第二次调整剂量至每日 3 mg（3 粒，每粒含 1 mg 呋喹替尼）；若每日 3 mg 仍不耐受，则永久停药。呋喹替尼剂量调整总体原则见表 1；最常见的手足皮肤反应（或掌跖红肿综合征）的剂量调整原则详见表 2。

表 1 呋喹替尼的剂量调整原则

剂量调整方案	适用不良反应[1]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） • 2 级肝功能检查异常（转氨酶或胆红素） • 24 小时尿蛋白定量≥ 2.0 g • 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 4 级（包括高血压危象） • 符合海氏法则[2]或 4 级肝功能检查异常（转氨酶或胆红素） • 每日 3 mg 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

1. 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）5.0 版进行分级。
2. 海氏法则：指血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高≥ 3× 正常值上限（ULN），且总胆红素≥ 2×ULN，未发现胆汁淤积，且未找到其他可解释生化指标变化的原因。

表 2 发生手足皮肤反应的剂量调整原则

<table>
<tr><th colspan="2">CTCAE 分级标准</th><th colspan="2">剂量调整方案</th></tr>
<tr><td>1 级</td><td>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</td><td colspan="2">维持原有剂量水平；
并开始支持性措施[1]以缓解症状。</td></tr>
<tr><td>2 级</td><td>伴疼痛的手足红斑和肿胀，
和 / 或影响日常活动的手足不适</td><td colspan="2">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。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3 级</td><td rowspan="3">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</td><td>第一次出现</td><td>暂停用药；
2 周内恢复至≤ 1 级的，需降低一个剂量水平到 4 mg。</td></tr>
<tr><td>第二次出现</td><td>暂停用药；
2 周内恢复至≤ 1 级的，需降低一个剂量水平到 3 mg。</td></tr>
<tr><td>第三次出现</td><td>暂停用药；
仍然无法耐受的，需永久停药。</td></tr>
</table>

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

轻度肾功能不全（肌酐清除率 60 至 89 mL/min）的患者，不建议进行剂量调整；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（参见【临床药理】）。

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

呋喹替尼单药治疗的安全性总结基于来自 577 例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。三项安慰剂对照的单药治疗临床研究中，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。在接受呋喹替尼单药治疗的患者中，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。

呋喹替尼联合信迪利单抗治疗的安全性总结基于一项呋喹替尼联合信迪利单抗治疗晚期实体瘤的单臂、开放 Ib/II 期研究，共 296 例患者接受了呋喹替尼联合信迪利单抗推荐剂量，即：呋喹替尼 5 mg，每日 1 次，连续服药 2 周，随后停药 1 周（每 3 周为一个治疗周期），联合信迪利单抗 200 mg，静脉滴注，每 3 周 1 次。在接受呋喹替尼联合信迪利单抗推荐剂量的患者中，所有级别的药物不良反应发生率为 97.3%，最常见（发生率≥ 20%）的不良反应为蛋白尿、甲状腺功能减退症、高血压、手足皮肤反应、转氨酶升高、贫血、体重降低、出血、疲乏 / 乏力、血促甲状腺激素升高、腹泻、腹痛 / 腹部不适、白细胞计数降低、尿路感染、血小板计数降低、甲状腺功能亢进症、血胆红素升高。3 级或以上的药物不良反应发生率为 39.5%，常见（发生率≥ 2%）的≥ 3 级的不良反应为高血压、手足皮肤反应、贫血、出血、蛋白尿、体重降低、疲乏 / 乏力、转氨酶升高。

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（5 mg）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 5 mg 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% 的不良反应为胰酶升高 / 胰腺炎（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
低钾血症	7.2	0.7	3.6	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、齿龈溃疡和粘膜炎症等。
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。

子宫内膜癌

呋喹替尼联合信迪利单抗治疗晚期 pMMR 子宫内膜癌的不良反应信息来自一项单臂、开放的 Ib/II 期临床研究中子宫内膜癌队列的关键试验阶段目标人群患者，即既往接受系统性含铂治疗后疾病进展且不适合进行根治性手术治疗或放疗的晚期 pMMR（中心实验室免疫组化平台检测确认 MMR 状态）子宫内膜癌患者。

该研究排除了有活动性出血或出血倾向、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、妊娠及哺乳期妇女、中重度肾功能不全、未控制稳定的高血压、中重度蛋白尿等患者。共 72 例目标人群患者入组关键试验阶段，均接受了呋喹替尼联合信迪利单抗推荐剂量；中位研究治疗时间为 6.01 个月（范围：0.7 ～ 26.2）。总体上在推荐剂量下耐受性良好。

