

伊那利塞片（伊赫莱/ITOVEBI）说明书

核准日期：2025 年 03 月 11 日

伊那利塞片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：伊那利塞片

商品名称：伊赫莱；ITOVEBI

英文名称：Inavolisib Tablets

汉语拼音：Yinalisai Pian

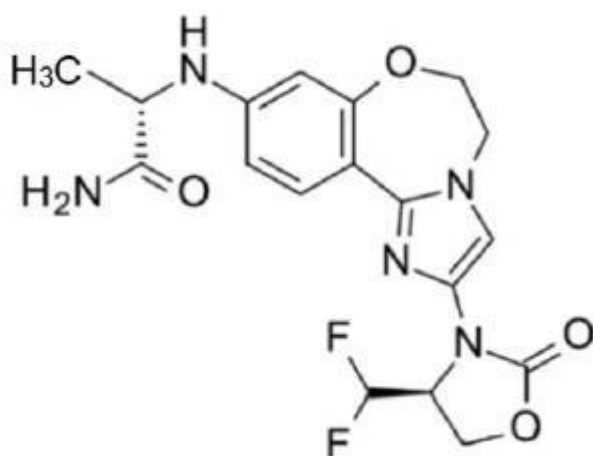
【成份】

本品活性成份为伊那利塞。

化学名称：

(2S)-2-[[2-[[4S]-4-(二氟甲基)-2-氧代-噁唑烷-3-基]-5,6-二氢咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧氮杂草-9-基]氨基]丙酰胺

化学结构式：



分子式：C₁₈H₁₉F₂N₅O₄

分子量：407.37

辅料：微晶纤维素，乳糖，羧甲淀粉钠，硬脂酸镁，薄膜包衣预混剂（胃溶型）。薄膜包衣预混剂中含有聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石粉、氧化铁红，9mg 规格产品的包衣预混剂中还含有氧化铁黄。

【性状】

3mg：本品为棕红色至红棕色圆形薄膜衣片，一面凹刻有“INA3”字样，去除包衣后显白色至淡黄色。

9mg：本品为棕粉色至灰粉色椭圆形薄膜衣片，一面凹刻有“INA9”字样，去除包衣后显白色至淡黄色。

【适应症】

本品联合哌柏西利和氟维司群，适用于内分泌治疗耐药（包括在辅助内分泌治疗期间或之后出现复发）、PIK3CA 突变、激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的局部晚期或转移性乳腺癌成人患者。

【规格】

（1）3mg；（2）9mg

【用法用量】

患者选择

在使用本品之前，应根据是否存在至少一个 PIK3CA 突变位点来选择适合接受伊那利塞治疗的 HR 阳性、HER2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者（见【临床试验】）。

针对 PIK3CA 突变，需采用经国家药品监督管理局批准或经充分验证的检测方法确定 PIK3CA 突变状态。

推荐剂量

伊那利塞推荐剂量为 9mg，口服，每日一次，与或不与食物同服均可。建议患者每天在大致相同的时间服药。

伊那利塞片应整片吞服，不得咀嚼、压碎或掰开后服用。

伊那利塞应与哌柏西利和氟维司群联合使用。哌柏西利的推荐剂量为 125mg，口服，每日一次，连续服用 21 天，随后停药 7 天，一个周期为 28 天。有关哌柏西利和氟维司群的使用，具体请参见已批准说明书中的剂量方案。

绝经前/围绝经期女性用药时，根据当地临床实践，应同时使用促黄体生成素释放激素（LHRH）激动剂。

男性患者用药时，根据当地临床实践，考虑同时使用 LHRH 激动剂。

治疗持续时间

建议患者持续接受伊那利塞治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

延迟或遗漏用药

应鼓励患者每天在大致相同的时间服药。如果漏服一剂，可在伊那利塞常规服药时间后 9 小时内补服。如超过 9 小时后，应跳过当天的剂量，并在第二天的常规服药时间用药。如果患者在服用伊那利塞后出现呕吐，患者无须在当天额外服用，而应在第二天常规服药时间正常服用即可。

