品名：马来酸吡咯替尼- 材质 45克字典纸 成品尺寸420mmx360mm 连云港博格印务有限公司

核准日期：2018年08月12日
修改日期：2019年01月30日
修改日期：2020年02月07日
修改日期：2020年06月11日
修改日期：2020年08月13日
修改日期：2020年11月11日
修改日期：2022年05月31日
修改日期：2022年06月07日
修改日期：2022年07月06日
修改日期：2023年04月17日

马来酸吡咯替尼片说明书

本品部分适应症为附条件批准上市。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：马来酸吡咯替尼片

商品名称：艾瑞妮®

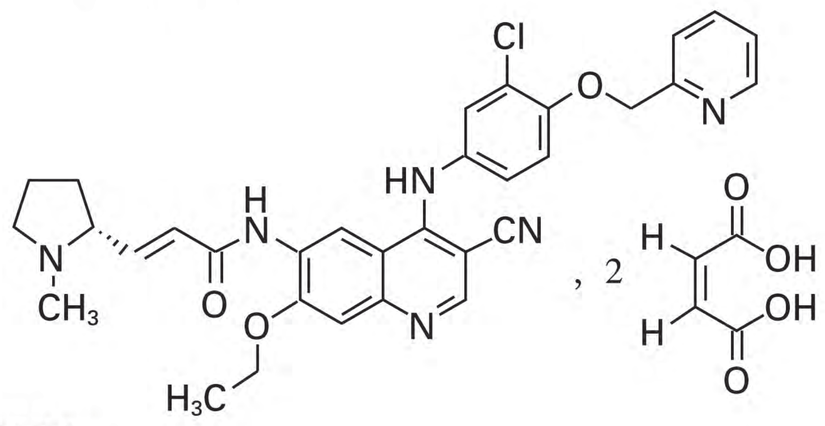
英文名称：Pyrotinib Maleate Tablets

汉语拼音：Malaisuan Biluotini Pian

【成份】

本品活性成份为马来酸吡咯替尼，其化学名称为：(*R*,*E*)-*N*-(4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷基-2-基)-丙烯酰胺马来酸盐(1:2)。

其化学结构式为：



分子式：$C_{32}H_{31}ClN_6O_3 \cdot 2C_4H_4O_4$

分子量：815.22

辅料：乳糖，微晶纤维素，交联聚维酮，聚维酮，硬脂酸镁，薄膜包衣预混剂（胃溶型）

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显黄色。

【适应症】

复发/转移性乳腺癌

1、本品联合卡培他滨，适用于治疗表皮生长因子受体2（HER2）阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者。使用本品前患者应接受过蒽环类或紫杉类化疗。

2、本品与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于治疗表皮生长因子受体2（HER2）阳性、晚期阶段未接受过抗HER2治疗的复发或转移性乳腺癌患者。

早期或局部晚期乳腺癌

本品与曲妥珠单抗和多西他赛联合，适用于表皮生长因子受体2（HER2）阳性早期或局部晚期乳腺癌患者的新辅助治疗。

本适应症是基于替代终点病理完全缓解率的提高给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在开展的辅助治疗研究能否证实本品在早期或局部晚期乳腺癌患者中的长期临床获益。

【规格】

按$C_{32}H_{31}ClN_6O_3$计（1）80 mg；（2）160 mg。

【用法用量】

本品应在有抗肿瘤药物治疗经验的医生指导下开始使用。

HER2检测

在使用本品治疗前，应使用经充分验证的检测方法进行HER2状态的检测。吡咯替尼仅可用于HER2阳性的乳腺癌患者。

推荐剂量和给药方法

吡咯替尼推荐剂量为400 mg，每日1次，餐后30分钟内口服，每天同一时间服药。连续服用，每21天为一个周期。如果患者漏服了某一天的吡咯替尼，不需要补服，下一次按计划服药即可。

当与卡培他滨联用治疗复发或转移性乳腺癌患者时，卡培他滨的推荐剂量为1000 mg/m²，每日2次口服（早晚各1次，每日总剂量2000 mg/m²），在餐后30分钟内服用（早上一次与吡咯替尼同服），连续服用14天休息7天，每21天为一个周期。有关卡培他滨用药的详细信息，请参见卡培他滨的现行药品说明书。治疗用药应持续直到疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。

当与曲妥珠单抗和多西他赛联用治疗复发或转移性乳腺癌患者时，曲妥珠单抗的首次给药剂量为8mg/kg，此后每3周给药一次，剂量为6mg/kg。多西他赛的推荐起始剂量为75 mg/m²，每3周给药一次。治疗用药应持续直到疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。

当与曲妥珠单抗和多西他赛联用治疗早期或局部晚期乳腺癌患者时，曲妥珠单抗的首次给药剂量为8mg/kg，此后每3周给药一次，剂量为6mg/kg。多西他赛的推荐起始剂量为100 mg/m²，每3周给药一次。新辅助治疗推荐使用4个治疗周期（每3周为一个治疗周期），术后使用3个治疗周期5-氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺（FEC）方案。

有关曲妥珠单抗及多西他赛用药的详细信息，请参见曲妥珠单抗及多西他赛的现行药品说明书。

剂量调整

药物不良反应所致的剂量调整

治疗过程中如患者出现不良反应，可通过暂停给药、降低剂量或者停止给药进行管理。对于腹泻、皮肤不良反应可首先进行对症治疗并密切观察。对症治疗后仍未缓解的不良反应，可参考表1原则对吡咯替尼联合卡培他滨的治疗进行暂停用药或/和下调剂量，可参考表2原则对吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛的治疗进行暂停用药或/和下调剂量。吡咯替尼的剂量调整方案参见表3。针对吡咯替尼常见不良反应的管理可参考【注意事项】。一些持续存在的2级不良反应也可能需要多次暂停用药和/或下调剂量。每次暂停均应在不良事件恢复至0~1级且并发症消失后再恢复给药。吡咯替尼的每次连续暂停时间和每个周期累计暂停时间不应超过14天。如暂停给药后患者仍有临床不可控制（即临床治疗或观察≤14天后仍存在，出现≥2次）的不良事件，则在暂停后恢复用药时应减少一个水平的剂量，吡咯替尼允许下调的最低剂量为240 mg。

卡培他滨的使用应该根据其现行说明书进行剂量调整，曲妥珠单抗和多西他赛的使用应该根据其现行说明书进行剂量调整。

表 1 针对不良反应推荐的剂量调整方案 （吡咯替尼联合卡培他滨）

不良反应	CTCAE 级别	给药方案调整	暂停后恢复吡咯替尼的剂量调整*
腹泻	3 级， 或 1-2 级伴有并发症 （≥2 级的恶心或呕吐、发热、中性粒细胞减少、便血、脱水或肾损伤）	可先暂停卡培他滨，如暂停卡培他滨后 3 天仍不能缓解，再暂停吡咯替尼，直至恢复至≤1 级	第一次：400 mg 第二次：320 mg
	4 级	永久停用	——
手足综合征	2 级	可先暂停卡培他滨，如暂停卡培他滨后 14 天仍不能缓解，再暂停吡咯替尼，直至恢复至≤1 级	第一次：400 mg 第二次：320 mg
	3 级	可先暂停卡培他滨，如暂停卡培他滨后 14 天仍不能缓解，再暂停吡咯替尼，直至恢复至≤1 级	第一次：320 mg 第二次：240 mg
	出现重度进展性大疱样皮疹或粘膜病灶	永久停用	——
左室射血分数（LVEF）下降	LVEF 低于正常值下限，或出现≥2 级（至少较基线下降 10%）的 LVEF 下降且合并相关的症状	暂停吡咯替尼，直至 LVEF 恢复至正常范围内，且较基线下降小于 10%，相关症状恢复	第一次：320 mg 第二次：240 mg
肝功能异常	≥3 级 ALT 或 AST 升高（>5×ULN）伴总胆红素≤2×ULN	暂停吡咯替尼，直至恢复至≤1 级	第一次：400 mg 第二次：320 mg
	≥2 级 ALT 或 AST 升高（＞3×ULN）伴总胆红素升高＞2×ULN	永久停用	——
其它不良反应	≥2 级的非血液学不良反应和≥3 级的血液学不良反应	暂停吡咯替尼或卡培他滨，直至恢复至≤1 级	第一次：400 mg 第二次：320 mg

按照 CTCAE 版本 4.0 分级。CTCAE = 不良事件通用术语标准。AST=天门冬氨酸氨基转移酶；ALT=丙氨酸氨基转移酶；ULN=正常值上限。

*降低剂量方法参考表 3。

表2 针对不良反应推荐的剂量调整方案（吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛）

不良反应	CTCAE 分级	吡咯替尼的给药调整	暂停后恢复吡咯替尼的剂量调整
腹泻	3 级， 或 1-2 级伴有并发症 （≥2 级的恶心或呕吐、发热、中性粒细胞减少、便血、脱水或肾损伤）	暂停用药，直至恢复至≤1 级，且并发症消失。	第一次：400 mg 第二次：320 mg
	4 级	永久停药	——
肝功能异常	≥2 级 ALT 或 AST 升高（＞3×ULN）伴总胆红素升高＞2×ULN	永久停用	——
	3 级 ALT 或 AST 升高（>5~20×ULN）或者 3 级血胆红素升高 （>3~10×ULN)	暂停用药，直至恢复至≤1 级	第一次：400 mg 第二次：320 mg
左室射血分数（LVEF）下降	LVEF 低于正常值下限，或出现≥2 级（至少较基线下降 10%）的 LVEF 下降且合并相关的症状	暂停用药，直至 LVEF 恢复至正常范围内，且较基线下降小于 10%，相关症状恢复	第一次：320mg 第二次：240mg

马来酸吡咯替尼片说明书

马来酸吡咯替尼片说明书

不良反应	CTCAE 分级	吡咯替尼的给药调整	暂停后恢复吡咯替尼的剂量调整
其他不良反应	≥2 级非血液学不良反应(除外脱发、疲劳、乏力等)	暂停用药，直至恢复至≤1 级	第一次：400mg 第二次：320mg
	≥3 级血液学不良反应		

