

特罗凯 TARCEVA®(厄洛替尼[erlotinib])口服片，使用说明书 2010 年 4 月修订版

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021743s14s16lbl.pdf

公司：OSI PHARMS

修改说明书史：

04/16/2010 修改说明书；新或修改适应证；04/27/2009 修改说明书；09/19/2008 新给药方案；09/12/2008 修改说明书；04/27/2007 修改说明书；11/02/2005 批准说明书

处方资料重点，重点不包括安全和有效使用特罗凯的所有资料。请参阅下文特罗凯完整处方资料

整处方资料

在美国初始批准：2004 优先审评

-----最近重要更改----- 用红色标记

适应证和用途 (1.1) 04/2010

警告和注意事项，胃肠道穿孔(5.5) 04/2009

警告和注意事项，大疱性皮肤病(5.6) 04/2009

警告和注意事项，眼疾患(5.10) 04/2009

-----适应证和用途 -----

特罗凯是一种激酶抑制剂适用于：

(1) 用基于铂类一线化疗 4 个疗程没有进展局部晚期或转移性非-小细胞肺癌(NSCLC)患者的维持治疗。(1.1)

(2) 局部晚期或转移性非-小细胞肺癌至少 1 种既往化疗方案失败后的治疗。(1.1)

(3) 与吉西他滨[gemcitabine]联用对局部晚期，不能切除或转移性胰腺癌患者的一线治疗。(1.2)

-----剂量和给药方法 -----

(1) 对 NSCLC 剂量是 150 mg/天。(2.1)

(2) 对胰腺癌剂量是 100 mg/天。(2.2)

(3) 应空腹服用特罗凯所有剂量至少进食前 1 小时或后 2 小时。(2.1, 2.2)

(4) 需要时减低 50 mg 减量。(2.3)

-----剂型和规格 -----

片：25 mg，100 mg 和 150 mg。(3)

-----禁忌证 -----

无。(4)

-----警告和注意事项 -----

(1) 曾不常报道间质性肺疾病(ILD)-样事件，包括死亡。如发生急性发作新或不能解释进展性肺症状，例如呼吸困难，咳嗽和发热中断特罗凯，如诊断为 ILD 终止特罗凯。(5.1)

(2) 曾报道急性肾衰(包括死亡)，和肾功能不全病例。脱水事件时中断特罗凯。监视脱水风险患者肾功能和电解质。(5.2)

(3) 曾报道肝衰竭和肝肾综合征(包括死亡)病例。定期监测肝功能试验。如肝功能变化严重中断或终止特罗凯。(5.3)

(4) 严密监测有肝受损患者。如肝功能变化严重中断或终止特罗凯。(5.4)

(5) 曾报道胃肠道穿孔，包括死亡。终止特罗凯。(5.5)

(6) 曾报道大疱和剥脱性皮肤病，包括死亡。中断或终止特罗凯。(5.6)

- (7) 在胰腺癌患者中曾报道心肌梗死/缺血, 包括死亡。(5.7)
- (8) 在胰腺癌患者中曾报道脑血管意外, 包括死亡。(5.8)
- (9) 在胰腺癌患者中曾报道微血管病溶血性贫血与血小板减少。(5.9)
- (10) 曾报道角膜穿孔和溃疡。中断或终止特罗凯。(5.10)
- (11) 伴随某些同时华法林[warfarin]给药时曾报道国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR)升高和出血事件。监视用华法林或其它香豆素-衍生抗凝剂患者。(5.11)
- (12) 当妊娠妇女给予特罗凯时可能引起胎儿危害。建议妇女用特罗凯是避免妊娠。(5.12)

-----不良反应 -----

- (1) 在维持治疗中最常见不良反应(>20%)是皮疹样事件和腹泻。(6)
- (2) 在二线 NSCLC 治疗时最常见不良反应(>20%)是皮疹, 腹泻, 厌食, 疲劳, 呼吸困难, 咳嗽, 恶心, 感染和呕吐。(6)
- (3) 在胰腺癌中最常见不良反应(>20%)是疲劳, 皮疹, 恶心, 厌食, 腹泻, 腹痛, 呕吐, 体重减轻, 感染, 水肿, 发热, 便秘, 骨痛, 呼吸困难, 口腔炎和肌肉痛。(6)

为报道怀疑不良反应, 联系 OSI Pharmaceuticals Inc 公司电话 1-800-572-1932 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch.

-----药物相互作用 -----

- (1) CYP3A4 抑制剂可能增加厄洛替尼血浆浓度。(7)
- (2) CYP3A4 诱导剂可能减低厄洛替尼血浆浓度。(7)
- (3) CYP1A2 诱导剂可能减低厄洛替尼血浆浓度。(7)
- (4) 厄洛替尼溶解度是 pH 依赖性。改变上 GI 道 pH 的药物可能改变厄洛替尼的溶解度因而其吸收。(7)
- (5) 吸烟减低厄洛替尼血浆浓度。(7)

完整处方资料

1 适应证和用途

1.1 非-小细胞肺癌(NSCLC)

特罗凯单药治疗适用于局部晚期或转移性非-小细胞肺癌患者, 用基于铂类一线化疗 4 个疗程后疾病无进展的维持治疗[见临床研究(14.1)]。

特罗凯单药治疗是适用于局部晚期或转移性非-小细胞肺癌患者既往至少用 1 次化疗方案失败后的治疗[见临床研究(14.2)]。

2 项局部晚期或转移性 NSCLC 患者中进行的多中心, 安慰剂-对照, 随机化, 3 期一线治疗试验结果显示同时给予特罗凯与基于铂化疗(卡铂 [carboplatin]和紫杉醇[paclitaxel]或吉西他滨[gemcitabine]和顺铂[cisplatin])无临床效应因而在该情况中建议不要使用[见临床研究(14.3)]。

1.2 胰腺癌

特罗凯与吉西他滨联用是适用于有局部晚期, 不能切除或转移性胰腺癌患者的一线治疗[见临床研究(14.4)]。

2 剂量和给药方法

2.1 NSCLC

特罗凯对 NSCLC 的每天推荐剂量是摄取食物前至少 1 小时或后 2 小时空腹用 150 mg。治疗应继续直至疾病进展或发生不可接受毒性。没有进展后治疗有益的证据。

2.2 胰腺癌

对胰腺癌的每天推荐特罗凯剂量是摄取食物前至少 1 小时或后 2 小时空腹服用 100 mg，与吉西他滨联用[见临床研究(14.4)或吉西他滨包装插件]。治疗应继续直至疾病进展或发生不可接受毒性。

2.3 调整剂量

在发生新或进展性肺症状急性发作患者，例如呼吸困难，咳嗽或发热，应中断特罗凯治疗等待诊断评价。如被诊断为间质性肺疾病(ILD)，应终止特罗凯和需要时开始适当治疗[见警告和注意事项(5.1)]。对肝衰竭或胃肠道穿孔终止特罗凯。有脱水处于肾衰风险患者，有严重大疱，小泡或剥脱性皮肤情况患者，或有急性/正在恶化的眼病患者中断或终止特罗凯[见警告和注意事项(5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.10)]。

腹泻通常可用止血药洛哌丁胺[loperamide]处理。有严重腹泻对洛哌丁胺不反应或成为脱水患者可能需要减低剂量或暂时中断治疗。有严重皮肤反应患者也需减低剂量或暂时中断治疗。

当需要减低剂量时，应以 50 mg 递减量减低特罗凯剂量。

正在用特罗凯与一种强 CYP3A4 抑制剂患者中例如，但不限于，阿扎那韦[atazanavir]，克拉霉素[clarithromycin]，印地那韦[indinavir]，伊曲康唑[itraconazole]，酮康唑[ketoconazole]，萘法唑酮[nefazodone]，那非那韦[nelfinavir]，利托那韦[ritonavir]，沙奎那韦[saquinavir]，泰利霉素[telithromycin]，醋竹桃霉素[troleandomycin, TAO]，伏立康唑[voriconazole]，或葡萄柚或葡萄柚汁，如发生严重不良反应应考虑减低剂量。相似地，in 患者 who are taking 特罗凯与一种 CYP3A4 和 CYP1A2 二者的抑制剂像环丙沙星[ciprofloxacin]，如发生严重不良反应应考虑减低特罗凯剂量[见药物相互作用(7)]。

