表 3 列出了胰腺癌患者的随机临床试验中，不考虑因果关系，100mg 厄洛替尼＋吉西他滨治疗组患者中发生率 ≥10% 的不良反应，按照 NCI-CTC 进行分级。

表 3 100mg 厄洛替尼＋吉西他滨治疗的胰腺癌患者中发生率 ≥10% 的不良反应

药物不良反应	厄洛替尼 ＋ 吉西他滨 1000 mg/m² IV N=259			安慰剂 ＋ 吉西他滨 1000 mg/m² IV N=256		
	NCI CTC 分级			NCI CTC 分级		
	所有分级 %	III 级 %	IV 级 %	所有分级 %	III 级 %	IV 级 %
疲劳	73	14	2	70	13	2
皮疹	69	5	0	30	1	0
恶心	60	7	0	58	7	0
食欲下降	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
体重下降	39	2	0	29	<1	0
感染 *	39	13	3	30	9	2
浮肿	37	3	<1	36	2	<1
发热	36	3	0	30	4	0
便秘	31	3	1	34	5	1
背痛	25	4	<1	23	2	0
呼吸困难	24	5	<1	23	5	0
口腔粘膜炎	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
头晕	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
肠胃胀气	13	0	0	9	<1	0
寒战	12	0	0	9	0	0

* 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。

在胰腺癌临床试验中，在厄洛替尼 / 吉西他滨组中 10 例患者发生深静脉血栓（发生率为 3.9%）。相比之下，在安慰剂 / 吉西他滨组中 3 例患者发生深静脉血栓（发生率为 1.2%）。III 级或 IV 级血栓事件，包括深静脉血栓的总体发生率在两个治疗组中类似：厄洛替尼＋吉西他滨组为 11%，安慰剂＋吉西他滨组为 9%。

厄洛替尼＋吉西他滨组与安慰剂＋吉西他滨组相比，III 级或 IV 级血液学实验室毒性未见差异。

在厄洛替尼＋吉西他滨组中发生率在 5% 以下的严重不良反应（≥ NCI-CTC III 级）包括昏厥、心律不齐、肠梗阻、胰腺炎、溶血性贫血包括血小板减少引起的微血管溶血性贫血、心肌梗塞 / 心肌缺血、脑血管意外包括脑出血以及肾功能不全（见【注意事项】警告）。

接受厄洛替尼＋吉西他滨治疗的胰腺癌患者中观察到肝功能检查异常（包括 ALT、AST 和胆红素升高）。表 4 中列出了发生的 NCI-CTC 最严重级别的肝功能异常。如果肝功能变化严重的话，应该考虑减少厄洛替尼的用量或者停药（见【用法用量】剂量调整部分）。

表 4：胰腺癌患者的肝功能检查异常（最严重 NCI-CTC 分级）：100mg 组

	厄洛替尼 ＋ 吉西他滨 1000 mg/m² IV N=259			安慰剂 ＋ 吉西他滨 1000 mg/m² IV N=256		
	NCI CTC 分级			NCI CTC 分级		
	II 级	III 级	IV 级	II 级	III 级	IV 级
胆红素	17%	10%	<1%	11%	10%	3%
ALT	31%	13%	<1%	22%	9%	0%
AST	24%	10%	<1%	19%	9%	0%

其他的观察资料（基于所有的临床研究数据）

以下的不良反应是在接受厄洛替尼 150mg 单药治疗或者厄洛替尼 100mg 或 150mg 与吉西他滨联合治疗的患者中观察到的。以下的术语用于对不良反应的发生率进行分级：非常常见（≥1/10）；常见（≥1/100, <1/10）；不常见（≥1/1,000, <1/100）；罕见（≥1/10,000, <1/1000）；非常罕见（<1/10,000），包括单个报告。

非常常见的不良反应见表 1、表 2 和表 3，其他频率的不良反应分类总结如下。

胃肠道异常：

厄洛替尼治疗组有胃肠道穿孔报告，但不常见（少于 1%），部分病例产生致命的后果（见【注意事项】）。

消化道出血的病例报道常见（包括部分死亡病例），一些与同时服用华法林有关（参见【注意事项】国际标准化比值(INR)升高和出血可能部分）。这些报道包括消化器官溃疡出血（胃炎、胃与十二指肠溃疡）、呕血、便血、黑粪症以及可能的结肠炎出血（见【注意事项】）。