按照 CTCAE 版本 4.0 分级。CTCAE = 不良事件通用术语标准。 AST=天门冬氨酸氨基转移酶；ALT=丙氨酸氨基转移酶；ULN=正常值上限。
*降低剂量方法参考表 3。

表 3 吡咯替尼剂量调整方法

	剂量
推荐初始剂量	400 mg/天
第一次降低剂量	320 mg/天
第二次降低剂量	240 mg/天*

*如需进一步降低剂量至 240 mg/天以下，则终止治疗。

药物相互作用所致的剂量调整

与 CYP3A4 强抑制剂或中等抑制剂同时使用可导致吡咯替尼暴露量增加，有毒性增加的风险（见【药物相互作用】）。本品治疗期间应避免合并使用 CYP3A4 强抑制剂，吡咯替尼合并使用 CYP3A4 中等抑制剂时，建议下调吡咯替尼剂量至 80 mg。

吡咯替尼治疗期间应避免合并使用 CYP3A4 强诱导剂或中等诱导剂（见【药物相互作用】）。

特殊人群的使用

儿童患者：

尚缺乏吡咯替尼在18岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性数据。不推荐18岁以下患者使用。

老年患者：

吡咯替尼在老年患者中的使用经验有限，建议对于65岁以上的患者应根据临床情况和实验室检查指标在医师指导下慎用和调整用药剂量（见【老年用药】）。

肝功能不全患者：

轻度肝功能不全患者无需调整剂量（见【临床药理】）。尚无中、重度肝功能不全患者的数据。由于本品主要经肝脏代谢，中、重度肝功能不全的患者不推荐使用。

肾功能不全患者：

轻度肾功能不全患者无需调整剂量（见【临床药理】）。中度肾功能不全患者的数据有限，尚无重度肾功能不全患者的数据。健康受试者口服[^{14}C]标记吡咯替尼后，不足2%的放射性物质经尿排泄，提示肾脏功能不全对吡咯替尼暴露影响非常有限。肾功能不全患者仍应在医师指导下谨慎使用吡咯替尼。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由吡咯替尼治疗方案引起的不良反应及其近似的发生率。由于每项临床试验的条件各不相同，在一个临床试验中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床试验观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能完全反映临床实践中的实际发生率。

乳腺癌

吡咯替尼联合卡培他滨

已在450例HER2阳性的复发或转移性乳腺癌受试者中评价了吡咯替尼不同剂量下单药或联合卡培他滨的安全性。吡咯替尼与卡培他滨联用的安全性数据主要来自三项临床试验：一项在128例既往接受过和未接受过曲妥珠单抗治疗的复发或转移性乳腺癌患者中进行的开放、随机、对照、II期临床试验（试验1；其中65例患者使用吡咯替尼联合卡培他滨治疗），一项在279例既往接受过曲妥珠单抗治疗的复发或转移性乳腺癌患者中进行的双盲、随机、对照、III期临床试验（试验2；其中185例患者使用吡咯替尼联合卡培他滨治疗），和一项在267例既往接受过曲妥珠单抗的转移性乳腺癌患者中进行的开放、随机、对照、III期临床试验（试验3；其中134例患者使用吡咯替尼联合卡培他滨治疗）。三项试验中共有384例患者接受了吡咯替尼（400 mg，每日1次）联合卡培他滨（1000 mg/m^2，每日2次）治疗，中位药物持续治疗时间为8.5月（范围：0.2月~22.0月）；其中有7.8%的患者发生吡咯替尼减量使用。吡咯替尼联合卡培他滨用于复发或转移性乳腺癌治疗中最常见（≥20%）的不良反应包括胃肠道反应（腹泻、呕吐、恶心、口腔黏膜炎）、皮肤反应（手足综合征、色素沉着障碍）、代谢及营养类疾病（血甘油三酯升高、食欲下降、血钾降低、体重降低）、肝胆系统疾病（天门冬氨酸氨基转移酶[AST]升高、血胆红素升高、丙氨酸氨基转移酶[ALT]升高）、血液系统疾病（白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、血红蛋白降低）。发生率>2%的3级及以上不良反应包括腹泻、手足综合征、中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、血甘油三酯升高、呕吐、血红蛋白降低、血钾降低、ALT升高。

不良反应列表

一项随机、开放、对照的II期临床试验（试验1）比较了吡咯替尼联合卡培他滨和拉帕替尼联合卡培他滨治疗既往接受过蒽环类和紫杉类化疗的HER2阳性复发或转移性乳腺癌的安全性和有效性。一项随机、双盲、对照的III期临床试验（试验2）比较了吡咯替尼联合卡培他滨和安慰剂联合卡培他滨治疗既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类化疗的HER2阳性复发或转移性乳腺癌的安全性和有效性。另一项随机、开放、对照的III期临床试验（试验3）比较了吡咯替尼联合卡培他滨和拉帕替尼联合卡培他滨治疗既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类化疗的HER2阳性转移性乳腺癌的安全性和有效性（见【临床试验】）。

试验1、2、3中，吡咯替尼联合卡培他滨治疗组发生率≥10%的不良反应见表4，吡咯替尼联合卡培他滨治疗组发生率≥10%的药物相关性实验室检查值异常见表5。

表 4 吡咯替尼联合卡培他滨治疗在乳腺癌患者中发生率≥10%的药物不良反应

系统器官分类 首选术语	吡咯替尼+卡培他滨 (N=384)		拉帕替尼+卡培他滨 (N=195)		安慰剂+卡培他滨 (N=94)	
	所有级别 (%)	≥3 级 (%)	所有级别 (%)	≥3 级 (%)	所有级别 (%)	≥3 级 (%)
胃肠系统疾病						
腹泻	96.9	28.4	56.4	7.2	25.5	2.1
呕吐	51.8	3.9	23.1	1.5	14.9	1.1
恶心	43.2	0.8	26.2	0	16.0	0
口腔黏膜炎	33.1	1.3	34.9	1.0	13.8	0
腹痛	17.4	0.5	12.8	0	7.4	0
皮肤及皮下组织类疾病						
手足综合征	73.7	18.2	77.4	16.9	35.1	5.3
色素沉着障碍	21.9	0	22.6	0	14.9	0
皮疹	16.7	0.5	33.8	0	5.3	0
代谢及营养类疾病						
食欲下降	27.6	1.3	12.3	1.0	11.7	0
体重降低	23.7	0.5	10.3	0	7.4	0
感染及侵染类疾病						
上呼吸道感染	12.8	1.0	10.8	1.0	11.7	0
尿路感染	10.2	0.3	4.1	0	3.2	1.1
全身性疾病及给药部位各种反应						
乏力	18.2	0.8	16.4	0.5	11.7	0
神经系统疾病						
头晕	9.9	0	7.2	0	10.6	0

本表列出了试验1、2、3中由研究者判定与吡咯替尼联合卡培他滨的关系为“肯定有关”、“可能有关”、“可能无关”、“无法判定”和“空值”的不良事件。
本表不良反应分级参考NCI CTC AE 4.0版。
皮疹包括报告首选术语为湿疹、斑丘疹、皮疹、斑疹、疱疹、痤疮样皮炎、脓疱疹、痤疮、全身皮疹、丘疹的不良反应。
腹痛包括临床试验中报告为腹痛和上腹痛的不良反应。
口腔黏膜炎包括临床试验中报告为口腔黏膜炎和口腔溃疡的不良反应。

表5 吡咯替尼联合卡培他滨治疗在乳腺癌患者中发生率≥10%的药物相关性实验室检查值异常

首选术语	吡咯替尼+卡培他滨 (N=384)		拉帕替尼+卡培他滨 (N=195)		安慰剂+卡培他滨 (N=94)	
	所有 级别 (%)	≥3 级 (%)	所有 级别 (%)	≥3 级 (%)	所有 级别 (%)	≥3 级 (%)
白细胞计数降低	49.5	4.9	38.5	0.5	30.9	3.2
中性粒细胞计数降低	42.7	5.7	34.4	2.6	26.6	3.2
血红蛋白降低	39.1	3.1	20.5	0.5	12.8	1.1
AST 升高	38.3	1.3	39.0	2.1	30.9	2.1
血胆红素升高	37.5	0.8	64.1	6.7	31.9	3.2
ALT 升高	36.2	2.3	38.5	1.0	24.5	2.1
血甘油三酯升高	27.9	4.9	36.9	6.2	29.8	6.4
血钾降低	25.8	2.6	10.8	1.0	5.3	2.1
血肌酐升高	19.3	0	3.1	0	1.1	0
血小板计数降低	13.0	0.8	6.2	0	6.4	0

血红蛋白降低包括临床试验中报告为血红蛋白降低和贫血的不良反应。
血胆红素升高包括临床试验中报告为血胆红素升高、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高和高胆红素血症的不良反应。
血甘油三酯升高包括临床试验中报告为血甘油三酯升高和高甘油三酯血症的不良反应。
血钾降低包括临床试验中报告为血钾降低和低钾血症的不良反应。

吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛

已在475例HER2阳性的乳腺癌受试者中评价了吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛的安全性。安全性数据主要来源于以下两项临床试验的汇总分析：一项在590例晚期阶段未接受过系统性抗肿瘤治疗（一线内分泌治疗除外）的复发/转移性乳腺癌患者中进行的随机、双盲、平行对照、多中心III期临床试验（试验4；其中297例患者使用吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗），一项在355例早期或局部晚期乳腺癌患者中进行的随机、双盲、平行对照、多中心III期临床试验（试验5；其中178例患者使用吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗）。

两项试验中共有475例患者接受了吡咯替尼（400 mg，每日1次）联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗，中位药物持续治疗时间为5.4月（范围：0.1月-35.3月）；其中有27.4%的患者发生吡咯替尼减量使用。吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛用于乳腺癌治疗中最常见（≥20%）的不良反应包括胃肠系统反应（腹泻、呕吐、恶心、口腔黏膜炎、腹痛）、血液系统疾病（血红蛋白降低、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低）、代谢及营养类疾病（体重降低、血钾降低、食欲减退）、肝胆系统疾病（ALT升高、AST升高）、皮肤及皮下组织类疾病（脱发、皮疹）、全身性疾病及给药部位各种反应（乏力）、肾脏及泌尿系统疾病（血肌酐升高）。发生率>2%的3级及以上不良反应包括中性粒细胞计数降低、腹泻、白细胞计数降低、呕吐、血钾降低、血红蛋白降低、体重降低、发热性中性粒细胞减少症、ALT升高、低钠血症、低磷酸血症、食欲减退、AST升高。已观察到严重的急性肾损伤病例（发生率<0.5%）（见【注意事项】）。

