

核准日期:

修改日期:

## 马来酸奈拉替尼片说明书

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: 马来酸奈拉替尼片

商品名称: 贺俪安<sup>®</sup>, NERLYNX<sup>®</sup>

英文名称: Neratinib Maleate Tablets

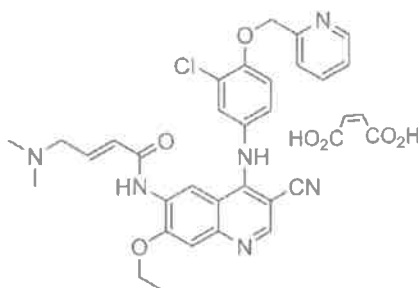
汉语拼音: Malaisuan Nailatini Pian

### 【成份】

主要成份为马来酸奈拉替尼

化学名称: (E)-N-{4-[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基}-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺马来酸盐

化学结构式:



分子式:  $C_{30}H_{29}ClN_6O_3 \cdot C_4H_4O_4$

分子量: 673.11

### 【性状】

本品为红色椭圆形薄膜衣片, 一面凹刻“W104”, 另一面平滑, 除去包衣后显白色至淡黄色。

### 【适应症】

适用于人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性的早期乳腺癌成年患者, 在接受含曲妥珠单抗辅助治疗之后的强化辅助治疗。

### 【规格】

40mg (按  $C_{30}H_{29}ClN_6O_3$  计)

### 【用法用量】

预防腹泻

推荐在治疗的前 2 个周期（56 天）期间给予止泻药预防，并应在首剂奈拉替尼给药时开始（见【用法用量】剂量调整、【注意事项】）。

指导患者按照表 1 所示服用洛哌丁胺，调整使用频率将每日排便控制在 1-2 次。

表 1：洛哌丁胺预防性用药

奈拉替尼用药时间	洛哌丁胺剂量和服药频率
第 1-2 周（第 1-14 天）	4 mg，每日三次
第 3-4 周（第 15-28 天）	4 mg，每日两次
第 5-8 周（第 29-56 天）	4 mg，每日两次
第 9-52 周（第 57-365 天）	4 mg 按需使用，不得超过 16 mg/天

根据临床需要，可以通过暂时中断奈拉替尼给药或减少其用药剂量来控制腹泻（见【用法用量】剂量调整）。

### 推荐剂量及方案

奈拉替尼的推荐剂量为 240 mg（6 片），每天一次，随餐服用，连续用药一年。

指导患者在每天大致同一时间服用奈拉替尼。应整片吞服奈拉替尼（药片在吞服前不得咀嚼、压碎或劈开）。

如果患者漏服，不得补服漏服的剂量，应指导患者按每日剂量于次日重新服用奈拉替尼。

### 剂量调整

#### 针对不良反应的剂量调整

建议根据个体安全性与耐受情况调整奈拉替尼的剂量。可能需要中断给药和/或减少剂量来控制某些不良反应，参见表 2 至表 5。对于未能从治疗相关毒性中恢复至 0-1 级、有导致治疗延迟 > 3 周的毒性或不能耐受每天 120 mg 的患者，停止使用奈拉替尼。如临床指征所示，其他临床情况可能会导致剂量调整（例如不可耐受的毒性，持续性的 2 级不良反应等）。

表 2：针对不良反应的奈拉替尼剂量调整

剂量水平	奈拉替尼剂量
推荐起始剂量	每日 240 mg
第一次剂量减少	每日 200 mg
第二次剂量减少	每日 160 mg
第三次剂量减少	每日 120 mg

表 3：奈拉替尼剂量调整和管理 - 全身毒性<sup>1</sup>

毒性严重程度 <sup>2</sup>	措施
3 级	停止使用奈拉替尼直至 3 周内恢复至≤ 1 级或基线。之后，以下一个较低剂量水平重新服用奈拉替尼。
4 级	永久停用奈拉替尼。