剂量调整

在管理不良反应时，可能需要对伊那利塞进行暂停给药、降低剂量或终止治疗。如果患者不能耐受每日 3mg 的剂量，则应永久终止伊那利塞治疗（参见表 1）。

推荐的不良反应剂量降低指南参见表 1。

表 1：不良反应剂量降低指南

剂量降低方案	调整剂量
推荐起始剂量	9 mg，每日一次
首次剂量降低	6 mg，每日一次
第二次剂量降低	3 mg，每日一次

针对不良反应推荐的伊那利塞剂量调整方案总结参见表 2。

表 2：针对不良反应的推荐剂量调整方案

不良反应	严重程度	剂量调整
高血糖症 ^a 参见【注意事项】	空腹血糖水平 (FPG 或 FBG) >ULN 至 160 mg/dL (>ULN-8.9 mmol/L)	• 无需调整伊那利塞剂量。 • 考虑调整饮食方式，并确保充分补水。 • 对于具有高血糖症风险因素的患者，开始或强化口服降糖药物治疗。
	空腹血糖水平 >160 至 250 mg/dL (>8.9-13.9 mmol/L)	• 暂停伊那利塞治疗，直至 FPG 或 FBG ≤ 160 mg/dL (≤ 8.9 mmol/L)。 • 开始或强化降糖药物治疗。 • 按照相同剂量水平恢复伊那利塞治疗。 • 如果在给予适当的降糖治疗后，FPG 或 FBG 持续 7 天 > 200-250 mg/dL (> 11.1-13.9 mmol/L)，考虑咨询具有高血糖症治疗经验的医务人员。

	空腹血糖水平 >250 至 500 mg/dL (>13.9-27.8 mmol/L)	• 暂停伊那利塞治疗。 • 开始或强化降糖药物治疗。 • 如需要, 适量补水。 • 如果 FPG 或 FBG 在 7 天内降至≤160 mg/dL (≤8.9 mmol/L), 按照相同剂量水平恢复伊那利塞治疗。 • 如果 FPG 或 FBG 在≥8 天降至≤160 mg/dL (≤8.9 mmol/L), 降低一个剂量水平恢复伊那利塞治疗。 • 如果 FPG 或 FBG 在 30 天内再次达到>250-500 mg/dL (>13.9-27.8 mmol/L), 则暂停伊那利塞治疗, 直至 FPG 或 FBG 降至≤160 mg/dL (≤8.9 mmol/L)。降低一个剂量水平恢复伊那利塞治疗。
	空腹血糖水平 >500 mg/dL (>27.8 mmol/L)	• 暂停伊那利塞治疗。 • 开始或强化降糖药物治疗。 • 评估容量不足和酮症发生情况, 并适量补水。 • 如果 FPG 或 FBG 降至≤160 mg/dL (≤8.9 mmol/L), 降低一个剂量水平恢复伊那利塞治疗。 • 如果 FPG 或 FBG 在 30 天内再次达到>500 mg/dL (>27.8 mmol/L), 永久终止伊那利塞治疗。
口腔黏膜炎 参见【注意事项】	1 级 ^b	• 无需调整伊那利塞剂量。 • 根据临床指征, 开始或加强适当的药物治疗 (例如, 含皮质类固醇的漱口水)。
	2 级 ^b	• 暂停伊那利塞治疗, 直至恢复至≤1 级。 • 开始或加强适当的药物治疗。按照相同剂量水平恢复伊那利塞治疗。 • 对于复发性 2 级口腔黏膜炎, 暂停伊那利塞治疗, 直至恢复至≤1 级, 然后降低一个剂量水平恢复伊那利塞治疗。
	3 级 ^b	• 暂停伊那利塞治疗, 直至恢复至≤1 级。 • 开始或加强适当的药物治疗。降低一个剂量水平恢复伊那利塞治疗。
	4 级 ^b	• 永久终止伊那利塞治疗。
腹泻 参见【注意事项】	1 级 ^b	• 无需调整伊那利塞剂量。 • 开始适当的药物治疗, 并根据临床指征进行监测。