治疗前用 CYP3A4 诱导剂利福平[rifampicin]减低厄洛替尼 AUC 约 2/3 至 4/5。强烈建议用另一种缺乏 CYP3A4 诱导活性治疗。如不能得到另外治疗，在 2 周间隔当监视患者的安全性耐受时应考虑增加特罗凯剂量。特罗凯与利福平研究最大剂量是 450 mg。如特罗凯剂量向上调整，t 终止利福平或其它诱导剂时，需立即减低剂量至使用的开始剂量。其它 CYP3A4 诱导剂包括，但不限于利福布丁[rifabutin]，利福喷丁[rifapentine]，苯妥英[phenytoin]，卡马西平[carbamazepine]，苯巴比妥[phenobarbital]和圣约翰草。如可能也应避免[见药物相互作用(7)]。

曾显示吸烟减低厄洛替尼暴露。应建议患者停止吸烟。如患者吸烟，小心增加特罗凯剂量，可考虑不要超过 300 mg，监视患者安全性。但是，尚未确定继续吸烟，用高于推荐起始剂量的疗效和长期安全性(> 14 天)。如特罗凯剂量向上调整时，停止吸烟时应立即减低剂量至适应的起始量[见临床药理学(12.3)]。

厄洛替尼通过肝代谢和胆汁排泄消除。虽然中度肝功能受损(Child-Pugh B)患者厄洛替尼暴露相似,肝受损(总胆红素 > ULN 或 Child-Pugh A, B 和 C)患者用特罗凯治疗期间应密切监视[见警告和注意事项(5.4)]。总胆红素 > 3 × ULN 患者应额外谨慎使用特罗凯治疗。如肝功能变化严重时,例如总胆红素加倍和/或转氨酶增加三倍,治疗前值在正常范围外的情况,应中断或终止特罗凯给药。肝功能试验正在恶化情况,在成为严重前应考虑中断给药和/或减低剂量与频繁监视肝功能试验。如总胆红素>3 × ULN 和/或转氨酶>5 × ULN 正常治疗前值时应中断或终止特罗凯给药[见警告和注意事项(5.3, 5.4), 不良反应(6.1, 6.2)和特殊人群中使用时(8.8)]。

3 剂型和规格

25 mg 片

为每天口服给药白薄膜包衣片。圆,双凸面和直边,白薄膜包衣,印有橘黄色“T”和“25”在一侧和另侧平面。

100 mg 片

为每天口服给药白薄膜包衣片。圆,双凸面和直边,白薄膜包衣,在一侧和另侧平面印有灰色“T”和“100”。

150 mg 片

为每天口服给药白薄膜包衣片。圆,双凸面和直边,白薄膜包衣,在一侧和另侧平面印酱紫色“T”和“150”。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 肺毒性

为 NSCLC,胰腺癌或其它晚期实体瘤的治疗接受特罗凯患者中曾报道严重间质性肺疾病(ILD)-样事件,包括死亡。在随机化单药 NSCLC 研究中[见临床研究(14.1, 14.2)],在特罗凯治疗患者相比较安慰剂治疗患者中严重 ILD-样事件的发生率,在维持研究中为 0.7%相比较 0%和在 2 和 3 线研究中两组均为 0.8%。在胰腺癌研究中 -与吉西他滨联用 -[见临床研究(14.4)],ILD-样事件的发生率特罗凯加吉西他滨组为 2.5%相比安慰剂加吉西他滨组为 0.4%。

所有研究(包括非对照研究和与同时化疗研究)约 32,000 例特罗凯-治疗患者中 ILD-样事件的总发生率为约 1.1%。

在怀疑有 ILD-样事件患者报道的诊断包括:肺炎,放射性肺炎,超敏性肺炎,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和肺浸润。特罗凯开始治疗后症状开始从第 5 天至超过 9 个月(中位数 39 天)。在肺癌试验中大多数病例是伴随混杂或贡献因子例如同时/既往化疗,既往放疗。预先存在间质性肺病,转移性肺病,或肺感染。

在新或进展性不能解释的肺症状急性开始事件中例如呼吸困难,咳嗽,和发热,应中断特

罗凯治疗待诊断评价。如ILD被诊断，应终止特罗凯和如需要开始适当治疗[见剂量和给药方法(2.3)]。

5.2 肾衰

曾报道肝肾综合征，急性肾衰(包括死亡)，和肾功能不全病例。有些是继发于基线肝受损而其它是伴随由于腹泻，呕吐，和/或厌食或同时化疗使用的严重脱水事件中，特别是在有对肾衰贡献因子患者中(如，预先存在肾病，医疗条件或可能导致肾病药物，或其它诱发条件包括高龄)，应中断特罗凯治疗和应采取适当措施强化补充患者水分。建议定期监视脱水风险患者肾功能和血清电解质[见不良反应(6.1)和剂量和给药方法(2.3)]。

5.3 肝毒性

使用特罗凯期间曾报道肝衰竭和肝肾综合征(包括死亡)病例，特别是基线肝受损患者。所以，建议定期肝功能试验(转氨酶，胆红素，和碱性磷酸酶)。正在恶化的肝功能试验情况中，应考虑中断给药和/或减低剂量与频繁肝功能试验监视。治疗前正常值情况中如总胆红素 $>3 \times \text{ULN}$ 和/或转氨酶 $>5 \times \text{ULN}$ 时，应中断或终止特罗凯。[见不良反应(6.1, 6.2)和剂量和给药方法(2.3)]。

5.4 肝受损患者

在一项药代动力学研究在有中度(Child-Pugh B)肝受损伴明显肝肿瘤负荷患者中，10/15 例患者死于治疗时或末次特罗凯给药 30 天内。1 例患者死于肝肾综合征，1 例患者死于迅速进展肝衰竭而剩余 8 例患者死于进展性疾病。6/10 例死亡患者有基线总胆红素 $>3 \times \text{ULN}$ 提示严重肝受损。总胆红素 $> 3 \times \text{ULN}$ 患者使用特罗凯治疗 应额外谨慎。有肝受损患者(总胆红素 $> \text{ULN}$ 或 Child-Pugh A, B 和 C)用特罗凯治疗期间应密切监视。治疗前值超出正常范围情况中如肝功能变化严重例如总胆红素加倍和/或转氨酶增加三倍应中断或终止特罗凯给药。[见临床药理学(12.3)和剂量和给药方法(2.3)]。

5.5 在接受特罗凯患者中曾报道胃肠道穿孔(包括死亡)。患者同时接受抗血管新生药物，皮质激素，NSAIDs，和/或基于紫杉烷化疗，或有消化道溃疡或憩室病的既往史是处于风险增加。[见不良反应(6.1, 6.2)]。发生胃肠道穿孔患者中永久终止特罗凯。

5.6 大疱和剥脱性皮肤病疾患

曾报道大疱，小疱和剥脱性皮肤病情况包括情况提示史-约综合征，重症多形性红斑/中毒性表皮坏死溶解，其中某些病例为致命性[见不良反应(6.1, 6.2)]。如患者发生严重大疱，小疱或剥脱性情况中断或终止特罗凯治疗。

5.7 心肌梗死/缺血

在胰腺癌试验中，在特罗凯/吉西他滨组发生 6 例患者(发生率 2.3%)心肌梗死/缺血。这些患者之一由于心肌梗死死亡。相比较，在安慰剂/吉西他滨组 3 例患者发生心肌梗死(发生率 1.2%)和 1 例由于心肌梗死死亡。

5.8 脑血管意外

在胰腺癌试验中，特罗凯/吉西他滨组 6 例患者发生脑血管意外(发生率：2.3%)。这些之一是出血性和是唯一致命性事件。与之比较，安慰剂/吉西他滨组无脑血管意外。

5.9 微血管病的溶血性贫血与血小板减少

在胰腺癌试验中，在特罗凯/吉西他滨组 2 例患者发生微血管病的溶血性贫血与血小板减少（发生率：0.8%）。两例患者都同时接受特罗凯和吉西他滨。相比较，安慰剂/吉西他滨组无微血管病的溶血性贫血与血小板减少。

5.10 眼疾患

使用特罗凯期间曾报道角膜穿孔或溃疡。用特罗凯治疗曾观察到其它眼疾患包括睫毛生长异常，干燥性角结膜炎或角膜炎和是角膜溃疡/穿孔已知风险因子[见不良反应(6.1)]。如患者存在急性/正在恶化的眼疾患例如眼痛中断或终止特罗凯治疗。

