

核准日期：2007 年 10 月 04 日

修改日期：2009 年 01 月 19 日

2009 年 03 月 10 日

2009 年 09 月 30 日

2009 年 11 月 11 日

2010 年 04 月 28 日

2011 年 06 月 29 日

2012 年 10 月 23 日

2012 年 11 月 27 日

2013 年 12 月 05 日

2017 年 04 月 26 日

2018 年 10 月 31 日

2020 年 11 月 19 日

2021 年 04 月 20 日

2023 年 02 月 28 日

盐酸厄洛替尼片说明书

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：盐酸厄洛替尼片

商品名称：特罗凯® 英文：Tarceva®

英文名称：Erlotinib Hydrochloride Tablets

汉语拼音：Yansuan Eluotini Pian

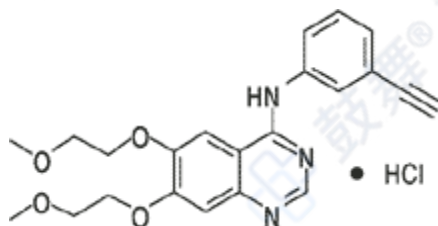
【成份】

本品主要成份为盐酸厄洛替尼。

化学名称：

N-(3-乙炔苯基)-6,7-双(2-甲氧乙氧基)-4-喹唑啉胺盐酸盐

化学结构式：



分子式：C₂₂H₂₃N₃O₄·HCl

分子量：429.90

【性状】

本品为薄膜包衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】

厄洛替尼单药适用于表皮生长因子受体（EGFR）基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗，包括一线治疗、维持治疗，或既往接受过至少一次化疗进展后的二线及以上治疗。（见【临床试验】）

两项多中心、随机、安慰剂对照的III期试验结果显示，厄洛替尼联合含铂化疗方案（卡铂+紫杉醇；或者吉西他滨+顺铂）作为局部晚期或转移的 NSCLC 患者一线治疗，相对单用含铂化疗未增加临床获益，因此不推荐用于上述情况的一线治疗。

【规格】

（1）100 毫克

（2）150 毫克

【用法用量】

本品必须在有此类药物使用经验的医生指导下使用。

在考虑本品用于局部晚期或转移性 NSCLC 患者一线治疗或维持治疗前，应对患者进行 EGFR 突变状态检测。

厄洛替尼单药用于非小细胞肺癌的推荐剂量为 150mg/日，至少在饭前 1 小时或饭后 2 小时服用。持续用药直到疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。目前无证据表明进展后继续使用本品治疗能使患者受益。

剂量调整

患者出现新的急性发作或进行性的肺部症状，如呼吸困难、咳嗽和发热，应暂停厄洛替尼治疗进行诊断评估。如果确诊是 ILD（间质性肺病），则应停用厄洛替尼，并给予适当的治疗（参见【注意事项】警告-肺毒性）。肝功能衰竭或胃肠穿孔的患者应停止使用厄洛替尼。脱水且有肾衰竭风险的患者、患严重大疱、水泡或剥脱性皮肤病的患者、患急性/正在加重眼疾的患者，应中断或停止使用厄洛替尼（参见【注意事项】）。

腹泻通常可用洛哌丁胺控制。严重腹泻使用洛哌丁胺无效或出现脱水的患者需要剂量减量和暂时停止治疗。严重皮肤反应的患者也需要剂量减量和暂时停止治疗。

如果必须减量，厄洛替尼应该每次减少 50mg。

同时使用 CYP3A4 强抑制剂如阿扎那韦、克拉霉素、印地那韦、伊曲康唑、酮康唑、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素、醋竹桃霉素（TAO）、伏立康唑等药物或者葡萄柚、葡萄柚汁时应考虑减量，否则可出现严重的不良反应。同样，同时使用 CYP3A4 与 CYP1A2 共同抑制剂（如环丙沙星）的患者，若出现严重不良反应，应减少厄洛替尼用量（参见【药物相互作用】）。

治疗前使用 CYP3A4 诱导剂利福平可减少厄洛替尼 AUC 的 2/3-4/5。应考虑使用无 CYP3A4 诱导活性的其它可替代药物。如果没有可替代药物，厄洛替尼的剂量可考虑高于 150mg，但需密切监测安全性。与利福平合用时厄洛替尼最大研究剂量为 450mg。如果增加厄洛替尼的剂量，则当停止利福平或其它诱导剂时应迅速将厄洛替尼再减少到初始剂量。其它 CYP3A4 诱导剂包括但不限于利福布汀、利福喷丁、苯妥英、卡马西平、苯巴比妥和圣约翰草（*St. John's Wort*），如果可能也应避免使用这些药物（参见【注意事项】和【药物相互作用】）。

厄洛替尼经肝脏代谢和胆道分泌。虽然中度肝功能损伤患者（Child-Pugh 分级 7-9）的厄洛替尼暴露量与肝功能正常患者类似，厄洛替尼应慎用于肝功能损伤的患者。总胆红素 $> 3 \times \text{ULN}$ 的患者应慎用厄洛替尼。治疗前检查异常的情况下，若肝功能出现严重变化，例如总胆红素翻倍和/或转氨酶升高三倍，则应中断或停止使用厄洛替尼。检查发现肝功能异常持续加重时，应在达到重度异常前就考虑中断和/或降低剂量并同时增加肝功能检查监测频率。治疗前检查正常的情况下，如果总胆红素 $> 3 \times \text{ULN}$ 和/或转氨酶 $> 5 \times \text{ULN}$ ，则应中断或停止使用厄洛替尼（参见【注意事项】和【不良反应】）。

尚未进行肾损伤患者（血清肌酐浓度 $>1.5 \times \text{ULN}$ ）的疗效和安全性研究。基于药代动力学数据，轻度或中度肾损伤患者不需要剂量调整（参见【药代动力学】）。不推荐严重肾损伤患者使用厄洛替尼。

已证实吸烟会导致厄洛替尼暴露量降低 50-60%。正在吸烟 NSCLC 患者的厄洛替尼最大耐受剂量为 300mg。在持续吸烟的患者中，与建议的 150 mg 剂量相比，300 mg 剂量在化疗失败后的二线治疗中未显示出疗效提高。（参见【药物相互作用】和【药代动力学】特殊人群）。

【不良反应】

由于临床试验进行的条件有很大不同，因此无法直接将一个药物临床试验与另一个药物临床试验中的不良反应发生率进行比较，也可能无法反映临床实践中观察到的发生率。

厄洛替尼的安全性评估是基于 1500 多例至少接受过一次 150mg 厄洛替尼单药治疗患者的数据和 300 多例接受过厄洛替尼 100mg 或 150mg 联合吉西他滨治疗患者的数据，以及 1228 例接受厄洛替尼联合化疗患者的数据。

来自于临床试验中厄洛替尼单药或联合化疗报告的不良反应（ADR）总结如下。下表所列 ADR 是发生率至少 10%（厄洛替尼组）且较对照组高（ $\geq 3\%$ ）的不良反应。发生频率类别包括十分常见（ $\geq 1/10$ ），常见（ $\geq 1/100$ ， $<1/10$ ），偶见（ $\geq 1/1000$ ， $<1/100$ ），罕见（ $\geq 1/10000$ ， $<1/1000$ ），十分罕见（ $<1/10000$ ）。

服用厄洛替尼治疗 NSCLC 和其它晚期实体肿瘤的患者中有报告严重的不良反应，包括致命的事件（参见【注意事项】警告-肺毒性和【用法用量】剂量调整）。

NSCLC-厄洛替尼单药治疗

具有 EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 一线治疗

在一项 154 名患者参加的开放性随机对照的 III 期研究 ML20650 (EURTAC) 中，对 75 名 EGFR 突变的 NSCLC 患者使用本品一线治疗的安全性进行了评估，未发现新的安全性信号。

在研究 ML20650 中，使用本品治疗的患者最常见的不良反应为皮疹和腹泻（分别为 80% 和 57%，所有分级），大部分为 1 级或 2 级，不需干预即可控制。3 级皮疹和腹泻的发生率分别为 9% 和 4%。未见 4 级皮疹或腹泻。分别有 1% 的患者因皮疹或腹泻而停止使用本品。发生皮疹或腹泻的患者分别有 11% 和 7% 需要进行剂量调整（暂停或减量）。

YO25121(ENSURE)是在亚洲患者中进行的一项多中心、开放、随机、对照III期临床研究，比较厄洛替尼与吉西他滨/顺铂作为一线治疗具有EGFR基因敏感突变的晚期(IIIB/IV期)NSCLC的疗效和安全性，对110例厄洛替尼治疗患者进行安全性评价，与厄洛替尼的已知安全性特征一致，未发现新的安全信号。

该研究中厄洛替尼组中最常见AE为皮疹（67.3%）、腹泻（40.9%）和甲沟炎（10.9%），大多数皮疹为1级或2级，7例患者（6.4%）出现3级皮疹。多数腹泻为1级或2级，2例患者为3级腹泻，无4级或5级腹泻。厄洛替尼治疗组中观察到1例（0.9%）间质性肺炎。厄洛替尼组中报告丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高为9.1%，天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高为5.5%，血胆红素升高6.4%，多数为1级或2级。

表1 ENSURE研究中厄洛替尼组发生率较化疗组高（≥3%）且发生率≥10%的不良事件

	厄洛替尼组 N = 110			化疗组 N = 104		
MedDRA	NCI-CTC 分级			NCI-CTC 分级		
首选术语	所有分级%	3 级%	4 级%	所有分级%	3 级%	4 级%
皮疹	67.3	6.4	0	10.6	1.0	0
腹泻	40.9	1.8	0	9.6	1.0	0
甲沟炎	10.9	0.9	0	0	0	0

厄洛替尼组（至少 2 例患者）中最常见严重不良事件（SAE）为呼吸困难（3 例患者；2.7%）、胸腔积液、上消化道出血和骨痛（各有 2 例患者[1.8%]发生）。

另一项在中国23个中心进行的随机、对照、开放性的III期试验（MO20981，OPTIMAL）中,在不可切除的IIIB期（T4胸水）或IV期、伴有EGFR突变的NSCLC初治患者中比较厄洛替尼单药与吉西他滨+卡铂联合化疗的疗效。对83例接受厄洛替尼治疗患者进行安全性评价，与厄洛替尼的已知安全性特征一致，未发现新的安全信号。

该研究中厄洛替尼组不良反应发生率为 88.0%（73/83），化疗组为 98.6%（71/72）。其中厄洛替尼组绝大部分为 1~2 级不良反应，3~4 级的不良反应少，占 12.0%（10/83），其中皮疹 2 例（占 2.4%），其他包括肝功能检查异常（ALT/AST 升高，肝酶增加，转氨酶升高，血胆红素升高），白细胞计数升高，腹泻，血尿和口腔溃疡各 1 例（各占 1.2%）。化疗组 3~4 级的不良反应占 65.3%（47/72），最常见的为实验室检查异常，如中性粒细胞计数下降，血小板计数下降，白细胞计数下降和血红蛋白减低（11.1~41.7%）。

