

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

PHOSIMER is indicated for the treatment of patients with metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), as detected by an approved test, whose disease has progressed on or after EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Confirm the presence of a T790M EGFR mutation in tumor or plasma specimens prior to initiation of treatment with PHOSIMER. Testing for the presence of the mutation in plasma specimens is recommended only in patients for whom a tumor biopsy cannot be obtained. If this mutation is not detected in a plasma specimen, re-evaluate the feasibility of biopsy for tumor tissue testing.

2.2 Recommended Dosage Regimen

The recommended dose of PHOSIMER is 80 mg tablet once a day until disease progression or unacceptable toxicity. PHOSIMER can be taken with or without food.

If a dose of PHOSIMER is missed, do not make up the missed dose and take the next dose as scheduled.

2.3 Administration to Patients Who Have Difficulty Swallowing Solids

Disperse tablet in 60 mL (2 ounces) of non-carbonated water only. Stir until tablet is dispersed into small pieces (the tablet will not completely dissolve) and swallow immediately. Do not crush, heat, or ultrasonicate during preparation. Rinse the container with 120 mL to 240 mL (4 to 8 ounces of) water and immediately drink.

If administration via nasogastric tube is required, disperse the tablet as above in 15 mL of non-carbonated water, and then use an additional 15 mL of water to transfer any residues to the syringe. The resulting 30 mL liquid should be administered as per the nasogastric tube instructions with appropriate water flushes (approximately 30 mL).

2.4 Dosage Modification

Adverse Reactions

Target Organ	Adverse Reaction ^a	Dose Modification
<i>Pulmonary</i>	Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis	Permanently discontinue PHOSIMER.
	QTc [†] interval greater than 500 msec on at least 2 separate ECGs ^b	Withhold PHOSIMER until QTc interval is less than 481 msec or recovery to baseline if baseline QTc is greater than or equal to 481 msec, then resume at 40 mg dose.
<i>Cardiac</i>	QTc interval prolongation with signs/symptoms of life-threatening arrhythmia	Permanently discontinue PHOSIMER.
	Symptomatic congestive heart failure or asymptomatic left ventricular dysfunction that persists \geq 4 weeks	Permanently discontinue PHOSIMER.
	Adverse reaction of Grade 3 or greater severity	Withhold PHOSIMER for up to 3 weeks.
<i>Other</i>	If improvement to Grade 0-2 within 3 weeks	Resume at 80 mg or 40 mg daily.
	If no improvement within 3 weeks	Permanently discontinue PHOSIMER.

Drug Interactions

Strong CYP3A4 Inducers

If concurrent use is unavoidable, increase PHOSIMER dosage to 160 mg daily when coadministering with a strong CYP3A inducer. Resume PHOSIMER at 80 mg 3 weeks after discontinuation of the strong CYP3A4 inducer.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

80 mg tablets: beige, oval and biconvex tablet and there is a nick on each side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

The following information for ILD/ Pneumonitis, QTc Interval Prolongation, Cardiomyopathy and Keratitis reflects exposure to PHOSIMER in 833 patients with EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who received PHOSIMER at the recommended dose of 80 mg once daily in AURA3 (n=279), AURA Extension (n=201), AURA2 (n=210), and an expansion cohort in the first-inhuman trial of osimertinib (AURA1, n=143).

5.1 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis occurred in 3.5% (n=29) of PHOSIMER-treated patients (n=833); 0.6% (n=5) of cases were fatal.

With hold PHOSIMER and promptly investigate for ILD in patients who present with worsening of respiratory symptoms which may be indicative of ILD (e.g., dyspnea, cough and fever). Permanently discontinue PHOSIMER if ILD is confirmed.

5.2 QTc Interval Prolongation

Heart rate-corrected QT (QTc) interval prolongation occurs in patients treated with PHOSIMER. Of the 833 patients treated with PHOSIMER in clinical trials, 0.7% (n=6) were found to have a QTc greater than 500 msec, and 2.9% of patients (n=24) had an increase from baseline QTc greater than 60 msec. No QTc-related arrhythmias were reported.

Clinical trials of PHOSIMER did not enroll patients with baseline QTc of greater than 470 msec. Conduct periodic monitoring with ECGs and electrolytes in patients with congenital long QTc syndrome, congestive heart failure, electrolyte abnormalities, or those who are taking medications known to prolong the QTc interval. Permanently discontinue PHOSIMER in patients who develop QTc interval prolongation with signs/symptoms of life-threatening arrhythmia.

5.3 Cardiomyopathy

Across clinical trials, cardiomyopathy (defined as cardiac failure, congestive heart failure, pulmonary edema or decreased ejection fraction) occurred in 1.9% (n=16) of 833 PHOSIMER-treated patients: 0.1% (n=1) of cases were fatal.

Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) decline greater than or equal to 10% and a drop to less than 50% occurred in 4.0% (26/655) of patients who had baseline and at least one follow-up LVEF assessment.

Conduct cardiac monitoring, including an assessment of LVEF at baseline and during treatment in patients with cardiac risk factors. Assess LVEF in patients who develop relevant cardiac signs or symptoms during treatment. For symptomatic congestive heart failure or persistent, asymptomatic LV dysfunction that does not resolve within 4 weeks, permanently discontinue PHOSIMER.

5.4 Keratitis

Keratitis was reported in 0.7% (n=6) of 833 patients treated with PHOSIMER in clinical trials. Promptly refer patients with signs and symptoms suggestive of keratitis (such as eye inflammation, lacrimation, light sensitivity, blurred vision, eye pain and/or red eye) to an ophthalmologist.

5.5 Embryo-Fetal Toxicity

Based on data from animal studies and its mechanism of action, PHOSIMER can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, osimertinib caused post-implantation fetal loss when administered during early development at a dose exposure 1.5 times the exposure at the recommended human dose. When males were treated prior to mating with untreated females, there was an increase in preimplantation embryonic loss at plasma exposures of approximately 0.5-times those observed in patients at the 80 mg dose level.

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PHOSIMER and for 6 weeks after the final dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception for 4 months after the final dose.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

6.2 QTc Interval Prolongation

6.3 Cardiomyopathy

6.4 Keratitis

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on Osimertinib

Strong CYP3A Inducers

Coadministering PHOSIMER with a strong CYP3A4 inducer decreased the exposure of osimertinib compared to administering PHOSIMER alone. Decreased osimertinib exposure may lead to reduced efficacy.

Avoid coadministering PHOSIMER with strong CYP3A inducers (e.g., phenytoin, rifampin, carbamazepine, St. John's Wort) [note: effect of St. John's Wort varies widely and is preparation-dependent]. Increase the PHOSIMER dosage when coadministering with a strong CYP3A4 inducer if concurrent use is unavoidable. No dose adjustments are required when PHOSIMER is used with moderate and/or weak CYP3A inducers.

7.2 Effect of Osimertinib on Other Drugs

Coadministering PHOSIMER with a BCRP substrate increased the exposure of the BCRP substrate compared to administering the BCRP substrate alone. Increased BCRP substrate exposure may increase the risk of exposure-related toxicity.