5.11 国际标准化比值升高和潜在出血

临床研究中曾报道国际标准化比值(INR)升高和不常见报道出血事件，包括胃肠道和非-胃肠道出血，某些伴同时华法林给药。患用华法林或其它香豆素-衍生抗凝剂应常规监测凝血酶原时间或 INR 变化[见不良反应(6.1)]。

5.12 妊娠中使用

当妊娠妇女给予特罗凯时特罗凯可能引起胎儿危害。器官形成期给予厄洛替尼剂量导致血浆药物浓度人推荐剂量每天 150 mg 浓度的约 3 倍，伴胚胎胎儿致死和流产。当厄洛替尼给予雌性大鼠交配前和直至妊娠第 1 周，剂量在 mg/m² 基础上为临床剂量 150 mg 的 0.3 或 0.7 倍，早期再吸收增加导致活胎儿数减少[见特殊人群中使用(8.1)]。

在妊娠妇女没有用特罗凯适当和对照良好的研究。应建议有生育能力妇女用特罗凯时应避免妊娠。在治疗时应用适当避孕方法和至完成治疗后至少 2 周。如妊娠是使用特罗凯，或用药时患者成为妊娠，应忠告患者对胎儿的潜在危害。

6 不良反应

因为临床试验是在广泛不同条件下进行，某药临床试验观察到的不良反应率不能与另一药物临床试验中的发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

特罗凯的安全性评价是根据 1200 多例癌症患者接受特罗凯作为单药治疗，300 多例患者接受特罗凯 100 或 150 mg 加吉西他滨，和 1228 例患者接受特罗凯同时与其它化疗。

在接受特罗凯为 NSCLC，胰腺癌或其它晚期实体瘤的治疗患者中曾有严重事件报道，包括死亡。[见警告和注意事项(5)和剂量和给药方法(2.3)]。

6.1 临床试验经验

非-小细胞肺癌

维持研究

表 1 按 NCI-CTC(版本 3.0)分级总结了在随机化维持试验中，用单药特罗凯 150 mg 治疗患者发生至少 3%和至少比安慰剂组发生多 3%的不良反应，不管其因果关系如何。

接受单药特罗凯 150 mg 患者中最常见不良反应是皮疹和腹泻。特罗凯-治疗患者 3 级/4 级皮疹和腹泻发生分别为 6.0%和 1.8%。特罗凯-治疗患者中皮疹和腹泻导致研究终止分别为 2%和 0.5%。为皮疹和腹泻需要减低剂量或中断的患者分别为 5.1%和 2.8%。在特罗凯-治疗患

者发生皮疹，66%是在 2 周内开始和 81%在 1 个月内。

表1: NSCLC维持研究：在单药特罗凯组比安慰剂组发生更频($\geq 3\%$)和特罗凯组患者中 $\geq 3\%$ 的不良反应

NCI-CTC级别	特罗凯 N = 433			安慰剂 N = 445		
	任何级	3级	4级	任何级	3级	4级
MedDRA通用名词	%	%	%	%	%	%
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
干皮肤	4.4	0	0	<1	0	0
体重减轻	3.9	<1	0	<1	0	0
甲沟炎	3.9	<1	0	0	0	0

在维持研究接受单药特罗凯 150 mg 患者中观察到肝功能试验异常(包括丙氨酸转氨酶(ALT)，天冬氨酸转氨酶(AST)和胆红素升高)。特罗凯和安慰剂治疗分别 2%和 1%患者发生 ALT 升高 2 级($>2.5 - 5.0 \times \text{ULN}$)，而 1%和 0%患者观察到 3 级($>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$)ALT 升高。特罗凯治疗组 4%患者有 2 级($>1.5-3.0 \times \text{ULN}$)胆红素升高和 3 级 ($>3.0-10.0 \times \text{ULN}$)升高<1%与之比较安慰剂组 2 和 3 级均<1%。如肝功能变化严重应中断或终止特罗凯给药[见剂量和给药方法(2.3)]。

二/三线研究

表 2 中按 NCI-CTC(版本 2.0)分级总结了在 NSCLC 患者的随机化试验中用单药特罗凯 150 mg 治疗患者至少发生 10%和至少比安慰剂组更多见 3%的不良反应，不管其因果关系如何。

在这个患者群中最常见不良反应是皮疹和腹泻。特罗凯-治疗患者中 3 /4 级皮疹和腹泻分别发生 9%和 6%。特罗凯-治疗患者中皮疹和腹泻各 1%患者导致研究终止。皮疹和腹泻分别有 6%和 1%患者需减低剂量。The 数 time to 开始皮疹中位时间为 8 天，而开始腹泻的中位时间为 12 天。

表2：NSCLC第2/3线研究：单药特罗凯150 mg组比安慰剂组发生更频($\geq 3\%$)和特罗凯组患者中 $\geq 10\%$ 不良反应

NCI-CTC级别	特罗凯 150 mg N = 485			安慰剂 N = 242		
	任何级别	3级	4级	任何级别	3级	4级
MedDRA通用名词	%	%	%	%	%	%
皮疹	75	8	<1	17	0	0
腹泻	54	6	<1	18	<1	0
厌食	52	8	1	38	5	<1
疲劳	52	14	4	45	16	4
呼吸困难	41	17	11	35	15	11
咳嗽	33	4	0	29	2	0
恶心	33	3	0	24	2	0
感染	24	4	0	15	2	0
呕吐	23	2	<1	19	2	0
口腔炎	17	<1	0	3	0	0
瘙痒	13	<1	0	5	0	0
干皮肤	12	0	0	4	0	0
结膜炎	12	<1	0	2	<1	0
干燥性角结膜炎	12	0	0	3	0	0
腹痛	11	2	<1	7	1	<1

接受单药特罗凯 150 mg 患者中观察到肝功能试验异常(包括丙氨酸转氨酶(ALT)，天冬氨酸转氨酶(AST)和胆红素)升高。这些升高主要是短暂或伴肝转移。特罗凯和安慰剂治疗患者 2 级($>2.5 - 5.0 \times \text{ULN}$)ALT 升高分别发生 4%和<1%。特罗凯-治疗患者未观察到 3 级($>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$)升高。如肝功能变化严重应中断或终止特罗凯给药[见剂量和给药方法(2.3)]。

胰腺癌

表 3 中按 NCI-CTC(版本 2.0)分级总结了在胰腺癌患者随机化试验中用特罗凯 100 mg 加吉西他滨治疗患者发生至少 10%不良反应，不管其因果关系。

接受特罗凯 100 mg 加吉西他滨的胰腺癌患者中最常见不良反应是疲劳，皮疹，恶心，厌食和腹泻。特罗凯加吉西他滨组中特罗凯加吉西他滨-治疗患者，报道 3 / 4 级皮疹和腹泻各 5%。皮疹和腹泻开始的中位时间分别为 10 天和 15 天。皮疹和腹泻各导致 2%患者减低剂量，和导致接受特罗凯加吉西他滨患者研究终止达 1%。150 mg 队列伴某些类别-特异性不良反应发生率较高，包括皮疹和、因而需要更频的减低剂量或中断。

表3: 不良反应发生≥ 10% TARCEVA-治疗胰腺癌患者: 100 mg队列

	TARCEVA + 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级别	任何级别	3级	4级	任何级别	3级	4级
MedDRA通用名词	%	%	%	%	%	%
疲劳	73	14	2	70	13	2
皮疹	69	5	0	30	1	0
恶心	60	7	0	58	7	0
厌食	52	6	<1	52	5	<1
腹泻	48	5	<1	36	2	0
腹痛	46	9	<1	45	12	<1
呕吐	42	7	<1	41	4	<1
体重减轻	39	2	0	29	<1	0
感染*	39	13	3	30	9	2
水肿	37	3	<1	36	2	<1
发热	36	3	0	30	4	0
便秘	31	3	1	34	5	1
骨痛	25	4	<1	23	2	0
呼吸困难	24	5	<1	23	5	0
口腔炎	22	<1	0	12	0	0
肌痛	21	1	0	20	<1	0
抑郁	19	2	0	14	<1	0
消化不良	17	<1	0	13	<1	0
咳嗽	16	0	0	11	0	0
眩晕	15	<1	0	13	0	<1
头痛	15	<1	0	10	0	0
失眠	15	<1	0	16	<1	0
脱发	14	0	0	11	0	0
焦虑	13	1	0	11	<1	0
神经病变	13	1	<1	10	<1	0
胃肠气胀	13	0	0	9	<1	0
寒颤	12	0	0	9	0	0

*包括在所有MedDRA中感染和虫染系统器官类别通用名词

在胰腺癌试验中, 特罗凯/吉西他滨组中有 10 例患者发生深部静脉血栓形成(发生率: 3.9%)。与之比较, 安慰剂/吉西他滨组 3 例患者发生深部静脉血栓形成(发生率 1.2%)。两治疗组 3 或 4 级血栓形成事件, 包括深部静脉血栓形成的总发生率相似: 特罗凯加吉西他滨为 11% 和安慰剂加吉西他滨为 9%。

特罗凯加吉西他滨组与安慰剂加吉西他滨组间比较未检测到 3 级或 4 级出血实验室毒性的差别。

特罗凯加吉西他滨组中严重不良反应(≥3 级 NCI-CTC)发生率< 5%包括昏厥, 心律不齐, 肠

梗阻, 胰腺炎, 溶血性贫血包括微血管病的溶血性贫血与血小板减少, 心肌梗死/缺血, 脑血管意外包括脑出血, 和肾功能不全 [见警告和注意事项(5)].