厄洛替尼组严重不良反应2例（2.4%），均为肝功能异常。吉西他滨+卡铂组严重不良反应有10例（13.9%），分别为血小板下降7例，中性粒细胞减少、死亡和肝功能异常各1例。

NSCLC 维持治疗

两项双盲、随机、安慰剂对照的 III 期研究 BO18192（SATURN）和 BO25460（IUNO）中，共 1532 例复发或转移的晚期 NSCLC 患者接受一线标准铂类为基础的化疗后接受厄洛替尼 150mg 每天一次或安慰剂治疗，持续直至出现疾病进展、不可接受的毒性或死亡事件为止。未发现新的安全信号。厄洛替尼治疗组报告的最频繁的不良反应为皮疹和腹泻（见表 2.）。在任一研究中均未观察到 4 级的皮疹或腹泻。在研究 BO18192 中，因为皮疹和腹泻导致厄洛替尼停药的患者百分比分别为 1% 和<1%，而在研究 BO25460 中，没有患者因皮疹或腹泻而中止治疗。在研究 BO18192 中，因为皮疹和腹泻需要进行剂量调整（中断或减量）的患者百分比 8.3%和 3%，在研究 BO25460 中，这一比例分别为 5.6%和 2.8%。

表2 研究BO18192（SATURN）和BO25460（IUNO）研究中最常见药物不良反应的列表

	BO18192（SATURN）*		BO25460（IUNO）*	
MedDRA 首选术语	厄洛替尼 n=433	安慰剂 n=445	厄洛替尼 n=322	安慰剂 n=319
	%	%	%	%
皮疹，任何级别	49.2	5.8	39.4	10.0
3 级	6.0	0	5.0	1.6
腹泻，任何级别	20.3	4.5	24.2	4.4
3 级	1.8	0	2.5	0.3

*安全性分析人群

在维持治疗研究中，接受厄洛替尼单药治疗的患者出现了肝功能检查异常（包括 ALT、AST 和胆红素升高）。厄洛替尼组和安慰剂组治疗患者发生 2 级(>2.5–5.0 × ULN) ALT 升高的患者分别占 2%和 1%，3 级(>5.0–20.0 × ULN) ALT 升高的患者分别占 1%和 0%。厄洛替尼治疗组出现 2 级(>1.5-3.0 × ULN)和 3 级 (>3.0-10.0 × ULN)胆红素升高的患者分别占 4%和<1%，与之相比，这两事件在安慰剂组均<1%。若肝功能出现严重变化，则应中断或停止厄洛替尼给药（参见【用法用量】）。

NSCLC 二/三线治疗

一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期研究（BR.21）中，731 例既往至少一个化疗方案失败的局部晚期或转移性 NSCLC 患者按 2:1 的比例随机接受每日一次口服厄洛替尼 150mg 或者安慰剂治疗，直到疾病进展或有不能接受的毒性反应。

最常见的不良反应是皮疹和腹泻（任何级别，分别为 75%和 54%）。程度多为 1 级或 2 级,无需干预即可获得控制。厄洛替尼治疗的患者 3/4 级皮疹和腹泻发生率分别为 9%和 6%。厄洛替尼治疗的患者因皮疹或腹泻而终止试验的比例均为 1%。分别有 6%和 1%的患者因皮疹和腹泻需要减量。BR.21 研究中出现皮疹的中位时间为 8 天，出现腹泻的中位时间为 12 天。

表 3 BR.21 研究中厄洛替尼组发生率较安慰剂组高（≥5%）且发生率≥10%的不良反应

药物不良反应	厄洛替尼 150mg 组 N=485			安慰剂组 N=242		
	NCI-CTC 分级			NCI-CTC 分级		
	所有分级%	3 级%	4 级%	所有分级%	3 级%	4 级%
皮疹*	75	8	<1	17	0	0
腹泻	55	6	<1	18	<1	0
厌食	52	8	1	38	5	<1
疲乏	52	14	4	45	16	4
呼吸困难	41	17	11	35	15	11
恶心	33	3	0	24	2	0
感染	24	4	0	15	2	0
口腔粘膜炎	17	<1	0	3	0	0
瘙痒	13	<1	0	5	0	0
皮肤干燥	12	0	0	4	0	0
结膜炎	12	<1	0	2	<1	0
干燥性角膜结膜炎	12	0	0	3	0	0

*皮疹为复合术语，包括皮疹，掌跖红肿疼痛综合征，痤疮，皮肤疾病，色素沉着疾病，红疹，皮肤溃疡，剥脱性皮炎，丘疹，皮肤脱屑。

厄洛替尼 150mg 单药治疗的 NSCLC 患者中可观察到肝功能检查异常（包括 ALT、AST 和胆红素升高）。升高主要为一过性或肝脏转移有关。厄洛替尼和安慰剂治疗患者出现 2 级 ALT 升高(>2.5-5.0 倍正常上限)分别为 4%和<1%。厄洛替尼治疗患者中未出现 3 级 ALT 升高(>5.0-20.0 倍正常上限)。肝功能异常严重时要考虑剂量减量或暂停治疗（参见【用法用量】剂量调整）。

在一项厄洛替尼单药治疗晚期 NSCLC 的单组、非对照国际多中心临床研究（TRUST）的中期分析中，总结了 6578 例患者的安全性数据，结果没有发现新的安全性信号。厄洛替尼治疗相关的皮疹发生率为 71%,其中 3/4 级皮疹为 12%。厄洛替尼严重不良反应的发生率

为 4%。有 5% 的患者因不能耐受不良反应而提前终止厄洛替尼治疗；在 509 例入选的中国患者中，皮疹发生率为 84%，3/4 级皮疹的发生率为 4%。仅 3 例（<1%）患者出现厄洛替尼治疗相关的严重不良反应。6 例（1%）患者因不良反应提前了终止厄洛替尼治疗。

胰腺癌-厄洛替尼联合吉西他滨化疗

一项对照临床试验（PA.3）中，569 例局部晚期不可手术切除的或转移性胰腺癌患者按 1:1 比例随机接受厄洛替尼（100 mg 或 150 mg）或安慰剂联合吉西他滨 IV（1000 mg/m²，周期 1——第 1, 8, 15, 22, 29, 36 和 43 天给药，8 周为一周期；周期 2 及以后周期中，第 1, 8 和 15 天给药，4 周为一周期）。厄洛替尼每日口服直至疾病进展或不可接受的毒性。主要终点是生存期，次要终点是缓解率和无进展生存期。缓解时间也予以观察。共 285 例患者接受厄洛替尼联合吉西他滨治疗（261 例患者在 100mg 组，24 例患者在 150mg 组），284 例患者接受吉西他滨加安慰剂治疗（260 例患者在 100mg 组，24 例患者在 150mg 组）。接受 150mg 厄洛替尼治疗的患者过少，不足以得出任何结论。

接受 100mg 厄洛替尼+吉西他滨治疗的胰腺癌患者中最常见的不良反应是乏力、皮疹、恶心、食欲不振和腹泻。在厄洛替尼+吉西他滨治疗组中，接受治疗患者 3/4 级皮疹和腹泻的发生率各为 5%，中位发生时间分别为 10 天和 15 天，各导致 2% 的患者进行减量治疗，不超过 1% 的患者停药。

150mg 组（23 例）中特定的一些不良反应，包括皮疹的发生率更高，以至减量或者停药更加频繁。

表 4 列出了胰腺癌患者的随机临床试验中，不考虑因果关系，100mg 厄洛替尼+吉西他滨治疗组患者中发生率较安慰剂组高（≥5%）且发生率≥10% 不良反应，按照 NCI-CTC 进行分级。

表 4 PA.3 研究中厄洛替尼组发生率较安慰剂组高（≥5%）且发生率≥10% 的不良反应

不良反应	厄洛替尼+吉西他滨 1000 mg/m ² IV N=259			安慰剂+吉西他滨 1000 mg/m ² IV N=256		
	任何分级	3 级	4 级	任何分级	3 级	4 级
	%	%	%	%	%	%
皮疹†	70	5	0	30	1	0
腹泻	48	5	<1	36	2	0
体重减轻	39	2	0	29	<1	0

感染*	39	13	3	30	9	2
发热	36	3	0	30	4	0
口腔黏膜炎	22	<1	0	12	0	0
抑郁	19	2	0	14	<1	0
咳嗽	16	0	0	11	0	0
头痛	15	<1	0	10	0	0

* 感染为复合术语，包括未具体指明致病源的感染和细菌性感染（包括衣原体、立克次体、分枝杆菌和支原体）、寄生虫（包括蠕虫、外寄生和原生动物）、病毒和真菌感染性疾病。

† 皮疹为复合术语，包括皮疹、掌跖红肿疼痛综合征、色素沉着疾病、痤疮样皮炎、毛囊炎、光过敏反应、史蒂文斯-约翰逊综合征、荨麻疹、红疹、皮肤疾病、皮肤溃疡。

在胰腺癌临床试验中，在厄洛替尼/吉西他滨组中 10 例患者发生深静脉血栓（发生率为 4%）。相比之下，在安慰剂/吉西他滨组中 3 例患者发生深静脉血栓（发生率为 1%）。3 级或 4 级血栓事件，包括深静脉血栓的总体发生率在两个治疗组中类似：厄洛替尼+吉西他滨组为 11%，安慰剂+吉西他滨组为 9%。

厄洛替尼+吉西他滨组与安慰剂+吉西他滨组相比，3 级或 4 级血液学实验室毒性未见差异。

在厄洛替尼+吉西他滨组中发生率在 5% 以下的严重不良反应（≥ NCI-CTC 3 级）包括昏厥、心律不齐、肠梗阻、胰腺炎、溶血性贫血包括血小板减少引起的微血管溶血性贫血、心肌梗塞/心肌缺血、脑血管意外包括脑出血以及肾功能不全（见【注意事项】警告）。

接受厄洛替尼+吉西他滨治疗的胰腺癌患者中观察到肝功能检查异常（包括 ALT、AST 和胆红素升高）。表 5 中列出了发生的 NCI-CTC 最严重级别的肝功能异常。如果肝功能变化严重的话，应该考虑减少厄洛替尼的用量或者停药（见【用法用量】剂量调整部分）。