Monitor for adverse reactions of the BCRP substrate (e.g., rosuvastatin, sulfasalazine, topotecan), unless otherwise instructed in its approved labeling, when coadministered with PHOSIMER.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on data from animal studies and its mechanism of action, PHOSIMER can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on PHOSIMER use in pregnant women. Administration of osimertinib to pregnant rats was associated with embryoletality and reduced fetal growth at plasma exposures 1.5 times the exposure at the recommended human dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically-recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary There are no data on the presence of osimertinib in human milk, the effects of osimertinib on the breastfed infant or on milk production. Administration to rats during gestation and early lactation was associated with adverse effects, including reduced growth rates and neonatal death. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from osimertinib, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with PHOSIMER and for 2 weeks after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PHOSIMER and for 6 weeks after the final dose.

Males

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during and for 4 months following the final dose of PHOSIMER.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of PHOSIMER in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Three hundred and forty-six (42%) of the 833 patients in AURA3 (n=279), AURA Extension (n=201), AURA2 (n=210), and an expansion cohort in the first-in-human trial of osimertinib (AURA1, n=143) were 65 years of age and older. No overall differences in effectiveness were observed based on age. Exploratory analysis suggests a higher incidence of Grade 3 and 4 adverse reactions (9.8% versus 6.8%)

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is recommended in patients with mild, [creatinine clearance (CLcr) 60-89 mL/min, as estimated by the Cockcroft Gault method (C-G)] moderate, (CLcr 30-59 mL/min, as estimated by C-G) or severe (CLcr 15-29 mL/min) renal impairment. There is no recommended dose of PHOSIMER for patients with end-stage renal disease.

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended in patients with mild hepatic impairment [total bilirubin less than or equal to upper limit of normal (ULN) and AST greater than ULN or total bilirubin between 1.0 to 1.5 times ULN and any AST] or moderate hepatic impairment (total bilirubin between 1.5 to 3 times ULN and any AST). There is no recommended dose for PHOSIMER for patients with severe hepatic impairment.

9 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

80 mg tablets: beige, oval and biconvex tablet and there is a nick on each side.

Store PHOSIMER boxes at 25°C (77°F). Excursions permitted to 15-30°C (59-86°F).

Patient Information PHOSIMER (tuh-GRISS-oh) (osimertinib) tablets
What is the most important information I should know about PHOSIMER? PHOSIMER may cause serious side effects, including: lung problems. PHOSIMER may cause lung problems that may lead to death. Symptoms may be similar to those symptoms from lung cancer. Tell your doctor right away if you have any new or worsening lung symptoms, including trouble breathing, shortness of breath, cough, or fever. heart problems, including heart failure. PHOSIMER may cause heart problems that may lead to death. Your doctor should check your heart function before you start taking PHOSIMER and during treatment as needed. Tell your doctor right away if you have any of the following signs and symptoms of a heart problem: feeling like your heart is pounding or racing, shortness of breath, swelling of your ankles and feet, feeling lightheaded. eye problems. PHOSIMER may cause eye problems. Tell your doctor right away if you have symptoms of eye problems which may include watery eyes, sensitivity to light, eye pain, eye redness, or vision changes. Your doctor may send you to see an eye specialist (ophthalmologist) if you get eye problems with PHOSIMER. See “ What are the possible side effects of PHOSIMER? ” for more information about side effects.
What is PHOSIMER? PHOSIMER is a prescription medicine used to treat non-small cell lung cancer (NSCLC). PHOSIMER may be used when your non-small cell lung cancer has spread to other parts of the body and: has a certain type of abnormal epidermal growth factor receptor (EGFR) gene, called T790M, and you have had previous treatment with an EGFR tyrosine kinase inhibitor medicine and it has stopped working. Your doctor will perform a test to make sure that PHOSIMER is right for you. It is not known if PHOSIMER is safe and effective in children.
Before taking PHOSIMER, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you: have lung or breathing problems. have heart problems, including a condition called long QTc syndrome. have problems with your electrolytes, such as sodium, potassium, calcium or magnesium. have a history of eye problems. are pregnant or plan to become pregnant. PHOSIMER can harm your unborn baby. Tell your doctor right away if you become pregnant during treatment with PHOSIMER or think you may be pregnant. <ul style="list-style-type: none">○ Females who are able to become pregnant should use effective birth control during treatment with PHOSIMER and for 6 weeks after the final dose of PHOSIMER.○ Males who have female partners that are able to become pregnant should use effective birth control during treatment with PHOSIMER and for 4 months after the final dose of PHOSIMER. are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if PHOSIMER passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with PHOSIMER and for 2 weeks after your final dose of PHOSIMER. Talk to your doctor about the best way to feed your baby during this time. Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements. Especially tell your doctor if you take a heart or blood pressure

PHOSIMER（甲磺酸奥希替尼片）说明书

【PHOSIMER 药品名称】

通用名称：甲磺酸奥希替尼片

商品名称：PHOSIMER

英文名称：Osimertinib Mesylate Tablets

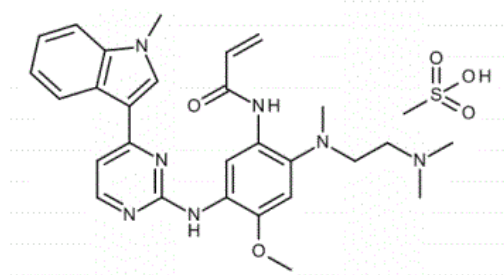
汉语拼音：Jiahuangsuan Aoxitini Pian

【PHOSIMER 成份】

PHOSIMER 活性成份为甲磺酸奥希替尼

化学名称：N-{2-[[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基}丙-2 烯酰胺甲磺酸盐

化学结构式：



分子式： $C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$

分子量：595.71

【PHOSIMER 性状】

PHOSIMER 为浅褐色的薄膜衣片，除去包衣后显白色至浅棕色。

【PHOSIMER 适应症】

PHOSIMER 适用于既往经表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞性肺癌(NSCLC)成人患者的治疗。

【PHOSIMER 用法用量】

PHOSIMER 应由在抗肿瘤治疗方面富有经验的医生处方使用。

在使用 PHOSIMER 治疗局部晚期或转移性 NSCLC 前，首先需要明确 EGFR T790M 突变的状态。应采用经过充分验证的检测方法确定存在 EGFR T790M 突变方可使用 PHOSIMER 治疗(详见[注意事项])。

剂量

PHOSIMER 的推荐剂量为每日 80mg，直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。

如果漏服 PHOSIMER 1 次，则应补服 PHOSIMER，除非下次服药时间在 12 小时以内。

PHOSIMER 应在每日相同的时间服用，进餐或空腹时服用均可。

剂量调整

根据患者个体的安全性和耐受性，可暂停用药或减量。如果需要减量，则剂量应减至 40mg，每日 1 次。

出现不良事件(AE)和毒性后的减量原则请见表 1。

表 1. 出现不良事件后甲磺酸奥希替尼片的剂量调整原则

靶器官	不良事件 ^a	剂量调整
肺	间质性肺病/非感染性肺炎	永久停用本品
心脏	至少两次单独的心电图检测提示 QTc间期大于500ms	暂停使用本品，直至 QTc 间期小于 481ms 或恢复到基线水平(如基线值大于或等于 481ms)采用 40mg 剂量重新开始用药
	QTc 间期延长，并出现严重心律失常的症状或体征	永久停用本品