胰腺癌患者中给予特罗凯加吉西他滨后曾观察到肝功能试验异常包括 ALT, AST 和胆红素升高。表 4 显示大多数严重 NCI-CTC 级别肝功能异常。如肝功能变化严重应中断或终止特罗凯给药[见剂量和给药方法(2.3)]。

表4在胰腺癌患者: 100 mg队列中肝功能试验异常(大多数严重NCI-CTC级别)

	TARCEVA + 吉西他滨1000 mg/m ² IV N = 259			安慰剂 + 吉西他滨1000 mg/m ² I N = 256		
NCI-CTC级别	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%

NSCLC 和胰腺适应证: 低频度不良反应

胃肠道疾患

曾报道胃肠道穿孔[见警告和注意事项(5.5)]。

NSCLC 和联用胰腺癌试验期间, 曾报道不常见胃肠道出血, 某些伴同时华法林或 NSAID 给药[见警告和注意事项(5.11)]。报道的不良反应为消化性溃疡出血(胃炎, 胃十二指肠溃疡), 吐血, 便血, 黑便和可能来自结肠炎出血。

肾疾患

曾报道急性肾衰或肾功能不全病例, 包括死亡, 有或无低钾血症[见警告和注意事项(5.2)]。

肝疾患

用单药特罗凯或特罗凯与化疗联用治疗患者曾报道肝衰竭[见警告和注意事项(5.3)]。

眼疾患

接受特罗凯治疗患者中曾报道角膜溃疡或穿孔。曾报道睫毛生长异常包括正在生长睫毛, 睫毛过度生长和变厚[见警告和注意事项(5.10)]和是角膜溃疡穿孔风险因子。在 NSCLC 和胰腺癌临床试验接受特罗凯治疗患者中曾不常见报道 NCI-CTC 3 级结膜炎和角膜炎。[见患者咨询资料(17)]。

皮肤, 毛发, 和指甲疾患

曾报道大疱, 小泡和剥脱性皮肤情况包括提示史-约综合征, 重症多形性红斑/中毒性表皮坏死溶解病例[见警告和注意事项(5.6)]。

发生皮疹患者中, 皮疹的外观典型地是红斑和斑丘疹和可能类似于有滤泡脓疱疮, 但组织学上不同。皮肤反应通常发生在面, 上胸和背, 但可能更广泛或严重 (NCI-CTC 3 级或 4)有脱皮脱屑。可能发生皮肤反应或在日光暴露部分恶化; 所以, 建议使用防晒霜或避免阳光暴晒。伴随症状可能包括瘙痒, 触痛和/或烧灼感。还有色素过度沉着或干皮肤可能发生有或无指 皮肤裂缝。

曾报道毛发和指甲疾患包括脱发，多毛症，睫毛/眉毛(见上)变化，甲沟炎和脆弱和指甲松动。

其它疾患

单药 NSCLC 和胰腺癌临床试验中均有报道鼻衄。

一般说来，特罗凯单药治疗或与吉西他滨联用的安全性，在女性或男性间和较年轻或大于 65 岁患者间均未看出无令人注目的差别[见特殊人群中使用(8.5 和 8.6)]。高加索人和亚裔患者中特罗凯的安全性相似。

6.2 上市后经验

特罗凯批准使用后期间曾确定以下不良反应。因为这些反应是从人群大小不确定志愿报告的，常常并非可能可靠估计其发生频率或确定与药物暴露因果相互关系。

皮肤和皮下组织疾患

曾报道毛发和指甲变化，大多数非-严重如多毛症，睫毛/眉毛变化，甲沟炎和脆弱和指甲松动。大疱，小泡和剥脱性皮肤情况包括提示史-约综合征，重症多形性红斑/中毒性表皮坏死溶解病例[见警告和注意事项(5.6)]。

胃肠道疾患

胃肠道穿孔[见警告和注意事项(5.5)]。

肝疾患

用单药特罗凯或特罗凯与化疗联用治疗患者中曾报道肝衰竭[见警告和注意事项(5.3)]。

7 药物相互作用

厄洛替尼主要被 CYP3A4 代谢，和 CYP3A4 的抑制剂预计将增加暴露。与强 CYP3A4 抑制剂酮康唑共同治疗增加厄洛替尼 AUC 2/3。当特罗凯与环丙沙星，CYP3A4 和 CYP1A2 两者的抑制剂共同给药，厄洛替尼暴露[AUC]和最大浓度[C_{max}]分别增加 39%和 17%。当给予或用特罗凯与酮康唑和其它强 CYP3A4 抑制剂例如，但不限于，阿扎那韦，克拉霉素，印地那韦，伊曲康唑，泰法唑酮，那非那韦，利托那韦，沙奎那韦，泰利霉素，醋竹桃霉素(TAO)，伏立康唑和葡萄柚或葡萄柚汁应谨慎使用[见剂量和给药方法(2.3)]。

特罗凯治疗前用 CYP3A4 诱导剂利福平共 7 天减低厄洛替尼 AUC 约 2/3 至 4/5，在 NSCLC 患者中等于剂量 30 至 50 mg。在一项分开研究，用利福平治疗共 11 天，在第 8 天共同给药单次 450 mg 剂量特罗凯导致平均厄洛替尼暴露(AUC)是单次 150 mg 特罗凯剂量无利福平治疗后观察到的 57.6%[见调整剂量(2.3)]。强烈建议使用另一种缺乏 CYP3A4 诱导活性的治疗。如不能得到另一种治疗，应考虑调整起始剂量。如特罗凯剂量被向上调整，终止利福平或其它诱导剂时剂量需立即减低至适应起始剂量。其它 CYP3A4 诱导剂包括，但不限于，利福布丁，利福喷丁，苯妥英，卡马西平，苯巴比妥和圣约翰草[见剂量和给药方法(2.3)]。

吸烟曾显示减低厄洛替尼 AUC。应建议患者停止吸烟；但是，如他们继续吸烟，可考虑小心增加特罗凯的剂量，而同时监视患者的安全性。如特罗凯剂量是被向上调整，停止吸烟应立即减低剂量至适应的起始剂量[见剂量和给药方法(2.3)和临床药理学(12.3)]。

治疗前和共同给予特罗凯减低 CYP3A4 底物，咪达唑仑[midazolam]的 AUC，24%。机制不清楚。

在一项研究中吉西他滨对厄洛替尼的药代动力学没有或厄洛替尼对吉西他滨的药代动力学也没有显著影响。

改变上 GI 道 pH 的药物可能改变厄洛替尼的溶解度和 r 减低其生物利用度。增加特罗凯剂量当与这类药物同时给药很可能不代偿丢失的暴露。特罗凯与奥美拉唑 [omeprazole]，一种质子泵抑制剂，的共同给药厄洛替尼的 AUC 减低了 46%。因为质子泵抑制剂影响上消化道的 pH 一段延伸时间，分开给药不可能消除这种相互作用。如可能应避免同时使用质子泵抑制剂与特罗凯。特罗凯与 300 mg 雷尼替丁，一种 H₂ 受体拮抗剂，共同给药厄洛替尼 AUC 减低了 33%。当特罗凯与雷尼替丁 150 mg 每天 2 次给药时(前面傍晚雷尼替丁后至少 10 h 和早晨雷尼替丁给药前 2 h)，厄洛替尼的 AUC 减低了 15%。如患者需要用一种 H₂-受体拮抗剂治疗例如雷尼替丁，应该用一种交错的方式。特罗凯必须 1 天 1 次，在受体拮抗剂给药后 10 小时和至少在下一 H₂-受体拮抗剂给药前 2 小时。虽然未评价抗酸药对厄洛替尼药代动力学的影响，如需要抗酸药时，抗酸药给药和特罗凯给药应分隔几个小时。[见临床药理学(12.3)]。