不良反应列表

试验4、5中，吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗组发生率≥10%的不良反应见表6，吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗组发生率≥10%的药物相关性实验室检查值异常见表7。

表6 吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗在乳腺癌患者中发生率≥10%的药物不良反应

系统器官分类 首选术语	吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛 (N=475)		安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛 (N=470)	
	所有级别 n (%)	≥3 级 n (%)	所有级别 n (%)	≥3 级 n (%)
胃肠系统疾病				
腹泻	471 (99.2)	217 (45.7)	244 (51.9)	17 (3.6)
呕吐	316 (66.5)	48 (10.1)	74 (15.7)	5 (1.1)
恶心	211 (44.4)	4 (0.8)	93 (19.8)	1 (0.2)
口腔黏膜炎	108 (22.7)	5 (1.1)	28 (6.0)	0
腹痛	99 (20.8)	4 (0.8)	59 (12.6)	1 (0.2)
腹胀	78 (16.4)	0	31 (6.6)	0
皮肤及皮下组织类疾病				
脱发	226 (47.6)	0	287 (61.1)	0
皮疹	132 (27.8)	7 (1.5)	71 (15.1)	0
掌跖红肿综合征	72 (15.2)	8 (1.7)	59 (12.6)	1 (0.2)
代谢及营养类疾病				
体重降低	217 (45.7)	22 (4.6)	27 (5.7)	1 (0.2)
食欲减退	146 (30.7)	13 (2.7)	63 (13.4)	0
低白蛋白血症	85 (17.9)	0	71 (15.1)	0
高尿酸血症	57 (12.0)	9 (1.9)	50 (10.6)	4 (0.9)
低钙血症	51 (10.7)	3 (0.6)	22 (4.7)	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
乏力	167 (35.2)	2 (0.4)	142 (30.2)	1 (0.2)
水肿	62 (13.1)	1 (0.2)	64 (13.6)	2 (0.4)
发热	50 (10.5)	2 (0.4)	40 (8.5)	0

本表列出了试验4、5中由研究者判定与吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛的关系为“肯定有关”、“可能有关”、“无法判定”和“空值”的不良事件。
本表不良反应分级参考NCI CTCAE （v4.03）版。
腹痛包括首选术语为腹痛、上腹痛、下腹痛和胃肠痛的不良反应。
口腔黏膜炎包括首选术语为口腔黏膜炎、口腔溃疡、舌溃疡、舌病、舌炎和嘴唇溃疡形成的不良反应。
腹胀包括首选术语为腹胀和肠胃气胀的不良反应。
皮疹包括首选术语为痤疮样皮炎、湿疹、斑丘疹、皮炎、红斑、皮疹、脓疱疹、痤疮、丘疹样皮疹、多形性红斑、药疹的不良反应。
水肿包括首选术语为外周水肿、面部水肿、外周肿胀、局部水肿、水肿、面肿和全身性水肿的不良反应。

表7 吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗在乳腺癌患者中发生率≥10%的药物相关性实验室检查值异常

首选术语	吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛 (N=475)		安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛 (N=470)	
	所有级别 n (%)	≥3 级 n (%)	所有级别 n (%)	≥3 级 n (%)
血红蛋白降低	338 (71.2)	37 (7.8)	219 (46.6)	8 (1.7)
白细胞计数降低	309 (65.1)	186 (39.2)	311 (66.2)	173 (36.8)
中性粒细胞计数降低	287 (60.4)	218 (45.9)	300 (63.8)	227 (48.3)
丙氨酸氨基转移酶升高	187 (39.4)	17 (3.6)	182 (38.7)	10 (2.1)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	186 (39.2)	10 (2.1)	171 (36.4)	3 (0.6)
血钾降低	150 (31.6)	48 (10.1)	30 (6.4)	3 (0.6)
血肌酐升高	126 (26.5)	1 (0.2)	16 (3.4)	0
血甘油三酯升高	77 (16.2)	8 (1.7)	108 (23.0)	7 (1.5)
γ-谷氨酰转移酶升高	61 (12.8)	1 (0.2)	56 (11.9)	6 (1.3)

血红蛋白降低包括首选术语为贫血、缺铁性贫血、血红蛋白降低、红细胞计数下降的不良反应。
血钾降低包括首选术语为低钾血症、血钾降低的不良反应。
血甘油三酯升高包括首选术语为血甘油三酯升高、高甘油三酯血症的不良反应。

【禁忌】

已知对吡咯替尼或本品任何成份过敏者禁用。

【注意事项】

腹泻

腹泻是吡咯替尼最常见的不良反应。吡咯替尼引起的腹泻发生时间通常较早，用药后首次腹泻的中位发生时间为2-3天，单次腹泻的持续时间较短（中位持续时间：2-3天），但可反复发生。治疗的第一周期是3级腹泻的高发期，首次3级腹泻的中位发生时间为9-10天。腹泻的发生率随治疗周期的增加呈现下降趋势。经过对症治疗、暂停用药或下调药物剂量，绝大多数的腹泻可得到控制。

试验 1、2、3 中吡咯替尼联合卡培他滨用于复发或转移性乳腺癌患者治疗的腹泻发生率为 96.9%，28.4%的患者发生了 3 级腹泻，治疗期间 3 级腹泻的中位累积持续时间为 7 天。试验 4、5 中吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛用于乳腺癌患者治疗的腹泻发生率为 99.2%，3 级腹泻发生率为 45.7%，3 级腹泻的中位累积持续时间为 4 天。

吡咯替尼治疗期间患者应关注排便性状和频率的变化，发现大便不成形时，尽早开始抗腹泻治疗。抗腹泻治疗药物首选洛哌丁胺，建议起始剂量为 4 mg，当日腹泻每增加一次则加服 2 mg，每日总量不应超过 16 mg。如出现 3 级腹泻、或 1~2 级腹泻伴并发症（≥2 级的恶心、呕吐、发热、中性粒细胞减少、便血、脱水或肾损伤）时，患者应立即暂停吡咯替尼并联系医师，在医师指导下尽早开始对症治疗。对于治疗期间频繁发生腹泻的患者及≥65 岁的老年患者，应警惕发生严重腹泻的可能。持续或严重腹泻可能导致脱水，进而可能引起肾损伤。患者如有脱水风险，应补充足够的液体并监测肾功能和电解质；如发生脱水，应给予补液和电解质。针对腹泻的吡咯替尼剂量调整（见【用法用量】）。

肝脏功能异常

试验1、2和3中，吡咯替尼联合卡培他滨用于复发或转移性乳腺癌患者的肝功能异常发生率为63.8%（245/384），表现为转氨酶升高（包括ALT升高和AST升高）、胆红素升高（包括总胆红素升高、结合胆红素升高和非结合胆红素升高）、γ-谷氨酰转移酶升高和碱性磷酸酶升高，以1~2级为主，3级肝功能异常的发生率为4.9%（19/384），未报告4级及以上的肝功能异常。肝功能异常可能发生在用药后数天或数个月之后，中位首次发生日期为用药后第35天（范围：6~336天）。有27例（7.0%）发生肝功能异常的患者需要暂停或调整吡咯替尼剂量，多数经暂停或调整剂量后均可恢复。观察到2例（0.5%）患者发生吡咯替尼/卡培他滨所致的肝损伤。

试验4、5中，吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛用于乳腺癌患者的肝功能异常发生率为53.5%（254/475），主要表现为转氨酶升高（包括ALT升高和AST升高）。≥3级肝功能异常的发生率为5.1%（24/475），肝功能异常的中位首次发生日期为用药后的21天（范围：2~807天）。有28例（5.9%）发生肝功能异常的患者需要暂停或调整吡咯替尼剂量。观察到1例（0.2%）患者发生吡咯替尼/曲妥珠单抗/多西他赛所致的肝损伤。

开始吡咯替尼治疗前应检查肝功能，治疗开始后的前3个周期，需每个周期（3周）监测一次肝功能，之后每2~3个周期（6~9周）监测一次肝功能，包括ALT、AST、碱性磷酸酶和胆红素，如有异常，应增加监测频率。如果发现严重的肝功能异常应中止治疗。中、重度肝功能不全可能面临肝脏毒性风险，不推荐使用。大量人群长期暴露于吡咯替尼的数据尚有限。

皮肤反应

手足综合征（手掌和足底红肿疼痛、水疱或皮疹）是吡咯替尼和卡培他滨的常见不良反应，严重时可能影响日常生活或工作。试验1、2和3中，吡咯替尼联合卡培他滨用于治疗复发或转移性乳腺癌患者的手足综合征发生率为73.7%（283/384），大多数为1~2级，3级发生率为18.2%（70/384）。皮疹的发生率为16.7%（64/384），大多数皮疹为1级，2级和3级皮疹发生率分别为2.1%（8/384）和0.5%（2/384），未报告4级及以上皮疹。试验4、5中，吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛用于乳腺癌患者的皮疹发生率为29.5%（140/475），大多数为1~2级，3级皮疹发生率为1.9%（9/475）。

如果发生手足综合征，患者应加强日常皮肤护理，使用润肤霜或润滑剂，保持皮肤清洁，避免继发感染，避免压力或摩擦，在医师指导下可使用皮肤外用药对症治疗。需要注意，具有相同作用机制的同类药物已有严重皮肤不良反应的个例报道，包括多形红斑、Steven-Johnson综合征（SJS）、中毒性表皮坏死松解症（TEN）。如发生2级或以上皮肤不良反应，应根据剂量调整指导原则进行处理（见【用法用量】）。

血液学不良反应

试验1、2和3中，吡咯替尼联合卡培他滨用于治疗复发或转移性乳腺癌患者的白细胞降低、中性粒细胞降低、血红蛋白降低、血小板降低的发生率分别为49.5%（190/384）、42.7%（164/384）、39.1%（150/384）和13.0%（50/384），≥3级白细胞降低、中性粒细胞降低、血红蛋白降低、血小板降低发生率分别为4.9%（19/384）、5.7%（22/384）、3.1%（12/384）和0.8%（3/384）。