	2 级 ^b	- 暂停伊那利塞治疗，直至恢复至≤1 级，然后按照相同剂量水平恢复伊那利塞治疗。 - 开始或加强适当的药物治疗，并根据临床指征进行监测。 - 对于复发性 2 级腹泻，暂停伊那利塞治疗，直至恢复至≤1 级，然后降低一个剂量水平恢复伊那利塞治疗。
	3 级 ^b	- 暂停伊那利塞治疗，直至恢复至≤1 级，然后降低一个剂量水平恢复伊那利塞治疗。 - 开始或加强适当的药物治疗，并根据临床指征进行监测。
	4 级 ^b	永久终止伊那利塞治疗。
血液学毒性 参见【不良反应】	1、2 或 3 级 ^b	- 无需调整伊那利塞剂量。 - 根据临床指征，监测全血细胞计数以及血液学毒性的体征或症状。
	4 级 ^b	- 暂停伊那利塞治疗，直至恢复至≤2 级。 - 根据临床指征，按照相同剂量水平或降至一个较低的剂量水平恢复伊那利塞治疗。
其他不良反应 参见【不良反应】	1 级 ^b	无需调整伊那利塞剂量。
	2 级 ^b	- 如有临床指征，考虑暂停伊那利塞治疗，直至恢复至≤1 级。 - 按照相同剂量水平恢复伊那利塞治疗。
	3 级（首发事件） ^b	- 暂停伊那利塞治疗，直至恢复至≤1 级。 - 基于临床评价，按照相同剂量水平或降低一个剂量水平恢复伊那利塞治疗。
	3 级（复发） ^b	- 暂停伊那利塞治疗，直至恢复至≤1 级。 - 降低一个剂量水平恢复伊那利塞治疗。
	4 级 ^b	永久终止伊那利塞治疗。
FPG=空腹血浆葡萄糖 FBG=空腹血葡萄糖 ^a 在开始伊那利塞治疗前，应检测 FPG 或 FBG 和 HbA _{1c} （糖化血红蛋白）水平，并管理所有患者的血浆/血葡萄糖水平。在开始伊那利塞治疗后，根据推荐的时间表和有临床指征时监测 FPG 或 FBG 水平参见【注意事项】。 ^b 基于 CTCAE 第 5.0 版。		

特殊用药说明

儿童用药

尚未确定伊那利塞在 18 岁以下青少年和儿童中的安全性和有效性。

老年用药

年龄≥65 岁的患者无需调整伊那利塞剂量。有关老年人用药数据的详细信息，请参见【老年用药】。

肾功能损害

不建议对轻度肾功能损害（基于 CKD-EPI，eGFR60 至<90mL/min）患者进行调整剂量。建议中度肾功能损害（eGFR30 至<60mL/min）患者的起始剂量为 6mg 口服一天一次，参见【临床药理】特殊人群中的药代动力学。尚未在重度肾功能损害（eGFR<30mL/min）患者中评价伊那利塞。

肝功能损害

轻度肝功能损害（ULN<总胆红素≤1.5×ULN 或 AST>ULN 且总胆红素≤ULN）患者无需调整剂量。尚未研究伊那利塞在中度至重度肝功能损害患者中的安全性和有效性。有关肝功能损害数据的详细信息，请参见【临床药理】特殊人群中的药代动力学。

【不良反应】

以下不良反应的讨论内容参见【注意事项】：

- 高血糖症
- 口腔黏膜炎
- 腹泻

临床试验经验

由于临床试验的条件不尽相同，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率进行直接比较，也可能无法反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

安全性特征总结

伊那利塞的总体安全性特征是基于在 III 期随机研究 INAVO120 中接受伊那利塞 9mg 与哌柏西利和氟维司群联合治疗的 162 例局部晚期或转移性乳腺癌患者的数据。在分析时，伊那利塞的中位治疗持续时间为 9.2 个月（范围：0 至 38.8 个月）。在 I 期剂量递增研究 GO39374 中的 190 例 PIK3CA 突变、局部晚期或转移性实体瘤患者中，也评价了伊那利塞的安全性特征，与在 INAVO120 研究中观察到的安全性特征基本一致。