表 5 胰腺癌患者的肝功能检查异常（最严重 NCI-CTC 分级）：100mg 组

	厄洛替尼 + 吉西他滨 1000 mg/m ² IV N=259			安慰剂 + 吉西他滨 1000 mg/m ² IV N=256		
	NCI CTC 分级			NCI CTC 分级		
	2 级	3 级	4 级	2 级	3 级	4 级
胆红素	17%	10%	<1%	11%	10%	3%
ALT	31%	13%	<1%	22%	9%	0%
AST	24%	10%	<1%	19%	9%	0%

其他的观察资料（基于所有的临床研究数据）

以下的不良反应是在接受厄洛替尼 150mg 单药治疗或者厄洛替尼 100mg 或 150mg 与吉西他滨联合治疗的患者中观察到的。

十分常见的不良反应见表 1、表 2、表 3 和表 4，其他频率的不良反应分类总结如下。

胃肠道异常

厄洛替尼治疗组有胃肠道穿孔报告，但偶见（少于 1%），部分病例产生致命的后果（见【**注意事项**】）。

消化道出血的病例报道常见（包括部分死亡病例），一些与同时服用华法林有关（参见【**注意事项**】国际标准化比值(INR)升高和出血可能部分），另一些患者同时服用了 NSAIDs。这些报道包括消化器官溃疡出血（胃炎、胃与十二指肠溃疡）、呕血、便血、黑粪症以及可能的结肠炎出血（见【**注意事项**】）。

肾功能异常

有报告急性肾衰竭或肾功能不全，包括死亡，伴有或不伴有低血钾症（见【**注意事项**】）。

肝功能异常

厄洛替尼的临床试验中常见肝功能检查异常（包括 ALT、AST、胆红素升高），联合化疗的 PA3 研究中十分常见。大部分为轻到中度，呈一过性或与肝转移有关。厄洛替尼使用期间报告了肝功能衰竭（包括死亡）的罕见病例。混杂因素包括先前存在的肝脏疾病或合用肝毒性药物。

眼疾

接受厄洛替尼治疗的患者有十分罕见的角膜溃疡或穿孔的报告。

角膜炎和结膜炎在厄洛替尼治疗中常见。睫毛生长异常包括：睫毛向内生长、过度生长和睫毛变粗等（见【**注意事项**】）。

呼吸道、胸部和纵隔异常

厄洛替尼治疗 NSCLC 和其他进展性实体瘤时，有报道患者发生严重的间质性肺病（ILD 样事件包括死亡）（见【**注意事项**】）。

鼻衄在 NSCLC 和胰腺癌试验中常见。

皮肤和皮下组织异常

接受厄洛替尼治疗患者最常报告的不良反应为皮疹，一般表现为轻到中度的红斑和脓疱性丘疹，多发生或加重于身体阳光暴露部位。对于要暴露在阳光下的患者，建议穿上保护性

的衣服，和/或使用防晒霜（例如含矿物质）。常见痤疮、痤疮样皮炎和毛囊炎，大部分为轻中度，非严重性。皮肤开裂报道常见，多不严重，大部分与皮疹和皮肤干燥有关。其它轻度的皮肤反应如色素沉着也有观察到，但偶见（少于 1%）。

已有大疱性，水泡性和剥脱性皮肤改变的报告，包括非常罕见的 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症，有些情况下是致命的（见【**注意事项**】）。

临床试验中有报道其它头发和指甲变化，通常不严重，例如，常见甲沟炎，偶见多毛症、睫毛/眉毛变化以及脆甲和松甲。

总体上，无论是单药治疗还是与吉西他滨联合使用，厄洛替尼的安全性在女性与男性之间以及年轻人与 65 岁以上老年人之间无显著差别，在白种人和亚洲患者之间也无差别（参见【**注意事项**】和【**老年用药**】）。

上市后经验

在厄洛替尼上市后观察到以下不良反应。因为这些不良反应来自不确定的样本量的自发报告，故不能可靠的估计其发生频率和药物的因果关系。

皮肤和皮下组织异常

头发和指甲变化，通常不严重，上市后监测中偶有报告，例如，多毛症、睫毛/眉毛变化、甲沟炎以及脆甲和松甲。

大疱、起泡、表皮剥落等皮肤情况也有报告，提示 Stevens-Johnson 综合征/表皮坏死性松解。

胃肠道异常

胃肠穿孔

肝脏异常

在用厄洛替尼单药治疗或联合化疗的患者中有报告肝衰竭。

肌肉骨骼与结缔组织异常

与他汀类药物治疗联用时发生肌病，包括横纹肌溶解症。

眼科异常

在上市后的监测中有葡萄膜炎的报告。

【禁忌】

对本品及成份过敏者禁用。

【注意事项】

本品必须在有此类药物使用经验的医生指导下使用。

当考虑本品用于晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗时，建议对所有患者的 EGFR 突变进行评估，应选用经过良好验证的可靠方法，以避免出现假阴性或假阳性的检测结果。需要注意的是，在肿瘤具有外显子 19 缺失或外显子 21（L858R）置换之外其他 EGFR 突变的转移性 NSCLC 患者中，尚未评价厄洛替尼作为一线治疗的安全性和有效性（见【临床试验】）。

警告

肺毒性

在 NSCLC 或其它实体瘤接受厄洛替尼治疗的患者偶有报道严重间质性肺病样事件，包括致命的情况。在厄洛替尼单药治疗 NSCLC 试验中（参见【临床试验】），维持治疗研究中中间质性肺病样事件在厄洛替尼组和安慰剂组的发生率分别为 0.7%和 0%，二/三线治疗研究中间质性肺病样事件的发生率（0.8%）在厄洛替尼组和安慰剂组一样。NSCLC 随机对照临床试验的荟萃分析结果显示，厄洛替尼组间质性肺病样事件的发生率为 0.9%，对照组为 0.4%。在治疗胰腺癌试验中一联合吉西他滨（参见【临床试验】），间质性肺病样事件的发生率在厄洛替尼+吉西他滨组为 2.5%，在安慰剂+吉西他滨组为 0.4%。

怀疑为间质性肺病样事件的患者诊断报告包括肺炎、放射性肺炎、过敏性肺炎、间质性肺炎、间质性肺病、闭塞性细支气管炎、肺纤维化、急性呼吸窘迫综合征、肺浸润和肺泡炎。症状在服用厄洛替尼后 5 天至 9 个月（中位时间 39 天）出现。大多数病例合并有其它引起间质性肺病的因素，如同时或既往的化疗、既往放疗、之前存在的肺实质病变、转移性肺疾病或肺部感染。

一旦出现新的急性发作或进行性的不能解释的肺部症状如呼吸困难、咳嗽和发热时，在诊断评价时要暂时停止厄洛替尼治疗。一旦确诊是 ILD（间质性肺病），则应停止厄洛替尼治疗，必要时给予适当的治疗（参见【不良反应】和【用法用量】）。

腹泻、脱水、电解质失衡和肾衰

接受厄洛替尼治疗的患者可能发生腹泻，中度或重度腹泻应给予洛哌丁胺治疗。部分患者可能需要减量。对严重或持续的脱水相关腹泻、恶心、厌食或者呕吐，患者需停药并对脱水采取适当的治疗措施（见【不良反应】）。接受厄洛替尼治疗的患者有肝肾综合症、急

性肾衰（包括死亡）和肾功能不全报告。有些由基线肝损伤引起，有些与腹泻、呕吐和/或厌食症引起的脱水或联合化疗有关。

罕有低钾血症和肾衰竭（包括致命的情况）报道，一些报道继发于腹泻、呕吐和/或厌食导致的脱水，也有些报道有合并化疗药物。

在 3 项单药治疗肺癌研究中，厄洛替尼组重度肾损害的总发生率为 0.5%，对照组为 0.8%。在胰腺癌研究中，厄洛替尼加吉西他滨组肾损害的发病率为 1.4%，对照组为 0.4%。在出现重度肾损害患者中暂停服用厄洛替尼直至肾毒性消退。

对发生严重性腹泻或持续性腹泻、甚至脱水的患者，特别是存在高危因素的患者群（例如接受同步化疗、有其它症状或疾病、或有包括年龄偏大等其它基础因素的患者群），应中断厄洛替尼治疗，并采取适当措施对患者进行静脉补液。对脱水患者应在补液的同时进行肾功能及血电解质包括血钾的监测，建议定期监测有脱水风险患者的肾功能和血清电解质（见【不良反应】）。

心肌梗塞/心肌缺血

在胰腺癌临床试验中，在厄洛替尼/吉西他滨组中 6 例患者（发生率 2.3%）发生心肌梗塞/心肌缺血，其中 1 例患者由于心肌梗塞死亡。相比之下，在安慰剂/吉西他滨组中 3 例患者发生心肌梗塞（发生率 1.2%），其中 1 例由于心肌梗塞死亡。

脑血管意外

在胰腺癌临床试验中，在厄洛替尼/吉西他滨组中 6 例患者（发生率 2.3%）发生脑血管意外，其中出血 1 次，是唯一的致命事件。相比之下，在安慰剂/吉西他滨组中没有脑血管意外。

血小板减少引起的微血管溶血性贫血

在胰腺癌临床试验中，在厄洛替尼/吉西他滨组中 2 例患者（发生率 0.8%）发生血小板减少引起的微血管溶血性贫血。两位患者均为同时使用了厄洛替尼和吉西他滨。相比之下，在安慰剂/吉西他滨组中没有发生血小板减少引起的微血管溶血性贫血。

肝炎、肝衰竭

厄洛替尼使用期间报告了肝功能衰竭（包括死亡）的罕见病例。混杂因素包括既往肝脏疾病或合用肝毒性药物。因此，这类患者应定期进行肝功能检查。出现严重肝功能异常者应停止服用厄洛替尼。在检查发现肝功能异常持续加重时，应考虑中断和/或降低剂量同时增加肝功能检查监测频率。治疗前检查正常的情况下，如果总胆红素 $>3 \times \text{ULN}$ 和/或转氨酶 >5

× ULN，则应中断或停止使用厄洛替尼（参见【不良反应】和【用法用量】）。

肝功能异常和肝损伤患者

离体和在体实验均证明厄洛替尼主要在肝脏清除。因此肝功能异常的患者厄洛替尼的暴露量增加（参见【药代动力学】特殊人群-肝功能异常患者和【用法用量】剂量调整）。

在中度肝损伤（Child-Pugh B）患者（与显著肝肿瘤负荷有关）的药代动力学研究中，15 例患者中有 10 例在治疗期间或厄洛替尼末次给药 30 天内死亡。1 例患者死于肝肾综合征，1 例患者死于快速进展的肝功能衰竭，其余 8 例死于进展性疾病。10 例死亡患者中有 8 例基线总胆红素 > 3 × ULN，这表明患有重度肝损伤，因此总胆红素 > 3 × ULN 的患者应慎用厄洛替尼。在厄洛替尼治疗期间应对肝损伤（总胆红素 > ULN 或 Child-Pugh A, B 和 C）患者进行密切监测。治疗前检查异常的情况下，若肝功能出现重度变化，总胆红素翻倍和/或转氨酶升高三倍，则应中断或停止使用厄洛替尼（参见【用法用量】）。