	无症状性的左心室射血分数(LVEF)绝对值相对基线下降 10%并低于 50%	暂停本品治疗最多 4 周。 • 如果改善至基线 LVEF 水平，重新开始治疗。 • 如果未改善至基线水平，永久性终止治疗。
	症状性充血性心力衰竭	永久性中止本品治疗。
其它	3 级或以上不良反应	暂停使用本品，最多可达 3 周
	如果暂停本品用药达 3 周后，3 级或以上的不良反应已改善至 0-2 级	则可按原剂量(80mg)或减量(40mg)复用本品。
	如果暂停本品用药达 3 周后，3 级或以上的不良反应未下降至 0-2 级	永久停用本品

^a注：根据美国《国家癌症研究院(NCI)不良事件通用术语标准》(CTCAE)第 4.0 版对临床不良事件的强度进行了分级。

QTc：通过心率校正的 QT 间期

特殊人群

无需因为患者的年龄、体重、性别、种族和吸烟状态对剂量进行调整(见[药代动力学])。

肝功能损害

轻度肝功能损害(总胆红素<正常值上限(ULN)且谷草转氨酶(AST)达 1 至 1.5xULN；或总胆红素达 1 至 1.5xULN，AST 不限)患者无需进行剂量调整，但此类患者仍应慎用 PHOSIMER。中重度肝功能损害患者使用 PHOSIMER 的安全性和有效性尚不明确。在获得更多信息前，不建议中重度肝功能损害患者使用 PHOSIMER。(见[药代动力学])。

肾功能损害

轻中度肾功能损害患者使用 PHOSIMER 时无需进行剂量调整。重度肾功能损害患者使用 PHOSIMER 的数据有限。终末期肾病(经 Cockcroft 和 Gault 方程计算的肌酐清除率(C_{Cr})<15mL/min)或正在接受透析的患者使用 PHOSIMER 的安全性和有效性尚不明确。患有重度或终末期肾功能损害的患者应慎用 PHOSIMER(见[药代动力学])。

给药方法

PHOSIMER 为口服使用。PHOSIMER 应整片和水送服，不应压碎、掰断或咀嚼。

如果患者无法吞咽药物，则可将药片溶于 50mL 不含碳酸盐的水中。应将药片投入水中，无需压碎，直接搅拌至分散后迅速吞服。随后应再加入半杯水，以保证杯内无残留，随后迅速饮用。不应添加其它液体。

需要经胃管喂饲时，可采用和上述相同的方式进行处理，只是初溶解药物时用水 15mL，后续残余物冲洗时用水 15mL。这 30mL 液体均应按鼻胃管生产商的说明进行喂饲，同时用适量的水冲洗。这些溶解液和残余液均应在将药片加入水中后 30 分钟内服用。

【PHOSIMER 不良反应】

安全性数据总结(不考虑因果关系)

在两项全球单臂临床试验中(AURA 扩展研究 II 期部分和 AURA2 研究)获得了 411 名既往接受过治疗的 T790M 突变阳性的 NSCLC 患者使用 PHOSIMER 的安全性数据，这些患者服用的剂量为每日 80mg。411 例患者中，333 例暴露于 PHOSIMER 治疗至少 6 个月；97 例患者暴露至少 9 个月；但是，无患者暴露达 12 个月。

PHOSIMER 治疗组患者中常见(>20%)不良事件为腹泻(42%)、皮疹(41%)、皮肤干燥(31%)和指(趾)甲毒性(25%)。

导致剂量减少或中断治疗的常见不良事件为心电图 QTc 间期延长(2.2%)和中性粒细胞减少(1.9%)。2%或2%以上患者报告的严重不良事件为肺炎和肺栓塞。PHOSIMER 治疗组 4 例患者(1%)出现致死性间质性肺病/非感染性肺炎不良事件。1 例以上患者报告的其它致死性不良事件包括感染性肺炎(4 例患者)和心脑血管意外/脑出血(2 例患者)。PHOSIMER 治疗组 5.6% 患者因不良事件而中止治疗。导致中止治疗的常见不良事件为间质性肺病/非感染性肺炎和脑血管意外/脑梗死。

表 2 两项全球单臂研究中发生率>10%的所有 NCICTCAE*级别的不良事件及发生率>2%的 NCICTCAE*3-4 级不良事件

不良事件	奥希替尼 N=411	
	所有级别	3~4 级 ^f
	%	%
胃肠道疾病		
腹泻	42	1.0
恶心	17	0.5
纳差	16	0.7
便秘	15	0.2
口腔炎	12	0
皮肤病		
皮疹 ^a	41	0.5
皮肤干燥 ^b	31	0
指(趾)甲毒性 ^c	25	0

瘙痒	14	0
眼病^d	18	0.2
呼吸系统疾病		
咳嗽	14	0.2
全身性疾病		
疲劳	14	0.5
肌肉骨骼系统疾病		
背痛	13	0.7
中枢神经系统疾病		
头痛	10	0.2
感染		
感染性肺炎	4	2.2
血管事件		
静脉血栓栓塞 ^e	7	2.4

* NCI CTCAE v4.0。

- a. 包括下列皮疹类归类术语的报告病例：皮疹、全身性皮疹、红斑疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、脓疱性皮疹、红斑、毛囊炎、痤疮、皮炎和痤疮样皮炎。
- b. 包括皮肤干燥、湿疹、皮肤裂纹、干燥病。
- c. 包括下列归类术语的报告病例：甲床疾病、甲床炎症、甲床触痛、甲床变色、指(趾)甲疾病、指(趾)甲毒性甲、指(趾)甲萎缩、指(趾)甲感染、指(趾)甲硬化、脆甲、甲脱离、脱甲、甲沟炎。
- d. 包括干眼、视力模糊、角膜炎、白内障、眼刺激、眼睑炎、眼痛、流泪增加、飞蚊症。出现其它眼科毒性的患者<1%。
- e. 包括深静脉血栓形成、颈内静脉血栓形成和肺栓塞。
- f. 未报告 4 级事件。

安全性数据总结(明确为药物不良反应的部分)

表 3 列举了服用 PHOSIMER 的患者中常见的药物不良反应(ADR)发生率。

不良反应根据 MedDRA 的系统器官分类(SOC)进行列表。在每个系统器官分类内部按发生率对 ADR 进行了排列,其中频率的 ADR 居首。在每个频率类别内则按严重程度的降序对 ADR 进行排列。此外,依据 CIOMSIII 的常规概念对每项 ADR 相应的发生频率进行了归类,这些发生频率的类别为:极常见($\geq 1/10$);常见($>1/100$ 至 $<1/10$);少见($\geq 1/1,000$ 至 $<1/100$);罕见($\geq 1/10,000$ 至 $<1/1,000$);极罕见($<1/10,000$);不详(根据现有数据无法估计)。本节仅纳入了已经结束的研究获得的数据,在这些研究中,患者的暴露量是已知的。

表 3.AURAa 研究期间报告的药物不良反应

MedDRA SOC	MedDRA 术语	CIOMS 分类/总体频率 (所有 CTCAE 分级) ^a	3-4 级 CTCAE 的频率
呼吸、胸部及纵膈系统疾病	间质性肺病 ^c	常见 (2.7%) ^d	0.7%
胃肠道疾病	腹泻	极常见 (42%)	1%
	口腔炎	极常见 (12%)	0%
皮肤及皮下组织疾病	皮疹 ^e	极常见 (41%)	0.5%
	皮肤干燥 ^f	极常见 (31%)	0%
	甲沟炎 ^g	极常见 (25%)	0%
	瘙痒 ^h	极常见 (14%)	0%
实验室检查(依据检验结果确定,并按 CTCAE 级别的变化情况给出)	QT 间期延长 ⁱ	少见(0.2%)	
	血小板计数下降 ^j	极常见 (54%)	1.2%
	白细胞减少 ^j	极常见 (67%)	1.2%
	中性粒细胞减少 ^j	极常见 (33%)	3.4%