在研究 INAVO120 接受伊那利塞治疗的 162 例患者中，最常见（发生率≥20%）的不良事件（包括实验室检查结果异常）为中性粒细胞减少、血红蛋白减少、空腹血糖升高、血小板减少、淋巴细胞减少、口腔黏膜炎、腹泻、钙减少、疲劳、钾减少、肌酐增加、ALT 升高、恶心、钠减少、镁减少、皮疹、食欲减退、COVID-19 感染和头痛。

在接受伊那利塞与哌柏西利和氟维司群联合治疗的患者中，24%的患者发生严重不良事件。发生率≥1%的严重不良事件包括贫血（1.9%）、腹泻（1.2%）和尿路感染（1.2%）。

因不良事件导致伊那利塞永久终止治疗的发生率仅为 6%。这些不良事件仅为个例，包括高血糖症（2 例，1.2%）以及口腔黏膜炎、胃溃疡、肠穿孔、肛门脓肿、ALT 升高、体重下降、骨痛、骨骼肌肉疼痛、移行细胞癌和急性肾损伤（各 1 例，0.6%）。

INAVO120 研究中的不良反应和实验室检查结果异常分别总结参见表 3 和表 4。

表 3: INAVO120 研究中的不良反应(发生率≥10%且伊那利塞组较对照组发生率高≥5%[所有级别]或≥2%[3-4 级])

不良反应	伊那利塞+哌柏西利+氟维司群 N=162		安慰剂+哌柏西利+氟维司群 N=162	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
胃肠系统疾病				
口腔黏膜炎 ^a	51	6*	27	0
腹泻	48	3.7*	16	0
恶心	28	0.6*	17	0
呕吐	15	0.6*	5	1.2*
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲劳	38	1.9*	25	1.2*
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 ^b	26	0	19	0
脱发	19	0	6	0
皮肤干燥 ^c	13	0	4.3	0
代谢及营养类疾病				
食欲减退	24	0	9	0
感染及侵染类疾病				
COVID-19 感染	23	1.9	10	0.6
尿路感染 ^b	15	1.2*	9	0
各类神经系统疾病				
头痛 ^b	22	0	14	0
各类检查				
体重下降	17	3.7*	0.6	0
* 未观察到 4 级不良反应。 ^a 包括阿弗他溃疡、舌炎、舌痛、嘴唇溃疡形成、口腔溃疡、粘膜炎症和口腔黏膜炎。 ^b 包括其他相关术语。 ^c 包括皮肤干燥、皮肤皸裂、干燥病和皮肤干燥症。				

在接受伊那利塞与哌柏西利和氟维司群联合治疗的患者中，发生率<10%的临床相关不良反应包括腹痛、干眼、味觉倒错和消化不良。

表 4: INAVO120 研究中选定的实验室检查结果异常（发生率≥10%且伊那利塞组较对照组发生率高≥2%[所有级别或 3-4 级]）

实验室检查结果异常	伊那利塞+哌柏西利+氟维司群 ^a		安慰剂+哌柏西利+氟维司群 ^b	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
血液学				
中性粒细胞减少 (总数, 绝对值)	95	82	97	79
血红蛋白减少	88	8*	85	2.5*
血小板减少	84	16	71	3.7
淋巴细胞减少 (绝对值)	72	9	68	14
血生化				
空腹血糖升高 ^c	85	12	43	0
钙减少	42	3.1	32	3.7
钾减少	38	6	21	0.6*
肌酐增加	38	1.9*	30	1.2*
ALT 升高	34	3.1*	29	1.2*
钠减少	28	2.5*	19	2.5
镁减少	27	0.6	21	0
空腹脂肪酶升高	16	1.4*	7	0
ALT=丙氨酸氨基转移酶 CTCAE=不良事件通用术语标准				
* 未观察到 4 级实验室检查结果异常。				
^a 用于计算发生率的分子从 122 到 160 不等, 具体取决于具有基线值和至少一个治疗后数值的患者人数。				
^b 用于计算发生率的分子从 131 到 161 不等, 具体取决于具有基线值和至少一个治疗后数值的患者人数。				
^c 根据 CTCAE 第 4.03 版分级。				