胃肠道穿孔

接受厄洛替尼治疗的患者出现胃肠道穿孔的风险增加，但不常见（部分病例发生致命的后果）。同时合并使用抗血管生成药、皮质激素类药物、非甾体类抗炎药（NSAIDs）、和/或紫杉类药物为基础的化疗，或者既往有消化性溃疡或憩室疾病病史的患者风险更高。出现胃肠道穿孔的患者应永久停用厄洛替尼（见【不良反应】）。

大疱性或剥脱性皮肤改变

有报道大疱性，水泡性和剥脱性皮肤症状，包括非常罕见的 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症，有些情况下是致命的（见【不良反应】）。如患者出现严重的大疱性，水泡性和剥脱性皮肤症状，应中断或停用厄洛替尼。

眼部疾病

使用厄洛替尼治疗有非常罕见的角膜穿孔或角膜溃疡的报道。还观察到的其他眼部异常包括异常睫毛生长、干燥性角膜结膜炎或疱疹性角膜炎，这些也是发生角膜穿孔/溃疡的危险因子。如患者出现急性眼科异常或加重例如眼睛疼痛，应中断或停用厄洛替尼（见【不良反应】）。

相互作用

厄洛替尼可能存在有临床意义的药物-药物相互作用（见【药物相互作用】）。

国际标准化比值升高和出血可能

在接受本品治疗的患者中有报道表明，与香豆素类抗凝药包括华法林的相互作用导致

国际标准化比值（INR）升高和出血事件增加，部分病例产生致命后果。应对使用香豆素类抗凝药的患者凝血时间和 INR 变化进行定期监测。

该片剂中含有乳糖，因此患有罕见遗传病半乳糖不耐受、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应使用本品。

对驾驶和机械操作能力的影响

厄洛替尼对驾驶和机器操作能力没有或几乎没有影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚未在妊娠妇女中进行厄洛替尼的充分的、对照性研究。在器官形成期，当家兔血浆中厄洛替尼药物浓度达到每日 150mg 给药时人血浆浓度的 3 倍时出现母体毒性导致胚胎/胎儿死亡和流产。雌性大鼠在交配前到妊娠第一周接受相当于 150mg 临床剂量的 0.3 或 0.7 倍剂量（根据 mg/m^2 计算）的厄洛替尼可以引起早期吸收而导致成活胎儿数量下降。对人类的潜在危险性未知。生育期妇女服用厄洛替尼期间应避免妊娠。在治疗期间和治疗完成后至少 2 周应充分避孕。只有认为母亲的受益大于对胎儿的危害时妊娠女性才能继续治疗。如果妊娠期间使用厄洛替尼，患者应了解对胎儿的潜在危害和可能导致流产。

尚不清楚人乳汁中是否分泌有厄洛替尼。尚未进行评估厄洛替尼对产奶量影响或是否存在乳汁中的研究。由于许多药物可分泌到人乳汁中而且厄洛替尼对母乳喂养婴儿的影响尚不明确，因此不建议接受厄洛替尼治疗的母亲在用药期间以及末次给药后至少 2 周内进行哺乳。

【儿童用药】

未在 18 岁以下患者中确立厄洛替尼获批适应症的有效性和安全性。

【老年用药】

NSCLC 维持治疗

参加随机 NSCLC 维持治疗试验的所有患者中，约 66% 的患者小于 65 岁，34% 的患者等于或大于 65 岁。65 岁以下患者总生存期的风险比为 0.78（95% CI: 0.65, 0.95），65 岁或以上患者总生存期的风险比为 0.88（95% CI: 0.68, 1.15）。

NSCLC 二/三线治疗

参加 NSCLC 随机试验的总人群中,62%的患者小于 65 岁,而 38%的患者为 65 岁以上。在两个年龄组中都可获得生存受益(参见【临床试验】)。

【药物相互作用】

仅在成人中进行了相互作用研究。

体外研究发现,厄洛替尼是 CYP1A1 的强效抑制剂、CYP3A4 和 CYP2C8 的中度抑制剂、UGT1A1 诱导的葡萄糖苷酸化的强抑制剂。

由于 CYP1A1 在人体组织中的表达十分有限,无从获得 CYP 1A1 强抑制剂的生理学相关性。

对葡萄糖苷酸化的抑制作用可能会导致与一些仅能通过该途径清除的 UGT1A1 底物类药物发生相互作用。对于 UGT1A1 表达水平较低或患有遗传葡萄糖苷酸化疾病(如 Gilbert 疾病)的患者,其血清胆红素浓度可能升高,必须慎用。

厄洛替尼经肝脏代谢,主要通过 CYP3A4,少量通过 CYP1A2 和肺同工酶 CYP1A1。任何通过这些酶代谢的药物或者酶的抑制剂或诱导剂均有可能与厄洛替尼发生相互作用。

CYP3A4 强抑制剂可以降低厄洛替尼代谢,使其血药浓度升高。与单独使用厄洛替尼相比,酮康唑(200mg 每天 2 次服用 5 天)通过抑制 CYP3A4 代谢活性导致厄洛替尼的 AUC 增加(平均 AUC 增加 86%), C_{max} 增加 69%。厄洛替尼与 CYP3A4 和 CYP1A2 抑制剂环丙沙星合用时,厄洛替尼的 AUC 及 C_{max} 分别增加 39%和 17%,活性代谢产物的 AUC 和 C_{max} 分别约增加了 60%和 48%,目前还未明确该暴露增加的临床相关性。厄洛替尼慎与环丙沙星或强效 CYP1A2 抑制剂(如氟伏沙明)联用。因此,厄洛替尼与 CYP3A4 强抑制剂或结合的 CYP3A4/CYP1A2 抑制剂合用时应注意,一旦发现毒性作用,应当降低厄洛替尼剂量。

CYP3A4 强诱导剂可提高厄洛替尼的代谢,显著降低厄洛替尼的血药浓度。与单独使用厄洛替尼相比,给予 150mg 厄洛替尼后,利福平(600mg 每天 1 次服用 7 天)通过诱导 CYP3A4 代谢活性导致厄洛替尼的平均 AUC 降低 69%。

若治疗前已使用或治疗中并用利福平,单剂给药 450 mg 后厄洛替尼的平均 AUC 是未经利福平治疗时单剂给药 150 mg 厄洛替尼后的 57.5%。如可能,应选择其他不具强 CYP3A4 诱导性的药物治疗。对于需要采用厄洛替尼 + 强 CYP3A4 诱导剂(如利福平)治疗的患者,应在密切监控药物安全性情况下(见【注意事项】)考虑将剂量增至 300 mg,如能良好耐受 2 周以上,可考虑将剂量进一步增至 450 mg,同时密切监控药物安全性。此条件下未对更高

的剂量进行研究。在与其它诱导剂，如苯妥英、卡马西平、巴比妥类或圣约翰草（St. Johns Wort）合用时，暴露量可能也会降低，厄洛替尼与这些活性药物合用时应特别小心。可能的情况下，可以考虑使用其它无强效 CYP3A4 诱导活性的治疗药物。

厄洛替尼预处理或合用对典型的 CYP3A4 底物咪达唑仑和红霉素的清除率没有影响。因此，与其他 CYP3A4 底物清除间的显著相互作用也不可能发生。咪达唑仑口服利用度似乎降低了 24%，但这并非 CYP3A4 活性的影响所致。在另一项临床试验中，厄洛替尼与 CYP3A4/2C8 底物紫杉醇合用，对其药代动力学无影响。因此与其它 CYP3A4 底物的清除可能也无显著相互作用。

厄洛替尼的溶解度与 pH 值相关。pH 值升高时，厄洛替尼的溶解度降低。改变上消化道 pH 值的药物可能会改变厄洛替尼的溶解度，进而影响其生物利用度。厄洛替尼与质子泵抑制剂奥美拉唑合用，厄洛替尼的 AUC 和 C_{max} 分别降低了 46% 和 61%。 T_{max} 或半衰期无变化。厄洛替尼与 300mg H_2 受体阻断药雷尼替丁合用时，厄洛替尼的 AUC 和 C_{max} 分别降低 33% 和 54%。因此，可能的情况下应当避免厄洛替尼与减少胃酸产生的药物合用。在与这些药物合用时增加厄洛替尼的剂量不太可能补偿暴露量的减少。然而，厄洛替尼与雷尼替丁间隔给药时（雷尼替丁 150mg 每日两次，给药前 2 小时或给药后 10 小时给予厄洛替尼），厄洛替尼的 AUC 和 C_{max} 分别只减少 15% 和 17%。如果患者需要接受此类药物治疗， H_2 受体阻断药如雷尼替丁应当考虑并采取间隔给药。须在 H_2 受体阻断药给药前 2 小时或给药后 10 小时给予厄洛替尼。

厄洛替尼为 P-糖蛋白活性底物转运体的底物，与 Pgp 抑制剂（如环孢菌素和维拉帕米）合用可能会改变厄洛替尼的分布和/或消除，目前尚不清楚该相互作用结果对毒性（如 CNS）的影响，所以在此情况下应慎用。

厄洛替尼会增加铂浓度。在一项临床研究中，厄洛替尼与卡铂和紫杉醇合并用药使总铂 AUC₀₋₄₈ 增加了 10.6%。虽然该差异具有统计学显著意义，但认为该差异程度不具有临床相关性。在临床实践中，可能还存在一些其它导致卡铂暴露量增加的共同因素，如肾损伤。卡铂和紫杉醇对厄洛替尼的药代动力学无显著影响。

卡培他滨可能会增加厄洛替尼的浓度。厄洛替尼与卡培他滨合用时，与另外一项厄洛替尼单药研究中的数据相比，厄洛替尼 AUC 出现统计学显著增加， C_{max} 值也出现临界意义的增加。厄洛替尼对卡培他滨的药代动力学无显著影响。

本品与他汀类药物合用可能增加他汀类药物引起的肌病包括罕见的横纹肌溶解症的发

生率。

已知吸烟会诱导 CYP1A1 和 CYP1A2，导致厄洛替尼暴露量减少 50-60%，建议吸烟者戒烟（见【用法用量】和【药代动力学】特殊人群）。

【药物过量】

健康受试者中单次口服剂量 1000mg 和癌症患者每周单次口服 1600mg 能够耐受。健康受试者每天两次 200mg 剂量仅数天的耐受性很差。根据这些试验的资料，超过每天 150mg 的推荐剂量时可能发生不能接受的严重不良反应（如腹泻、皮疹和肝脏转氨酶升高，见【用法用量】）。怀疑过量时应停止厄洛替尼和给予对症治疗。