^a 表中所列的数据均为 AURA 扩展研究(AURA ex; II 期)和 AURA 2 研究中累积获得的数据;仅对至少服用了 1 次本品的患者所发生的不良事件进行了总结。

- b 美国国家癌症研究院不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)第 4.0 版。
- c 包括下列归类术语的报告病例：间质性肺炎和非感染性肺炎。
- d 共有 4 例 CTCAE 5 级事件(致死性事件)报告。
- e 包括了下列皮疹类事件的归类术语的报告病例：皮疹、泛发型皮疹、红色斑疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、脓疱疹、红斑、毛囊炎、痤疮、皮炎和痤疮样皮炎。
- f 包括下列归类术语的报告病例：皮肤干燥、皮肤皸裂、干燥病、湿疹。
- g 包括下列归类术语的报告病例：甲床疾病、甲床炎症、甲床触痛、甲床变色、指(趾)甲疾病、指(趾)甲毒性、指(趾)甲萎缩、指(趾)甲感染、指(趾)甲硬化、脆甲、甲脱离、脱甲、甲沟炎。
- h 包括下列归类术语的报告病例：瘙痒、全身性瘙痒、眼睑瘙痒。
- i 表示 QTcF 延长 >500msec 的患者(心电图数据计算所得，并非已报告不良事件的发生率)。
- j 表示实验室检查所见的发生率，并非已报告不良事件的发生率。

AURA17 安全性数据总结

在亚太地区 II 期研究(表 4.AURA17, 参见[临床试验])中获得了 171 名(其中 148 名为中国患者)既往接受过治疗的 T790M 突变阳性的 NSCLC 患者使用 PHOSIMER 的亚太人群安全性数据，这些患者服用的剂量为每日 80mg。AURA17 的安全性数据与全球 II 期安全性数据一致。绝大多数不良反应的严重程度为 1 或 2 级。常报告的 ADR 有：腹泻(29%)和皮疹(20%)。AURA17 研究中，CTCAE3 级以上不良事件的发生率为 14%。在以每日 80mg 的方案接受 PHOSIMER 治疗的患者中，因 ADR 减量的患者占 0.6%。有 1.2% 的患者因为不良反应或实验室检查异常而提前停药。

表 4.AURA17a 研究期间报告的药物不良反应

MedDRA SOC	MedDRA 术语	CIOMS 分类/总体频率 (所有 CTCAE 分级) ^a	3-4 级 CTCAE 的频率
呼吸、胸部及纵膈系统疾病	间质性肺病 ^c	常见 (1.8%) ^d	0%
	胃肠道疾病	腹泻	极常见 (29%)
皮肤及皮下组织疾病	口腔炎	常见 (3.5%)	0%
	皮疹 ^e	极常见 (20%)	0%
	皮肤干燥 ^f	极常见 (17%)	0.6%
	甲沟炎 ^g	常见 (7.6%)	0%
实验室检查(依据检验结果确定，并按 CTCAE 级别的变化情况给出)	瘙痒 ^h	极常见 (13%)	0%
	QTc 间期延长 ⁱ	十分罕见 (0%)	
	血小板计数下降 ^j	极常见 (65%)	1.2%
	白细胞减少 ^j	极常见 (67%)	0%
	中性粒细胞减少 ^j	极常见 (29%)	1.2%

^a 表中所列的数据基于 AURA 17 研究的首次数据截止日期。在此节点，所有患者均有机会接受 18 周(4.5 个月)治疗；仅对至少服用了 1 次本品的患者所发生的不良事件进行了总结。

- b 美国国家癌症研究院不良事件通用术语标准第 4.0 版。
- c 包括下列归类术语的报告病例：间质性肺炎和非感染性肺炎。
- d 共有 1 例 CTCAE 5 级事件(致死性事件)报告。
- e 包括了下列皮疹类事件的归类术语的报告病例：皮疹、泛发型皮疹、红色斑疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、脓疱疹、红斑、毛囊炎、痤疮、皮炎和痤疮样皮炎。
- f 包括下列归类术语的报告病例：皮肤干燥、皮肤皸裂、干燥病、湿疹。

- g 包括下列归类术语的报告病例：甲床疾病、甲床炎症、甲床触痛、甲床变色、指(趾)甲疾病、指(趾)甲毒性、指(趾)甲萎缩、指(趾)甲感染、指(趾)甲硬化、脆甲、甲脱离、脱甲、甲沟炎。
- h 包括下列归类术语的报告病例：瘙痒、全身性瘙痒、眼睑瘙痒。
- i 表示 QTcF >500msec 的患者(心电图数据计算所得，并非已报告不良事件的发生率)
- j 表示实验室检查所见的发生率，并非已报告不良事件的发生率。

特定药物不良反应的描述

间质性肺病(ILD)

II 期研究期间，有 6.2% 的日本裔患者出现了 ILD，而非日本裔亚裔患者和非亚裔患者的发生率分别为 1.2% 和 2.4%。ILD 或 ILD 样不良反应发生的中位时间为 2.7 个月(见[注意事项])。

QTc 间期延长

AURAex 和 AURA2 研究的 411 名患者中，1 名患者(0.2%)的 QTc 间期延长，并超过了 500ms，有 11 名患者(2.7%)的 QTc 间期较基线值延长了 60ms 以上。对 PHOSIMER 进行的一项药代动力学分析预测，QTc 间期延长的发生率会出现浓度依赖性增加。AURAex 或 AURA2 研究期间无心律失常事件报告(见[注意事项])。

心肌收缩力改变

AURAex 和 AURA2 研究中(N=411)，具有基线和至少 1 次随访的 LVEF 评估的患者中 2.4%(9/375) 发生左心室射血分数(LVEF)下降 >10%，且下降至 <50%。

老年患者

在临床研究期间服用奥希替尼的患者中(N=411)，有 46% 的年龄达 65 周岁或以上，有 13% 的年龄在 75 周岁或以上。和年龄较轻的受试者(<65 岁)相比，年龄 ≥65 岁的受试者出现导致研究药物剂量调整(暂停用药或减量)的不良反应的人数更多(23% vs. 17%)。这两类患者。和年龄较轻的患者相比，老年患者出现的 3 级或以上的不良反应更多(32% vs. 28%)。

可疑不良反应的报告

药品获得批准后，报告可疑不良反应非常重要。此举能够保证对产品的风险-获益平衡进行持续的监测。

【PHOSIMER 禁忌】

对活性成分或任何辅料过敏。

PHOSIMER 不得与圣约翰草一起服用(见[药物相互作用])。

【PHOSIMER 注意事项】

EGFR T790M 突变状态的评价

当考虑使用 PHOSIMER 治疗局部晚期或转移性 NSCLC 时，首先需要明确 EGFR T790M 突变的状态。应采用经过充分验证的检测方法对采自组织样本的肿瘤 DNA 或血浆样本中获取的循环肿瘤 DNA(ctDNA)进行检测。