中国患者安全性结论

INAVO120 研究的中国亚组患者的安全性特征与全球人群基本一致。

【禁忌】

对伊那利塞或其任何辅料过敏者禁用。

【注意事项】

高血糖症

接受伊那利塞治疗的患者可能发生重度高血糖症。

在接受伊那利塞治疗的患者中, 85% 的患者发生空腹血糖升高, 包括 22% 的患者发生 2 级 (FPG>160 至 250mg/dL) 事件, 12% 的患者发生 3 级 (FPG>250 至 500mg/dL) 事件, 0.6% 的患者发生 4 级 (FPG>500mg/dL) 事件。

在 INAVO120 研究中, 接受伊那利塞治疗的患者中, 分别有 46% (74/162) 和 7% (11/162) 的患者接受口服降糖药物和胰岛素管理空腹血糖升高。在空腹血糖升高至>160mg/dL 的患者中, 96% (52/54) 的患者的空腹血糖至少改善一级的从首发事件至改善的中位时间为 8 天 (范围: 2-43 天)。

在发生高血糖症的患者中，至首次发生高血糖症事件的中位时间为 7 天（范围：2-955 天）。高血糖症导致 28% 的患者暂停治疗，2.5% 的患者降低剂量，1.2% 的患者终止伊那利塞治疗。

尚未研究伊那利塞在 1 型糖尿病或需要持续接受降糖治疗的 2 型糖尿病患者中的安全性。

在开始伊那利塞治疗前，应检测空腹血糖水平（FPG 或 FBG）、HbA1C 水平，并优化空腹血糖水平。

当患者开始伊那利塞治疗后，或开始伊那利塞治疗后出现高血糖症时，应按照下列频次进行监测或自行监测空腹血糖水平：在第一周内（第 1 天至第 7 天）每 3 天监测一次，在随后的 3 周内（第 8 天至第 28 天）每周监测一次，在随后的 8 周内每 2 周监测一次，此后每 4 周监测一次，以及可根据临床指征进行监测。每 3 个月监测一次 HbA1C，以及可根据临床指征进行监测。

根据临床指征使用降糖药物管理高血糖症。在降糖药物治疗期间，应持续监测空腹血糖水平。有控制良好的 2 型糖尿病史的患者可能需要强化降糖治疗，并密切监测空腹血糖水平。

对于存在高血糖症风险因素或存在高血糖症的患者，应考虑咨询有高血糖症治疗经验的医务人员，并开始在家中监测空腹血糖水平。告知患者高血糖症的体征和症状，并建议患者改变生活方式。

基于高血糖症的严重程度，可能需要暂停伊那利塞给药、降低剂量或终止治疗，参见【用法用量】剂量调整。

口腔黏膜炎

接受伊那利塞治疗的患者可能发生重度口腔黏膜炎。

在接受伊那利塞与哌柏西利和氟维司群联合治疗的患者中，51% 的患者发生口腔黏膜炎，其中 6% 的患者发生 3 级事件。至首次发生口腔黏膜炎事件的中位时间为 13 天（范围：1-610 天）。

口腔黏膜炎导致 10% 的患者暂停伊那利塞治疗，3.7% 的患者降低伊那利塞剂量，0.6% 的患者终止伊那利塞治疗。

在接受伊那利塞与哌柏西利和氟维司群联合治疗的患者中，38% 的患者使用含皮质类固醇的漱口水管理或预防口腔黏膜炎。

应监测患者的口腔黏膜炎体征和症状。根据严重程度，暂停伊那利塞治疗、降低剂量或永久终止治疗，参见【用法用量】剂量调整。

腹泻

接受伊那利塞治疗的患者可能发生重度腹泻，包括导致脱水和急性肾损伤。

在接受伊那利塞与哌柏西利和氟维司群联合治疗的患者中，48% 的患者发生腹泻，其中 3.7% 的患者发生 3 级事件。至首次发生腹泻事件的中位时间为 15 天（范围：2-602 天）。在接

受伊那利塞与哌柏西利和氟维司群联合治疗的患者中，28%（46/162）的患者使用止泻药管理相应症状。7%的患者需要暂停给药，1.2%的患者需要降低剂量。

应监测患者的腹泻体征和症状。告知患者在服用伊那利塞期间首次出现腹泻体征时，应口服补液并开始止泻治疗。根据严重程度，暂停伊那利塞治疗、降低剂量或永久终止治疗，参见【用法用量】剂量调整。