使用吡咯替尼前患者应进行血常规检查，治疗期间还应定期监测患者的血常规。

QT间期延长

试验1、2和3中，吡咯替尼联合卡培他滨治疗后，12.5%（48/384）的乳腺癌患者出现了QTcF超过480 ms或较基线增加>60 ms，混杂因素包括合并低钾血症和心血管基础疾病。基于目前结果，尚不能对吡咯替尼是否导致QT间期延长得出明确结论。同类药物中有报道导致QT间期延长的情况。鉴于QT间期延长本身的风险且不能排除吡咯替尼引起该效应的可能性，在开始使用吡咯替尼前，应纠正患者的低钾血症、低镁血症或低钙血症。在患者具有下列情况时，应对吡咯替尼的用药过程保持警惕：1）心脏基础疾病或特殊情况：如充血性心力衰竭等，前期累积高剂量蒽环类治疗；2）先天性长QT间期综合征；3）低钾血症、低钙血症、低镁血症；4）同时使用2种或以上的导致QT间期延长的药物。

左室射血分数（LVEF）下降

试验1、2和3中，吡咯替尼联合卡培他滨治疗后，10.2%（39/384）的乳腺癌患者出现2级LVEF下降（较基线下降≥ 10%，< 20%），未报告LVEF下降至低于50%的情况。

目前大量人群长期暴露于吡咯替尼的数据有限。在开始本品治疗前，应进行LVEF评估，确认接受本品治疗前LVEF在正常值范围内。在本品治疗过程中，应定期监测患者的LVEF，以确保LVEF不低于正常值下限。吡咯替尼治疗期间，如患者发生LVEF明显下降，应根据剂量调整指导原则进行处理（见【用法用量】）。

与其他药物的相互作用

本品治疗期间应避免合并使用CYP3A4强抑制剂、强诱导剂或中等诱导剂（见【药物相互作用】）。如治疗期间需要使用CYP3A4中等抑制剂，见【用法用量】中吡咯替尼的剂量调整。尚未开展吡咯替尼与CYP3A4弱抑制剂或弱诱导剂的体内相互作用研究。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

目前尚无吡咯替尼用于妊娠期女性的相关资料。动物试验中观察到对胚胎的毒性。建议育龄女性在接受吡咯替尼治疗期间和治疗结束后至少8周内应采用必要的避孕措施。如在妊娠期间使用吡咯替尼，应告知患者可能对胎儿产生的危害，包括发育障碍和严重畸形。妊娠期间，本品仅在对母亲的潜在益处大于风险时才可以使用。

哺乳期妇女

非临床研究中观察到吡咯替尼可分泌到大鼠乳汁，尚不清楚本品是否经人乳汁排泄。因为许多药物都经人乳汁排泄，因此建议哺乳期妇女在接受吡咯替尼治疗期间停止母乳喂养。

【儿童用药】

目前尚无吡咯替尼用于18岁以下患者的安全性和有效性的数据。

【老年用药】

吡咯替尼用于65岁及以上患者的经验有限。在临床试验1，2，3中接受吡咯替尼单药或联合卡培他滨治疗的复发或转移性乳腺癌患者，及临床试验4、5中接受吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗的乳腺癌患者中，共有58例患者年龄≥65岁。建议对于65岁以上的患者应根据临床情况和实验室检查指标在医师指导下慎用和调整用药剂量。

【药物相互作用】

其他药物对吡咯替尼的影响：

吡咯替尼主要由CYP3A4酶催化代谢。目前已完成伊曲康唑、氟康唑、利福平、依非韦伦和奥美拉唑对吡咯替尼的药代动力学影响临床研究。

吡咯替尼联合伊曲康唑（CYP3A4强抑制剂）用药后，吡咯替尼在健康受试者体内的暴露量与单用吡咯替尼相比，AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$和C_{max}分别约增加至11.8倍、11.4倍和3.78倍。本品治疗期间，应避免合并使用CYP3A4强抑制剂（见【注意事项】和【用法用量】）。

吡咯替尼联合氟康唑（CYP3A4中等抑制剂）用药后，吡咯替尼在健康受试者体内的暴露量与单用吡咯替尼相比，AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$和C_{max}分别约增加至3.6倍、3.5倍和2.16倍。本品治疗期间合并使用CYP3A4中等抑制剂时，建议下调吡咯替尼剂量至80 mg（见【注意事项】和【用法用量】）。

吡咯替尼联合利福平（CYP3A4强诱导剂）用药后，吡咯替尼在健康受试者体内的暴露量与单用吡咯替尼相比，AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$和C_{max}分别约降低了96%、96%和89%。本品治疗期间应避免合并使用CYP3A4强诱导剂（见【注意事项】和【用法用量】）。

吡咯替尼联合依非韦伦（CYP3A4中等诱导剂）用药后，吡咯替尼在健康受试者体内的暴露量与单用吡咯替尼相比，AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$和C_{max}分别约降低了80%、78%和66%。本品治疗期间应避免合并使用CYP3A4中等诱导剂（见【注意事项】和【用法用量】）。

吡咯替尼联合奥美拉唑（质子泵抑制剂）用药后，吡咯替尼在健康受试者体内的暴露量、消除半衰期和表观清除率与单用吡咯替尼相比，无明显差异。

与转运蛋白的相互作用：体外研究结果表明，吡咯替尼是P-糖蛋白（P-gp）和BCRP转运蛋白的底物，抑制P-gp和BCRP的药物可能会增加吡咯替尼的暴露量。吡咯替尼不是有机阴离子转运多肽OATP1B1和OATP1B3的底物。

吡咯替尼对其他药物的影响

体外研究结果显示，吡咯替尼对CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4酶系均没有明显的抑制作用（IC_{50} > 25 μM）；但吡咯替尼对CYP2C19酶系有较弱的抑制作用（IC_{50} = 18.52 μM），同时使用经CYP2C19酶代谢的药物可能会提高该药物的血药浓度。吡咯替尼对CYP3A有NADPH依赖性的时间依赖性抑制，在CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6中未观察到时间依赖性抑制。体外酶诱导试验显示，吡咯替尼对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4无诱导潜能。

体外研究结果表明，吡咯替尼对P-gp几乎无抑制作用，对BCRP没有抑制作用。在0.006-2 μM的测试浓度范围，吡咯替尼对转运蛋白OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3和MATE2K无抑制作用；在0.006-0.6 μM的测试浓度范围，吡咯替尼对转运蛋白MATE1无抑制作用，在2 μM浓度下观察到抑制作用，抑制百分比为14.7%，IC_{50}值>2 μM。

【药物过量】

在临床试验中未报告过吡咯替尼药物过量的案例。在吡咯替尼I期剂量爬坡临床试验中，确定的最大耐受剂量（MTD）为400 mg /天，II期和III期临床试验中最高给药剂量为400 mg/天。在吡咯替尼I期剂量爬坡临床试验中，有2例患者使用吡咯替尼单药的最高爬坡剂量达480 mg/天（高于II期和III期试验的使用剂量400 mg /天），2例患者分别于用药第1、2天发生了3级腹泻，均为剂量限制性毒性，经抗腹泻治疗后恢复。其中1例患者还发生了3级恶心、2级呕吐。

目前尚无已知的用于吡咯替尼药物过量的解毒剂。对吡咯替尼药物过量的治疗应包括常规支持性疗法。

【临床药理】

药效学

暂无药物相关药效学数据；尚未开展单药 QT/QTc 间期延长的研究。

药代动力学

乳腺癌患者连续每日 1 次口服吡咯替尼，第 8 天吡咯替尼血药浓度达稳态，血药浓度-时间曲线下面积（AUC）蓄积比为1.22~1.57，连续给药未见明显蓄积。

吡咯替尼与卡培他滨联用时，每日口服连续 14 天后，吡咯替尼 AUC 蓄积比近似为 1，未见明显的蓄积。在每日 160~400 mg 剂量范围内，稳态时吡咯替尼的 AUC_{0-24h} 和血药峰浓度（C_{max}）基本随着给药剂量的增加而增大。

吸收

乳腺癌患者口服吡咯替尼（每日 160~400 mg）联合卡培他滨，稳态时吡咯替尼中位血药浓度达峰时间为 4.0~5.0 小时。每日 400 mg 吡咯替尼平均 C_{max} 约为 170 ng/mL。

健康受试者分别于高脂餐后及空腹状态下口服 1 次 320 mg 吡咯替尼，较空腹状态，高脂餐后口服吡咯替尼使 $AUC_{0-\infty}$升高约 43%，C_{max} 升高约 79%。低脂餐后口服吡咯替尼使 AUC 升高约 23%，C_{max} 升高约 39%。

分布

乳腺癌患者联合卡培他滨给药治疗时，每日 400 mg 吡咯替尼稳态下平均表观分布容积（V/F）为 4200 L。吡咯替尼可进入血细胞，相关物质全血/血浆浓度比在 1.18-1.57 之间。体外 Caco-2 细胞试验提示吡咯替尼具有低渗透性的特征，且在 Caco-2 细胞上具有显著外排作用。体外人血浆蛋白结合率为 86.9%~99.7%，无浓度依赖性。

消除

乳腺癌患者联合卡培他滨给药治疗时，每日 400 mg 吡咯替尼稳态下平均消除半衰期为 18.2 小时，平均清除率（CL_{ss}/F）为 141 L/h。

代谢

吡咯替尼主要被肝脏中 CYP3A4 酶催化代谢，主要代谢途径为 *O*-去甲基吡啶（M1-2，SHR150980）、*O*-去甲基吡啶并羰基化（M2，SHR151468）、羰基化（M7-3，SHR151136）、双氧化并脱氢（M9-1、M9-2、M9-3 和 M9-9）和双氧化（M10-1）。

排泄

健康受试者口服[^{14}C]吡咯替尼后，0~240 小时粪便与尿液中放射性物质累积回收率分别占总放射性的 90.9±3.5%与 1.72±0.33%。吡咯替尼主要以原形药物和代谢产物形式通过粪便排泄。