在对肿瘤 DNA(通过组织或血浆样本)的 T790M 突变状态进行检测时，必须使用稳健、可靠和敏感的检测方法。

通过组织或血浆检测后，如果 T790M 突变为阳性，则提示可使用 PHOSIMER 治疗。然而，如果使用的是血浆 ctDNA 检测，且结果为阴性，则在可能的情况下应再进行组织检测，这是由于血浆检测可能会出现假阴性的结果。

间质性肺病(ILD)

在临床研究中,在使用 PHOSIMER 的患者曾观察到重度、危及生命或致死性的间质性肺病(ILD)或 ILD 样的不良反应(如非感染性肺炎)。暂停用药后,上述绝大多数事件均会改善或缓解。临床研究中排除了既往存在 ILD 病史、药物诱导性 ILD、需要类固醇激素治疗的放射性肺炎及临床存在活动性 ILD 证据的患者(见[不良反应])。

临床研究期间,在接受 PHOSIMER 治疗的 1221 名患者中,有 2.9% 的患者出现了间质性肺病(ILD)或 ILD 样的不良反应(如非感染性肺炎),其中有 0.3% 的受试者死亡。在两项 II 期研究期间,接受 PHOSIMER 治疗的 411 名患者中有 11 名(2.7%)报告了 ILD 或 ILD 样不良反应,其中 3 或 4 级不良事件占 0.7%,有 1% 的患者死亡。研究期间,有 6.2% 的日本裔患者出现了 ILD,而亚裔患者和非亚裔患者的发生率分别为 1.2% 和 2.4%(见[不良反应])。

仔细检查出现肺部症状(呼吸困难、咳嗽、发热)急性发作和/或不明原因加重的患者,排除 ILD。在对这些症状查找病因时,应暂停 PHOSIMER 的用药。如果确诊为 ILD,则应停用 PHOSIMER,并采取必要的治疗措施。

QTc 间期延长

在服用 PHOSIMER 的患者中出现过 QTc 间期延长。QTc 间期延长可导致室性心律失常(如尖端扭转型室性心动过速)或猝死的风险增加。AURAex 或 AURA2 研究期间无心律失常事件报告(见[不良反应])。通过静息心电图(ECG)检测,这两项研究排除了心脏节律或传导方面出现临床显著性异常的患者(如 QTc 间期>470ms)(见[不良反应])。

如果可能,患有先天性长 QT 间期综合征的患者应避免使用 PHOSIMER。患有充血性心力衰竭、电解质异常或使用已知能够延长 QTc 间期的药物的患者应定期接受心电图(ECG)和电解质的监测。至少两次独立心电图检测提示 QTc 间期>500ms 的患者应暂时停用 PHOSIMER,直至 QTc 间期<481ms 或恢复至基线水平(如基线 QTc 间期>=481ms),此时可恢复用药,但应按表 1 进行减量。合并出现 QTc 间期延长和下列任何一种情况的患者需停用 PHOSIMER: 尖端扭转型室性心动过速、多形性室性心动过速、严重性心律失常的症状或体征。

心肌收缩力改变

AURAex 和 AURA2 临床试验中,具有基线和至少 1 次随访的 LVEF 评估的接受奥希替尼治疗的患者中 2.4%(9/375)发生左心室射血分数(LVEF)下降>10%,且下降至<50%。根据已有临床试验数据,尚不能确定心肌收缩力的改变与 PHOSIMER 有因果关系。对于有已知心血管风险及存在可能影响 LVEF 情况的患者,需要考虑监测心脏功能,包括在基线和服药期间测定 LVEF 功能。对于 PHOSIMER 治疗期间出现心脏事件相关症状和体征的患者,需要考虑心脏监测包括 LVEF 功能测定。

对驾驶及操纵机器能力的影响

PHOSIMER 对驾驶和操作机器能力无影响或影响轻微。

【PHOSIMER 孕妇及哺乳期妇女用药】

男女性避孕

育龄期女性服用 PHOSIMER 期间应避免妊娠。此类患者在完成 PHOSIMER 治疗后的下列时间内仍应使用有效的避孕措施: 女性至少 2 月,男性至少 4 个月。合并服用 PHOSIMER 后,不能排除激素类避孕药暴露量下降的风险。

妊娠

目前还没有妊娠女性使用 PHOSIMER 的数据,或数据非常有限。动物研究提示 PHOSIMER 具有生殖毒性(致胚胎死亡、胚胎生长迟缓、新生胎仔死亡,见[药理毒理])。根据作用机制及临床前数据,妊娠女性使用 PHOSIMER 时可能对胎儿造成危害。除非患者的临床情况需要采用 PHOSIMER 治疗,否则妊娠期间不得使用 PHOSIMER。

哺乳

目前尚不明确 PHOSIMER 或其代谢产物是否会通过人的乳汁排泄。此外,目前也没有充分的信息表明 PHOSIMER 或其代谢产物会经动物的乳汁排泄。然而,受乳的胎仔体内检出了 PHOSIMER 及其代谢产物,而且对胎仔的生长和存活也产生了不良影响(见[药理毒理])。因此无法排除 PHOSIMER 对受乳的婴儿会产生影响。因此,采用 PHOSIMER 治疗期间应停止哺乳。

生育能力

目前尚没有有关 PHOSIMER 对人体的生育能力产生影响的数据。动物研究的结果提示，PHOSIMER 对雌性和雄性的生殖器官有影响，而且会损害生育能力(见[药理毒理])。

【PHOSIMER 儿童用药】

年龄小于 18 周岁的儿童或青少年患者使用 PHOSIMER 的安全性和有效性尚不明确。目前还没有这方面的数据。

【PHOSIMER 老年用药】

临床试验中，411 例患者中 187 例(45%)为 65 岁或 65 岁以上，54 例患者(13%)为 75 岁和 75 岁以上。基于年龄，未观察到有效性存在总体差异。探索性分析显示，与小于 65 岁的患者相比，在 65 岁和 65 岁以上患者中 3 级和 4 级不良反应的发生率较高(32%vs25%)，因不良反应剂量调整更频繁(23%vs17%)。

【PHOSIMER 药物相互作用】

药代动力学相互作用

强效 CYP3A4 诱导剂可导致 PHOSIMER 的暴露量下降。PHOSIMER 可能增加 BCRP 底物的暴露量。

可增加奥希替尼血浆浓度的活性物质

体外研究证实，PHOSIMER 主要通过 CYP3A4 和 CYP3A5 进行 I 期代谢。在临床药代动力学研究中，与 200mg 每日两次伊曲康唑(一种强效 CYP3A4 抑制剂)合并给药不会对 PHOSIMER 的暴露量产生临床显著性影响(曲线下面积(AUC)增加 24%，C_{max} 下降了 20%)。因此，CYP3A4 抑制剂不太可能对 PHOSIMER 的暴露量产生影响。目前尚未确定其它对 PHOSIMER 有催化作用的酶类。