胚胎-胎儿毒性

基于动物研究结果及其作用机制，当妊娠女性服用本品时，可能会对胎儿造成伤害，参见【临床药理】作用机制和【药理毒理】生殖毒性。

告知妊娠女性和有生育能力的女性伊那利塞对胎儿的潜在风险。告知有生育能力的女性患者必须在伊那利塞治疗期间和至本品末次给药后 1 周内采取有效的非激素避孕措施。告知有生育能力的女性伴侣的男性患者必须在伊那利塞治疗期间和至本品末次给药后 1 周内采取有效的避孕措施，参见【孕妇及哺乳期妇女用药】。

驾驶和操纵机器的能力

伊那利塞对驾驶或操纵机械的能力无影响或其影响可忽略不计。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

伊那利塞与哌柏西利和氟维司群联合使用。有关哌柏西利和氟维司群的孕妇及哺乳期妇女用药信息，请参见已批准的说明书。

具有生育能力的女性和男性

妊娠检测

在开始伊那利塞治疗前，应确认有生育能力的女性的妊娠状态。应明确告知妊娠女性伊那利塞对胎儿的潜在风险。

避孕

女性

告知有生育能力的女性患者在伊那利塞治疗期间和至末次给药后 1 周内采取有效的非激素避孕措施。

男性

尚不清楚伊那利塞是否存在于精液中。告知女性伴侣有生育能力或女性伴侣处于妊娠期的男性患者应在伊那利塞治疗期间和至末次给药后 1 周内使用有效的避孕措施。

生育力

尚未开展伊那利塞对生育力影响的临床研究。根据动物研究结果，伊那利塞可能损害有生育能力的女性和男性的生育力（参见【药理毒理】生殖毒性）。

妊娠期

尚未在妊娠女性中开展伊那利塞的临床研究。在动物研究中，伊那利塞可导致胚胎-胎仔毒性（参见【药理毒理】生殖毒性）。根据动物研究结果和本品的作用机制，妊娠女性在服用本品时可能会对胎儿造成伤害。

临产和分娩

尚未确定本品在临产和分娩期间使用的安全性。

哺乳期

尚未获得伊那利塞或其代谢产物是否存在于人乳汁、对乳汁分泌或母乳喂养婴儿产生影响的数据。由于母乳喂养婴儿可能发生严重不良反应，建议哺乳期女性在伊那利塞治疗期间和至末次给药后 1 周内不要哺乳。

【儿童用药】

尚未确定伊那利塞在 18 岁以下青少年和儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 INAVO120 研究中接受伊那利塞治疗的 162 例患者中，14.8% 的患者年龄 ≥ 65 岁，3% 的患者年龄 ≥ 75 岁。

基于目前伊那利塞在 ≥ 65 岁患者中的有效性数据，未观察到与年轻患者存在差异。比较 ≥ 65 岁患者与年轻患者的安全性数据，伊那利塞剂量调整/暂停给药的发生率较高（79.2% vs 68.1%）。由于 ≥ 75 岁患者人数较少，无法评估其有效性或安全性是否存在差异。

【药物相互作用】

临床研究和模型指导的方法

质子泵抑制剂：合并使用质子泵抑制剂（兰索拉唑、奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑或雷贝拉唑）时，未观察到稳态下伊那利塞药代动力学的临床显著差异。

体外研究

CYP450 酶：伊那利塞可诱导 CYP3A 和 CYP2B6。伊那利塞是 CYP3A 的时间依赖性抑制剂。伊那利塞不抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6。

转运蛋白：伊那利塞是 P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物，但不是 OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2K、OAT1、OAT2 的底物。伊那利塞不抑制 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 或 MATE2K。