8 特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠类别 D[见‘警告和注意事项’节]

当妊娠妇女给予特罗凯时可能引起胎儿危害。应建议有生育能力妇女正在用特罗凯治疗时不要成为妊娠。

曾显示厄洛替尼引起母体毒性，在兔中当给予剂量导致血浆药物浓度为人中浓度(每天给药 150 mg 时的 AUCs)的约 3 倍时半胚胎胎儿致死和流产。当在兔或大鼠中器官形成期给予达到血浆药物浓度约等同于人，根据 AUC，不增加胚胎胎儿致死或流产的发生率。但是，雌性大鼠交配前直至妊娠第 1 周用 30 mg/平方米/天或 60 mg/平方米/天厄洛替尼处理(在 mg/平方米基础上为临床剂量的 0.3 或 0.7 倍)有早期再吸收增加导致活胎畜数减少。

在兔或大鼠器官形成期给予厄洛替尼剂量达 600 mg/平方米/天未观察到致畸胎效应。在兔中(人在 150 mg/天所见血浆浓度的 3 倍)和在大鼠中至 60 mg /平方米/天(在 mg/平方米基础上临床剂量 150 mg/天的 0.7 倍)。

8.3 哺乳母亲

不知道厄洛替尼是否排泄至人乳中。因为许多药物排泄在人乳中和因为哺乳婴儿来自特罗凯潜在严重不良反应，应做出决策是否终止哺乳或终止药物，考虑到药物对哺乳母亲的重要性。

8.4 儿童使用

未曾确定在儿童患者中特罗凯的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

维持研究

参加随机化 NSCLC 维持试验患者总数中，66%是小于 65 岁，和 34%患者是年龄 65 岁或以上。小于 65 岁患者中总生存危害比是 0.78(95% CI: 0.65, 0.95)和 65 岁或以上患者危害比 0.88 (95% CI: 0.68, 1.15)。

二/三线研究

参加随机化二/三线 NSCLC 试验患者总数中，61%是小于 65 岁，而 39%患者是年龄 65 岁或以上。生存效益是保持跨越两个年龄组[小于 65 岁患者中 OS HR = 0.75(95% CI: 0.6, 0.9)，和年龄 65 岁或以上患者 OS HR = 0.79 (95% CI: 0.6, 1.0)]。

一线胰腺癌

在胰腺癌研究中，52 %患者是比 65 岁年轻和 48%是 65 岁或以上。年龄组间无临床有意义的生存差别[小于 65 岁患者中 OS HR = 0.78(95% CI: 0.6, 1.0)，而 65 岁或以上患者中 OS HR = 0.94 (95% CI: 0.7, 1.2)]。在这些研究中较年轻和较老患者间未观察到安全性或药代动力学中有意义的差别。所以，建议老年患者无剂量调整。

8.6 性别

维持研究

参加随机化维持试验患者总数中，73%是男性和 27%女性。根据性别安全性和疗效无临床意义的差别[男性中 OS HR = 0.88 (95% CI: 0.74, 1.05)和女性中 OS HR = 0.64 (95% CI: 0.46, 0.91)]。

二/三线研究

参加随机化二/三线 NSCLC 试验患者总数中，65%是男性和 35%女性。根据性别安全性和疗效无临床意义的差别[男性中 OS HR = 0.76 (95% CI: 0.6, 0.9)和女性中 OS HR = 0.80 (95% CI: 0.6, 1.1)]。

胰腺癌一线治疗

在胰腺癌研究中，51%患者是男性和 49%女性。根据性别安全性和有效性无临床意义的差别[男性 OS HR = 0.74 (95% CI: 0.6, 0.9)和女性 OS HR = 1.0 (95% CI: 0.8, 1.3)]。

8.7 种族

维持研究

在随机化维持试验中，所有患者的 84%是高加索人和 15%是亚裔。根据种族安全性和疗效无临床意义的差别 [高加索人中 OS HR = 0.86 (95% CI: 0.73, 1.01)和亚裔 OS HR = 0.66 (95% CI: 0.42, 1.05)]。

二/三线研究

在随机化二/三线 NSCLC 试验中，所有患者的 78%是高加索人和 13%是亚裔。根据种族安全性和疗效无临床意义差别[高加索人 OS HR = 0.79 (95% CI: 0.6, 1.0)和亚裔 OS HR = 0.61 (95% CI: 0.4, 1.0)]。

胰腺癌一线治疗

在胰腺癌研究中，所有患者的 86%是高加索人和 8%是亚裔。根据种族安全性和疗效无临

可得到三种剂量规格的为口服给药特罗凯片,含厄洛替尼盐酸盐(27.3 mg, 109.3 mg 和 163.9 mg)等同于 25 mg, 100 mg 和 150 mg 厄洛替尼和以下无活性成分: 乳糖一水合物, 羟丙甲纤维素, 羟基丙基纤维素, 硬脂酸镁, 微晶纤维素, 羟基乙酸淀粉钠, 月桂基磺酸钠和二氧化钛。片还含痕量色素添加剂, 包括 FD&C 黄#6(仅 25 mg)为鉴定产品。

12 临床药理学

12.1 作用机制

厄洛替尼的临床抗肿瘤作用机制特征未完全了解。厄洛替尼抑制伴表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶的细胞内磷酸化。关于其它酪氨酸激酶受体抑制作用的特异性特征尚未完全了解。正常细胞和癌细胞的细胞表面表达 EGFR。

12.3 药代动力学

吸收和分布：

厄洛替尼口服给药后吸收约 60%和通过食物其生物利用度大大增加几乎 100%。给药后 4 小时达血浆峰水平。厄洛替尼溶解度依赖于 pH。随 pH 增加厄洛替尼溶解度减低。特罗凯与奥美拉唑，一种质子泵抑制剂共同给药减低厄洛替尼暴露[AUC]和最大浓度[C_{max}]分别为 46%和 61%。当 300 mg 剂量雷尼替丁，一种 H₂ 受体拮抗剂后 2 小时给予特罗凯，厄洛替尼 AUC 减低 33%和 C_{max} 减低 54%。当特罗凯与雷尼替丁 150 mg 每天 2 次给药时(至少以前雷尼替丁傍晚剂量后 10 h 和雷尼替丁早晨剂量前 2 h)，厄洛替尼 AUC 和 C_{max} 分别减低 15%和 17%[见药物相互作用(7)]。

吸收后，约 93%厄洛替尼与血浆白蛋白和 α -1 酸性糖蛋白(AAG)蛋白结合。厄洛替尼的表观分布容积为 232 L。

代谢和排泄：

在 591 例接受单药特罗凯第二/第三线方案患者中的一项群体药代动力学分析显示中位数半衰期 36.2 小时。所以达稳态血浆浓度时间将是 7--8 天。未观察到清除率与患者年龄，体重或性别协变量明显相互关系。吸烟者有 24%较高厄洛替尼清除率。

在 291 例 NSCLC 患者给予单药厄洛替尼作为维持治疗中进行另一群体药代动力学分析。这项分析显示协变量影响厄洛替尼清除在此患者人群与以前单药药代动力学分析所见相似。未确定新协变量。

第三个群体药代动力学分析掺入厄洛替尼数据来自 204 例胰腺癌患者接受厄洛替尼加吉西他滨。观察到与以前单药药代动力学分析所见显示结果。未确定新协变量。吉西他滨共同给药对厄洛替尼血浆清除率无影响。

细胞色素 P450 代谢的体外分析显示厄洛替尼主要被 CYP3A4 代谢和 CYP1A2 和肝外同工酶 CYP1A1 程度较低。100 mg 口服剂量后回收 91%剂量：粪中 83%(1%剂量为完整母药)和尿中 8%(0.3%剂量为完整母药)。