在关键试验阶段目标人群患者中，所有级别的药物不良反应发生率为 98.6%，最常见（发生率≥ 20%）的不良反应为甲状腺功能减退症、蛋白尿、高血压、手足皮肤反应、转氨酶升高、白细胞计数降低、疲乏 / 乏力、出血、腹泻、甲状腺功能亢进症、尿路感染、血促甲状腺激素升高、体重降低、贫血。

3 级或以上的药物不良反应发生率为 37.5%。常见（发生率≥ 2%）的≥ 3 级的不良反应为高血压、手足皮肤反应、转氨酶升高、体重降低、尿路感染、贫血。

6.9% 的患者因不良反应导致呋喹替尼永久停药，37.5% 的患者因不良反应导致呋喹替尼暂停用药，33.3% 的患者因不良反应导致呋喹替尼减量用药。

未发生导致死亡的不良反应。

子宫内膜癌队列关键试验阶段目标人群患者的不良反应汇总见表 4。

表 4 呋喹替尼联合信迪利单抗研究中子宫内膜癌队列关键试验阶段目标人群患者的不良反应汇总

不良反应	发生率（%）（N=72）	
	所有分级	≥ 3 级
内分泌系统疾病		
甲状腺功能减退症	52.8	0
甲状腺功能亢进症	27.8	0
肾脏及泌尿系统疾病		
蛋白尿[1]	48.6	0
血管与淋巴管类疾病		
高血压[2]	41.7	19.4
出血[3]	30.6	1.4
皮肤及皮下组织类疾病		
手足皮肤反应	33.3	11.1
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲乏 / 乏力[4]	30.6	1.4
感染及侵染类疾病		
尿路感染[5]	29.2	2.8
胃肠系统疾病		
腹泻	27.8	1.4
腹痛 / 腹部不适[6]	16.7	1.4
血液及淋巴系统疾病		
贫血	25.0	2.8
实验室检查		
转氨酶升高[7]	34.7	2.8
白细胞计数降低	31.9	0
血促甲状腺激素升高	26.4	0
体重降低	26.4	2.8
血小板计数降低[8]	15.3	0
血胆红素升高[9]	11.1	0

1. 蛋白尿包括尿蛋白检出、蛋白尿、尿白蛋白检出。
2. 高血压包括高血压、血压升高。
3. 出血包括便血、胃肠出血、肛门出血、黑便、血尿症、鼻衄、牙龈出血、咯血、阴道出血、宫颈出血、外阴出血、肿瘤出血、下消化道出血、直肠出血、膀胱出血、甲床出血、口腔出血、尿中带血、上消化道出血、蛛网膜下腔出血、主动脉夹层破裂。
4. 疲乏 / 乏力包括虚弱、疲劳。
5. 尿路感染包括尿路感染、尿道炎、膀胱炎。
6. 腹痛 / 腹部不适包括腹部不适、腹痛、下腹痛、上腹痛。
7. 转氨酶升高包括丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高。
8. 血小板计数降低包括血小板计数降低、血小板减少症。
9. 血胆红素升高包括血胆红素升高、结合胆红素升高。

特定的不良反应描述

本品的特定不良反应信息来自于接受呋喹替尼 / 安慰剂单药治疗的 577 例患者及接受呋喹替尼联合信迪利单抗推荐剂量治疗的 296 例患者的安全性数据。针对以下不良反应的管理参见**【注意事项】**。

出血

在三项随机双盲安慰剂对照单药治疗研究中，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。

在接受呋喹替尼联合信迪利单抗治疗的患者中，出血事件的发生率为 32.1%。大多数（28.0%）出血事件的严重程度为 1-2 级，最常见（发生率≥ 5%）的包括：血尿症（16.2%）、便血（7.4%）。其中，≥ 3 级出血事件的发生率为 4.1%，≥ 2 例患者发生的包括：咯血（0.7%）、阴道出血（0.7%）、胃肠出血（0.7%）。有致命结局的出血病例报告，为咯血（0.7%）、上消化道出血和主动脉夹层破裂（各 1 例，0.3%）。

转氨酶升高及肝脏功能异常

在三项随机双盲安慰剂对照单药治疗研究中，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。

在接受呋喹替尼联合信迪利单抗治疗的患者中，转氨酶升高及肝脏功能异常的发生率分别为 37.2% 和 11.5%；其中，≥ 3 级转氨酶升高及肝脏功能异常的发生率均为 2.4%。有 1 例（0.3%）药物性肝损伤病例报告，为免疫介导的肝炎。