肾功能异常

有报告急性肾衰竭或肾功能不全，包括死亡，伴有或不伴有低血钾症（见【注意事项】）。

肝功能异常

厄洛替尼的临床试验中经常观察到肝功能检查异常（包括 ALT、AST、胆红素升高），PA3 研究中尤其常见。大部分为轻到中度，呈一过性或与肝转移有关。厄洛替尼使用期间报告了肝功能衰竭(包括死亡)的罕见病例。混杂因素包括先前存在的肝脏疾病或合用肝毒性药物。

眼疾

接受厄洛替尼治疗的患者有非常罕见的角膜溃疡或穿孔的报告。

角膜炎和结膜炎在厄洛替尼治疗中经常发生。睫毛生长异常包括 睫毛向内生长、过度生长和睫毛变粗等（见【注意事项】）。

呼吸道、胸部和纵隔异常

厄洛替尼治疗 NSCLC 和其他进展性实体瘤时，有报道患者发生严重的间质性肺病（ILD 样事件包括死亡）（见注意事项）。

鼻衄在 NSCLC 和胰腺癌试验中均有报道。

皮肤和皮下组织异常

接受厄洛替尼治疗患者最常报告的不良反应为皮疹，一般表现为轻到中度的红斑和脓疱性丘疹，多发生或加重于身体阳光暴露部位。对于要暴露在阳光下的患者，建议穿上保护性的衣服，和 / 或使用防晒霜（例如含矿物质）。皮肤开裂报道常见，多不严重，大部分与皮疹和皮肤干燥有关。其它轻度的皮肤反应如色素沉着也有观察到，但不常见（少于 1%）。

已有大疱性，水泡性和剥脱性皮肤改变的报告，包括非常罕见的 Stevens-Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症，有些情况下是致命的（见【注意事项】）。

临床试验中有报道其它头发和指甲变化，通常不严重，例如，常见甲沟炎，罕见睫毛 / 眉毛变化以及脆甲和松甲。

总体上，无论是单药治疗还是与吉西他滨联合使用，厄洛替尼的安全性在女性与男性之间以及年轻人与 65 岁以上老年人之间无显著差别，在白种人和亚洲患者之间也无差别（参见【注意事项】和【老年用药】）。

上市后经验

在胰腺癌临床试验中，在厄洛替尼 / 吉西他滨组中 6 例患者（发生率 2.3%）发生心肌梗塞 / 心肌缺血，其中 1 例患者由于心肌梗塞死亡。相比之下，在安慰剂 / 吉西他滨组中 3 例患者发生心肌梗塞（发生率 1.2%），其中 1 例由于心肌梗塞死亡。

脑血管意外

在胰腺癌临床试验中，在厄洛替尼 / 吉西他滨组中 6 例患者(发生率 2.3%)发生脑血管意外，其中出血 1 次，是唯一的致命事件。相比之下，在安慰剂 / 吉西他滨组中没有脑血管意外。

血小板减少引起的微血管溶血性贫血

在胰腺癌临床试验中，在厄洛替尼 / 吉西他滨组中 2 例患者（发生率 0.8%）发生血小板减少引起的微血管溶血性贫血。两位患者均为同时使用了厄洛替尼和吉西他滨。相比之下，在安慰剂 / 吉西他滨组中没有发生血小板减少引起的微血管溶血性贫血。

肝炎、肝衰竭

厄洛替尼使用期间报告了肝功能衰竭（包括死亡）的罕见病例。混杂因素包括既往肝脏疾病或合用肝毒性药物。因此，这类患者应定期进行肝功能检查。出现严重肝功能异常者应停止服用厄洛替尼。在检查发现肝功能异常持续加重时，应考虑中断和 / 或降低剂量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【不良反应】和【用法用量】）。