【临床试验】

厄洛替尼单药用于 EGFR 突变的 NSCLC 一线治疗：

在一项随机、开放、对照的 III 期试验（ML20650，EURTAC）中，证实了厄洛替尼作为一线治疗药物在具有 EGFR 基因敏感突变的高加索 NSCLC 患者中的有效性。受试者为既往从未接受过化疗或任何全身性抗肿瘤疗法治疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者（IIIB 和 IV 期），且在 EGFR 的酪氨酸激酶域发生突变（外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变，在本地实验室用 PCR 测序方法检测）。将患者按 1:1 的比例随机分配至厄洛替尼 150 mg 每日一次组或最多 4 个周期含铂的二联化疗组。

该试验一共入组了 174 例 NSCLC 的患者。患者的基线特征如下，女性（72%）；白人（99%）；年龄大于 65 岁（51%）；ECOG 1 分（53%），ECOG 0 分（33%）。患者中有 93% 的患者为 IV 期，7% 的患者为有胸水的 IIIB 期患者（AJCC，第六版）；93% 的患者为腺癌；66% 的患者为外显子 19 缺失，34% 为外显子 21(L858R)点突变。研究主要终点为研究者评估的无进展生存期（PFS）。药物疗效结果总结于表 6 中。

图 1. 在临床试验 ML20650（EURTAC）研究者评估 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线

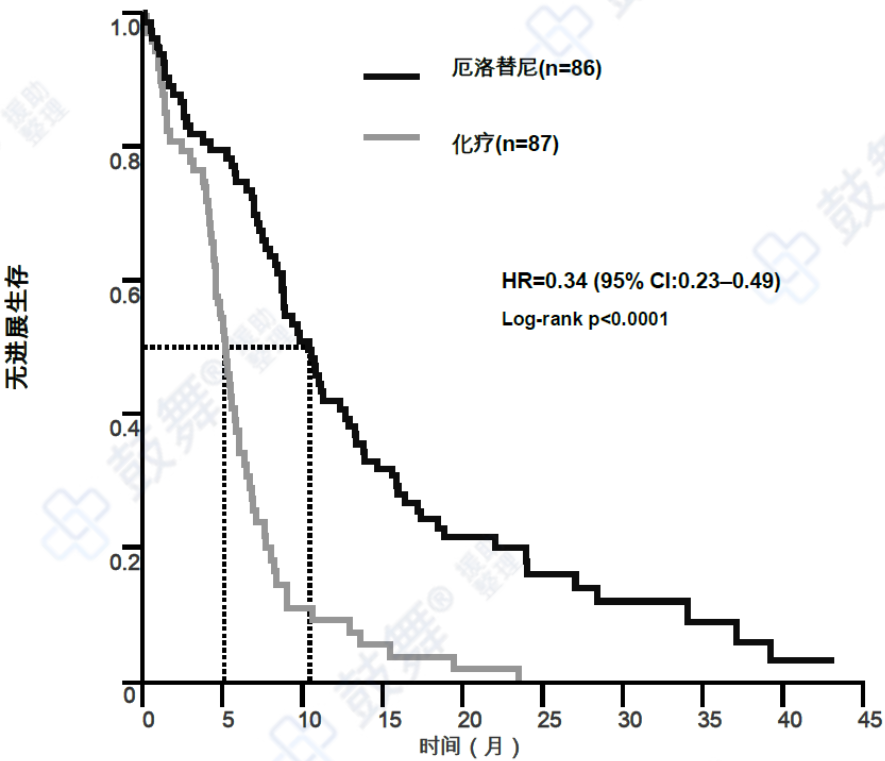


表 6 在临床试验 ML20650（EURTAC）中厄洛替尼与化疗相比的疗效结果

疗效参数	厄洛替尼组 (N = 86)	化疗组 (N = 88)
PFS（无进展生存期，月）		
进展或死亡患者数	71 (83%)	63 (72%)
中位 PFS (95% CI)	10.4 (8.7, 12.9)	5.2 (4.6, 6.0)
风险比 (95% CI) ⁽¹⁾	0.34 (0.23, 0.49)	
P 值 (未分层 log-rank 检验)	< 0.001	
OS（总生存期，月）		
死亡患者数 (%)	55 (64%)	54 (61%)
中位 OS (95% CI)	22.9 (17.0, 26.8)	19.5 (17.3, 28.4)
风险比 (95% CI) ⁽¹⁾	0.93 (0.64, 1.35)	
客观缓解		

客观缓解率 (95% CI)	65% (54.1%, 75.1%)	16% (9.0%, 25.3%)
----------------	--------------------	-------------------

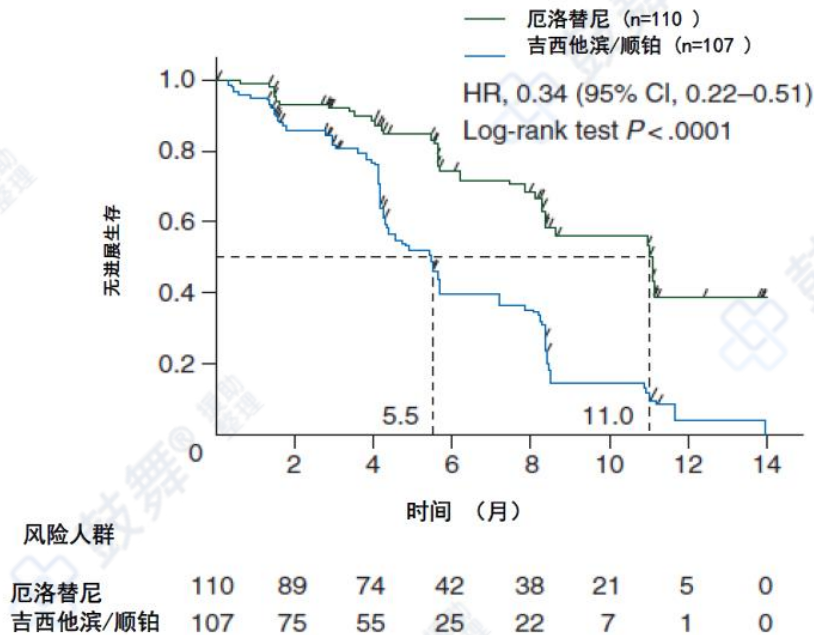
⁽¹⁾ 未分层 COX 回归模型

另一项在亚洲国家(包括中国、马来西亚、菲律宾)进行的随机、对照、开放性的 III 期试验(YO25121, ENSURE)中,证实了厄洛替尼作为一线治疗药物在 EGFR 敏感突变的 NSCLC 亚洲患者中的有效性。受试者为既往从未接受过化疗或任何全身性抗肿瘤疗法治疗的转移性或局部晚期 NSCLC (IIIB 和 IV 期)患者,且在 EGFR 的酪氨酸激酶域发生敏感突变(外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变,在中心实验室用 cobas 试剂盒检测)。按 1:1 的比例将患者随机分配至厄洛替尼 150 mg, 每日一次组或 4 个周期吉西他滨+顺铂的化疗组。

该研究一共筛选了 647 例患者,对其中 217 例患者进行随机分组(化疗组中 107 例患者,厄洛替尼组中 110 例)。总研究人群包括的女性多于男性(分别为 61.3%与 38.7%)。化疗组和厄洛替尼组中患者的中位年龄分别为 56 岁(范围: 30-78 岁)和 57.5 岁(范围: 33-79 岁),大多数患者的 ECOG 体力状况评分为 0 或 1(化疗组和厄洛替尼组分别为 94.4%和 93.6%),大多数的患者为 IV 期(化疗组和厄洛替尼组分别为 93.5%和 90.9%)。

在预定计划的中期分析(即主要分析)时,检测主要终点研究者评估的 PFS,厄洛替尼治疗可以使 PFS 事件(疾病进展或死亡,以先发生为准)风险降低 66% (HR=0.34 [95% CI: 0.22,0.51], p<0.0001)。研究者评估的 PFS Kaplan-Meier 曲线见图 2。在厄洛替尼组(n=110)和化疗组(n=107),中位 PFS 分别为 11.0 和 5.5 个月,客观缓解率(CR/PR)分别为 62.7%和 33.6%, p<0.0001。在影像学资料经过独立评审委员会(IRC)审评后, PFS 结果得到确证,与化疗组的 5.6 个月相比,厄洛替尼组的中位 PFS 为 11.0 个月(HR=0.42 [95% CI: 0.27,0.66], p=0.0001)。研究者与 IRC 对 PFS 评估结果的总体一致率为 85.6 %。在试验中,由于在疾病进展后交叉的后续治疗的影响,试验获得的总生存期在厄洛替尼组和化疗组没有显著差异(HR=0.91 [95% CI: 0.63,1.31], p=0.6073)。

图 2. ENSURE 研究者评估的 PFS Kaplan-Meier 曲线



通过 FACT-L 问卷调查，与化疗组相比，在厄洛替尼组的患者中观察到症状进展时间，生活质量恶化时间及试验结果指数恶化时间的改善。

在 ENSURE 研究中，175 名中国患者（占研究总数的 81%）随机分配至厄洛替尼及吉西他滨+顺铂化疗组。研究在中国患者的结果与总体的结果一致。临床研究疗效及生活质量结果见表 7。

表 7 ENSURE 研究疗效及生活质量结果

	ENSURE 研究总人群		ENSURE 研究中国亚组	
	厄洛替尼组 N = 110	化疗组 N = 107	厄洛替尼组 N = 87	化疗组 N = 88
PFS（研究者评价）				
HR [95%置信区间]	0.34 [0.22, 0.51]		0.30 [0.18, 0.49]	
中位值（月）	11.0	5.5	11.1	5.7
p 值（对数秩检验）	< 0.0001		< 0.0001	
PFS（IRC 评价）				
HR [95%置信区间]	0.42 [0.27, 0.66]		0.38 [0.22, 0.64]	
中位值（月）	11.0	5.6	11.0	5.6

p 值（对数秩检验）	0.0001		0.0001	
客观缓解率				
缓解率	62.7%	33.6%	69.0%	37.5%
缓解率差异[95%置信区间]	29.08 [15.8, 42.3]		31.47 [16.8, 46.2]	
症状进展时间				
HR [95% 置信区间]	0.60 [0.37, 0.96]		0.57 [0.35, 0.93]	
中位值 (月)	-	5.5	-	5.5
试验结果指数恶化时间(TOI)				
HR [95% 置信区间]	0.53 [0.35,0.82]		0.50 [0.32, 0.78]	
中位值 (月)	11.1	4.2	11.1	2.9
生活质量恶化时间				
HR [95% 置信区间]	0.67 [0.45,1.01]		0.63 [0.41, 0.96]	
中位值 (月)	8.2	2.9	5.6	2.8