特殊人群药代动力学

儿童与青少年

尚缺乏吡咯替尼在 18 岁以下儿童和青少年患者中的临床试验数据。

肝功能不全受试者

基于一项 180 例肝功能正常或者轻度肝功能不全的乳腺癌患者和健康受试者的群体药代动力学模型研究结果表明，轻度肝功能不全（总胆红素[TBIL]≤正常值上限[ULN]且谷草转氨酶[AST]>ULN，或 ULN＜TBIL≤1.5×ULN）不是影响吡咯替尼表观清除率等药代动力学参数的显著协变量，即轻度肝功能不全对吡咯替尼药代动力学的影响不具有临床意义。尚无中、重度肝功能不全受试者的数据。

肾功能不全受试者

基于一项 180 例肾功能正常或者轻度/中度肾功能不全的乳腺癌患者和健康受试者的群体药代动力学模型研究结果表明，轻度肾功能不全（60 mL/min≤肌酐清除率 CL_{Cr}＜90 mL/min）不是影响吡咯替尼表观清除率等药代动力学参数的显著协变量，轻度肾功能不全对吡咯替尼药代动力学的影响不具有临床意义。中度肾功能不全受试者的数据有限，无法评估。尚无重度肾功能不全受试者的数据。

遗传药理学

尚无针对影响吡咯替尼疗效或代谢的遗传药理学研究。

【临床试验】

复发或转移性乳腺癌

吡咯替尼联合卡培他滨

在一项随机、开放、对照的 II 期研究中，比较了吡咯替尼联合卡培他滨和拉帕替尼联合卡培他滨治疗 HER2 阳性复发或转移性乳腺癌的有效性和安全性（试验 1）。参与研究的患者需要符合的条件包括：HER2 阳性的乳腺癌患者（IHC +++ 或 IHC ++/FISH 阳性）；既往经蒽环类和紫杉类药物治疗失败（包括辅助治疗和复发转移的治疗）；复发/转移后化疗不超过 2 线。共入组 128 例患者，随机分为 2 组：一组使用吡咯替尼 400 mg，每日 1 次（持续应用），联合卡培他滨 1000 mg/m²，每日 2 次口服（治疗 2 周后停药 1 周）；另一组使用拉帕替尼 1250 mg，每日 1 次（持续应用），联合卡培他滨 1000 mg/m²，每日 2 次口服（治疗 2 周后停药 1 周）。研究治疗持续至疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。研究主要终点为客观缓解率（ORR）。次要终点包括无进展生存时间（PFS）、至疾病进展时间（TTP）以及缓解持续时间（DoR）。

随机并接受至少一次给药的128例受试者纳入全分析集（FAS集），接受吡咯替尼联合卡培他滨治疗的患者的中位年龄为48岁，其中有2例患者年龄≥ 65岁；基线ECOG体力状态评分为0分（60.0%）或1分（40.0%）；病灶部位为内脏（76.9%）和非内脏（23.1%）；ER或PR阳性（56.9%）和ER及PR阴性（43.1%）；53.8%患者既往使用过曲妥珠单抗。两组基线特征均衡可比。

与拉帕替尼联合卡培他滨相比，吡咯替尼联合卡培他滨治疗提高了患者的ORR，延长了患者的PFS（详见表8和图1）。无论患者既往用过/未用过曲妥珠单抗，均能从吡咯替尼联合卡培他滨治疗中获益（详见表9）。研究者评估与独立影像学评估（IRC）结论一致。

表 8 试验 1 的主要疗效结果（全分析集）

	研究者评估		IRC 评估	
	吡咯替尼+卡培他滨（N=65）	拉帕替尼+卡培他滨（N=63）	吡咯替尼+卡培他滨（N=63）	拉帕替尼+卡培他滨（N=61）
中位 PFS，月（95% CI）	18.1 (13.88, NR)	7.0 (5.62, 9.75)	12.6 (11.17,18.08)	5.6 (4.20,7.67)
风险比（95% CI）	0.363 (0.228, 0.579)		0.371 (0.238, 0.579)	
P 值	P < 0.0001		P < 0.0001	
最佳疗效，n (%)				
完全缓解（CR）	3 (4.6%)	1 (1.6%)	9 (13.8%)	2 (3.2%)
部分缓解（PR）	48 (73.8%)	35 (55.6%)	36 (55.4%)	28 (44.4%)
疾病稳定（SD）	14 (21.5%)	22 (34.9%)	13 (20.0%)	21 (33.3%)
疾病进展（PD）	0	5 (7.9%)	5 (7.7%)	10 (15.9%)
客观缓解率（CR+PR）	51 (78.5%)	36 (57.1%)	45 (71.4%)	30 (49.2%)
95% CI	(68.5%, 88.5%)	(44.9%, 69.4%)	(60.3%, 82.6%)	(36.6%, 61.7%)
P 值	P=0.01		P=0.0117	

CI：置信区间；NR：未达到

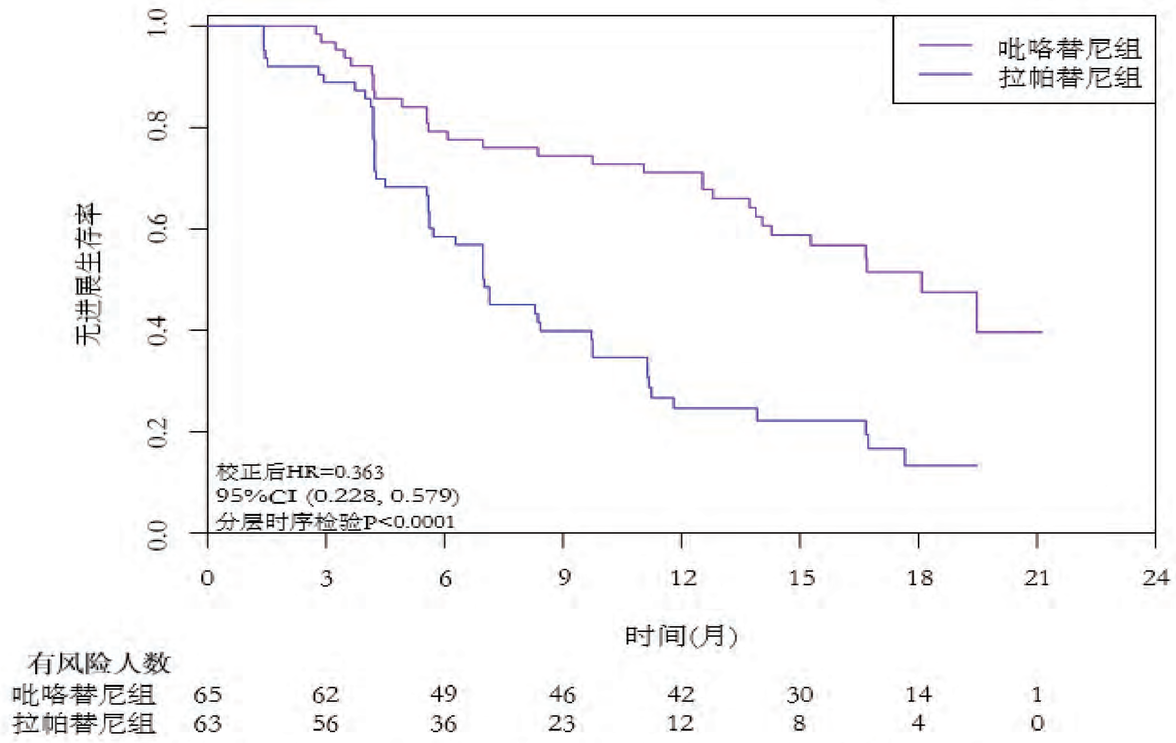


图 1 无进展生存时间 Kaplan-Meier 曲线（试验 1，全分析集），研究者评估

表 9 试验 1 的关键疗效结果的亚组分析，按既往是否用过曲妥珠单抗（研究者评估）

		既往用过曲妥珠单抗		既往未用过曲妥珠单抗	
		吡咯替尼+卡培他滨 (N=35)	拉帕替尼+卡培他滨 (N=34)	吡咯替尼+卡培他滨 (N=30)	拉帕替尼+卡培他滨 (N=29)
无进展生存时间（PFS）	中位，月（95% CI）	NR (12.53, NR)	7.1 (5.72, 11.14)	18.1 (12.53, NR)	5.6 (4.23, 9.72)
	风险比（95% CI）	0.374 (0.190, 0.738)		0.366 (0.192, 0.696)	
至疾病进展时间（TTP）	中位，月（95% CI）	NR (12.53, NR)	7.1 (5.72, 11.14)	16.7 (12.53, NR)	5.6 (4.23, 11.80)
	风险比（95% CI）	0.342 (0.170,0.687)		0.365 (0.188,0.706)	
客观缓解率（ORR）	n（%）	24 (68.6%)	20 (58.8%)	27 (90%)	16 (55.2%)
	（95% CI）	50.7%, 83.1%	40.7%, 75.4%	73.5%, 97.9%	35.7%, 73.6%
缓解持续时间（DoR）	中位，月（95% CI）	NR (12.50, NR)	8.4 (4.23, NR)	16.7 (11.17, NR)	5.6 (2.81, 16.23)
	风险比（95% CI）	0.345 (0.140,0.853)		0.457 (0.205,1.021)	

CI：置信区间；NR：未达到

在一项随机、双盲、对照的III期研究中，比较了吡咯替尼联合卡培他滨和安慰剂联合卡培他滨治疗HER2阳性复发或转移性乳腺癌的有效性和安全性（试验2）。参与研究的受试者需要符合的条件包括：HER2阳性复发/转移性乳腺癌患者（IHC +++和/或FISH阳性）；使用曲妥珠单抗治疗后或治疗中出现疾病进展，患者无法再接受曲妥珠单抗或拉帕替尼治疗者；既往接受过紫杉类药物治疗；复发/转移后化疗不超过2线。