感染

在三项随机双盲安慰剂对照单药治疗研究中，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。

在接受呋喹替尼联合信迪利单抗治疗的患者中，感染的发生率为 52.7%。主要为尿路感染（23.3%），大多数（21.6%）为 1-2 级；≥ 3 级的发生率为 1.7%。有致命结局的感染病例报告，为感染性肺炎和细菌性肺炎（各 1 例，0.3%）。

高血压

在三项随机双盲安慰剂对照单药治疗研究中，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%。

在接受呋喹替尼联合信迪利单抗治疗的患者中，高血压的发生率为 40.5%。其中，大多数（25.3%）高血压为 1-2 级，3 级高血压的发生率为 15.2%，无 4 级及以上高血压或高血压危象的病例报告。

上市后经验

呋喹替尼批准上市应用后，除上文提及的不良反应报告外，还报告过胃肠穿孔、高血压危象、可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）、脑出血及肾病综合征。由于这些反应是由规模不详的人群自愿报告，因此无法准确估计其发生率和建立与药物暴露之间的因果关系。

【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。当与信迪利单抗联合用药时，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】）。

高血压

临床研究中观察到本品可能增加高血压（包括高血压危象）的风险，多为 1-2 级（见【不良反应】）。

临床研究中，高血压多在服药后 2 周左右出现，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。高血压的剂量调整详见【用法用量】。

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（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。蛋白尿的剂量调整详见【用法用量】。

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。在三项随机双盲安慰剂对照单药治疗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。

在接受呋喹替尼联合信迪利单抗的患者中，胃肠穿孔和胃肠道瘘的发生率分别为 0.7% 和 1.0%，其中≥ 3 级胃肠穿孔和胃肠道瘘的发生率分别为 0.7% 和 1.0%，有 1 例（0.3%）致死性病例报告。

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

在三项随机双盲安慰剂对照单药治疗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。

在接受呋喹替尼联合信迪利单抗的患者中，动脉栓塞和血栓的发生率为 3.4%，主要为心肌梗死（1.0%）、急性心肌梗死（0.7%）和腔隙性脑梗死（0.7%）。无致命结局的病例报告。

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。

对过去 6 个月内有血栓栓塞事件（包括深静脉血栓形成和肺栓塞）病史或过去 12 个月内有卒中和 / 或短暂性脑缺血发作史的患者，需慎用本品。

可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）

临床研究中观察到个例 RPLS，同类产品也有相关报道。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

临床研究中观察到个例伤口愈合延迟。建议患者在手术前至少 2 周暂停使用呋喹替尼。手术后至少 2 周内不应重新开始呋喹替尼治疗，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】

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。本品治疗期间和治疗结束后 2 周内避免哺乳。

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结束后 2 周内确保有效避孕。

男性患者需在治疗期间和治疗结束后 2 周内确保有效避孕。

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】

未观察到老年患者（65 岁及以上）和 65 岁以下患者之间的药代动力学、安全性或疗效特征在总体上存在差异。老年患者无需调整起始剂量。

【药物相互作用】

药代动力学相互作用

呋喹替尼与细胞色素 P450 酶（CYP）3A 抑制剂合用时无需调整剂量（参见【临床药理】）。

呋喹替尼与中效或强效 CYP3A 诱导剂联合给药会降低呋喹替尼的暴露量，应避免与中效或强效 CYP3A 诱导剂合用。考虑给予 CYP3A 诱导作用弱的替代药物（参见【临床药理】）。

体外试验中未见呋喹替尼对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4/5 的抑制作用，未见呋喹替尼对 CYP1A2、CYP2B6 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。

呋喹替尼可与改变胃内 pH 值的药物合并使用，无需任何限制（参见【临床药理】）。

【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 6 mg 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 期临床研究以及呋喹替尼联合信迪利单抗的 Ib/II 期研究中，仅发现个别患者有单次的药物过量（最高剂量为 10 mg/ 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。

【临床药理】

药效学

基于一项在结直肠癌患者中进行的浓度 -QTc 分析显示，在临床推荐剂量下（5 mg 每日 1 次，连续服药 3 周，停药 1 周），呋喹替尼导致心率校正的 QT 间期延长（>10 ms）的风险较低，血药浓度与较基线变化的 QTc 间期之间未见明显相关性。

药代动力学

吸收

健康受试者单次口服 5 mg 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 5 mg 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 1 mg 至 6 mg 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，5 mg 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 4 mg 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为 95.3%。单次口服 5 mg 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 2 mg 至 6 mg 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 5 mg [^{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。