吸烟减低厄洛替尼暴露，在 3 期 NSCLC 试验中，当前吸烟者达到厄洛替尼稳态血谷浆浓度为过去吸烟者或从未吸烟患者的约低 2-倍。这个效应伴随厄洛替尼表观血浆清除率增加 24%。在分开的一项研究中在健康志愿者中评价厄洛替尼的单剂量药代动力学，当前吸烟者清除药物快于过去吸烟者或从未吸烟志愿者。吸烟者的 AUC_{0-∞}为永未/过去吸烟者的约 1/3 至 1/2。在 NSCLC 当前吸烟患者(N=35)中进行的另一项研究，在稳态时，药代动力学分析表明当特罗凯剂量从 150 mg 增至 300 mg 厄洛替尼暴露剂量-正比例增加。但是，不知道对当前吸烟者的确切推挤剂量[见药物相互作用(7)和患者咨询资料(17)]。

特殊人群:

肝受损患者

肝受损患者(总胆红素 > ULN 或 Child Pugh A, B 和 C)用特罗凯治疗期间应密切监视。在总胆红素 > 3 × ULN 患者中用特罗凯治疗应额外小心[见警告和注意事项(5.4), 不良反应(6.1, 6.2), 和剂量和给药方法(2.3)]。

体外和体内证据提示厄洛替尼主要被肝清除。但是, 肝功能中度受损患者(Child-Pugh B)与有适当肝功能患者包括原发性肝癌或肝转移患者比较厄洛替尼暴露相似。

肾受损患者

少于 9% 的单次剂量在尿中被排泄。未曾在肾功能受损患者中进行临床研究。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生, 突变发生, 生育力受损

未曾试验厄洛替尼的致癌性。

曾在一系列体外分析中试验厄洛替尼的遗传毒性(细菌突变, 人淋巴细胞染色体畸变, 和哺乳动物细胞突变)和一项体内小鼠骨髓微核试验而没有引起遗传损伤。

在雄性和雌性大鼠中厄洛替尼不损伤生育力。

14 临床研究

14.1 NSCLC-维持研究

在 26 个国家进行的一项随机化, 双盲, 安慰剂-对照试验, 在一线基于铂化疗期间疾病没有进展的局部晚期或转移性 NSCLC 的 389 例患者中证实特罗凯作为 NSCLC 维持治疗的疗效和安全性。患者按 1:1 比例随机化接受特罗凯 150 mg 或安慰剂口服每天 1 次(438 例特罗凯, 451 例安慰剂)直至疾病进展或不可接受毒性。研究的主要目的: 是确定在所有患者或免疫组化(IHC) EGFR 阳性的 NSCLC 肿瘤患者中, 基于铂化疗标准治疗后给予特罗凯与安慰剂比较, 是否导致无进展生存(PFS)改善。

两治疗组间人口统计指标特征被平衡(表 5)。

表5: 人口统计指标和疾病特征:

特征	特罗凯 N=438		安慰剂 N=451	
	N	(%)	N	(%)
性别				
女性	117	(27%)	113	(25%)
男性	321	(73%)	338	(75%)
年龄(岁)				
≥65岁	148	(34%)	151	(33%)
< 65岁	290	(66%)	300	(67%)
NSCLC的期				
不可切除期IIIB	116	(26%)	109	(24%)
IV期	322	(74%)	342	(76%)
种族				
高加索人	370	(84%)	376	(83%)
黑人	3	(<1%)	1	(<1%)
亚裔	62	(14%)	69	(15%)
其它	3	(<1%)	5	(1%)
基线时ECOG体能状态				
0	135	(31%)	145	(32%)
1	303	(69%)	306	(68%)
EGFR IHC[免疫组化表皮生长因子受体]				
阳性	308	(70%)	313	(69%)
阴性	62	(14%)	59	(13%)
不确定的	16	(4%)	24	(5%)
丢失	52	(12%)	55	(12%)
组织学				
鳞状的	166	(38%)	194	(43%)
腺癌包括细支气管肺泡	205	(47%)	198	(44%)
大细胞	21	(5%)	24	(5%)
其它	46	(11%)	35	(8%)
吸烟状态				
当前吸烟者	239	(55%)	254	(56%)
从未吸烟	77	(18%)	75	(17%)
过去吸烟者	122	(28%)	122	(27%)

吸烟状态: 当前吸烟者 =在随机化时吸烟者或随机化前1年内停止

在意向治疗(ITT)人群中评价无进展生存(PFS)和总生存(OS)。表 6 中显示研究结果。

表6: 疗效结果: (ITT人群)

基于研究者评估	中位月数(95% CI)		危害比 ⁽¹⁾	p-值 ⁽²⁾
	特罗凯 150 mg (95% CI) N = 438	安慰剂 N=451		
无进展生存	2.8 (2.8, 3.1)	2.6 (1.9, 2.7)	0.71 (0.62, 0.82)	p < 0.000
总生存	12.0 (10.6, 13.9)	11.0 (9.9,12.1)	0.81 (0.70, 0.95)	0.0088

⁽¹⁾ 单变量Cox回归模型

⁽²⁾ 未分层log-rank检验

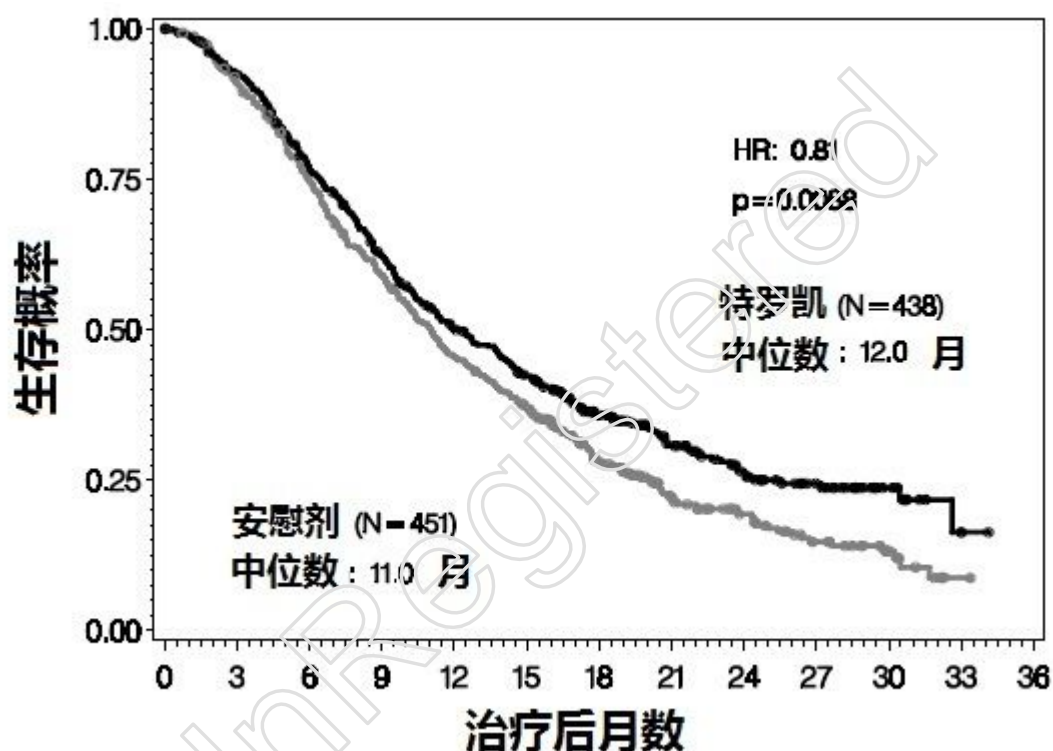


图 1 描绘对总生存(ITT 人群)的 Kaplan Meier 曲线。

注释: HR 来自单变量 Cox 回归模型。

有 EGFR IHC-阳性肿瘤患者中 PFS 和 OS 的风险比[Hazard Ratios]分别是 0.69(95% CI: 0.58, 0.82)和 0.77 (95% CI: 0.64, 0.93)。IHC-阴性肿瘤患者中 PFS 和 OS 风险比分别为 0.77 (95% CI: 0.51, 1.14)和 0.91(95% CI: 0.59, 1.38)。

有腺癌患者的 OS 风险比 0.77(95% CI: 0.61, 0.97)而鳞状的组织学患者的 OS 风险比 0.86(95% CI: 0.68, 1.10)。