可降低奥希替尼血浆浓度的活性物质

在临床药代动力学研究中，合并服用利福平(600mg 每日 1 次，共 21 天)会使 PHOSIMER 的稳态 AUC 下降 78%。同样，代谢产物 AZ5104 的暴露量也有所下降，其 AUC 和 C_{max} 分别下降了 82%和 78%。建议应避免同时使用 PHOSIMER 和 CYP3A4 的强诱导剂(如苯妥英、利福平和卡马西平)。CYP3A4 的中度诱导剂(如波生坦、依法韦仑、依曲韦林和莫达非尼)也可降低 PHOSIMER 的暴露量，因此应该慎用，如有可能也应避免使用。当奥希替尼与 CYP3A 的强诱导剂合并用药难以避免时，需要增加奥希替尼的剂量至每日 160mg。停止服用 CYP3A4 的强诱导剂后三周，奥希替尼的剂量可恢复至每日 80mg。PHOSIMER 禁止与圣约翰草合并使用(见[禁忌])。

抑酸药物对奥希替尼的影响

在临床药代动力学研究中，合并给予奥美拉唑并不会对 PHOSIMER 的暴露量产生临床相关性影响。PHOSIMER 可与改变胃内 pH 值的药物合并使用，无需任何限制。

服用奥希替尼后血浆浓度可能会被改变的其它活性物质

根据体外研究的结果，PHOSIMER 是 BCRP 转运蛋白的一种竞争性抑制剂。

在临床 PK 研究中，PHOSIMER 与瑞舒伐他汀(一种敏感的 BCRP 底物)合并使用后，后者的 AUC 和 C_{max} 分别增加了 35%和 72%。服用 PHOSIMER 时，如果患者合并服用了依赖 BCRP 进行分布且治疗指数较窄的药物，则应对其进行严密监测，以便及时发现因合并用药的暴露量增加而出现耐受性方面的变化。

(见[药代动力学])。

在临床 PK 研究中，PHOSIMER 与辛伐他汀(一种敏感的 CYP3A4 底物)合并使用后，后者的 AUC 和 C_{max} 分别增加了 9%和 23%。该变化很小，因此不太可能具有临床意义。PHOSIMER 不太可能与 CYP3A4 的底物发生 PK 方面的相互作用。除 CYP3A4 外，我们未对孕烷 X 受体(PXR)调控的其它酶的相互作用进行过研究。合并服用 PHOSIMER 后，不能排除激素类避孕药暴露量下降的风险。

【PHOSIMER 临床试验】

在全球范围进行了两项单臂、开放的临床研究，入组患有 EGFR T790M 突变阳性的非小细胞肺癌且既往全身治疗(包括一种 EGFR-TKI)出现进展的患者，分别为 AURAex(II 期扩展队列 (n=201))和 AURA2(n=210)。治疗前，所有患者都要求为经中心实验室 EGFR 突变检测为 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC(研究中采用罗氏 cobas[®]确定肿瘤组织的 T790M 突变状态)。所有患者接受 PHOSIMER80mg 每日一次的剂量。这两项研究的主要疗效终点为基于盲态独立中心审核(BICR)根据 RECISTv1.1 评价的客观缓解率(ORR)。次要疗效终点包括：缓解持续时间(DoR)、疾病控制率(DCR)和无进展生存期(PFS)。

总体研究人群(AURAex 和 AURA2)的基线特征有：中位年龄 63 岁；13%的患者年龄≥75 岁；女性(68%)；白人(36%)；亚洲人(60%)。所有患者均接受了至少一种既往治疗。31%的患者(N=129)既往接受过 1 种治疗(仅 EGFR-TKI 治疗)，69%的患者(N=282)接受过 2 种或 2 种以上既往治疗。72%的患者从不吸烟，99%患者的世界卫生组织(WHO)体力状况评分为 0 或 1 分，39%的患者具有脑转移(稳定至少 4 周，且无需使用皮质类固醇激素治疗)。大多数患者(83%)在基线时已经出现了内脏转移。AURAex 研究和 AURA2 研究的中位随访时间分别为 6.9 和 6.7 个月。

AURA 研究(I 期)是一项开放、单臂剂量递增和扩展的 I 期研究，其中多个剂量扩展组包括 271 名患有局部晚期或转移性 NSCLC 的经治患者。在 63 名经中心实验室检测 EGFR T790M 阳性的经治患者的扩展队列中研究了 PHOSIMER80mg 每日一次的疗效和安全性。既往治疗包括 EGFR-TKI 和化疗。该 T790M 阳性的研究人群(n=63)的人口学特征有：中位年龄 60 岁；女性(62%)；白人(35%)；亚洲人(59%)；世界卫生组织(WHO)体力状况评分 0 或 1 的患者(100%)；不吸烟者(67%)。既往治疗线数范围从 1 线到 9 线。中位随访时间为 8.2 个月。表 5 总结了 AURA 研究及研究的汇总分析(AURAex 和 AURA2)的疗效。

表 5.AURA 研究的疗效结果

疗效指标 ¹	I期	II期		
	AURA (I期扩展队列) (N=63)	AURAex (II期) (N=201)	AURA 2 (N=210)	汇总 (N=411)
客观缓解率 ^{2,3} % (95% CI)	62 (48, 74)	61(54, 68)	71 (64, 77)	66 (61, 71)
缓解持续时间 (DoR) ³ 中位值，月 (95% CI)	9.7 (8.3, NE)	NE (NE, NE)	7.8 (7.1, NE)	NE (8.3, NE)
%超过6个月的 疾病缓解 (95% CI)	72 (54,84)	83 (74, 89)	75 (65, 82)	78 (72, 84)

	I期	II期		
疗效指标 ¹	AURA (I期扩展队列) (N=63)	AURAx (II期) (N=201)	AURA 2 (N=210)	汇总 (N=411)
疾病控制率 (DCR) ⁴ % (95% CI)	95 (86, 99)	90 (85, 94)	91 (87, 95)	91 (88, 94)
无疾病进展生存期 中位值, 月 (95% CI)	11 (7, 15)	NE (8.1, NE)	8.6 (8.3, 9.7)	9.7 (8.3, NE)

¹ 基于BICR(盲态独立中心审核), PFS在随访中。

² 由BICR根据RECISTv1.1对缓解可评价人群(根据BICR, 基线有可测量病灶)确定的客观缓解率, 对于AURA、AURAx、AURA2和II期研究汇总, n=60、199、199和398; NE = 无法估计。

³ 仅计算出现了缓解的患者; DoR定义为首次记录缓解(缓解是指确认的完全或部分缓解)之后, 直到记录进展或在未出现疾病进展的情况下死亡的时间。

⁴ 疾病控制率为完全缓解或部分缓解或疾病稳定≥6周的患者百分比

在所有预先定义的亚组(治疗线数、种族、年龄和地区)分析中, 客观缓解率都超过 50%。在总体人群中, 86%(227/263 例)在首次影像学扫描时(6 周)出现了疾病缓解; 96%(253/263 例)在第 2 次影像学扫描时(12 周)出现了疾病缓解。

在 EGFR T790M *de novo* 突变的患者中尚未进行临床研究。

AURA17(n=171)是一项 II 期、开放性、单臂研究, 评估奥希替尼(80mg, 口服, 每日一次)在亚太地区确诊为局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)(IIIB-IV 期)、具有 EGFR 敏感型基因突变(EGFRm)和 EGFR T790M 突变阳性、既往接受已批准的 EGFR-TKI 药物治疗后出现疾病进展的患者中的安全性和疗效。在近期治疗时出现并证实疾病进展后, 需要实施活检, 以便中心实验室对 EGFR T790M 突变状态进行检测(研究中采用罗氏 cobas[®]确定肿瘤组织的 T790M 突变状态)。本研究的有效性主要目的是盲态独立中心审核(BICR)通过 RECIST1.1 版本评估的客观缓解率(ORR)。有效性次要目的是评估缓解持续时间(DoR), 疾病控制率(DCR)和无进展生存期(PFS)。