1 参考下面的表 4 和表 5 来管理腹泻和肝脏毒性

2 根据 CTCAE v4.0

### 针对腹泻的剂量调整

腹泻管理需要通过正确使用止泻药、饮食改变以及适当调整奈拉替尼剂量。表 4 中列出了在腹泻情况下奈拉替尼剂量调整的指南。

表 4：针对腹泻的剂量调整

腹泻的严重程度 <sup>1</sup>	措施
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 1 级腹泻[每天排便次数比基线增加 &lt;4 次]</li> <li>● 持续&lt;5 天的 2 级腹泻[每天排便次数比基线增加 4-6 次]</li> <li>● 持续 ≤2 天的 3 级腹泻[每天大便次数相对于基线增加≥7 次；失禁；需住院治疗；日常生活自理能力受限]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 调整止泻治疗</li> <li>● 饮食调整</li> <li>● 为防止脱水应维持约 2 升的液体摄入</li> <li>● 一旦腹泻缓解为≤1 级或基线水平，则在服用奈拉替尼时给予洛哌丁胺每次 4 mg</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 任何等级的并发症<sup>2</sup></li> <li>● 持续 5 天或更长时间的 2 级腹泻<sup>3</sup></li> <li>● 持续超过 2 天的 3 级腹泻<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 暂停奈拉替尼治疗</li> <li>● 饮食调整</li> <li>● 为防止脱水应维持约 2 升的液体摄入</li> <li>● 如果在一周或者更短时间内将腹泻缓解至 0-1 级，则采用相同剂量重新开始奈拉替尼治疗。</li> <li>● 如果在超过一周时间内将腹泻缓解至 0-1 级，则在降低剂量下重新开始奈拉替尼治疗（见表 2）</li> <li>● 一旦腹泻缓解为 ≤1 级或基线水平，则在重新开始服用奈拉替尼时给予洛哌丁胺每次 4mg</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 4 级腹泻[危及生命；需要紧急医疗干预]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 永久终止奈拉替尼治疗</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 每天 120 mg 剂量下腹泻程度达 2 级或更高</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 永久终止奈拉替尼治疗</li> </ul>

1 根据 CTCAE v4.0

2 并发症包括脱水、发热、低血压、肾衰或 3 或 4 级中性粒细胞减少症

3 尽管接受了最佳药物治疗

### 针对肝脏损害的剂量调整

重度肝脏损害患者（Child Pugh C）中奈拉替尼起始剂量降低至 80 mg。对于轻度至中度肝脏损害（Child Pugh A 或 B）患者，不推荐剂量调整（见【不良反应】及【药理毒理】）。

### 针对肝脏毒性的剂量调整

表 5 中列出了肝脏毒性情况下奈拉替尼剂量调整的指南。对于发生需要静脉输液治疗的 ≥3 级腹泻或任何肝脏毒性的体征或症状，如疲乏加重、恶心、呕吐、右上腹疼痛或压痛、发热、皮疹或嗜酸粒细胞增多的患者，应评估肝功能的变化。肝脏毒性评价期间还应收集分段胆红素和凝血酶原时间（见【注意事项】）。

表 5：针对肝脏毒性的剂量调整

肝脏毒性的严重程度 <sup>1</sup>	措施
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 3 级 ALT (&gt; 5-20× ULN<sup>2</sup>) 或</li> <li>● 3 级胆红素 (&gt;3-10× ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 停用奈拉替尼直至恢复至 ≤1 级</li> <li>● 评估其它原因</li> <li>● 如果在 3 周内恢复至 ≤1 级，则在下一个较低剂量水平重新服用奈拉替尼。减少一次剂量后再次发生 3 级 ALT 或胆红素增高，则永久停用奈拉替尼</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 4 级 ALT (&gt; 20× ULN) 或</li> <li>● 4 级胆红素 (&gt;10× ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 永久停用奈拉替尼</li> <li>● 评估其它原因</li> </ul>

1 根据 CTCAE v4.0

2 ALT=丙氨酸氨基转移酶；ULN=正常值上限

### 联合使用降低胃酸的药物

**质子泵抑制剂 (PPI):** 避免与奈拉替尼联合用药（见【药物相互作用】）。

**H<sub>2</sub> 受体拮抗剂:** 在下一剂 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂给药前至少 2 小时或在 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂给药后 10 小时服用奈拉替尼（见【药物相互作用】）。

**抗酸药:** 在抗酸药给药 3 小时后方可给予奈拉替尼（见【药物相互作用】）。

### 【不良反应】

#### 临床试验经验

由于临床试验在不同的条件下进行，因此在某一药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与在另一种药物的临床试验中观察到的发生率相比较，也不能反映医疗实践中观察到的发生率。

### ExteNET

以下数据反映了在 ExteNET 研究中奈拉替尼作为单药的暴露情况，ExteNET 是一项在 HER2 阳性早期乳腺癌女性患者中开展的多中心、随机、双盲、安慰剂

对照研究,受试者在完成曲妥珠单抗为基础的辅助治疗后 2 年内接受奈拉替尼强化辅助治疗。在本研究中接受奈拉替尼治疗的患者没有使用任何预防性止泻药来预防与奈拉替尼相关的腹泻。奈拉替尼组的中位治疗持续时间是 11.6 个月,安慰剂组是 11.8 个月。中位年龄为 52 岁( $\geq 50$  岁患者占 60%, $\geq 65$  岁患者占 12%); 81%是高加索人, 3%是黑人或非裔美国人, 14%是亚洲人, 3%是其他。共 1408 名患者接受了奈拉替尼治疗。

因任何等级不良反应而导致的治疗剂量降低,在接受奈拉替尼的患者中占 31.2%,安慰剂组为 2.6%。因不良反应而导致的永久性停药在奈拉替尼治疗的患者中占 27.6%。导致停药的最常见不良反应为腹泻,占奈拉替尼治疗患者的 16.8%。