肝功能异常和肝损伤患者

离体和在体实验均证明厄洛替尼主要在肝脏清除。因此肝功能异常的患者厄洛替尼的暴露量增加（参见【药代动力学】特殊人群－肝脏功能异常患者和【用法用量】剂量调整）。

在中度肝损伤 (Child-Pugh B) 患者（与显著肝肿瘤负荷有关）的药代动力学研究中，15 例患者中有 10 例在治疗期间或厄洛替尼末次给药 30 天内死亡。1 例患者死于肝肾综合征，1 例患者死于快速进展的肝功能衰竭，其余 8 例死于进展性疾病。10 例死亡患者中有 8 例基线总胆红素 > 3 x ULN，这表明患有重度肝损伤，因此总胆红素 > 3 x ULN 的患者应慎用厄洛替尼。在厄洛替尼治疗期间应对肝损伤（总胆红素 > ULN 或 Child-Pugh A, B 和 C）患者进行密切监测。治疗前检查异常的情况下，若肝功能出现重度变化，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（参见【用法用量】）。

胃肠道穿孔

接受厄洛替尼治疗的患者出现胃肠道穿孔的风险增加，但不常见（部分病例发生致命的后果）。同时合并使用抗血管生成药、皮质激素类药物、非甾体类抗炎药（NSAIDs）、和 / 或紫杉类药物为基础的化疗，或者既往有消化性溃疡或憩室疾病病史的患者风险更高。出现胃肠道穿孔的患者应永久停用厄洛替尼（见【不良反应】）。

大疱性或剥脱性皮肤改变

有报道大疱性，水泡性和剥脱性皮肤症状，包括非常罕见的 Stevens-Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症，有些情况下是致命的（见【不良反应】）。如患者出现严重的大疱性，水泡性和剥脱性皮肤症状，应中断或停用厄洛替尼。

眼部疾病

使用厄洛替尼治疗有非常罕见的角膜穿孔或角膜溃疡的报道。还观察到的其他眼部异常包括异常睫毛生长、干燥性角膜结膜炎或疱疹性角膜炎，这些也是发生角膜穿孔 / 溃疡的危险因子。如患者出现急性眼科异常或加重例如眼睛疼痛，应中断或停用厄洛替尼（见【不良反应】）。

相互作用

厄洛替尼可能存在有临床意义的药物 - 药物相互作用（见【药物相互作用】）。

国际标准化比值升高和出血可能

在接受本品治疗的患者中有报道表明，与香豆素类抗凝药包括华法林的相互作用导致国际标准化比值（INR）升高和出血事件增加，部分病例产生致命后果。应对使用香豆素类抗凝药的患者的凝血时间和 INR 变化进行定期监测。

该片剂中含有乳糖，因此患有罕见遗传病半乳糖不耐受、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖 - 半乳糖吸收不良的患者不应使用本品。

对驾驶和机械操作能力的影响

尚未进行本品对驾驶和机械操作能力影响的研究，但厄洛替尼对精神能力无影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠 D 类

未在妊娠妇女中进行厄洛替尼的充分、对照性研究。器官形成期当家兔厄洛替尼血浆药物浓度达到每日 150mg 给药时人血浆浓度的 3 倍时出现母体毒性导致胚胎 / 胎儿死亡和流产。雌性大鼠在交配前到妊娠第一周接受相当于 150mg 临床剂量的 0.3 或 0.7 倍剂量（根据 mg/m² 计算）的厄洛替尼可以引起早期吸收而导致成活胎儿数量下降。对人类的潜在危险性未知。生育期妇女服用厄洛替尼期间应避免妊娠。在治疗期间和治疗完成后至少 2 周应充分避孕。只有认为母亲的受益大于对胎儿的危害妊娠女性才能继续治疗。如果妊娠期间使用厄洛替尼，患者应了解对胎儿的潜在危害和可能导致流产。