AURA17 患者的基线特征如下: 本研究中大部分患者为女性患者(117/171[68.4%]例)、亚洲患者(168/171[98.2%]例)和中国患者(148/171[86.5%]例)。研究入选时患者中位年龄为 60.0 岁(范围: 26~82 岁), ≥50 且 <65 岁年龄组患者比例(79/171[46.2%]例患者)。31.6%的患者(N=54)既往接受过 1 种治疗(仅 EGFR-TKI 治疗), 68.4%的患者(N=117)接受过 2 种或 2 种以上既往治疗。大部分患者为转移性 NSCLC(168/171[98.2%]例患者)、组织学类型腺癌(165/171[96.5%]例患者)并且 WHO 体力状况为 1(145/171[84.8%]例患者)。基于基线时靶病灶(TL)长径总和, 试验开始时肿瘤负荷平均值为 66.1mm(sd, 33.55), 且大部分患者基线 TL 大小为 40 至 79mm(77/171[45.0%]例患者)。多数患者有内脏转移(141/171[82.5%]例患者)。中位随访时间为 4.2 个月。表 6 总结了 AURA17 研究的疗效。

表 6 AURA17 研究的疗效结果

疗效指标 ¹	总体 (N=171)	中国亚组 (N=148)
客观缓解率 ² % (95% CI)	60.2 (52.4, 67.7)	59.7 (51.2, 67.8)
缓解持续时间(DoR) ³ %, 超过 3个月 (95% CI)	89.1 (79.0, 94.5)	89.9 (81.3, 94.7)
疾病控制率(DCR) ⁴ % (95% CI)	88.0 (82.0, 92.5)	88.2 (81.8, 93.0)

¹ 基于BICR(盲态独立中心审核), 在PFS随访中。

² 由BICR根据RECISTv1.1对缓解可评价人群(根据BICR, 基线有可测量病灶)确定的客观缓解率, AURA17整体和中国亚组分别为166和144。

³ 仅计算出现了缓解的患者; DoR定义为首次记录缓解(缓解是指确认的完全或部分缓解)之后, 直到记录进展或在未出现疾病进展的情况下死亡的时间。

⁴ 疾病控制率为完全缓解或部分缓解或疾病稳定≥6周的患者百分比。

【PHOSIMER 药理毒理】

药理作用

奥希替尼是表皮生长因子受体(EGFR)的激酶抑制剂, 与EGFR某些突变体(T790M、L858R和外显子19缺失)不可逆性结合的浓度较野生型低约9倍。在细胞培养和动物肿瘤移植瘤模型中, 奥希替尼对携带EGFR突变(T790M/L858R、L858R、T790M/外显子19缺失和外显子19缺失)的非小细胞肺癌细胞株具有抗肿瘤作用, 对野生型EGFR基因扩增的抗肿瘤活性较弱。口服奥希替尼后, 在血浆中发现两种具有药理学活性的代谢产物(AZ7550和AZ5104, 约占原形化合物的10%), 其抑制作用特征与奥希替尼相似。AZ7550的效力与奥希替尼相似, 而AZ5104对EGFR外显子19缺失和T790M突变(约8倍)及野生型(约15倍)的活性较强。体外试验显示, 在临床浓度下, 奥希替尼还可抑制HER2、HER3、HER4、ACK1和BLK的活性。

毒理研究

遗传毒性:奥希替尼Ames试验、小鼠淋巴瘤细胞试验、大鼠在体微核试验结果均为阴性。

生殖毒性:动物研究显示, 奥希替尼可能会损害雄性动物生育力。大鼠和犬给予奥希替尼1个月或更长时间, 睾丸出现退行性变化, 大鼠中的变化具有可逆性。大鼠给予奥希替尼40mg/kg剂量约10周后, 暴露量为推荐剂量80mg下AUC的0.5倍时, 未给药雌鼠与给药雄鼠交配后可见着床前丢失增加, 提示雄鼠生育力下降。

根据动物研究结果, 奥希替尼可能损害雌性动物生育力。重复给药毒性试验结果显示, 大鼠给予奥希替尼达1个月或更长时间, 当暴露量为推荐剂量80mg下AUC的0.3倍时, 观察到大鼠处于不动情期、卵巢中黄体退化以及子宫和阴道上皮细胞变薄等组织学变化。给药1个月后卵巢变化的观测结果具有可逆性。雌性生育力研究显示, 雌性大鼠于交配前两周至妊娠第8天给予奥希替尼20mg/kg/天(约为推荐剂量80mg/天下C_{max}的1.5倍), 奥希替尼对雌鼠性周期及妊娠动物数未见影响, 但可引起早期胚胎死亡。雌鼠停药后1个月再交配具有可逆性。

大鼠胚胎/胎仔发育毒性试验中, 妊娠大鼠于胚胎着床前至器官发生结束后(妊娠第2~20天)给予奥希替尼20mg/kg/天(血浆暴露量约为临床暴露量的1.5倍), 可见着床后丢失和胚胎早期死亡。妊娠大鼠于着床到硬腭闭合期间(妊娠第6~16天)给予奥希替尼1mg/kg/天或更高剂量时(AUC值是人推荐剂量80mg时的0.1倍), 与对照组相比, 给药组胎儿畸形率和变异率可疑增加。

围产期毒性试验中, 妊娠大鼠于器官发生至哺乳第6天给予奥希替尼30mg/kg/天, 可见总窝仔流产和出生后死亡增加; 20mg/kg/天剂量下可见出生时幼仔平均体重略微减少及出生后死亡增加, 幼仔平均体重在哺乳期第4~6天开始增加。

致癌性:目前尚未开展奥希替尼致癌性研究。

【PHOSIMER 药代动力学】

PHOSIMER 的药代动力学参数在健康受试者和 NSCLC 患者中进行了鉴定。依据群体药代动力学分析，PHOSIMER 的血浆表观清除率为 14.2L/h，表观分布容积为 986L，终末半衰期约为 48 小时。在 20 至 240mg 的剂量范围内，PHOSIMER 的 AUC 和 C_{max} 与剂量成正比。奥希替尼每日一次口服 15 天后达到稳态，暴露蓄积量约为 3 倍。稳态时，循环血浆浓度在 24 小时的给药间期内通常会保持在 1.6 倍的范围之内。

吸收

口服奥希替尼后，奥希替尼的血浆峰浓度在中位 t_{max}(小值-值)6(3-24)小时达到，部分患者在给药后的 24 小时内会出现数个峰值。未对奥希替尼的生物利用度进行测定。基于一项以 80mg 剂量在患者中进行的临床药代动力学研究，食物不会对 PHOSIMER 的生物利用度产生临床显著性影响。(AUC 增加了 6%(90%CI-5,19)，而 C_{max} 下降了 7%(90%CI-19,6))。健康志愿者服用奥美拉唑 5 天，胃内 pH 值升高后给予 PHOSIMER80mg 片剂，PHOSIMER 暴露量并未受到明显影响(AUC 和 C_{max} 分别增加了 7%和 2%)，且暴露量比值的 90%CI 也在 80-125% 的限值之内。