共入组279例患者，按照2:1的比例随机分为2组：试验组（185例）口服吡咯替尼400 mg，每日1次（持续应用），联合卡培他滨1000 mg/m²，每日2次口服（治疗2周后停药1周）；对照组（94例）使用安慰剂400 mg，每日1次口服（持续应用），联合卡培他滨1000 mg/m²，每日2次口服（治疗2周后停药1周）。治疗持续至出现疾病进展、毒性不可耐受、撤回知情同意书或研究者判断必须终止用药。研究的主要有效性终点为PFS，次要有效性终点包括ORR、DoR、疾病控制率（DCR）、临床获益率（CBR）以及总生存期（OS）。

随机并至少接受一次给药的279例患者纳入全分析集（FAS集），接受吡咯替尼联合卡培他滨治疗的患者中位年龄为50岁，其中有6例（3.2%）患者年龄≥65岁；基线ECOG体力状态评分为0分（43.2%）或1分（56.8%）；病灶部位为内脏（79.5%）和非内脏（20.5%）；ER和/或PR阳性（54.1%）和ER及PR阴性（45.9%）。两组基线特征均衡可比。

与安慰剂联合卡培他滨相比，吡咯替尼联合卡培他滨显著延长了患者的 PFS，也提高了患者的 ORR、DCR 和 CBR，并显著改善了 DoR（详见表 10 和图 2）。研究者评估与独立影像学评估（IRC）结论一致。

表10 试验 2 的疗效结果（全分析集）

	IRC 评估		研究者评估	
	吡咯替尼+卡培他滨（N=185）	安慰剂+卡培他滨（N=94）	吡咯替尼+卡培他滨（N=185）	安慰剂+卡培他滨（N=94）
中位 PFS，月（95% CI）	11.1 (9.66, 16.53)	4.1 (2.79, 4.17)	10.9 (8.31, 12.42)	4.1 (3.45, 4.24)
风险比（95% CI）	0.18 (0.13, 0.26)		0.24 (0.18, 0.33)	
P 值	P<0.001		P<0.001	
最佳疗效，n (%)				
完全缓解（CR）	12 (6.5%)	0	9 (4.9%)	0
部分缓解（PR）	115 (62.2%)	15 (16.0%)	124 (67.0%)	15 (16.0%)
疾病稳定（SD）	43 (23.2%)	46 (48.9%)	43 (23.2%)	54 (57.4%)
疾病进展（PD）	9 (4.9%)	29 (30.9%)	6 (3.2%)	23 (24.5%)
无法评估	6 (3.2%)	4 (4.3%)	3 (1.6%)	2 (2.1%)
ORR，n (%)（95% CI）	127 (68.6%) (61.4%, 75.3%)	15 (16.0%) (9.2%, 25.0%)	133 (71.9%) (64.8%, 78.2%)	15 (16.0%) (9.2%, 25.0%)
DCR，n (%)（95% CI）	170 (91.9%) (87.0%, 95.4%)	61 (64.9%) (54.4%, 74.5%)	176 (95.1%) (91.0%, 97.8%)	69 (73.4%) (63.3%, 82.0%)
CBR，n (%)（95% CI）	142 (76.8%) (70.0%, 82.6%)	21 (22.3%) (14.4%, 32.1%)	145 (78.4%) (71.7%, 84.1%)	26 (27.7%) (18.9%, 37.8%)
中位 DoR，月（95% CI）	12.2 (9.49, NR)	4.2 (4.14, 8.21)	11.1 (9.49, NR)	5.5 (2.79, 5.65)
P 值	P<0.001		P<0.001	

CBR：临床获益率；CI：置信区间；DCR：疾病控制率；DoR：缓解持续时间；IRC：独立影像学评估；n/N：受试者人数；NR：未达到；ORR：客观缓解率；PFS：无进展生存时间；

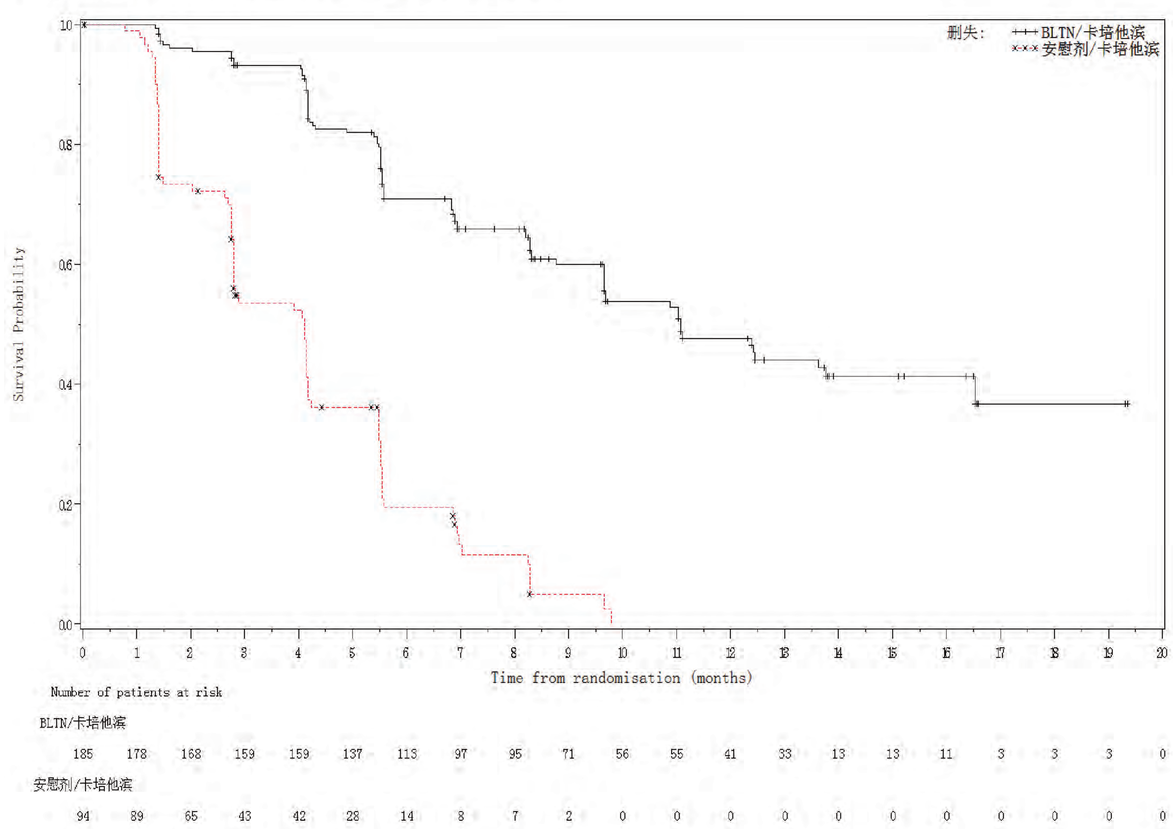


图 2 无进展生存时间 Kaplan-Meier 曲线（试验 2，全分析集），IRC 评估

在一项随机、开放、对照的 III 期研究中，比较了吡咯替尼联合卡培他滨和拉帕替尼联合卡培他滨治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的有效性和安全性（试验 3）。参与研究的受试者需要符合的条件包括：HER2 阳性转移性乳腺癌患者（IHC +++或 FISH 阳性）；曾接受过曲妥珠单抗和紫杉类，和/或蒽环类药物治疗；转移后化疗不超过 2 线。

共入组 267 例患者，随机分为两组：一组使用吡咯替尼 400 mg，每日 1 次（持续应用），联合卡培他滨 1000 mg/m²，每日 2 次口服（治疗 2 周后停药 1 周）；另一组使用拉帕替尼 1250 mg，每日 1 次（持续应用），联合卡培他滨 1000 mg/m²，每日 2 次口服（治疗 2 周后停药 1 周）。研究治疗持续至疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。研究主要终点为无进展生存时间（PFS），次要有效性终点包括总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、至疾病进展时间（TTP）、缓解持续时间（DoR）和临床获益率（CBR）。

随机并接受至少一次给药的 266 例受试者纳入全分析集（FAS 集），接受吡咯替尼联合卡培他滨治疗的患者的中位年龄为 50 岁，其中有 8 例患者年龄≥ 65 岁；基线 ECOG 体力状态评分为 0 分（35.1%）或 1 分（64.9%）；病灶部位为内脏（76.9%）和非内脏（23.1%）；ER 或 PR 阳性（46.3%）和 ER 及 PR 阴性（53.7%）。两组基线特征均衡可比。

与拉帕替尼联合卡培他滨相比，吡咯替尼联合卡培他滨显著延长了患者的 PFS，也显著提高了患者的 TTP，显著提高了 ORR 和 CBR，并改善了 DoR（详见表 11 和图 3）。研究者评估与独立影像学评估（IRC）结论一致。

表 11 试验 3 的疗效结果（全分析集）

	IRC 评估		研究者评估	
	吡咯替尼+卡培他滨（N=134）	拉帕替尼+卡培他滨（N=132）	吡咯替尼+卡培他滨（N=134）	拉帕替尼+卡培他滨（N=132）
中位 PFS，月(95% CI)	12.5 (9.7, NR)	6.8 (5.4, 8.1)	11.0 (9.7, 13.8)	5.6 (5.5, 6.9)
风险比 (95% CI)	0.39 (0.27, 0.56)		0.42 (0.30, 0.60)	
P 值	P<0.0001		P<0.0001	
中位 TTP，月 (95% CI)	12.5 (9.7, NR)	6.8 (5.4, 8.2)	11.0 (9.7, 13.8)	5.6 (5.5, 7.5)
风险比 (95% CI)	0.39 (0.27, 0.57)		0.43 (0.31, 0.61)	
P 值	P<0.0001		P<0.0001	
最佳疗效，n (%)				
完全缓解 (CR)	7 (5.2)	1 (0.8)	8 (6.0)	4 (3.0)
部分缓解 (PR)	83 (61.9)	67 (50.8)	85 (63.4)	56 (42.4)
疾病稳定 (SD)	29 (21.6)	45 (34.1)	25 (18.7)	53 (40.2)
疾病进展 (PD)	8 (6.0)	16 (12.1)	10 (7.5)	17 (12.9)
无法评估	7 (5.2)	3 (2.3)	6 (4.5)	2 (1.5)
ORR，n (%)	90 (67.2)	68 (51.5)	93 (69.4)	60 (45.5)
(95% CI)	(58.5, 75.0)	(42.7, 60.3)	(60.9, 77.1)	(36.8, 54.3)
P 值	P=0.0091		P<0.0001	
CBR，n (%)	98 (73.1)	78 (59.1)	102 (76.1)	76 (57.6)
(95% CI)	(64.8, 80.4)	(50.2, 67.6)	(68.0, 83.1)	(48.7, 66.1)
P 值	P=0.0155		P=0.0014	
中位 DoR，月 (95% CI)	11.1 (9.7, NR)	7.0 (5.6, 9.8)	12.5 (9.7, 12.6)	6.9 (4.8, 8.3)