最常见的不良反应 ( $> 5\%$ ) 为腹泻、恶心、腹痛、疲乏、呕吐、皮疹、口腔炎、食欲下降、肌肉痉挛、消化不良、AST 或 ALT 升高、指甲病变、皮肤干燥、腹胀、体重减轻和尿路感染。最常报告的 3 级或 4 级不良反应为腹泻、呕吐、恶心和腹痛。

严重不良反应包括腹泻(1.6%)、呕吐(0.9%)、脱水(0.6%)、蜂窝织炎(0.4%)、肾衰(0.4%)、丹毒(0.4%)、丙氨酸氨基转移酶升高(0.3%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(0.3%)、恶心(0.3%),疲乏(0.2%)和腹痛(0.2%)。

表 6 总结了 ExteNET 中的不良反应。

表 6: ExteNET 中  $\geq 2\%$  的奈拉替尼治疗患者报告的不良反应

系统器官分类 (首选术语)	奈拉替尼 n=1408			安慰剂 n=1408		
	所有等级 (%)	3 级 (%)	4 级 (%)	所有等级 (%)	3 级 (%)	4 级 (%)
<b>胃肠系统疾病</b>						
腹泻	95	40	0.1	35	2	0
恶心	43	2	0	22	0.1	0
腹痛 <sup>1</sup>	36	2	0	15	0.4	0
呕吐	26	3	0	8	0.4	0
口腔炎 <sup>2</sup>	14	0.6	0	6	0.1	0
消化不良	10	0.4	0	4	0	0
腹胀	5	0.3	0	3	0	0
口干	3	0.1	0	2	0	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>						
疲乏	27	2	0	20	0.4	0
<b>肝胆系统疾病</b>						
丙氨酸氨基转移酶 升高	9	1	0.2	3	0.2	0
天门冬氨酸氨基转	7	0.5	0.2	3	0.3	0

移酶升高						
<b>感染及侵染类疾病</b>						
尿路感染	5	0.1	0	2	0	0
<b>各类检查</b>						
体重降低	5	0.1	0	0.5	0	0
<b>代谢及营养类疾病</b>						
食欲下降	12	0.2	0	3	0	0
脱水	4	0.9	0.1	0.4	0.1	0
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>						
肌肉痉挛	11	0.1	0	3	0.1	0
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>						
鼻衄	5	0	0	1	0.1	0
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>						
皮疹 <sup>3</sup>	18	0.6	0	9	0	0
皮肤干燥	6	0	0	2	0	0
指甲病变 <sup>4</sup>	8	0.3	0	2	0	0
皮肤龟裂	2	0.1	0	0.1	0	0

- 1 包括腹痛，上腹痛和下腹痛
- 2 包括口腔炎、口疮性口炎，口腔溃疡、口腔粘膜起疱、粘膜炎症、口咽疼痛、口腔疼痛、舌痛、舌炎和唇炎
- 3 包括皮疹、红斑疹、滤泡疹、全身皮疹、瘙痒疹、脓疱性皮疹、斑丘疹、丘疹、皮炎、痤疮样皮炎以及中毒性皮疹
- 4 包括指甲病变、甲沟炎、指甲折断、指甲褪色、指甲毒性、指甲生长异常和指甲营养不良

### 【禁忌】

无

### 【注意事项】

#### 腹泻

奈拉替尼治疗期间曾报告了重度腹泻及由腹泻引起的并发症，如脱水、低血压和肾衰。在 ExteNET 研究中，95%的奈拉替尼治疗患者报告了腹泻，研究未使用任何预防性止泻药。在奈拉替尼组中，3级腹泻发生率为40%，4级腹泻发生率为0.1%。大多数患者（93%）在治疗的第一个月发生腹泻，至首次发生≥3级腹泻的中位时间为8天（范围，1-350），≥3级腹泻的中位累积持续时间为5天（范围，1-139）（见【不良反应】）。

预防性使用止泻药可降低腹泻发生率和腹泻的严重程度。指导患者于第一剂奈拉替尼给药时即开始预防性服用止泻药洛哌丁胺，持续用药2个周期（56天）（见【用法用量】止泻药预防）。根据临床需要可考虑在洛哌丁胺基础上添加其

他药物（见【不良反应】）。

监测患者的腹泻情况，并按需使用额外的止泻药进行治疗。发生重度腹泻伴脱水时，可按需补充液体和电解质、中断奈拉替尼、减少后续的奈拉替尼给药剂量（见【用法用量】剂量调整）。3级/4级腹泻或任何等级的出现并发症（脱水、发热、中性粒细胞减少症）的腹泻，应根据临床指征行粪便培养，以排除感染性因素。

### 肝脏毒性

奈拉替尼与肝脏毒性（特征为肝酶升高）有关。在 ExteNET 研究中，9.7%的患者发生丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高  $\geq 2 \times \text{ULN}$ ，5.1%的患者发生天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高  $\geq 2 \times \text{ULN}$ ，1.7%的患者发生 AST 或 ALT 升高  $> 5 \times \text{ULN}$ （ $\geq 3$ 级）。由于肝脏毒性或转氨酶升高导致停药的患者为 1.7%。