14.2 NSCLC – 二/三线研究

在一项随机化, 双盲, 安慰剂-对照试验在 731 例局部晚期或转移性 NSCLC 患者在至少一种化疗方案失败后评估单药特罗凯的疗效和安全性。患者按 2:1 随机化接受特罗凯 150 mg 或安慰剂(488 例特罗凯, 243 例安慰剂)口服每天 1 次直至疾病进展或不可接受毒性。研究终点包括总生存, 缓解率, 和无进展生存(PFS)。还检查缓解时间。主要终点是生存。在 17

个国家进行研究。

表 7 总结研究人群人口统计指标和疾病特征。两治疗组间人口统计指标特征被充分平衡。约 2/3 患者是男性。约 1/4 患者基线时 ECOG 体能状态(PS)为 2, 和 9%基线 ECOG PS 为 3。50%患者曾接受仅 1 种既往化疗方案。这些患者中约 3/4 已吸烟有些时候。

表 7: 人口统计指标和疾病特征

特征	特罗凯 (N = 488)		安慰剂 (N = 243)	
	n	(%)	n	(%)
性别				
女性	173	(35)	83	(34)
男性	315	(65)	160	(66)
年龄(岁)				
< 65	299	(61)	153	(63)
≥ 65	189	(39)	90	(37)
种族				
高加索人	379	(78)	188	(77)
黑人	18	(4)	12	(5)
亚裔	63	(13)	28	(12)
其它	28	(6)	15	(6)
基线时 ECOG 体能状态*				
0	64	(13)	34	(14)
1	256	(52)	132	(54)
2	126	(26)	56	(23)
3	42	(9)	21	(9)
既往 6 个月体重减轻				
< 5%	320	(66)	166	(68)
5 – 10%	96	(20)	36	(15)
> 10%	52	(11)	29	(12)
未知	20	(4)	12	(5)
吸烟史				
从未吸烟	104	(21)	42	(17)
当前或外-吸烟者	358	(73)	187	(77)
未知	26	(5)	14	(6)
组织学分类				
腺癌	246	(50)	119	(49)
鳞状的	144	(30)	78	(32)
未分化大细胞	41	(8)	23	(9)
混合非-小细胞	11	(2)	2	(<1)
其它	46	(9)	21	(9)
从初始诊断至随机化时间(月)				
< 6	63	(13)	34	(14)
6 – 12	157	(32)	85	(35)
> 12	268	(55)	124	(51)
基线时既往治疗最佳反应*				
CR/PR	196	(40)	96	(40)
PD	101	(21)	51	(21)
SD	191	(39)	96	(40)
基线时既往治疗方案数*				
1	243	(50)	121	(50)
2	238	(49)	119	(49)
3	7	(1)	3	(1)
基线时暴露于既往铂*				
是	454	(93)	224	(92)
否	34	(7)	19	(8)

* 在基线时文件记录分层因子；在随机化时分布与报道值略微不同。

表 8 中显示研究结果。

表8：疗效结果

	特罗凯	安慰剂	危害比 ⁽¹⁾	95% CI	p-值
生存, 中位数	6.7个月	4.7个月	0.73	0.61 – 0.86	<0.001
1-年生存	31.2%	21.5%			
无进展生存, 中位数	9.9周	7.9 周	0.59	0.50 – 0.70	<0.001
肿瘤缓解(CR+PR)	8.9%	0.9%			<0.001
缓解时间, 中位数	34.3周	15.9周			

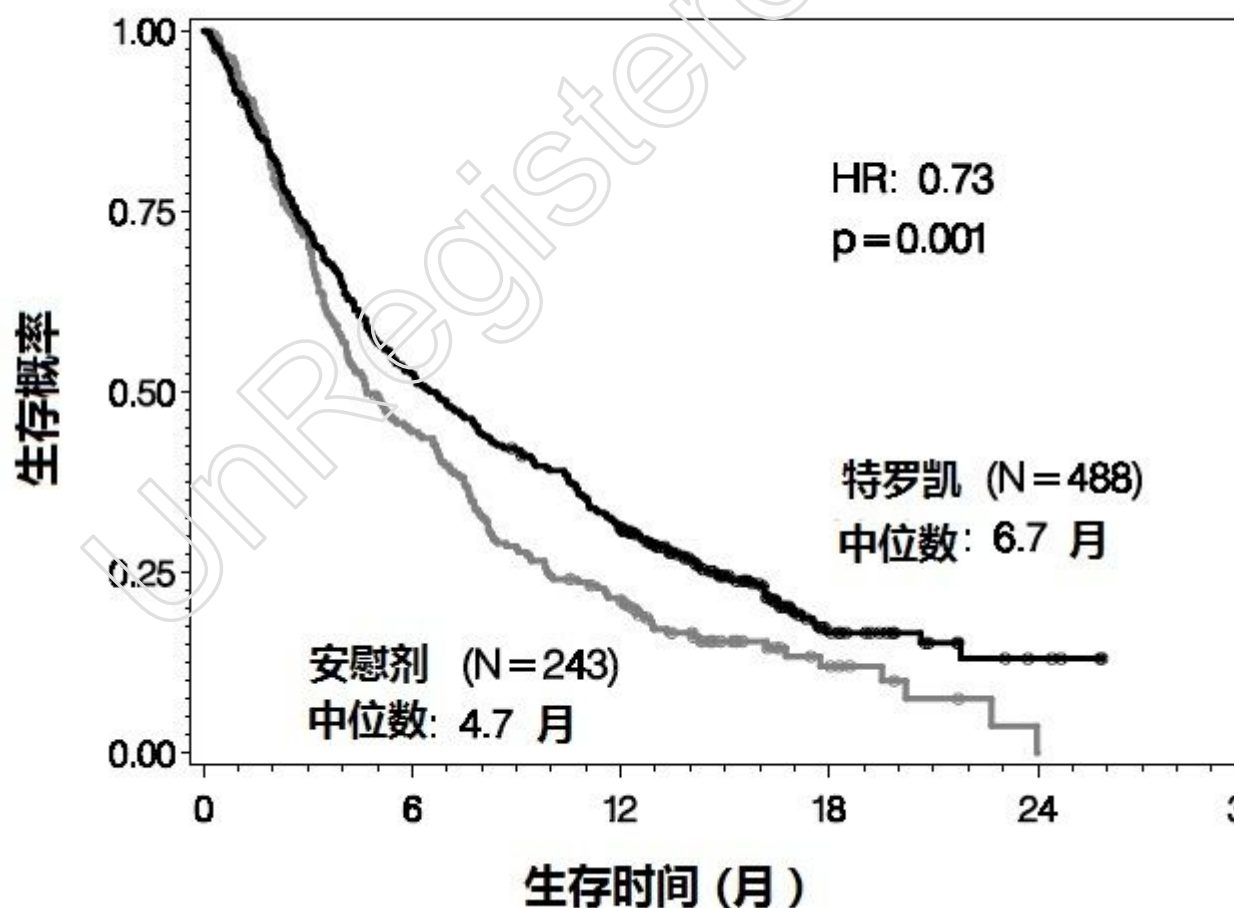
⁽¹⁾ 有下列协变量Cox回归模型：ECOG体能状态，既往方案数，既往铂，对既往化疗最佳反应。

⁽²⁾ 双侧Log-Rank检验用ECOG体能状态，既往方案数，既往铂，对既往化疗最佳反应分层。

⁽³⁾ 双侧Fisher氏精确检验。

在意向治疗人群中评价生存。图2 描绘总生存的 Kaplan-Meier 曲线。主要生存和 PFS 分析为按 ECOG 体能状态，既往方案数，既往铂，对既往化疗最佳反应分层的双侧 Log-Rank 检验。

图2：按治疗组患者总生存的Kaplan-Meier曲线。



注释：HR 来自有下列协变量 Cox 回归模型：ECOG 体能状态，既往方案数，既往铂，对既往化疗最佳反应。P-值来自用 ECOG 体能状态，既往方案数，既往铂，对既往化疗最佳反应分层的双侧 Log-Rank 检验。

14.3 NSCLC—特罗凯同时给予化疗

结果来自两项，多中心，安慰剂-对照，随机化试验，在超过 1000 例患者的一线局部晚期或转移性 NSCLC 患者中进行显示无临床效益，用基于铂化疗同时给予特罗凯[卡铂和紫杉醇(特罗凯, N = 526)或吉西他滨和顺铂(特罗凯, N = 580)]。