IRC：独立影像学评估；PFS：无进展生存时间；CI：置信区间；TTP：至疾病进展时间；NR：未达到；ORR：客观缓解率；CBR：临床获益率；DoR：缓解持续时间。

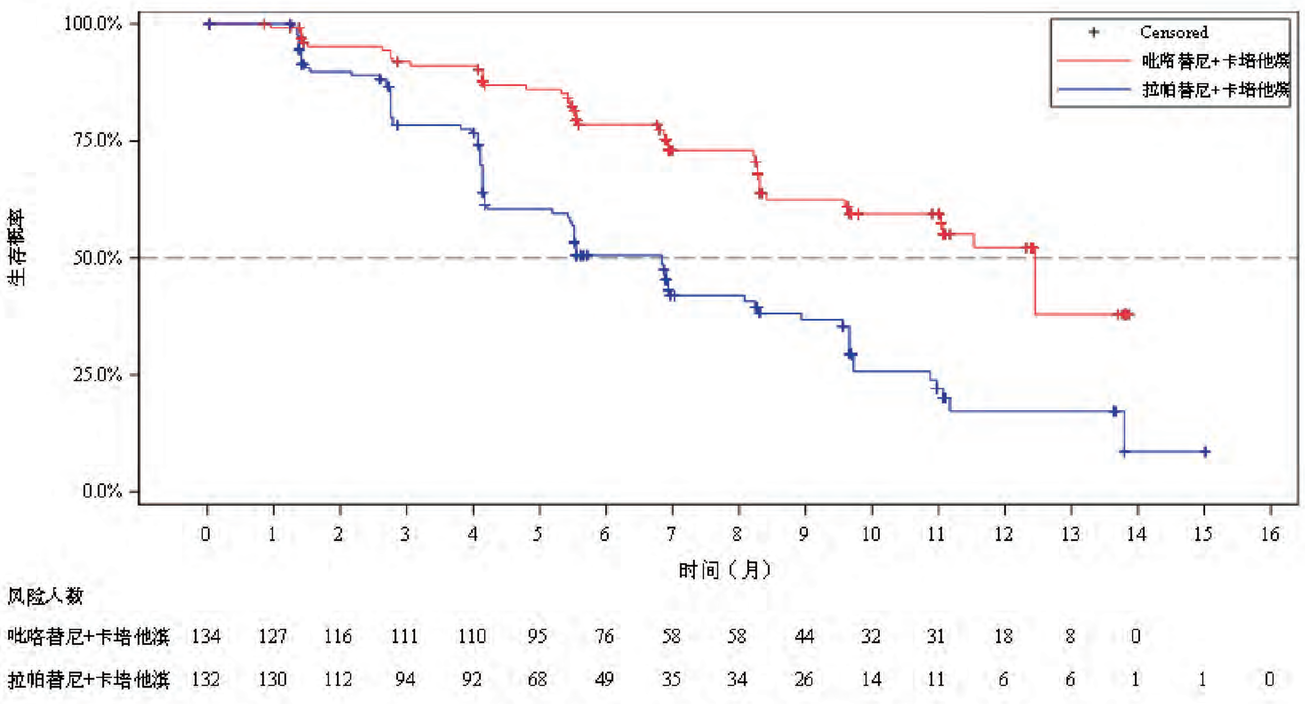


图 3 无进展生存时间 Kaplan-Meier 曲线（试验 3，全分析集），IRC 评估

复发或转移性乳腺癌

吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛

在一项随机、双盲、平行对照的 III 期研究中，比较了吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛以及安慰剂联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗 HER2 阳性复发/转移性乳腺癌的有效性和安全性（试验 4）。参与研究的受试者需要符合的条件包括：HER2 阳性复发/转移性乳腺癌患者（IHC +++或 FISH 阳性）；晚期阶段未接受过抗 HER2 治疗等系统性抗肿瘤治疗（一线内分泌治疗除外）。

共入组 590 例患者，按照 1:1 的比例随机分为两组：试验组（297 例）使用吡咯替尼 400 mg，每日 1 次（持续应用），联合曲妥珠单抗，第 1 周期接受 8 mg/kg 负荷剂量，之后周期剂量为 6 mg/kg，每 3 周一次，多西他赛 75 mg/m²，每 3 周一次；对照组（293 例）使用安慰剂 400 mg，每日 1 次口服（持续应用），联合曲妥珠单抗，第 1 周期接受 8 mg/kg 负荷剂量，之后周期剂量为 6 mg/kg，每 3 周一次，多西他赛 75 mg/m²，每 3 周一次。多西他赛建议至少使用 6 个周期，研究治疗持续至疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。研究的主要终点为研究者评估的无进展生存时间（PFS）。次要终点包括独立影像学评估（IRC）的 PFS、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DoR）、临床获益率（CBR）、总生存期（OS）等方面的有效性及安全性。

随机并接受至少一次给药的 590 例受试者纳入全分析集（FAS 集），接受吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者的中位年龄为 52 岁，其中有 30 例患者年龄≥ 65 岁；基线 ECOG 体力状态评分为 0 分（55.2%）或 1 分（44.8%）；病灶部位为内脏（73.7%）和非内脏（26.3%）；ER 或 PR 阳性（57.6%）和 ER 及 PR 阴性（42.4%）；46 例患者新辅助/辅助阶段使用过曲妥珠单抗。两组基线特征均衡可比。

基于研究者的评估，与安慰剂联合曲妥珠单抗和多西他赛相比，吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗方案可显著延长 PFS，降低疾病进展/死亡风险，也显著提高了 ORR 和 CBR，并改善了 DoR（详见表 12 和图 4）。独立影像学评估（IRC）与研究者评估结论一致。

表12 试验 4 的疗效结果（全分析集）

	研究者评估		IRC 评估	
	吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛 (N=297)	安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛 (N=293)	吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛 (N=297)	安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛 (N=293)
中位 PFS，月 (95% CI)	24.3 (19.1，33.0)	10.4 (9.3，12.3)	33.0 (19.4，NR)	10.4 (10.2，12.2)
风险比 (95% CI)	0.41（0.32，0.53）		0.35 (0.27，0.46)	
单侧 P 值	P<0.0001		P<0.0001	
最佳疗效，n (%)				
完全缓解 (CR)	19 (6.4)	8 (2.7)	13 (4.4)	6 (2.0)
部分缓解 (PR)	227 (76.4)	199 (67.9)	249 (83.8)	207 (70.6)
疾病稳定 (SD)	31 (10.4)	63 (21.5)	15 (5.1)	54 (18.4)
疾病进展 (PD)	8 (2.7)	16 (5.5)	7 (2.4)	18 (6.1)
无法评估	12 (4.0)	7 (2.4)	13 (4.4)	8 (2.7)
ORR，n (%)	246 (82.8)	207 (70.6)	262 (88.2)	213 (72.7)
(95% CI)	(78.05, 86.94)	(65.07, 75.80)	(83.99, 91.65)	(67.21, 77.72)
P 值	P=0.0002		P<0.0001	
CBR，n (%)	259 (87.2)	233 (79.5)	263 (88.6)	239 (81.6)
(95% CI)	(82.86, 90.78)	(74.44, 83.99)	(84.37, 91.94)	(76.65, 85.84)
P 值	P=0.0057		P=0.0086	
中位 DoR，月 (95% CI)	25.9 (17.3 NR)	9.5 (8.3, 10.6)	NR (20.0, NR)	10.3 (8.3, 12.3)

IRC：独立影像学评估；PFS：无进展生存时间；CI：置信区间； NR：未达到；ORR：客观缓解率；CBR：临床获益率；DoR：缓解持续时间。

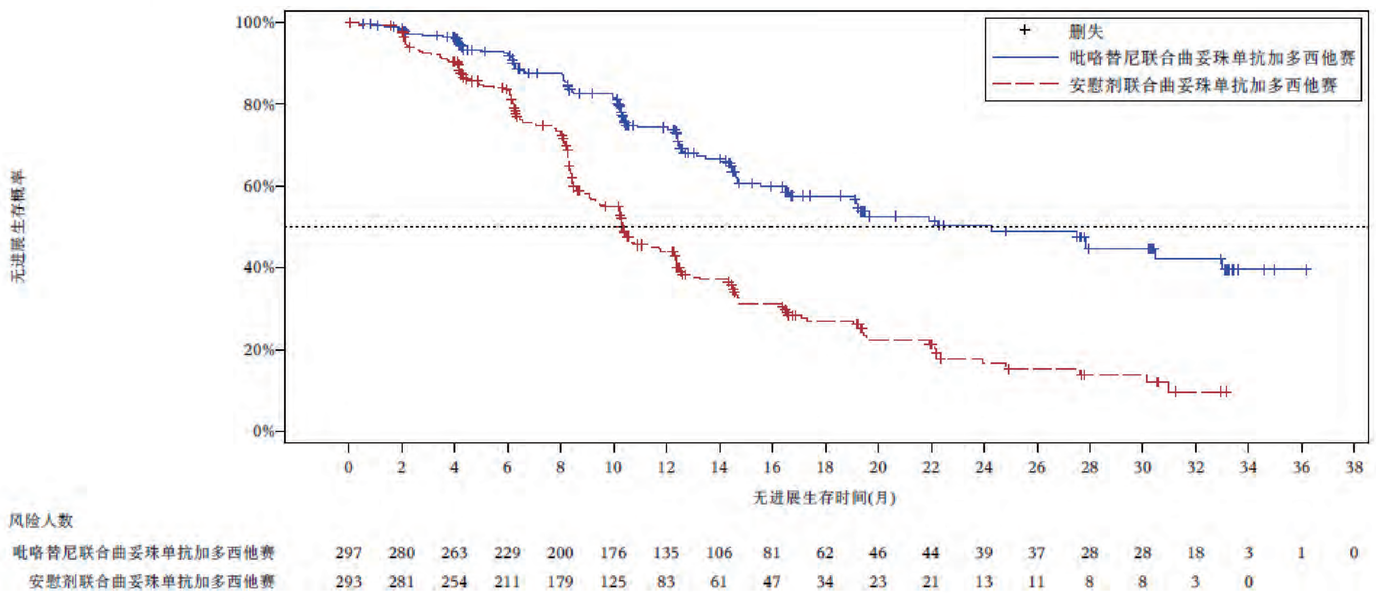


图 4 无进展生存时间 Kaplan-Meier 曲线（试验 4，全分析集），研究者评估

早期或局部晚期乳腺癌

吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛

在一项随机、双盲、平行对照的 III 期研究中，比较了吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛以及安慰剂联合曲妥珠单抗和多西他赛新辅助治疗 HER2 阳性早期或局部晚期乳腺癌的有效性和安全性（试验 5）。参与研究的受试者需要符合：HER2 阳性早期或局部晚期乳腺癌患者（IHC3+或 FISH 阳性）。