开始治疗后的前 3 个月应每月监测总胆红素、AST、ALT 和碱性磷酸酶，然后在治疗期间每 3 个月监测总胆红素、AST、ALT 和碱性磷酸酶，并结合临床指征。在发生 3 级腹泻或有肝脏毒性体征或症状（如疲乏加重、恶心、呕吐、右上腹压痛、发热、皮疹或嗜酸粒细胞增多）的患者中也应检测这些指标（见【用法用量】剂量调整及【不良反应】）。

### 胚胎-胎儿毒性

基于动物研究发现及其作用机制，给予妊娠女性奈拉替尼治疗可能引起胎儿伤害。在动物生殖研究的器官发生过程中将奈拉替尼给予妊娠兔，在母体 AUC 约为接受临床推荐剂量的患者 AUC 的 0.2 倍时可导致流产、胚胎 - 胎仔死亡和胎仔异常。应告知妊娠女性奈拉替尼对胎儿的潜在风险。建议育龄女性在治疗期间和最后一剂给药后至少 1 个月内采取有效的避孕措施；如果男性患者的女性伴侣有生殖能力，建议在治疗期间和最后一剂奈拉替尼后 3 个月内采取有效的避孕措施。

（见【孕妇及哺乳期妇女用药】及【药理毒理】）。

### 肝脏损害

对于轻度至中度肝脏功能损害（Child Pugh A 或 B）的患者无需调整剂量。患有重度肝脏功能损伤（Child Pugh C 类）的患者奈拉替尼清除率降低， $C_{\max}$  和 AUC 增加，因此对于此类患者应该降低奈拉替尼的剂量（见【用法用量】及【药理毒理】）。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 避孕措施

育龄女性开始奈拉替尼治疗之前应进行一次妊娠检查，在奈拉替尼治疗期

间和最后一剂给药后至少 1 个月内采取有效的避孕措施。如果男性患者的女性伴侣有生殖能力，建议在治疗期间和最后一剂奈拉替尼后 3 个月内采取有效的避孕措施。

### 孕妇

基于动物研究结果及其作用机制，妊娠女性接受奈拉替尼治疗可能导致胎儿伤害，应告知妊娠女性本品对胎儿的潜在风险。本品适应症人群的显著出生缺陷和流产尚不清楚，然而，报道的中国人群显著出生缺陷率为 5.6%，自然流产率为 9.8%。

### 哺乳期妇女

没有关于人乳中检出奈拉替尼或其代谢产物的数据、或人母乳喂养对婴儿的影响或对乳汁生成有影响的数据。由于奈拉替尼用药可能导致母乳喂养的婴儿出现严重不良反应，建议服用奈拉替尼的哺乳期女性不要母乳喂养，直至最后一次用药之后至少 1 个月。

### 【儿童用药】

尚不明确奈拉替尼在儿童患者中的安全性和疗效。

### 【老年用药】

在 ExteNET 研究中，奈拉替尼组平均年龄为 52 岁；1236 名患者 <65 岁，172 名患者 ≥65 岁，其中 25 名患者 75 岁或以上。

≥65 岁组和 <65 岁组中因不良反应导致奈拉替尼治疗终止的比例分别为 44.8% 和 25.2%，严重不良反应的发生率分别为 9.9% 和 7.0%，其中 ≥65 岁组中最常报告的严重不良反应包括呕吐 (2.3%)、腹泻 (1.7%)、肾衰 (1.7%) 和脱水 (1.2%)。

### 【药物相互作用】

#### 其他药物对奈拉替尼的影响

表 7 包含了影响奈拉替尼药代动力学的药物相互作用。

表 7：影响奈拉替尼的药物相互作用

胃酸减少剂	
临床影响	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 奈拉替尼和质子泵抑制剂 (PPI, 兰索拉唑) 伴随用药导致奈拉替尼 <math>C_{max}</math> 降低 71%，AUC 降低 65% (见【药代动力学】)。H<sub>2</sub> 受体拮抗剂或抗酸药可能降低奈拉替尼血药浓度。奈拉替尼 AUC 降低可能降低药物活性。</li> </ul>
预防或管理	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PPIs</li> </ul>
	避免伴随用药 (见【用法用量】)