14.4 胰腺癌 - 特罗凯同时给予吉西他滨

在一项随机化，双盲，安慰剂-对照试验在 569 例局部晚期，不能切除或转移性胰腺癌患者中与吉西他滨联用作为一线治疗，评估特罗凯的疗效和安全性。患者被随机化 1:1 接受特罗凯(100 mg 或 150 mg)或安慰剂每天 1 次在一个连续计划加吉西他滨 IV(1000 mg/m², 疗程 1—一个 8 周疗程的第 1, 8, 15, 22, 29, 36 和 43 天; 疗程 2 和随后疗程—一个 4 周疗程的第 1, 8 和 15 天[对胰腺癌批准的剂量和给药时间计划，见吉西他滨包装插件])。口服特罗凯或安慰剂每天 1 次直至疾病进展或不可接受毒性。主要终点是生存，次要终点包括缓解率，和无进展生存(PFS)。还检查缓解时间。在 18 个国家进行研究。总共 285 例患者被随机化至接受吉西他滨加特罗凯(100 mg 队列 261 例患者和 150 mg 队列 24 例患者)和 284 例患者被随机化至接受吉西他滨加安慰剂(100 mg 队列 260 例患者和 150 mg 队列 24 例患者)。150 mg 队列中被治疗患者太少不能得出结论。

表 9 总结随机化接受 100 mg 特罗凯加吉西他滨或安慰剂加吉西他滨研究人群的人口统计指标和疾病特征。2 治疗组间患者的基线人口统计指标和疾病特征相似，除了特罗凯组(51%)与安慰剂组(44%)比较是女性比例略高。从初始诊断至随机化的中位时间为约 1.0 月。大多数患者在研究纳入时作为胰腺癌初始表现有转移性疾病。

表9：人口统计指标和疾病特征：100 mg队列

特征	特罗凯+ 吉西他滨 (N=261)		安慰剂 + 吉西他滨 (N=260)	
	N	(%)	N	(%)
性别				
女性	134	(51)	114	(44)
男性	127	(49)	146	(56)
年龄(岁)				
<65	136	(52)	138	(53)
≥65	125	(48)	122	(47)
种族				
高加索人	225	(86)	231	(89)
黑人	8	(3)	5	(2)
亚裔	20	(8)	14	(5)
其它	8	(3)	10	(3)
ECOG体能状态 [*]				
0	82	(31)	83	(32)
1	134	(51)	132	(51)
2	44	(17)	45	(17)
未知 [*]	1	(<1)	0	(0)
基线时疾病状态 ^{**}				
局部晚期	61	(23)	63	(24)
远处转移	200	(77)	197	(76)

^{*}未知包括‘未知’的反应和丢失。^{**}在基线时文件记录分层因子；在随机化时分布与报道值略微不

表 10 中显示研究结果。

表10：疗效结果：100 mg队列

	特罗凯 + 吉西他滨	安慰剂+ 吉西他滨	危害比 ⁽¹⁾	95% CI	p-
中位生存时间	6.4月 250死亡	6.0月 254死亡	0.81	0.68 – 0.97	0.02
1-年生存	23.8%	19.4%			
中位无进展生存	3.8月 225事件	3.5月 232事件	0.76	0.64 – 0.92	0.00
肿瘤缓解(CR+PR)	8.6%	7.9%			0.8
中位缓解时间	23.9周	23.3周			

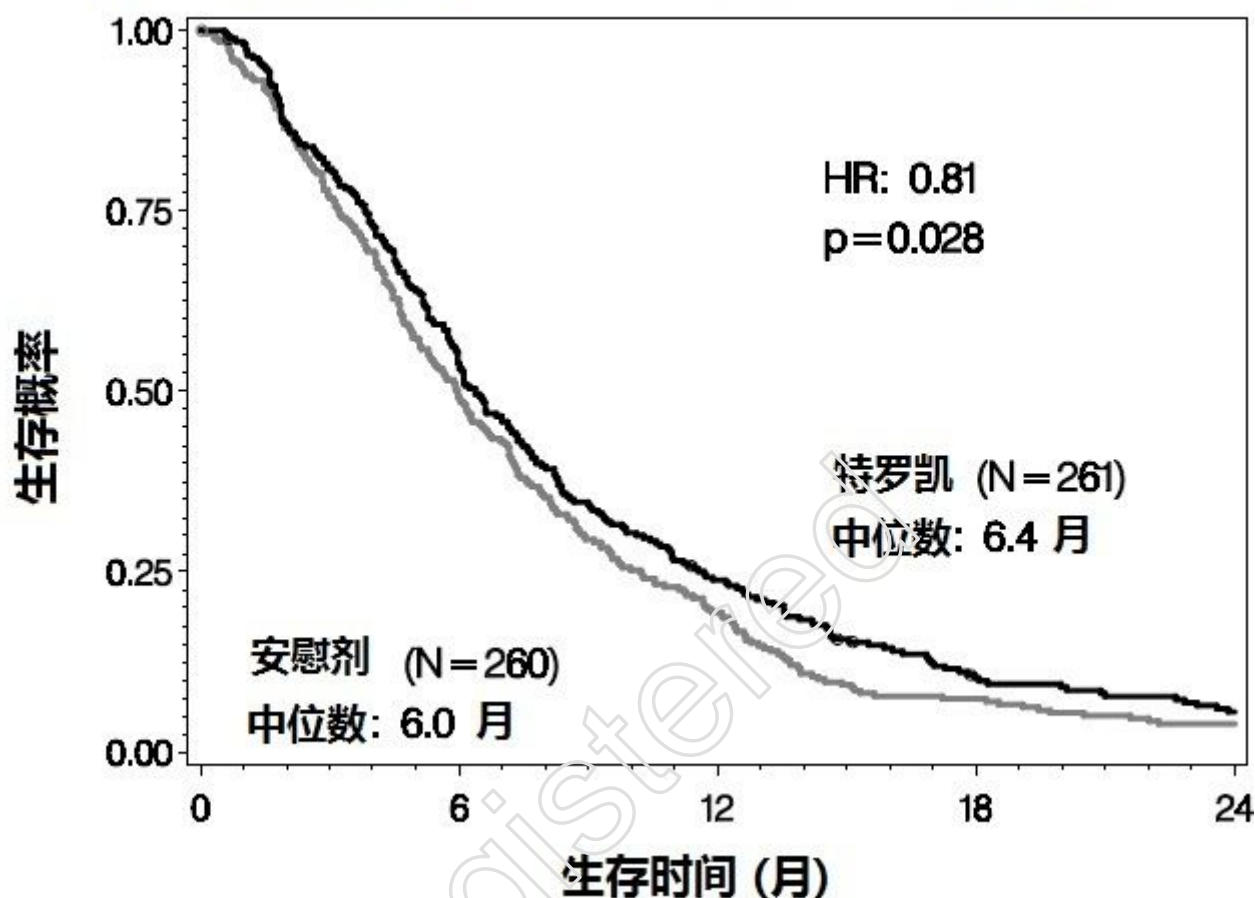
⁽¹⁾ 有下列协变量Cox回归模型： ECOG体能状态，和疾病程度。

⁽²⁾ 双侧Log-Rank检验用ECOG体能状态和疾病程度分层。

⁽³⁾ 双侧Fisher氏精确检验

生存 was evaluated in the 意向治疗人群. 图 3 描绘 the Kaplan-Meier 曲线 for 总生存 in the 100 mg 队列. The 主要生存和 PFS 分析 were 双侧 Log-Rank tests stratified by ECOG 体能状态和疾病程度.

图3：总生存的Kaplan-Meier曲线：100 mg队列



注释: HR 来自有下列协变量 Cox 回归模型: ECOG 体能状态和疾病程度。P-值来自按 ECOG 体能状态和疾病程度分层的双侧 Log-Rank 检验。

16 如何供应/贮存和处置

25 mg 片

圆，双凸面和直边，白薄膜包衣，印橘黄“T”和“25”一侧和另侧平面；供应 30 瓶：NDC 50242-062-01

100 mg 片

圆，双凸面和直边，白薄膜包衣，印有灰色“T”和“100”在一侧和另一侧平面；供应 30 瓶：NDC 50242-063-01

150 mg 片

圆，双凸面和直边，白薄膜包衣，印有酱紫“T”和“150”在一侧和另一侧平面；供应 30 瓶：NDC 50242-064-01

贮存在 25°C (77°F)；外出允许至 15° – 30°C (59° – 86°F)。见 USP 控制室温。