特殊人群

年龄、性别和体重因素对呋喹替尼药代动力学的影响不具有临床意义。

肾功能不全患者：基于群体药代动力学分析结果，呋喹替尼在轻度肾功能不全（肌酐清除率 60 至 89 mL/min）患者的药代动力学特征与肾功能正常患者没有显著临床差异。尚未在中重度肾功能不全患者中评估呋喹替尼的药代动力学特征。

药物相互作用

CYP3A 抑制剂对呋喹替尼的影响

当呋喹替尼与多次给药的强效 CYP3A 抑制剂伊曲康唑（首日 200 mg BID，后续 200 mg QD）联合使用时，未观察到呋喹替尼暴露量（C_{max} 和 AUC）的显著变化。

CYP3A 诱导剂对呋喹替尼的影响

当呋喹替尼与多次给药的强效 CYP3A 诱导剂利福平（600 mg QD）联合使用时，呋喹替尼的 C_{max} 降低 12%，$AUC_{0-\infty}$ 降低 65%。基于生理药代动力学模型（PBPK）模拟结果，当呋喹替尼与多次给药的中效 CYP3A 诱导剂依法韦仑（600 mg QD）联合使用时，呋喹替尼的 C_{max} 无明显变化，$AUC_{0-\infty}$ 降低 28%；当呋喹替尼与多次给药的弱效 CYP3A 诱导剂地塞米松（8 mg BID）联合使用时，呋喹替尼的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均无显著变化。

抑酸药物对呋喹替尼的影响

在临床药代动力学研究中，合并给予多剂量质子泵抑制剂（PPI）雷贝拉唑并不会对呋喹替尼暴露量（C_{max} 和 AUC）产生显著影响。

呋喹替尼对转运蛋白底物的影响

体外数据表明，呋喹替尼对外排转运体 P-gp 和 BCRP 具有抑制作用。

遗传药理学

本品尚无遗传药理学数据。

【临床试验】

转移性结直肠癌

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 5 mg 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 5，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 5 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
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 6；总体生存期（OS）的 Kaplan-Meier 曲线见图 1。

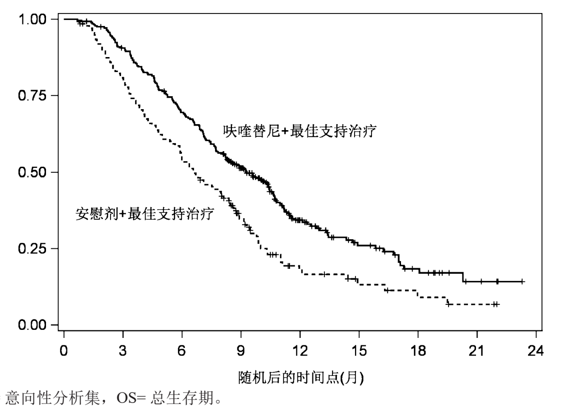
表 6 有效性结果（ITT 集） - III 期临床研究（FRESCO）

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。

子宫内膜癌

呋喹替尼联合信迪利单抗治疗晚期 pMMR 子宫内膜癌，基于一项 Ib/II 期单臂研究，主要结果如下。

Ib/II 期临床研究

这是一项评价呋喹替尼单药或联合信迪利单抗治疗晚期实体瘤的多中心、单臂、开放标签的 Ib/II 期研究，呋喹替尼联合信迪利单抗用于晚期子宫内膜癌的疗效数据来自于该研究中子宫内膜癌队列的关键试验阶段目标人群患者，即既往接受系统性含铂治疗后疾病进展且不适合进行根治性手术治疗或放疗的晚期 pMMR（中心实验室免疫组化平台检测确认 MMR 状态）子宫内膜癌患者。

共 72 例目标人群患者入组关键试验阶段，均接受了呋喹替尼联合信迪利单抗推荐剂量（呋喹替尼 5 mg，每日 1 次，连续服药 2 周停 1 周，联合信迪利单抗 200 mg，静脉滴注，每 3 周 1 次），治疗每 3 周为一个周期，直至疾病进展、毒性不可耐受等，信迪利单抗最长治疗时间 24 个月。研究者评估患者影像学进展后，如果患者临床疾病稳定，且研究者判断继续研究治疗符合患者的最佳利益，可继续研究治疗。

入组的 72 例目标人群患者的中位年龄为 57.75 岁，其中 65 岁及以上的患者比例为 16.7%；病理诊断分类包括子宫内膜癌样腺癌（65.3%）、浆液性癌（26.4%）、透明细胞癌（4.2%）、混合型癌（2.8%）、未分化癌（1.4%）；既往均接受过含铂双药化疗，其中既往最高治疗线数为 1 线和 2 线的患者比例分别是 75.0% 和 25.0%；22.2% 的患者既往接受过贝伐珠单抗治疗，70.8% 的患者接受过根治性手术，33.3% 的患者接受过姑息性手术，34.7% 的患者接受过盆腔放疗；ECOG 体力状况评分均为 0 分（37.5%）或 1 分（62.5%）。