	<ul style="list-style-type: none"> <li>● H<sub>2</sub>受体拮抗剂</li> </ul>	在下一剂 H <sub>2</sub> 受体拮抗剂给药前至少 2 小时或在 H <sub>2</sub> 受体拮抗剂给药后 10 小时服用奈拉替尼（见【用法用量】）
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗酸药</li> </ul>	在抗酸药给药后间隔 3 小时方可给予奈拉替尼（见【用法用量】）
<b>强效和中等 CYP3A4 抑制剂</b>		
临床影响	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 奈拉替尼与强效 CYP3A4 抑制剂（酮康唑）伴随用药使奈拉替尼的 C<sub>max</sub> 增加 321%，AUC 增加 481%（见【药代动力学】）。</li> <li>● 奈拉替尼与其他强效或中效 CYP3A4 抑制剂伴随用药可能会增加奈拉替尼浓度。</li> <li>● 奈拉替尼浓度升高可能增加毒性风险。</li> </ul>	
预防或管理	避免奈拉替尼与强效或中效 CYP3A4 抑制剂伴随用药。	
实例 <sup>1</sup>	<b>强效 CYP3A4 抑制剂:</b> 波普瑞韦，克拉霉素，科比司他，考尼伐坦，丹诺普韦和利托那韦，地尔硫卓，艾维雷韦和利托那韦，葡萄柚汁，艾地利西，茚地那韦和利托那韦，伊曲康唑，酮康唑，洛匹那韦和利托那韦，奈法唑酮，奈非那韦，帕利普韦和利托那韦和（奥比塔韦/或达沙布韦），泊沙康唑，利托那韦，沙奎那韦和利托那韦，替拉那韦和利托那韦，醋竹桃霉素，伏立康唑	
	<b>中效 CYP3A4 抑制剂:</b> 阿瑞匹坦，西咪替丁，环丙沙星，克霉唑，克唑替尼，环孢素，屈奈达隆，红霉素，氟康唑，氟伏沙明，伊马替尼，托非索泮，维拉帕米	
<b>强效和中效 CYP3A4 诱导剂</b>		
临床影响	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 奈拉替尼与强效 CYP3A4 诱导剂（利福平）伴随用药使奈拉替尼的 C<sub>max</sub> 减少 76%，AUC 减少 87%（见【药代动力学】）。</li> <li>● 奈拉替尼与其他强效或中效 CYP3A4 诱导剂伴随用药可能会降低奈拉替尼的浓度。</li> <li>● 降低的奈拉替尼 AUC 可能会降低奈拉替尼活性。</li> </ul>	
预防或管理	避免奈拉替尼与强效或中等 CYP3A4 诱导剂伴随用药。	
实例 <sup>1</sup>	<b>强效 CYP3A4 诱导剂:</b> 卡马西平，恩杂鲁胺，米托坦，苯妥英，利福平，圣约翰草	
	<b>中效 CYP3A4 诱导剂:</b> 波生坦，依非韦仑，依曲韦林，莫达非尼	

AUC=曲线下面积；C<sub>max</sub>=最大浓度

1 这些实例仅是一个指南，并不是所有可能适用于此类药物的综合列表。

## 奈拉替尼对其他药物的影响

### P-糖蛋白 (P-gp) 的底物

奈拉替尼与地高辛（一种 P-gp 底物）伴随用药增加了地高辛浓度（见【药代动力学】），地高辛的浓度增加可能导致包括心脏毒性在内的不良反应风险的增

加。请参阅地高辛处方信息以了解由于药物相互作用而进行剂量调整的推荐。奈拉替尼可抑制其他 P-gp 底物（例如达比加群，非索非那定）的转运。

### 【药物过量】

没有特定的解毒药，血液透析治疗奈拉替尼给药过量的获益未知。用药过量情况下，应停止用药并给予常规支持治疗措施。

临床试验中，只有少数患者报告了用药过量，这些患者出现的不良反应为腹泻、恶心、呕吐和脱水，胃肠系统异常（腹泻、腹痛、恶心和呕吐）的发生率和严重程度似乎与剂量有关。

### 【临床试验】

#### 乳腺癌患者的强化辅助治疗

ExteNET 研究（NCT00878709）是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究，评价了 HER2 阳性乳腺癌女性患者在完成曲妥珠单抗辅助治疗后接受奈拉替尼治疗的安全性和疗效。

在完成曲妥珠单抗辅助治疗两年内，2840 名早期（1-3c 期）HER2 阳性乳腺癌患者随机接受了奈拉替尼（n = 1420）或安慰剂（n = 1420）治疗。按以下分层因素随机分组：激素受体状态，淋巴结状态（0、1-3 与 4 枚或更多阳性淋巴结）以及曲妥珠单抗与化疗序贯给药还是同时给药。受试者每天口服一次 240 mg 奈拉替尼或安慰剂，持续使用一年。主要疗效终点指标是无侵袭性疾病生存期（iDFS），定义为从随机入组日至首次发生侵袭性疾病复发（局部/区域，同侧或对侧乳腺癌）、远处转移或任何原因导致的死亡之间的时间，随访时间 2 年零 28 天。

治疗组与对照组患者的人口统计学和肿瘤特征总体相对平衡。患者的中位年龄为 52 岁（范围为 23 至 83），12% 的患者年龄为 65 岁或以上。大多数患者是白种人（81%），大部分患者（99.7%）ECOG 体力状态评分为 0 或 1。57% 患者为激素受体阳性（定义为 ER 阳性和/或 PR 阳性），24% 为淋巴结阴性，47% 具有 1 至 3 个阳性淋巴结，30% 具有 4 个或更多阳性淋巴结。肿瘤分期，10% 的患者为 I 期，41% 的患者为 II 期，31% 的患者为 III 期。大多数患者（81%）在曲妥珠单抗治疗完成后 1 年内入组。奈拉替尼组从未次曲妥珠单抗辅助治疗至随机化的中位时间为 4.4 个月，安慰剂组中为 4.6 个月。奈拉替尼组的中位治疗持续时间是 11.6 个月，安慰剂组是 11.8 个月。

