盐酸厄洛替尼片

特罗凯®

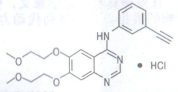
核准日期：2007 年 10 月 04 日
修改日期：2009 年 01 月 19 日
2009 年 03 月 10 日
2009 年 09 月 30 日
2009 年 11 月 11 日
2010 年 04 月 28 日
2011 年 06 月 29 日

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-喹啉胺盐酸盐
化学结构式：



分子式：$C_{22}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$
分子量：429.90

【性状】
100mg 片剂：圆形、双凸、白色包衣片，一面印有灰色“Tarceva”、“100”和特罗凯标识，另一面空白。
150mg 片剂：圆形、双凸、白色包衣片，一面印有棕色“Tarceva”、“150”和特罗凯标识，另一面空白。

【适应症】
厄洛替尼单药适用于既往接受过至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移的非小细胞肺癌（NSCLC）。
两项多中心、随机、安慰剂对照的III期试验中，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。
厄洛替尼单药可用于经 4 个周期以铂类为基础的一线化疗后处于疾病稳定的局部晚期或转移的非小细胞肺癌患者的维持治疗。该适应症是基于一项随机、双盲、安慰剂对照研究（BO18192）结果［见【临床试验】］。目前尚未获得比较一线化疗后未进展和进展后使用厄洛替尼治疗的临床研究数据。
本品用于 EGFR 突变人群一线治疗的临床研究正在进行中。建议经治医生根据本品和同类药物研究进展以及患者自身状况综合考虑适宜的治疗选择。

【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。
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。无证据表明进展后继续治疗能使患者受益。
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、愚急性 / 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脏功能损伤的患者。总胆红素 > 3 x 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 x ULN 和 / 或转氨酶 >5 x 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 x 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%。吸烟 NSCLC 患者的厄洛替尼最大耐受剂量为 300mg。给予继续吸烟患者高于推荐起始剂量厄洛替尼的疗效和长期安全性（>14 天）尚未确证（参见【药物相互作用】和【药代动力学】特殊人群）。若厄洛替尼用量已提高，患者停止吸烟后应立即减少至批准的起始剂量（参见【药代动力学】）。

【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厄洛替尼的安全性评估是基于 1200 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（≥3%）的不良反应。
服用厄洛替尼治疗 NSCLC、胰腺癌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）。
厄洛替尼单药
NSCLC 维持治疗
一项双盲、随机、安慰剂对照的 III 期研究（BO18192）中，889 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。厄洛替尼治疗组报告的最频繁的不良反应为皮疹和腹泻（所有级别，分别为 49% 和 20%），大多数为 I/II 级，可控制的，无须干预治疗。III 级的皮疹和腹泻分别为 6% 和 1.8%。没有观察到 IV 级的皮疹或腹泻。因为皮疹和腹泻导致厄洛替尼停药的的患者百分比分别为 1% 和 <1%。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%。在发生皮疹的厄洛替尼治疗患者中，两周内发生皮疹者占 66%，在一个月内发生者占 81%。
表 1 按国立癌症研究所通用毒性反应标准（NCI-CTC）3.0 版分级总结了维持治疗试验中，厄洛替尼单药（150 mg）治疗组发生率较安慰剂组高 3% 且发生率 ≥3% 的不良反应，不考虑因果关系。

表 1 维持治疗研究中厄洛替尼单药治疗组发生率较安慰剂组高（≥3%）且发生率 ≥3% 的不良反应

MedDRA 优先术语	厄洛替尼 N = 433			安慰剂 N = 445		
	NCI-CTC 分级			NCI-CTC 分级		
	所有分级 %	III 级 %	IV 级 %	所有分级 %	III 级 %	IV 级 %
皮疹	49.2	6.0	0	5.8	0	0
腹泻	20.3	1.8	0	4.5	0	0
疲劳	9.0	1.8	0	5.8	1.1	0
厌食	9.2	<1	0	4.9	<1	0
瘙痒	7.4	<1	0	2.7	0	0
痤疮	6.2	<1	0	0	0	0
痤疮样皮炎	4.6	<1	0	1.1	0	0
皮肤干燥	4.4	0	0	<1	0	0
体重下降	3.9	<1	0	<1	0	0
甲沟炎	3.9	<1	0	0	0	0

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（包括丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（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 x ULN）ALT 升高的患者分别占 2% 和 1%，3 级（>5.0 – 20.0 x 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 x ULN）和 3 级（>3.0-10.0 x 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。该研究中报告的不良反应见表 2。
最常见的不良反应是皮疹（75%）和腹泻（54%）。程度多为 I 级或 II 级，无需干预即可获得控制。厄洛替尼治疗的患者 III/IV 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 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 2 BR.21 研究中厄洛替尼组发生率较安慰剂组高（≥3%）且发生率 ≥10% 的不良反应

药物不良反应	厄洛替尼组 N=485			安慰剂组 N=242		
	NCI-CTC 分级			NCI-CTC 分级		
	所有分级 %	III 级 %	IV 级 %	所有分级 %	III 级 %	IV 级 %
感染和寄植						
感染 *	24	4	0	15	2	0
代谢和营养异常						
食欲下降	52	8	1	38	5	<1
眼疾						
结膜炎	12	<1	0	2	<1	0
干燥性角结膜炎	12	0	0	3	0	0
呼吸道、胸部和纵隔异常						
呼吸困难	41	17	11	35	15	11
咳嗽	33	4	0	29	2	0
胃肠道异常						
腹泻	54	6	<1	18	<1	0
恶心	33	3	0	24	2	0
呕吐	23	2	<1	19	2	0
口腔炎	17	<1	0	3	0	0
腹痛	11	2	<1	7	1	<1
皮肤和皮下组织异常						
皮疹	75	8	<1	17	0	0
瘙痒	13	<1	0	5	0	0
皮肤干燥	12	0	0	4	0	0
全身不适和用药部位情况						
乏力	52	14	4	45	16	4

* 严重感染，伴有或不伴有中性粒细胞缺乏，包括肺炎、败血症和蜂窝织炎。

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（包括谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）和胆红素升高）。升高主要为一过性或与肝脏转移有关。厄洛替尼和安慰剂治疗患者出现 II 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 III 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 III/IV 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%，III/IV 级皮疹的发生率为 4%。仅 3 例（<1%）患者出现厄洛替尼治疗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。
厄洛替尼联合化疗
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/m^2，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 III/IV 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。