不清楚人乳汁中是否分泌有厄洛替尼。因为许多药物可分泌到人乳汁中而且厄洛替尼对婴儿的影响尚未研究，建议妇女使

率和药物的因果关系。

皮肤和皮下组织异常：

头发和指甲变化，通常不严重，上市后监测中罕有报告，例如，多毛症、睫毛 / 眉毛变化、甲沟炎以及脆甲和松甲。

大疱、起泡、表皮剥落等皮肤情况也有报告，提示 Stevens-Johnson 综合症 / 表皮坏死性松解。

胃肠道异常

胃肠穿孔

肝脏异常

在用厄洛替尼单药治疗或联合化疗的患者中有报告肝衰竭。

【禁忌】

对本品及成份过敏者禁用。

【注意事项】

本品必须在有此类药物使用经验的医生指导下使用。

警告

肺毒性

因 NSCLC、胰腺癌或其它实体瘤接受厄洛替尼治疗的患者偶有报道严重间质性肺病样事件，包括致命的情况。在随机单药治疗 NSCLC 试验中（参见【临床试验】），维持治疗研究中间质性肺病样事件在厄洛替尼组和安慰剂组的发生率分别为 0.7% 和 0%，二 / 三线治疗研究中间质性肺病样事件的发生率（0.8%）在厄洛替尼组和安慰剂组一样。在治疗胰腺癌试验中－联合吉西他滨（参见【临床试验】），间质性肺病样事件的发生率在厄洛替尼＋吉西他滨组为 2.5%，在安慰剂＋吉西他滨组为 0.4%。

所有试验中（包括无对照组试验和联合化疗的试验）共 32000 例接受厄洛替尼治疗患者总的间质性肺病样事件发生率约为 1.1%。

怀疑为间质性肺病样事件的患者的诊断报告包括肺炎、放射性肺炎、过敏性肺炎、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、肺浸润和牙槽炎。症状在服用厄洛替尼后 5 天至 9 个月（中位时间 39 天）出现。大多数病例合并有其它引起间质性肺病的因素，如同时或既往的化疗、既往放疗、之前存在的间质性肺病、转移性肺疾病或肺部感染。

一旦出现新的急性发作或进行性的不能解释的肺部症状如呼吸困难、咳嗽和发热时，在诊断评价时要暂时停止厄洛替尼治疗。一旦确诊是 ILD（间质性肺病），则应停止厄洛替尼治疗，必要时给予适当的治疗（参见【不良反应】和【用法用量】）。

腹泻、脱水、电解质失衡和肾衰

接受厄洛替尼治疗的患者可能发生腹泻，中度或重度腹泻应给予洛哌丁胺治疗。部分患者可能需要减量。对严重或持续的脱水相关腹泻、恶心、厌食或者呕吐，患者需停药并对脱水采取适当的治疗措施（见【不良反应】）。接受厄洛替尼治疗的患者有肝肾综合症、急性肾衰（包括死亡）和肾功能不全报告。有些由基线肝损伤引起，有些与腹泻、呕吐和 / 或厌食症引起的脱水或联合化疗有关。罕有伴随低钾血症和肾衰竭（包括致命）的严重脱水发生，主要是在接受同步化疗的患者中。对发生严重性腹泻或持续性腹泻、甚至脱水的患者，特别是存在高危险因素的患者群（例如接受同步化疗、有其它症状或疾病、或有包括年龄偏大等其它基础因素的患者群），应中断厄洛替尼治疗，并采取适当措施对患者进行静脉补液。对脱水患者应在补液的同时进行肾功能及血电解质包括血钾的监测，建议定期监测有脱水风险患者的肾功能和血清电解质（见【不良反应】）。

心肌梗塞 / 心肌缺血

在胰腺癌临床试验中，在厄洛替尼 / 吉西他滨组中 6 例患者（发生率 2.3%）发生心肌梗塞 / 心肌缺血，其中 1 例患者由于心肌梗塞死亡。相比之下，在安慰剂 / 吉西他滨组中 3 例患者发生心肌梗塞（发生率 1.2%），其中 1 例由于心肌梗塞死亡。

脑血管意外

在胰腺癌临床试验中，在厄洛替尼 / 吉西他滨组中 6 例患者(发生率 2.3%)发生脑血管意外，其中出血 1 次，是唯一的致命事件。相比之下，在安慰剂 / 吉西他滨组中没有脑血管意外。

血小板减少引起的微血管溶血性贫血

在胰腺癌临床试验中，在厄洛替尼 / 吉西他滨组中 2 例患者（发生率 0.8%）发生血小板减少引起的微血管溶血性贫血。两位患者均为同时使用了厄洛替尼和吉西他滨。相比之下，在安慰剂 / 吉西他滨组中没有发生血小板减少引起的微血管溶血性贫血。