共有 178 例患者接受吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛的治疗。吡咯替尼剂量为 400 mg，每日 1 次（持续应用），联合曲妥珠单抗，第 1 周期接受 8 mg/kg 负荷剂量，第 2-4 周期剂量为 6 mg/kg，每 3 周一次，多西他赛 100 mg/m²，每 3 周一次。持续治疗 4 个周期后接受手术治疗。研究主要终点为独立评审委员会（IRC）评估的总体病理完全缓解率（tpCR）。次要有效性终点包括研究者评估的 tpCR、无事件生存时间（EFS）、无疾病生存时间（DFS）、无远处转移生存时间（DDFS）以及临床缓解率（ORR）。

随机并接受至少一次给药的 355 例受试者纳入全分析集（FAS 集），接受吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛的患者的中位年龄为 50 岁，其中有 11 例患者年龄≥ 65 岁；基线激素受体状态 ER 或 PR 阳性（54.5%）和 ER 及 PR 阴性（45.5%）；原发肿瘤大小 2cm＜T≤5cm（87.6%）和 T＞5cm（12.4%）。两组基线特征均衡可比。

与安慰剂联合曲妥珠单抗和多西他赛相比，吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛可显著提高 HER2 阳性早期或局部晚期乳腺癌患者的 tpCR 率，独立病理学评估（IRC）与研究者评估的结论一致（详见表 13），也显著提高了患者术前的 ORR（91.6% vs 81.9%）。EFS、DFS 和 DDFS 尚未成熟。

表13 试验 5 的 tpCR 总结表（全分析集）

	IRC 评估结果		研究者评估结果	
	吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛（N=178）	安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛（N=177）	吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛（N=178）	安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛（N=177）
tpCR，n (%)	73 (41.0)	39 (22.0)	79 (44.4)	43 (24.3)
(95% CI)	(34.0, 48.4)	(16.6, 28.7)	(37.3,51.7)	(18.6,31.1)
组间差异(%)	19.0		20.1	
(95% CI)	(8.8, 27.7)		(10.4,29.7)	
P 值	P<0.0001		P<0.0001	

N 为各组分析集人数，n 为各组 tpCR 评估为缓解的受试者人数。

本试验是基于替代终点病理完全缓解率的提高给予的附条件批准。完全批准将取决于正在开展的辅助治疗研究能否证实本品在早期或局部晚期乳腺癌患者中的长期临床获益。

【药理毒理】

药理作用

吡咯替尼为小分子受体酪氨酸激酶抑制剂，对人表皮生长因子受体 1（EGFR1）、表皮生长因子受体-2（EGFR2/HER2）的半数抑制浓度（IC_{50}）分别为 5.6 nM、8.1nM。在体外细胞增殖试验中，吡咯替尼可抑制 HER2 高表达的乳腺癌细胞 BT474、乳腺癌细胞 SK-BR-3、卵巢癌细胞 SK-OV-3、胃癌细胞 NCI-N87 的生长，IC_{50} 为 1-43 nM。在高表达 EGFR 的肿瘤细胞 A431 和高表达 HER2 的肿瘤细胞 BT474 中，吡咯替尼可抑制 EGFR、HER2 的磷酸化，以及下游信号 ERK1/2 和 Akt 的活化；抑制作用为不可逆。在高表达 HER2 的肿瘤细胞 BT474 中，吡咯替尼可导致 BT474 细胞阻滞在细胞周期 G1 期。

毒理研究

遗传毒性

吡咯替尼在鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验（AMES）、中国仓鼠肺成纤维细胞（CHL）染色体畸变试验和小鼠骨髓细胞微核试验中结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，经口给予马来酸吡咯替尼 30、60、120 mg/kg，给药剂量≥60 mg/kg（以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 1.5 倍）时，可见早期胚胎毒性，即黄体数、着床数、活胎数下降，吸收胎数、死胎数增加；给药剂量为 120 mg/kg（以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 2.9 倍）时，可见动物体重增长缓慢，雄鼠精子活动降低，雌鼠生殖功能减退。雄、雌鼠给药剂量分别为 60 mg/kg、30 mg/kg（以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 1.5 倍、0.7 倍）时，生育力及早期胚胎发育未见明显不良影响。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠经口给予马来酸吡咯替尼 35、70、140 mg/kg，给药剂量≥35 mg/kg（以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 0.85 倍）时，可见孕鼠体重增长缓慢、摄食量下降，胎盘重量减轻；给药剂量≥ 70 mg/kg（以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 1.7 倍）时，可见胎盘重量减轻，胎仔脑室扩大的发生率增加；给药剂量为 140 mg/kg（以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 3.4 倍）时，还可见早期吸收胎增加，着床后丢失增加，胎仔骨骼畸形（胸椎哑铃型）、骨骼变异窝数增加。给药剂量为 35 mg/kg（以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 0.85 倍）时，胚胎-胎仔发育未见明显不良影响。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔经口给予马来酸吡咯替尼 2.5、10、40 mg/kg，给药剂量为 40 mg/kg [以药物暴露量（AUC）计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天暴露量的 0.3 倍；以体表面积计，相当于人体推剂量 400 mg/天的 1.9 倍]时，可见妊娠兔死亡，肺及主动脉炎症，胸腺皮质淋巴细胞减少，孕子宫、胎盘子宫、胎盘、子宫重量降低，子宫脏体、脑系数降低，早期吸收胎数、吸收胎总数、着床后丢失率、总丢失率、有吸收胎妊娠兔百分率升高，活胎数、妊娠率降低；给药剂量为 10 mg/kg（以 AUC 计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天暴露量的 0.08 倍；以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 0.5 倍）时，胎仔第 5-6 胸骨节骨化不全发生率升高。给药剂量为 2.5 mg/kg（以 AUC 计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天暴露量的 0.007 倍；以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 0.12 倍）时，胚胎-胎仔发育未见明显不良影响。

围产期发育毒性试验中，大鼠从妊娠第 6 天至分娩第 21 天每日一次经口给予马来酸吡咯替尼 10、30、70 mg/kg，给药剂量≥30 mg/kg（以 AUC 计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天暴露量的 24 倍；以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 0.7 倍）时，可见母体死亡；给药剂量为 70 mg/kg（以 AUC 计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天暴露量的 42 倍；以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 1.7 倍）时，还可见母体体重增长量下降、摄食量降低，子代出生早期体重降低。10 mg/kg（以 AUC 计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天暴露量的 8.6 倍；以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 0.2 倍）剂量下，亲代母鼠一般状态、体重、摄食量、生殖功能及胚胎发育均未见明显异常改变，子代大鼠生理发育、反射机能、学习行为、自发活动及生殖功能亦未见明显异常改变。

哺乳期大鼠乳汁中存在吡咯替尼。

致癌性

Tg.rasH2 小鼠每天一次连续 26 周经口给予吡咯替尼，雄性动物给药剂量为 50、150、500/300 mg/kg，雌性动物给药剂量为 40、120、400/300 mg/kg，未见药物相关的肿瘤性病变。300 mg/kg 剂量下的药物暴露量相当于人体推荐剂量 400 mg/天暴露量的 23 倍（以体表面积计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天的 7.3 倍）。

SD 大鼠每天一次连续经口给予吡咯替尼，雄性动物给药剂量为 2、10 和 40 mg/kg，连续给药 728 天（104 周）；雌性动物给药剂量为 1、5、20 mg/kg，连续给药 671 天（96 周）。雄性动物给药剂量为 40 mg/kg（以 AUC 计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天暴露量的 41 倍）时，可见包皮腺鳞状细胞癌发生率明显升高，给药剂量≤10 mg/kg（以 AUC 计，相当于人体推荐剂量 400 mg/天暴露量的 15 倍）时未见给药相关致癌性。雌性动物在所有给药剂量下均未见致癌性，20 mg/kg 的暴露量相当于人体推荐剂量 400 mg/天暴露量的 73 倍。

【贮藏】

密封，在25°C以下干燥处保存。启封后保存不得超过一个月。

【包装】

组合干燥剂塑料瓶。14片/瓶、100片/瓶（80 mg规格）；28片/瓶（160 mg规格）。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH02602018

【批准文号】

（1）80 mg（按$C_{32}H_{31}ClN_6O_3$计）：国药准字H20180013

（2）160 mg（按$C_{32}H_{31}ClN_6O_3$计）：国药准字H20180012

【药品上市许可持有人】

名　　称：江苏恒瑞医药股份有限公司
注册地址：连云港经济技术开发区黄河路 38 号
邮政编码：222047
联系方式：800-828-3900，400-828-3900
传　　真：0518-85463261
网　　址：http://www.hengrui.com

【生产企业】

企业名称：江苏恒瑞医药股份有限公司
生产地址：连云港经济技术开发区临港产业区东晋路
邮政编码：222000
联系方式：800-828-3900，400-828-3900
传　　真：0518-85463261
网　　址：http://www.hengrui.com