来自 ExteNET 研究的疗效结果总结于表 8 和图 1。

表 8: ITT 人群的疗效 iDFS 结果 – 2 年

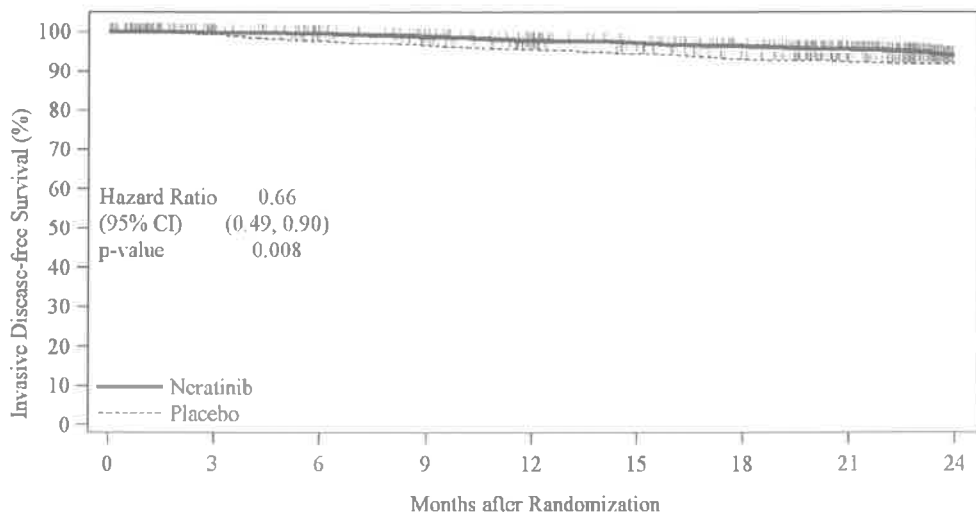
事件数/总计 N (%)		第 24 个月时 iDFS <sup>1</sup> (%，95% CI)		分层 <sup>2</sup> HR (95% CI)	p 值 <sup>3</sup>
奈拉替尼	安慰剂	奈拉替尼	安慰剂		

67/1420 (4.7)	106/1420 (7.5)	94.2 (92.6, 95.4)	91.9 (90.2, 93.2)	0.66 (0.49, 0.90)	0.008
------------------	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------

CI=置信区间；HR=风险比；iDFS =无侵袭性疾病生存；ITT=意向治疗

- 1 Kaplan-Meier 估计值
- 2 根据既往曲妥珠单抗（同时与序贯）、淋巴结状态（0-3 个与  $\geq 4$  个阳性淋巴结）和 ER/PR 状态（阳性与阴性）进行分层
- 3 分层对数秩检验

图 1: ExteNET 试验中 iDFS - ITT 人群 - 2 年



Number at Risk									
Neratinib	1420	1288	1257	1227	1188	1150	1108	1033	662
Placebo	1420	1367	1323	1291	1242	1206	1161	1089	704

表 9: 亚组分析 - 2 年<sup>1</sup>

人群	事件数/总计 N (%)		第 24 个月时 iDFS <sup>2</sup> , % (95% CI)		未分层 HR (95% CI)
	奈拉替尼	安慰剂	奈拉替尼	安慰剂	
<b>激素受体状态</b>					
阳性	29/816 (3.6)	63/815 (7.7)	95.6 (93.8, 96.9)	91.5 (89.2, 93.3)	0.49 (0.31, 0.75)
阴性	38/604 (6.3)	43/605 (7.1)	92.2 (89.4, 94.3)	92.4 (89.8, 94.3)	0.93 (0.60, 1.43)
<b>淋巴结状态</b>					
阴性	7/335 (2.1)	11/336 (3.3)	97.2 (94.1, 98.7)	96.5 (93.7, 98.0)	0.72 (0.26, 1.83)
1-3 阳性结 节	31/664 (4.7)	47/664 (7.1)	94.4 (92.2, 96.1)	92.4 (90.0, 94.2)	0.68 (0.43, 1.07)
$\geq 4$ 阳性结 节	29/421 (6.9)	48/420 (11.4)	91.4 (87.9, 94.0)	87.3 (83.4, 90.2)	0.62 (0.39, 0.97)
<b>既往曲妥珠单抗用药</b>					