肝炎、肝衰竭

厄洛替尼使用期间报告了肝功能衰竭（包括死亡）的罕见病例。混杂因素包括既往肝脏疾病或合用肝毒性药物。因此，这类患者应定期进行肝功能检查。出现严重肝功能异常者应停止服用厄洛替尼。在检查发现肝功能异常持续加重时，应考虑中断和 / 或降低剂量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【不良反应】和【用法用量】）。

肝功能异常和肝损伤患者

离体和在体实验均证明厄洛替尼主要在肝脏清除。因此肝功能异常的患者厄洛替尼的暴露量增加（参见【药代动力学】特殊人群－肝脏功能异常患者和【用法用量】剂量调整）。

在中度肝损伤 (Child-Pugh B) 患者（与显著肝肿瘤负荷有关）的药代动力学研究中，15 例患者中有 10 例在治疗期间或厄洛替尼末次给药 30 天内死亡。1 例患者死于肝肾综合征，1 例患者死于快速进展的肝功能衰竭，其余 8 例死于进展性疾病。10 例死亡患者中有 8 例基线总胆红素 > 3 x ULN，这表明患有重度肝损伤，因此总胆红素 > 3 x ULN 的患者应慎用厄洛替尼。在厄洛替尼治疗期间应对肝损伤（总胆红素 > ULN 或 Child-Pugh A, B 和 C）患者进行密切监测。治疗前检查异常的情况下，若肝功能出现重度变化，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（参见【用法用量】）。

胃肠道穿孔

接受厄洛替尼治疗的患者出现胃肠道穿孔的风险增加，但不常见（部分病例发生致命的后果）。同时合并使用抗血管生成药、皮质激素类药物、非甾体类抗炎药（NSAIDs）、和 / 或紫杉类药物为基础的化疗，或者既往有消化性溃疡或憩室疾病病史的患者风险更高。出现胃肠道穿孔的患者应永久停用厄洛替尼（见【不良反应】）。

大疱性或剥脱性皮肤改变

有报道大疱性，水泡性和剥脱性皮肤症状，包括非常罕见的 Stevens-Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症，有些情况下是致命的（见【不良反应】）。如患者出现严重的大疱性，水泡性和剥脱性皮肤症状，应中断或停用厄洛替尼。

眼部疾病

使用厄洛替尼治疗有非常罕见的角膜穿孔或角膜溃疡的报道。还观察到的其他眼部异常包括异常睫毛生长、干燥性角膜结膜炎或疱疹性角膜炎，这些也是发生角膜穿孔 / 溃疡的危险因子。如患者出现急性眼科异常或加重例如眼睛疼痛，应中断或停用厄洛替尼（见【不良反应】）。

相互作用

厄洛替尼可能存在有临床意义的药物 - 药物相互作用（见【药物相互作用】）。

国际标准化比值升高和出血可能

在接受本品治疗的患者中有报道表明，与香豆素类抗凝药包括华法林的相互作用导致国际标准化比值（INR）升高和出血事件增加，部分病例产生致命后果。应对使用香豆素类抗凝药的患者的凝血时间和 INR 变化进行定期监测。

该片剂中含有乳糖，因此患有罕见遗传病半乳糖不耐受、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖 - 半乳糖吸收不良的患者不应使用本品。

对驾驶和机械操作能力的影响

尚未进行本品对驾驶和机械操作能力影响的研究，但厄洛替尼对精神能力无影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠 D 类

未在妊娠妇女中进行厄洛替尼的充分、对照性研究。器官形成期当家兔厄洛替尼血浆药物浓度达到每日 150mg 给药时人血浆浓度的 3 倍时出现母体毒性导致胚胎 / 胎儿死亡和流产。雌性大鼠在交配前到妊娠第一周接受相当于 150mg 临床剂量的 0.3 或 0.7 倍剂量（根据 mg/m² 计算）的厄洛替尼可以引起早期吸收而导致成活胎儿数量下降。对人类的潜在危险性未知。生育期妇女服用厄洛替尼期间应避免妊娠。在治疗期间和治疗完成后至少 2 周应充分避孕。只有认为母亲的受益大于对胎儿的危害妊娠女性才能继续治疗。如果妊娠期间使用厄洛替尼，患者应了解对胎儿的潜在危害和可能导致流产。

不清楚人乳汁中是否分泌有厄洛替尼。因为许多药物可分泌到人乳汁中而且厄洛替尼对婴儿的影响尚未研究，建议妇女使