另一项在中国进行的随机、对照、开放性的 III 期试验（MO20981, OPTIMAL）考察了厄洛替尼作为一线治疗药物在 EGFR 敏感突变的 NSCLC 中国患者中的有效性。受试者为既往从未接受过化疗或任何全身性抗肿瘤疗法治疗的 IIIB 期（细胞学证实伴有恶性胸水和/或心包积液）或经组织学或细胞学证实的 IV 期的 NSCLC，或术后复发患者；新鲜肿瘤或肿瘤石蜡组织作 PCR-DNA 直接测序分析显示 EGFR 第 19 外显子缺失或第 21 外显子 L858R 突变。按 1:1 的比例将患者随机分配至厄洛替尼 150 mg，每日一次组或 4 个周期吉西他滨+卡铂的化疗组，直到疾病进展或不可耐受的毒性反应发生。本研究共入组 165 例，其中 10 例未使用研究药物，厄洛替尼组 1 例受试者由于没有可测量病灶，最终共 154 例（93.3%，154/165）进入 ITT 分析集，其中试验组 82 例，对照组 72 例。两组人口学资料和基线特征，包括年龄、体重、基线 ECOG 体力状态评分、吸烟状况、组织学类型、病理分期、19 和 21 外显子突变状态等，组间差异均无统计学意义。

研究主要终点为研究者评估的 PFS。结果显示，厄洛替尼治疗可以使 PFS 事件（疾病进展或死亡，以先发生为准）风险降低 83.8%(HR= 0.164 [95 % CI: 0.105,0.256], p<0.0001)。研究者评估的 PFS Kaplan-Meier 曲线见图 3。在厄洛替尼组(n=82) 和化疗组(n=72)，中位

PFS 分别为 13.7 和 4.6 个月，客观缓解率（CR/PR）分别为 82.9%和 36.1%， $p<0.0001$ 。由于在疾病进展后交叉的后续治疗的影响，试验获得的总生存期在厄洛替尼组和化疗组没有显著差异（ $HR=1.186$ [95% CI: 0.825,1.706], $p=0.2663$ ）。

图 3. OPTIMAL 研究者评估的 PFS Kaplan-Meier 曲线

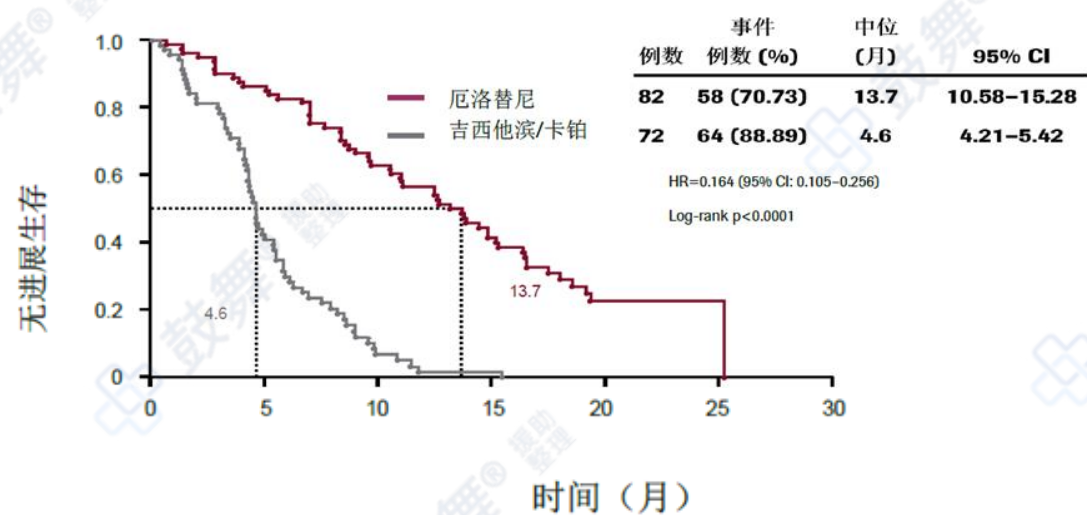


表 8 OPTIMAL 研究疗效

	OPTIMAL 研究总人群	
	厄洛替尼组	化疗组
	N = 82	N = 72
PFS（研究者评价）		
HR [95%置信区间]	0.164 （0.105 至 0.256）	
中位值（月）	13.7	4.6
p 值（对数秩检验）	< 0.0001	
客观缓解率		
客观缓解例数	68	26
客观缓解率（%）	82.9	36.1
p 值（对数秩检验）	< 0.0001	

OPTIMAL 研究中厄洛替尼组和吉西他滨+卡铂化疗组分别有 74 例和 54 例患者参与生活质量的分析。与吉西他滨+卡铂化疗组相比，接受厄洛替尼治疗患者的生活质量在 FACL-L、TOI 和 LCS 均得到明显改善（ $P<0.0001$ ）。

表 9 OPTIMAL 研究期间生活质量评分和症状的改善率（外显因子突变类型、吸烟史和组织学类型作为协变量）

			Logistic Regression	
总分类型	厄洛替尼	吉西他滨+卡铂	OR (95%CI)	P 值
FACT-L	总病例数	74	54	
	无临床改善	19 (25.7%)	37 (68.5%)	
	临床改善	55 (74.3%)	17 (31.5%)	6.69(3.01-14.85) <0.0001
TOI	总病例数	74	54	
	无临床改善	20 (27.0%)	40 (74.1%)	
	临床改善	54 (73.0%)	14 (25.9%)	8.07(3.57-18.26) <0.0001
LCS	总病例数	74	54	
	无临床改善	17 (23.0%)	37 (68.5%)	
	临床改善	57 (77.0%)	17 (31.5%)	7.54(3.38-16.85) <0.0001

厄洛替尼单药用于 NSCLC 维持治疗：

一项随机、双盲、安慰剂对照研究 BO18192 (SATURN) 评价了厄洛替尼用于维持治疗的有效性和安全性，本研究在 26 个国家开展，共入组 889 例接受一线含铂化疗后未发生疾病进展的局部晚期或转移性 NSCLC 患者，按 1:1 随机分组至每日一次厄洛替尼 150 mg 组或安慰剂组（厄洛替尼组 438 例，安慰剂组 451 例），用药直至疾病进展。研究主要目的是确定所有患者或 EGFR 免疫组化（IHC）检测阳性肿瘤患者接受标准含铂化疗后再给予厄洛替尼治疗时，与安慰剂相比无进展生存期（PFS）是否有所改善。

在这项研究 BO18192 (SATURN) 中，总人群在主要终点 PFS (HR= 0.71, p< 0.0001) 和次要终点 OS (HR=0.81, p=0.0088) 方面表现出了获益。然而，在预先定义的探索性分析观察到在具有 EGFR 敏感突变患者 (n=49) 中获益最大，证实了明显的 PFS 获益 (HR= 0.10, 95% CI, 0.04,0.25; p<0.0001)，总生存期 HR 为 0.83 (95% CI, 0.34,2.02)。在 EGFR 突变阳

性亚组中，67%的安慰剂治疗患者接受了二线或后线的EGFR-TKI治疗。在EGFR野生型肿瘤患者中（n=388），PFS HR为0.78（95% CI, 0.63,0.96; p=0.0185），总生存期HR为0.77（95% CI, 0.61,0.97; p=0.0243）[82、93]。

在肿瘤未携带EGFR敏感突变（外显子19缺失或外显子21 L858R突变）且在4个疗程的含铂药物化疗后未出现疾病进展的643例晚期NSCLC患者中开展了BO25460（IUNO）研究。受试者按1:1随机接受厄洛替尼150mg每天一次或安慰剂治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

研究的目的是比较厄洛替尼一线维持治疗与疾病进展时使用治疗的总生存期。该研究没有达到其主要终点。在肿瘤未携带EGFR敏感突变的患者中，一线维持治疗的OS并不优于二线治疗（HR=1.02，95% CI, 0.85,1.22, p=0.82）。在维持治疗中，和安慰剂治疗之间在次要终点PFS方面亦无差异（HR=0.94，95% CI, 0.80,1.11; p=0.48）。

基于来自BO25460（IUNO）研究的数据，不建议在未携带EGFR敏感突变的患者中将厄洛替尼作为一线维持治疗。

厄洛替尼单药用于 NSCLC 二/三线治疗：

在既往至少一个化疗方案失败的局部晚期或转移性NSCLC患者中，进行了一项随机双盲安慰剂对照的试验（BR.21），评价厄洛替尼单药治疗的有效性和安全性，731例患者按2:1的比例随机接受每日一次厄洛替尼150mg或安慰剂治疗（厄洛替尼组488例，安慰剂组243例），直至疾病进展或有不能接受的毒性反应。试验的疗效指标包括总生存期（OS）、客观缓解率（CR+PR）和无进展生存期（PFS）。也评价缓解持续时间。主要疗效指标是OS。试验在17个国家开展，大约1/2患者（326例）获得EGFR表达情况资料。

表10总结了试验人群的一般情况和疾病特点。两个治疗组患者的一般情况是可比的。大约2/3患者为男性。大约1/4患者基线ECOG体力状态评分（PS）为2分，9%基线ECOG PS为3分。50%患者既往仅接受过一个化疗方案。大约3/4患者有吸烟史。

表 10 一般情况和疾病特点

特点	厄洛替尼（N=488）		安慰剂（N=243）	
	n	%	n	%
性别				
女	173	(35)	83	(34)

男	315	(65)	160	(66)
年龄 (岁)				
<65	299	(61)	153	(63)
≥65	189	(39)	90	(37)
人种				
白种人	379	(78)	188	(77)
黑人	18	(4)	12	(5)
亚洲人	63	(13)	28	(12)
其它	28	(6)	15	(6)
基线 ECOG 体力状态评分*				
0	64	(13)	34	(14)
1	256	(52)	132	(54)
2	126	(26)	56	(23)
3	42	(9)	21	(9)
之前 6 月体重下降				
<5%	320	(66)	166	(68)
5-10%	96	(20)	36	(15)
>10%	52	(11)	29	(12)
不详	20	(4)	12	(5)
吸烟史				
不吸烟	104	(21)	42	(17)
吸烟或戒烟	358	(73)	187	(77)
不详	26	(5)	14	(6)
组织学分型				
腺癌	246	(50)	119	(49)
鳞癌	144	(30)	78	(32)
未分化大细胞癌	41	(8)	23	(9)
混合非小细胞癌	11	(2)	2	(<1)
其它	46	(9)	21	(9)
诊断到随机分组时间 (月)				
<6	63	(13)	34	(14)
6-12	157	(32)	85	(35)
>12	268	(55)	124	(51)
基线时对既往化疗的最好疗效*				
CR/PR	196	(40)	96	(40)
PD	101	(21)	51	(21)
SD	191	(39)	96	(40)
基线时既往化疗方案数*				
1	243	(50)	121	(50)
2	238	(49)	119	(49)
3	7	(1)	3	(1)