同时	49/884 (5.5)	66/886 (7.4)	93.2 (91.0, 94.8)	92.0 (89.9, 93.7)	0.80 (0.55, 1.16)
序贯	18/536 (3.4)	40/534 (7.5)	95.8 (93.4, 97.3)	91.6 (88.7, 93.8)	0.46 (0.26, 0.78)
既往曲妥珠单抗用药完成					
≤1年	58/1152 (5.0)	95/1145 (8.3)	93.8 (92.0, 95.2)	90.9 (89.0, 92.5)	0.63 (0.45, 0.88)
1-2年	9/262 (3.4)	11/270 (4.1)	95.8 (92.0, 97.8)	95.7 (92.3, 97.6)	0.92 (0.37, 2.22)

CI=置信区间；HR=风险比

- 1 探索性分析未校正多重比较
- 2 Kaplan-Meier 估计值

大约 75% 的患者再次知情同意延长随访至 24 个月以上。缺失数据的观察结果在最后的评估日期被删失。长期随访分析表明，5 年时 iDFS 结果与在 ExteNET 中观察到的 2 年 iDFS 结果一致，见表 10。iDFS 分析时仅有 2% 患者死亡，总生存数据不成熟。

表 10: ExteNET 试验中 iDFS - ITT 人群 - 5 年

事件数/总计 N (%)		第 60 个月时 iDFS <sup>1</sup> , % (95% CI)		分层 <sup>2</sup> HR (95% CI)	p 值 <sup>3</sup>
奈拉替尼	安慰剂	奈拉替尼	安慰剂		
116/1420 (8.2)	163/1420 (11.5)	90.2 (88.3, 91.8)	87.7 (85.7, 89.4)	0.73 (0.57, 0.92)	0.008

HR=风险比

- 1 Kaplan-Meier 估计值
- 2 根据既往曲妥珠单抗（同时与序贯）、淋巴结状态（0-3 个与 ≥4 个阳性淋巴结）和 ER/PR 状态（阳性与阴性）进行分层
- 3 分层对数秩检验

## 【药理毒理】

### 药理作用

奈拉替尼为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，可与表皮生长因子受体（EGFR、HER2 和 HER4）不可逆结合。在体外，奈拉替尼可减少 EGFR 和 HER2 自体磷酸化，进而影响下游 MAPK 和 AKT 信号传导途径，并且在表达 EGFR 和/或 HER2 的癌细胞系中具有抗肿瘤活性。奈拉替尼的人体代谢产物 M3、M6、M7 和 M11 在体外可抑制 EGFR、HER2 和 HER4 的活性。在体内表达 HER2 和 EGFR 的肿瘤细胞系小鼠异种移植模型中，奈拉替尼经口给药可抑制肿瘤生长。

### 毒理研究

**遗传毒性：**奈拉替尼 AMES 试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验和体内

大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性：**在雌性大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，从交配前 15 天至妊娠第 7 天经口给予奈拉替尼，给药剂量达 12 mg/kg/天（按体表面积剂量计，约为患者最大推荐剂量 240 mg/天的 0.5 倍）时可见母体毒性，但未见胚胎毒性。犬 39 周经口给药重复毒性研究中，给药剂量  $\geq 0.5$  mg/kg/天（暴露量约为患者最大推荐剂量 240 mg/天的 0.4 倍）时可见雄性动物的睾丸小管发育不全。

在大鼠胚胎-胎仔毒性试验中，妊娠动物在器官发生期经口给予奈拉替尼，剂量达 15 mg/kg/天，未见对胚胎-胎仔发育或生存率的影响。15 mg/kg/天给药剂量下可见明显母体毒性，按体表面积剂量计，此剂量约为患者最大推荐剂量 240 mg/天的 0.6 倍。

在兔胚胎-胎仔毒性试验中，妊娠动物在器官发生期经口给予奈拉替尼，剂量达 9 mg/kg/天。给药剂量  $\geq 6$  mg/kg/day 时可见母体毒性、流产和胚胎-胎仔死亡（吸收增加）。给药剂量  $\geq 3$  mg/kg/day 时可见胎仔异常发生率增加，如大体外观（球形头）、软组织（脑室扩张和室间隔缺损）和骨骼（畸形前囟和前后囟门增大）。按体表面积剂量计，6 mg/kg/天和 9 mg/kg/天的 AUC(0-t)分别为患者最大推荐剂量 240 mg/天的 0.5 和 0.8 倍。

在大鼠围产期毒性试验中，从妊娠第 7 天直到哺乳第 20 天经口给予奈拉替尼。给药剂量  $\geq 10$  mg/kg/天（按体表面积剂量计，约为患者最大推荐剂量 240 mg/天的 0.4 倍）时可见母体毒性，包括体重下降、体重增长下降和摄食量减少。母体给药剂量  $\geq 5$  mg/kg/天（按体表面积剂量计，约为患者最大推荐剂量 240 mg/天的 0.2 倍）时，雄性幼仔可见长期记忆力受到影响。

**致癌性：**在大鼠 2 年致癌性试验中，经口给予奈拉替尼 1、3 和 10mg/kg/天，当药物暴露量（AUC）为患者最大推荐剂量 240 mg/天的 25 倍以上时，在雌雄大鼠中均未见致癌作用。在 Tg.rasH2 转基因小鼠 26 周致癌性试验中，雄性和雌性小鼠每天经口给予奈拉替尼，剂量分别为 50 mg/kg/天和 125 mg/kg/天，未见致癌作用。

