



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150mg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1.185ng/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160ng/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alpha-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人群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,预测的表现清除率与患者年龄、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,这些差异的临床显著性尚不清楚。

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-∞}和C_{max}的几何平均数分别为27000ng·h/mL和805ng/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29300ng·h/mL和1090ng/mL。虽然在重度肝功能损伤患者中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1056ng/mL,吸烟者为689ng/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-∞}几何平均数为18726ng·h/mL,吸烟者为6718ng·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288ng/mL,吸烟者为34.8ng/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0.65g/mL(n=16),约为既往吸烟者或不吸烟者的1/2(1.28g/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1.22g/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°C保存。15-30°C之间亦可接受。

药品应放于小孩接触不到处。

【包装】

PVC泡罩包装

7片/盒

30片/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准JX20080202

【批准文号】

进口药品注册证号:

(1) 100毫克:H20090224

(2) 150毫克:H20090225

分包装批准文号:

(1) 100毫克:国药准字J20090115

(2) 150毫克:国药准字J20090116

【生产企业】

公司名称:Roche Pharma (Schweiz) Ltd.

地址:Schoenmattstrasse 2, 4153 Reinach, Switzerland

生产厂:F. Hoffmann-La Roche Ltd.

地址:Grenzacherstr. 124 4058 Basel, Switzerland

分装企业:上海罗氏制药有限公司

地址:上海市浦东新区龙东大道1100号

邮政编码:201203

电话号码:021-28922888

传真号码:021-50801800

免费咨询电话:800-820-8780

由于说明书更新较快,如需参阅最新批准的中文说明书,请访问罗氏中国网站: <http://www.roche.com.cn>