基线时既往化疗含铂类*				
是	454	(93)	224	(92)
否	34	(7)	19	(8)

*基线时的分层因素；分布上与随机化时报告的值稍有差异。

试验结果见表 11。

表 11 疗效结果

	厄洛替尼	安慰剂	风险比 (1)	95%可信区间	p 值
生存期	中位 6.7 月	中位 4.7 月	0.73	0.61-0.86	<0.001 (2)
1 年生存率	31.2%	21.5%			
无进展生存期	中位 9.9 周	中位 7.9 周	0.59	0.50-0.70	<0.001 (2)
肿瘤缓解率 (CR+PR)	8.9%	0.9%			<0.001 (3)
缓解时间	中位 34.3 周	中位 15.9 周			

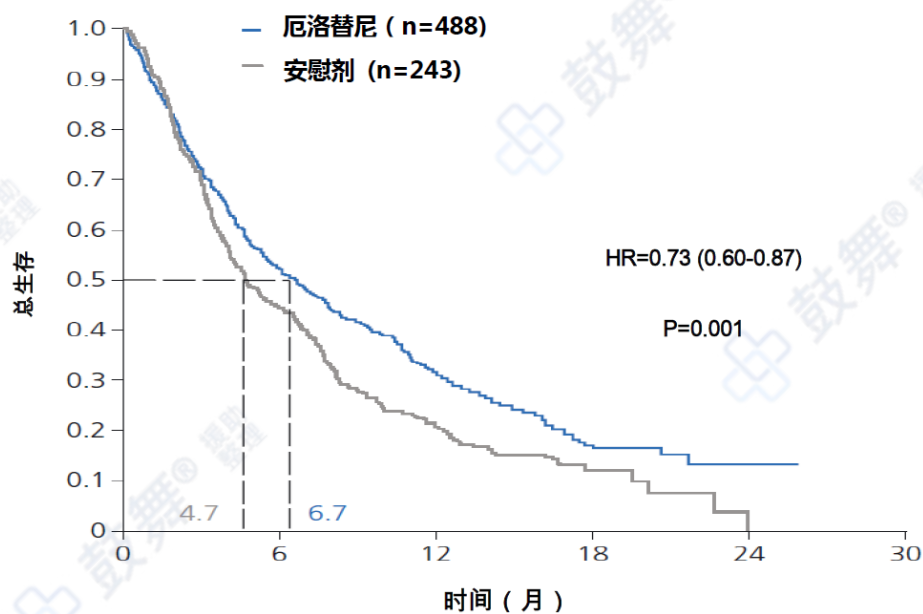
(1) 以 ECOG 体力状态评分、既往化疗方案数、既往化疗含铂类和既往化疗的最好疗效为协变量的 COX 回归模型分析。

(2) 以 ECOG 体力状态评分、既往化疗方案数、既往化疗含铂类和既往化疗的最好疗效分层的双侧 Log-Rank 检验。

(3) 双侧 Fisher's 精确检验。

在意向治疗人群（所有随机患者）中进行生存期分析。图4显示了总生存期的Kaplan-Meier曲线。主要疗效指标OS和PFS分析是以ECOG体力状态评分、既往化疗方案数、既往化疗含铂类和既往化疗的最佳疗效分层的双侧Log-Rank检验。

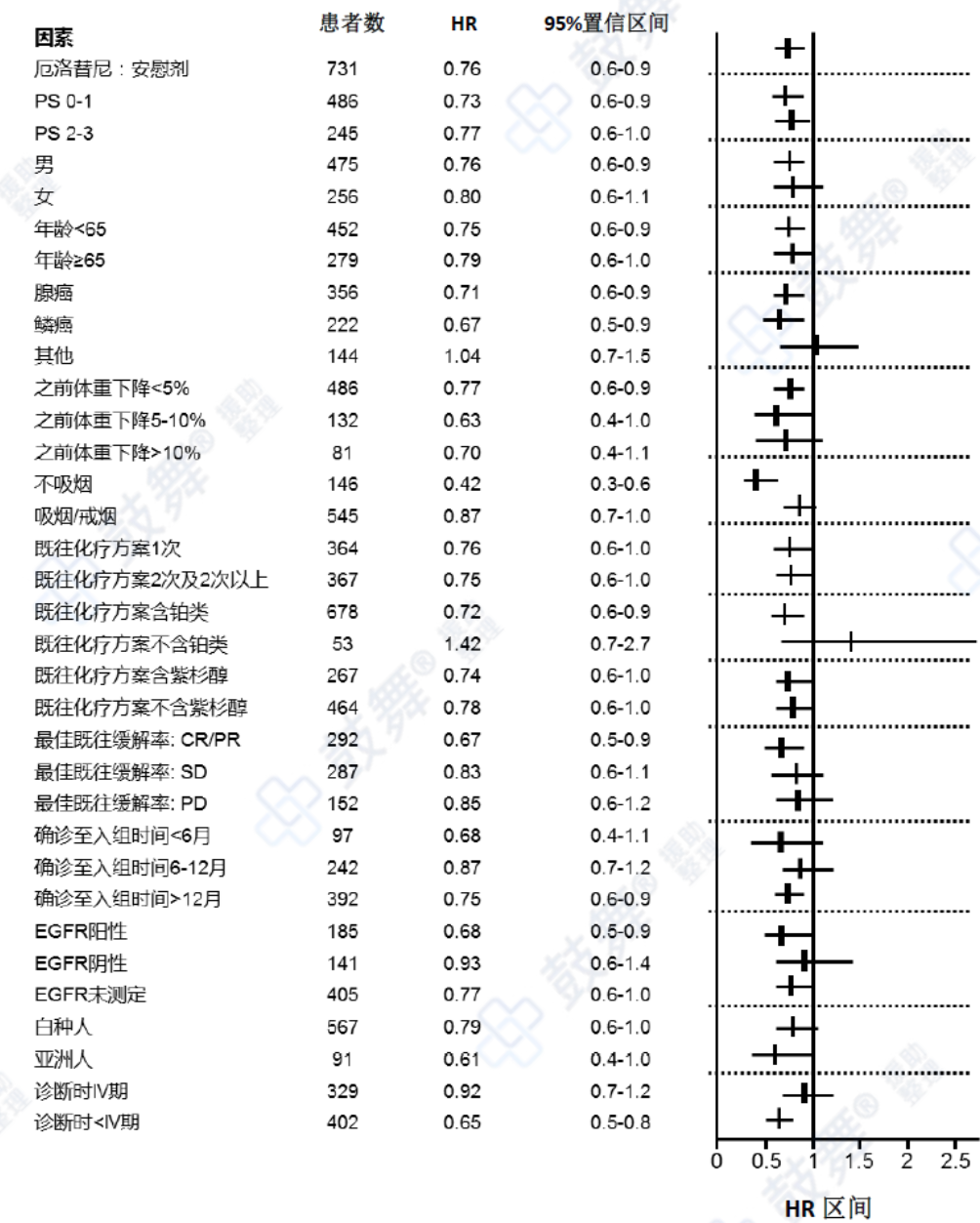
图 4. 治疗组患者总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



注意：HR是从以ECOG体力状态评分、既往化疗方案数、既往化疗含铂类和既往化疗的最佳疗效为协变量的COX回归模型分析中得出。P值是从以ECOG体力状态评分、既往化疗方案数、既往化疗含铂类和既往化疗的最佳疗效分层的双侧Log-Rank检验中得出。

在探索性单变量分析中研究了一系列亚组患者。图5显示了分析结果。大多数亚组患者中厄洛替尼治疗的生存期相似。但在两个亚组中疗效更明显：肿瘤EGFR阳性的患者（HR=0.68）和不吸烟患者（HR=0.42）。

图 5. 根据治疗前特点所分各亚组患者的生存相对风险比（厄洛替尼比安慰剂）



注意：图 5 显示了服用厄洛替尼患者与服用安慰剂患者相比每个亚组的单因素死亡 HR，HR 的 95%可信区间（CI）和样本量（N）大小。水平线上的垂直标记代表 HR，水平线的长短表示 95%CI。垂直标记的竖线的左侧代表 HR 小于 1.00，表示这个亚组患者厄洛替尼治疗组与安慰剂组相比生存期要长。该研究中 EGFR 表达情况与治疗效果关系的分析是有局限性的，因为仅有 326 例（45%）患者获得 EGFR 表达情况。

一项双盲、随机、III期研究（MO22162，CURRENTS），在当前吸烟（平均38包/年）的、化疗失败后的二线局部晚期或转移性NSCLC患者中对比两种剂量的厄洛替尼（300 mg对比

150 mg)，300 mg剂量的厄洛替尼较推荐的剂量未表现出PFS获益（分别为7.00和6.86周）。在该研究中未基于EGFR突变状态对患者进行选择。

厄洛替尼联合化疗治疗 NSCLC

两个多中心安慰剂对照随机试验包括了 1000 多例局部晚期或转移性 NSCLC 一线治疗的患者，结果显示厄洛替尼联合铂类为基础的化疗（卡铂+紫杉醇，N=526；吉西他滨+顺铂，N=580）相对单用化疗未增加临床获益。

【药理毒理】

药理作用

厄洛替尼是表皮生长因子受体（EGFR）/人表皮生长因子受体 I（也称为 HER1）的酪氨酸激酶抑制剂。厄洛替尼可有效抑制细胞内的 EGFR 磷酸化，EGFR 通常表达于正常细胞和肿瘤细胞的表面。在非临床模型中，抑制 EGFR 磷酸化可引起细胞生长停滞和/或细胞死亡。厄洛替尼与 19 号外显子缺失或 21 号外显子（L858R）突变的 EGFR 的结合力高于野生型受体。EGFR 突变可导致抗细胞凋亡和增殖信号传导通路的结构激活，厄洛替尼在 EGFR 敏感突变阳性肿瘤中有效阻断 EGFR 介导的信号通路的作用主要是由厄洛替尼与 EGFR 突变激酶结构域中 ATP 结合位点发生紧密结合所致。由于下游信号通路阻断，因此细胞增殖发生中止，并通过内在的细胞凋亡途径诱导细胞死亡。在表达 EGFR 突变的小鼠模型中观察到了肿瘤消退现象。

毒理研究

重复给药毒性试验显示，至少在一种动物种属中出现了角膜病变（萎缩、溃疡），皮肤病变（滤泡变性、炎症、变红和脱毛），卵巢萎缩，肝组织坏死，肾乳头坏死和肾小管扩张和胃肠道反应（延迟的胃排空和腹泻）。红细胞参数下降，白细胞参数（主要为嗜中性粒细胞）增加。出现了用药相关的 ALT、AST 和胆红素升高。上述反应均发生在远低于临床药物暴露水平。