分布

经群体药代动力学模型估计，奥希替尼的平均稳态分布容积(V_{ss}/F)为 986L，提示药物在组织内有广泛分布。由于不稳定性，无法对血浆蛋白结合进行检测，但是根据 PHOSIMER 的理化性质，血浆蛋白的结合率可能会较高。研究证实，PHOSIMER 还可以与大鼠和人的血浆蛋白、人血清白蛋白及大鼠和人的肝细胞共价结合。

生物转化

体外研究提示，奥希替尼主要通过 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢。其中 CYP3A4 介导的代谢可能为次要途径。此外，还可能存在体外研究并未完全明确的其它代谢途径，随后，在临床前样本以及口服奥希替尼的人血浆中检出了两种具有药理学活性的代谢产物(AZ7550 和 AZ5104)；AZ7550 和奥希替尼具有相似的药理学性质，而 AZ5104 对突变型和野生型 EGFR 均有更强的效力。服用 PHOSIMER 后，上述两种代谢产物在血浆中缓慢出现，其中位 t_{max}(小值-值)分别为 24(4-72)和 24(6-72)小时。在人血浆中，奥希替尼原型药物占总放射性活度的 0.8%，上述两种代谢产物分别占 0.08%和 0.07%，而大多数放射性活度均与血浆蛋白呈共价结合。根据 AUC，AZ5104 和 AZ7550 暴露量的几何均值分别约为稳态条件下奥希替尼的暴露量的 10%。奥希替尼的主要代谢通路为氧化和脱烷基化。在人体的尿液和粪便的汇总样品中共检出了至少 12 种成分，其中有 5 种成分所占总剂量的比例超过 1%，在这些成分中，PHOSIMER 原型、AZ5104 和 AZ7550 分别约占给药剂量的 1.9%、6.6%和 2.7%，而一种半胱氨酸加合物(M21)和一种未知代谢产物(M25)则分别约占 1.5%和 1.9%。

体外研究显示，奥希替尼是一种 CYP3A4/5 的竞争性抑制剂，但在具有临床意义的浓度下不是 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 和 2E1 的竞争性抑制剂。根据体外研究，在具有临床意义的浓度下，在肝脏 PHOSIMER 并不是 UGT1A1 和 UGT2B7 的抑制剂。PHOSIMER 还可能对肠道内的 UGT1A1 产生抑制作用，但是否具有临床相关性影响尚属未知。

消除

PHOSIMER 以 20mg 的剂量单次口服给药后，截止第 84 天收集样品结束时，从粪便中收集的剂量占总剂量的 67.8%(1.2%为原型药物)，从尿液中收集的剂量占总剂量的 14.2%(0.8%为原型药物)。奥希替尼原型约占消除总量的 2%，其中经尿液和粪便消除的分别占 0.8%和 1.2%。

与转运蛋白的相互作用

体外研究显示，奥希替尼不是 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。同时体外研究也显示，在有临床意义的浓度条件下，PHOSIMER 不会对 OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 和 MATE2K 产生抑制作用。然而，不能排除 PHOSIMER 会与 MATE1 和 OCT2 底物产生相互作用。

奥希替尼对 P-gp 和 BCRP 的影响

体外研究显示，奥希替尼是 P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物，但是在临床剂量下，奥希替尼不太可能会与相关的活性物质产生有临床意义的药物相互作用。根据体外研究的数

据，奥希替尼是一种 BCRP 和 Pgp 的抑制剂。但是，尚未对除 CYP3A4 之外的 PXR 调控的酶相互作用进行过研究(见[药物相互作用])。

特殊人群

在一项群体药代动力学分析中(n=778)，未发现预测的稳态暴露量(AUC_{ss})与下列因素存在临床显著性的关系：患者的年龄(范围：21 至 89 岁)、性别、种族(含白人、亚洲人、日本人、华人和非亚洲非白人)和吸烟状态(当前吸烟者 24 名，戒烟者 232 名)。群体 PK 分析提示，体重是一项很有意义的协变量，和中位体重(62kg)下的 AUC_{ss} 相比，在 90kg 至 43kg 的范围内，奥希替尼的 AUC_{ss} 会出现-20%至+30%的改变(95%至 5%分位值)。如果将体重的极端值考虑在内，则从<43kg 至>90kg，代谢产物 AZ5104 的比值范围从 11.8%至 9.6%不等，而 AZ7550 比值范围则从 12.8%至 9.9%不等。上述因体重差异而出现的暴露量的改变不具有临床意义。

肝功能损害

奥希替尼主要经过肝脏消除，因此，肝功能损害患者服用 PHOSIMER 后的暴露量可能会增加。未对肝功能损害受试者进行过药代动力学研究。依据群体 PK 分析，肝功能指标(ALT、AST 和胆红素)和奥希替尼的暴露量之间无明显关系。肝功能损害标志物血清白蛋白对奥希替尼的 PK 有影响。已开展的临床研究排除了 AST 或 ALT>2.5x 正常值上限(ULN)的患者，或者如果为恶性肿瘤本身所致，>5.0xULN 或总胆红素>1.5xULN 的患者。基于一项 44 名轻度肝功能损害患者和 330 名肝功能正常患者的药代动力学分析，两类患者 PHOSIMER 的暴露量相似。肝功能损害患者服用 PHOSIMER 的数据有限(见[用法用量])。

肾功能损害

未对肾功能损害受试者进行过药代动力学研究。基于 330 名轻度肾功能损害患者(CL_{cr}60 至 <90mL/min)、149 名中度肾功能损害患者(CL_{cr}30 至 <60mL/min)、3 名重度肾功能损害患者(CL_{cr}15 至 <30mL/min)和 295 名肾功能正常的患者(≥90mL/min)的一项群体药代动力学分析，这些患者服用奥希替尼后的暴露量相似。重度肾功能损害可能会影响经肝脏消除的药物的消除。临床研究中未纳入 CL_{cr}≤15mL/min 的患者。

种族

AURA18(n=31)是一项在既往接受了已批准上市的 EGFR-TKI(接受或未接受其他化疗方案)治疗后疾病进展的局部晚期或转移性 NSCLC 中国患者中开展的 I 期、开放性研究，该项研究考察了口服奥希替尼在两个给药剂量(40mg 和 80mg)的药代动力学特征。

奥希替尼存在缓慢至中等且持久的吸收。单次和多次给药后观察到奥希替尼(40mg 到 80mg)的暴露量大致与给药剂量成正比增加。奥希替尼具有低至中等表观清除率(单次给药后 14.2L/小时以及多次给药后 15.3L/小时)并且分布广泛(1113L)。

奥希替尼单次给药后，半衰期大约为 40 小时，给药 15 天达到稳态。多次给药后达到稳态(第 2 周期第 1 天)时，暴露量蓄积大约为 3.3 倍，稳态时具有平坦的药代动力学特征。两个活性代谢产物 AZ5104 和 AZ7550 稳态时显示类似于奥希替尼的平坦药代动力学特征，各自以大约稳态时奥希替尼暴露量的 12%到 15%循环。

同亚洲以及非亚洲患者比较，中国患者口服奥希替尼药代动力学特征与其相似，奥希替尼的暴露量不受种族因素的影响。

【PHOSIMER 贮藏】

30℃以下保存。

【PHOSIMER 包装】

双铝泡罩包装，每盒 30 片(3 板)。

【PHOSIMER 有效期】

36 个月。