### 【药代动力学】

奈拉替尼显示非线性 PK 曲线，在每日 40 至 400 mg 范围内，AUC 的增加比例小于剂量增加的比例。

### 吸收

奈拉替尼及其主要活性代谢产物 M3、M6 和 M7 在口服给药后 2 至 8 小时范围内达到峰浓度。

### 食物影响

食物影响的评估在空腹和高脂肪食物（约 55%脂肪、31%碳水化合物和 14%蛋白质）或标准早餐（约 50%碳水化合物，35%脂肪和 15%的蛋白质）条件下进

行，在给予了奈拉替尼 240 mg 的健康志愿者中评价了食物的影响。高脂肪饮食后可导致奈拉替尼  $C_{max}$  和  $AUC_{inf}$  分别增加 1.7 倍(90% CI: 1.1-2.7)和 2.2 倍(90% CI: 1.4-3.5)。标准早餐后  $C_{max}$  和  $AUC_{inf}$  分别增加 1.2 倍 (90% CI: 0.97- 1.42) 和 1.1 倍 (90% CI: 1.02- 1.24)。

### 分布

在患者中，奈拉替尼多次给药后，稳态时的平均(%CV)表观分布容积( $V_{ss}/F$ )为 6433 (19%) 升。人血浆中奈拉替尼的体外蛋白质结合率大于 99%并且与浓度无关。奈拉替尼主要与人血清白蛋白和人  $\alpha$ -1 酸性糖蛋白结合。

### 消除

在健康受试者每天口服 240 mg 奈拉替尼连续 7 天后，奈拉替尼、M3、M6 和 M7 的平均(%CV)血浆半衰期分别为 14.6 (38%)、21.6 (77%)、13.8 (50%) 和 10.4 (33%) 小时。患者单次口服后，奈拉替尼的平均消除半衰期范围是 7 小时至 17 小时。在癌症患者每天一次 240 mg 的奈拉替尼多次给药后，第一剂给药后和稳态(第 21 天)时的平均(%CV)  $CL/F$  分别为 216 (34%) 和 281 (40%) 升/小时。

### 代谢

奈拉替尼主要在肝脏由 CYP3A4 代谢，小部分由含黄素单加氧酶(FMO)代谢。

口服奈拉替尼后，奈拉替尼主要存在于血浆中。在一项健康受试者研究中( $n = 25$ )，受试者每天口服 240 mg 的奈拉替尼，达到稳态时其活性代谢产物 M3、M6、M7 和 M11 的全身暴露量(AUC)分别为奈拉替尼全身暴露量(AUC)的 15%、33%、22%和 4%。

### 排泄

放射性标记的奈拉替尼口服制剂 200 mg (批准推荐剂量的 0.83 倍)经口服后，其粪便排泄量约占总剂量的 97.1%，尿液排泄量占总剂量的 1.13%。96 小时内放射性标记的奈拉替尼的回收率为 61%，10 天后回收率达到 98%。

### 特殊人群

年龄、性别、人种和肾功能对奈拉替尼的药代动力学没有具有临床意义的影响。

### 肝脏损害患者

奈拉替尼主要经肝脏代谢。在患有慢性肝脏损害的非癌症患者(在 Child Pugh A、B 和 C 类中各 6 名)和具有正常肝功能的健康受试者( $n = 9$ )中评价

了 120 mg 奈拉替尼单次给药的情况。Child Pugh A 级（轻度损害）和 Child Pugh B 级（中度损害）患者中奈拉替尼的暴露量与正常健康志愿者相似。与正常肝功能对照相比，伴有重度肝脏损害（Child Pugh C 级）的患者奈拉替尼的  $C_{max}$  和 AUC 分别增加至 273% 和 281%（见【用法用量】）。

**【贮藏】**

密封，不超过 25℃ 保存。

**【包装】**

包装于带有儿童安全聚丙烯瓶盖的高密度聚乙烯瓶中，内装含 1 g 硅胶的高密度聚乙烯干燥剂罐。180 片/瓶。

**【有效期】**

36 个月

**【执行标准】**

进口药品注册标准：JX20190171

**【批准文号】**

进口药品注册证号：

**【上市许可持有人】**

持有人名称：Puma Biotechnology, Inc.

注册地址：10880 Wilshire Blvd., Suite 2150, Los Angeles, CA 90024 United States of America

**【生产企业】**

生产企业：Excella GmbH & Co. KG

生产地址：Nurnberger Strasse 12, Feucht, Bayern 90537 GERMANY

包装企业：AndersonBrecon Inc. dba PCI of Illinois

包装地址：4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109 United States of America

国内联系单位：北海康成（北京）医药科技有限公司

网址：[www.canbridgepharma.com](http://www.canbridgepharma.com)

联系电话：400-821-5085（人工接听时间：工作日，周一至周五，9:00-17:30）