厄洛替尼在 UV 照射下可见轻微光毒性。

遗传毒性

厄洛替尼 Ames 试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、哺乳细胞突变试验和小鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

厄洛替尼对雌雄大鼠生育力未见损伤。

兔器官形成期给予厄洛替尼，血浆药物浓度达到大约临床推荐剂量（150mg/d 的 AUC）血浆药物浓度 3 倍时，可引起母体毒性，导致胚胎/胎仔死亡和流产。兔和大鼠器官形成期给药，暴露量约为临床推荐剂量下暴露量时，未增加胚胎/胎仔死亡和流产。雌性大鼠从交配前至妊娠第一周给予 30mg/m²/d 或 60mg/m²/d 的厄洛替尼（按体表面积折算，约为临床推荐剂量的 0.3 或 0.7 倍）可引起早期吸收胎而导致成活胎仔数量下降。

根据厄洛替尼的作用机制认为其具有潜在的致畸性。器官形成期，给予兔最高至 600mg/m²/d 的厄洛替尼（血浆药物浓度约为临床推荐剂量 150mg/d 血浆药物浓度的 3 倍）和大鼠最高至 60mg/m²/d 的厄洛替尼（按体表面积折算，约为临床推荐剂量 150mg/d 的 0.7 倍），未见致畸性。

致癌性

在小鼠和大鼠两年致癌性试验，小鼠经口给予厄洛替尼最高至 60mg/kg/d（暴露量约为临床推荐剂量 150mg/d 暴露量的 10 倍）；雄性大鼠经口给予厄洛替尼最高至 10mg/kg/d（暴露量约为临床推荐剂量下暴露量的 2 倍），雌性大鼠经口给予厄洛替尼最高至 5mg/kg/d（暴露量略低于临床推荐剂量下暴露量），结果未见致癌性。

【药代动力学】

尚缺乏在中国人中进行药代动力学研究的数据。以下资料来自国外临床研究。

吸收和分布

厄洛替尼口服 150mg 剂量时厄洛替尼的生物利用度大约为 60%，用药后 4 小时达到血浆峰浓度。食物可显著提高生物利用度，达到几乎 100%。吸收后大约 93%厄洛替尼与白蛋白和 α 1 酸性糖蛋白（AAG）结合。厄洛替尼的表观分布容积为 232 升。一项研究考察了厄洛替尼在人体肿瘤组织中的分布情况，4 名患者（3 例 NSCLC, 1 例喉癌）接受厄洛替尼 150 mg 每天一次口服，在治疗第 9 天手术切除肿瘤样本显示肿瘤组织中厄洛替尼浓度平均为 1185 ng/g 组织。相当于稳态峰浓度的 63%（5-161%）的总体平均值。肿瘤组织中主要活性代谢物平均浓度为 160 ng/g 组织，相当于稳态血浆峰浓度的 113%（88-130%）的总体平均值。血浆蛋白结合近 95%。厄洛替尼与血清肌酐和 α -1 酸性糖蛋白（AAG）结合。

代谢和清除

体外细胞色素酶 P450 分析表明厄洛替尼主要通过 CYP3A4 代谢，少量通过 CYP1A2 和肝外同工酶 CYP1A1 代谢。肝外代谢包括小肠内 CYP3A4 代谢、肺内 CYP1A1 代谢以及肿

瘤组织内 1B1 代谢，可能对厄洛替尼的代谢清除有一定作用。

已经证实的 3 种代谢途径有：1) 单侧链或双侧链的 O-脱甲基化，再进一步氧化成羧酸；2) 乙炔基的氧化，再进一步水解成芳香羧酸；3) 苯乙炔基的芳香环羟化。厄洛替尼两个侧链中的任一个经 O-脱甲基后产生了主要代谢产物 OSI-420 和 OSI-413，在非临床体外测定与体内肿瘤模型中，显示这两个代谢产物的效价与厄洛替尼相当，其在血浆中的水平<10%的厄洛替尼，但药代动力学特征与厄洛替尼相似。

口服 100mg 剂量后，可以回收到 91%的药物，其中在粪便中为 83%（原形药占给予剂量 1%），尿液中为 8%（原形药占给予剂量 0.3%）。

591 例服用单剂厄洛替尼的群体药代动力学分析表明中位半衰期为 36.2 小时。因此达到稳态血浆浓度需要 7-8 天。清除率与年龄之间无明显相关性。吸烟者厄洛替尼的清除率增高 24%。

在 291 例 NSCLC 患者中进行了一项补充的群体药代动力学研究，厄洛替尼单药用于维持治疗。分析结果表明，在此患者人群中影响厄洛替尼清除率的协变量与先前的单药药代动力学分析结果相似，未发现新的协变量效应。

另外一项 204 例接受厄洛替尼+吉西他滨联合用药的胰腺癌患者的药代动力学分析结果表明，胰腺癌试验中影响厄洛替尼清除率的因素与先前单药的药代动力学分析类似。没有观察到新的影响因素。与吉西他滨联合用药对厄洛替尼的血浆清除率无影响。

特殊人群

群体药代动力学分析显示，预测的表观清除率与患者年龄、体重、性别和种族之间不存在临床意义的关系。与厄洛替尼药代动力学相关的患者因素有血清总胆红素、AAG 和当前吸烟状况，血清总胆红素浓度和 AAG 浓度的增加与厄洛替尼清除率的下降有关，这些差异的临床相关性尚不清楚。

尚未对儿童和老年患者进行专门研究。

肝功能异常患者

厄洛替尼主要在肝脏清除。中度肝功能损伤患者（Child-Pugh 分级 7-9）与肝功能正常患者的厄洛替尼暴露量类似，包括原发性肝癌和肝转移患者。在中度肝功能不全（Child-Pugh 分级 7-9）的实体瘤患者中，厄洛替尼 AUC_{0-t} 和 C_{max} 的几何平均数分别为 27000 ng•h/mL 和 805 ng/mL，与之相比，在重度肝功能不全的患者（包括原发性肝癌或肝转移患者）中，这两个值分别为 29300 ng•h/mL 和 1090 ng/mL。虽然在中度肝功能损害患者中 C_{max} 较低，

且差异具有统计学意义，但不认为该差异具有临床显著意义。目前尚无有关重度肝功能损伤对厄洛替尼药代动力学的影响的数据。在群体药代动力学分析中发现，总胆红素血清浓度的增加与厄洛替尼清除率的速率变慢有关。

肾功能异常患者

单剂给药后尿中分泌少于 9%。在肾功能异常的患者中未进行临床试验。

吸烟患者

不吸烟和正在吸烟的健康志愿者的药代动力学研究显示吸烟会导致厄洛替尼清除增加、暴露减少。一项在不吸烟和当前吸烟健康志愿者中进行的每日口服厄洛替尼 150mg 药代动力学研究证实了这一点。非吸烟者 C_{max} 几何平均数为 1056 ng/mL，吸烟者为 689 ng/mL，吸烟者与非吸烟者的平均比值为 65.2% (95% CI: 44.3-95.9, $p=0.031$)。非吸烟者 AUC_{0-inf} 几何平均数为 18726 ng·h/mL，吸烟者为 6718 ng·h/mL，吸烟者与非吸烟者的平均比值为 35.9% (95% CI: 23.7-54.3, $p<0.0001$)。非吸烟者 C_{24h} 几何平均数为 288 ng/mL，吸烟者为 34.8 ng/mL，吸烟者与非吸烟者的平均比值为 12.1% (95% CI: 4.82-30.2, $p=0.0001$) (吸烟组和从不吸烟/既往吸烟组各 16 位受试者)。正在吸烟者暴露量的减少可能是由于对肺 CYP1A1 和肝脏 CYP1A2 的诱导作用。

关键 III 期 NSCLC 临床试验 (BR.21) 中，正在吸烟者的厄洛替尼稳态血浆谷浓度为 0.65 $\mu\text{g/mL}$ ($n=16$)，约为既往吸烟者或从不吸烟者的 1/2 (1.28 $\mu\text{g/mL}$, $n=108$)，厄洛替尼表观血浆清除率增加 24%。

正在吸烟的 NSCLC 患者的 I 期剂量爬坡研究中，稳态药代动力学分析显示厄洛替尼从 150mg 增加到最大耐受剂量 300mg 过程中，厄洛替尼暴露量随剂量成比例增加。300mg 剂量水平下，正在吸烟患者的稳态血浆谷浓度为 1.22 $\mu\text{g/mL}$ ($n=17$) (见【用法用量】和【药物相互作用】)。

相互作用

厄洛替尼主要通过 CYP3A4 代谢，因此推测 CYP3A4 的抑制剂会使其暴露增加。与 CYP3A4 的强抑制剂酮康唑联合使用时厄洛替尼的 AUC 提高了 2/3 (见【药物相互作用】、【用法用量】中的剂量调整部分)。

治疗前使用或者同时使用 CYP3A4 诱导剂利福平可以使厄洛替尼的清除提高 3 倍，同时使厄洛替尼的 AUC 下降 2/3 (见【药物相互作用】和【用法用量】中的剂量调整部分)。

在一项 Ib 期临床试验中，吉西他滨和厄洛替尼的药代动力学没有发生显著的相互影响。

群体药代动力学分析显示，阿片类药物可使厄洛替尼暴露量约增加 11%。

【贮藏】

25℃保存，15-30℃之间亦可接受。

药品应放于小孩接触不到处。

请勿在包装所示有效期之后使用本品。

未使用/失效药物的处置

应尽可能少地将药物丢弃于环境中。不应通过废水丢弃药品，并且应避免通过家庭垃圾丢弃药品。

【包装】

PVC 泡罩包装

100 毫克：30 片/盒；7 片/盒

150 毫克：30 片/盒；7 片/盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20110234

【批准文号】

进口药品注册证号：

(1) 100 毫克：国药准字 HJ20160392，国药准字 HJ20160394

(2) 150 毫克：国药准字 HJ20170143，国药准字 HJ20160395

【上市许可持有人】

公司名称： Roche Registration GmbH

地 址： Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

【生产企业】

生产厂名称： Delpharm Milano S.r.l.

地 址： Via Carnevale 1, 20054 Segrate (MI), Italy

【包装厂】

分装企业：上海罗氏制药有限公司

生产地址：上海市浦东新区龙东大道 1100 号

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 1100 号

邮政编码：201203

电话号码：021-28922888

传真号码：021-50801800

咨询电话：800-820-8780（固话）或 400-820-8780（手机）（人工接听时间周一至周五 9:00-18:00）