呋喹替尼联合信迪利单抗的中位治疗持续时间为 6.01 个月。

肿瘤评估标准采用实体瘤疗效评价标准（RECIST）1.1 版，评估时间点为每 6 周一次，治疗 48 周后每 12 周一次。研究的主要疗效终点为独立影像评估委员会（IRC）评估的 ORR，次要终点为研究者评估的 ORR，以及 DCR、DoR、TTR、PFS、OS 等。有效性分析结果见表 7。

表 7 基于独立影像评估委员会评估的有效性结果（子宫内膜癌队列目标人群患者） – Ib/II 期研究

	子宫内膜癌队列目标人群患者（N=72）
客观缓解（确认的），n	20
客观缓解率（ORR）（95%CI），%	27.8 (17.9, 39.6)
完全缓解率，%	2.8
部分缓解率，%	25.0
疾病控制，n	59
疾病控制率（DCR）（95%CI），%	81.9 (71.1, 90.0)
缓解持续时间（DoR） [1]	
事件数，n（%）[2]	6 (30.0)
中位数（月）（95%CI）	20.5 (4.5, NE)
至缓解时间（TTR）	
中位数（月）（95%CI）	1.9 (1.4, 4.2)
无进展生存期（PFS）	
事件数，n（%）	40 (55.6)
中位数（月）（95%CI）	6.9 (4.2, 11.1)
总生存期（OS） [1]	
事件数，n（%）	31 (43.1)
中位数（月）（95%CI）	21.8 (16.0, NE)

缩写：CI= 置信区间，NE= 无法估计。

1. 数据成熟度较低，解读需谨慎。
2. 百分比基于客观缓解的患者数。

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。本适应症的完全批准将取决于正在开展的确证性随机对照临床试验能否证实呋喹替尼胶囊联合信迪利单抗治疗临床获益。

【药理毒理】

药理作用

呋喹替尼为 VEGFR1、2 及 3 选择性抑制剂，对 VEGFR 激酶活性、细胞和组织中 VEGFR2/3 磷酸化、内皮细胞增殖及管腔形成、鸡胚绒毛尿囊膜模型新生微血管形成、肿瘤血管生成具有抑制作用，从而抑制肿瘤生长。

毒理研究

一般毒性：大鼠 26 周经口重复给药毒性试验中，观察到有不良反应的最低剂量为 0.5/0.25 mg/kg/d（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 周经口给药重复毒性试验中，未观察到不良反应剂量为 0.03 mg/kg/d，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。

遗传毒性：呋喹替尼 Ames 试验、小鼠骨髓微核试验结果为阴性。呋喹替尼（36.0 μg/mL）在非代谢活化条件下作用 24 小时，中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验结果阳性，在活化代谢条件下（达 36.0 μg/mL）结果阴性。

生殖毒性：雄性大鼠经口给予呋喹替尼达 3 mg/kg/d 及雌性大鼠经口给予呋喹替尼达 0.5 mg/kg/d，对雌雄大鼠生育力未见不良影响，0.5 mg/kg/d 引起吸收胎数和着床后丢失数增加及活胎数减少，对大鼠早期胚胎发育的未见不良反应剂量（NOAEL）为 0.15 mg/kg/d，根据体表面积换算，约为人临床推荐剂量（5 mg/d）的 0.29 倍。

大鼠在妊娠第 6 天至第 15 天经口给予呋喹替尼，对胚胎 - 胎仔发育的 NOAEL 为 0.025 mg/kg/d，根据体表面积换算，约为人临床推荐剂量（5 mg/d）的 0.048 倍，按 AUC 计算，约为人临床推荐剂量（5 mg/d）的 2.8%。呋喹替尼在 0.1 mg/kg/d 及以上剂量时引起胎仔体重降低、畸形和骨化延迟。呋喹替尼在孕鼠体内未见明显蓄积。

致癌性：尚未进行呋喹替尼致癌性研究。

【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。

1 mg：7 粒 / 板；3 板 / 盒

5 mg：7 粒 / 板；1 板 / 盒

【有效期】60 个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准 YBH02812018

【批准文号】（1）1 mg：国药准字 H20180015；（2）5 mg：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

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路 720 弄 4 号

邮政编码：201203

网址：https://www.hutch-med.com

咨询热线：400-658-6360

【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

网址：https://www.hutch-med.com

咨询热线：400-658-6360