【药物滥用与药物依赖】

无证据表明伊那利塞具有药物滥用或依赖的可能性。

【药物过量】

临床试验中伊那利塞用药过量的经验有限。临床研究中伊那利塞给药剂量最高达 12mg，每日一次。

INAVO120 研究中 1 例患者的最高给药剂量为 18mg。该意外用药过量事件在一天内痊愈，无需治疗或调整任何研究药物的剂量。

应密切监测发生用药过量的患者，并给予支持性治疗。尚无已知的伊那利塞解毒药。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

暴露-效应关系

尚未充分表征伊那利塞有效性的暴露-效应关系。伊那利塞药效学反应的时间过程不详。较高的伊那利塞全身暴露量与≥2 级贫血、≥2 级高血糖症和不良反应导致的伊那利塞剂量调整的发生率较高具有相关性。

心脏电生理学

在临床推荐的给药剂量下，发生 QTc 间期延长>20ms 的风险较低。

药代动力学

伊那利塞的药代动力学参数以临床推荐的 9mg 给药剂量下的几何平均值（几何变异系数%）表示。伊那利塞预计在第 5 天达到稳态浓度，稳态 AUC 为 1,010h*ng/mL（25%），C_{max} 为 69ng/mL（27%），蓄积因子约为 2 倍。在 6-12mg 剂量范围内（获批推荐剂量的 0.7-1.3 倍），伊那利塞稳态 AUC 与剂量呈比例关系。

吸收

伊那利塞的绝对口服生物利用度为 76%。稳态下伊那利塞血浆浓度达峰时间（T_{max}）的中位值（最小值，最大值）为 3（0.5，4）小时。高脂、高热量餐后单次口服伊那利塞，其药代动力学参数较空腹服药无显著差异。

分布

伊那利塞的表观（口服）分布容积为 155L（26%）。伊那利塞的血浆蛋白结合率为 37%，在体外试验中未表现出浓度依赖性。伊那利塞的全血-血浆浓度比值为 0.8。

代谢

伊那利塞主要通过水解代谢。在体外，伊那利塞几乎不通过 CYP3A 代谢酶代谢。

清除

伊那利塞的消除半衰期为 15 小时（24%），总清除率为 8.8L/h（29%）。

单次口服放射性标记药物后，经尿液回收的放射性占给药剂量的 49%（40%为原型），经粪便回收的放射性占给药剂量的 48%（11%为原型）。

特殊人群中的药代动力学

群体药代动力学研究显示，不同年龄（27-85 岁）、性别、人种（亚裔或白人）、体重（39-159kg）或轻度肝损害（ $ULN < \text{总胆红素} \leq 1.5 \times ULN$ 或 $AST > ULN$ 且 $\text{总胆红素} \leq ULN$ ）的受试者中，未观察到伊那利塞药代动力学的临床显著差异。

肾功能损害

中度肾功能损害患者伊那利塞的 AUC 比肾功能正常（ $eGFR \geq 90 \text{ mL/min}$ ）患者高 73%。

与肾功能正常患者相比，在轻度肾功能损害患者中未观察到伊那利塞具有临床意义的药代动力学差异。尚不清楚重度肾功能损害（ $eGFR < 30 \text{ mL/min}$ ）对伊那利塞药代动力学的影响。

肝功能损害

群体药代动力学分析表明，在轻度肝功能损害患者（ $ULN < \text{总胆红素} \leq 1.5 \times ULN$ 或 $AST > ULN$ 且 $\text{总胆红素} \leq ULN$ ）中伊那利塞的药代动力学与其在肝功能正常患者中的结果未见显著差异。尚未研究中度至重度肝功能损害对伊那利塞的药代动力学的影响。

遗传药理学

尚未获得伊那利塞的遗传药理学数据。

【临床试验】

INAVO120

INAVO120 研究旨在评价伊那利塞与哌柏西利和氟维司群联合用于治疗内分泌治疗耐药、PIK3CA 突变、HR 阳性、HER2 阴性（定义为 IHC0 或 1+，或 IHC2+/ISH-）的局部晚期或转移性乳腺癌成人患者的有效性，这些患者在完成辅助内分泌治疗期间或治疗完成后 12 个月内疾病进展，且既往未接受过针对局部晚期或转移性疾病的系统治疗。按是否存在内脏疾病（是或否）、内分泌耐药（原发性或继发性）和地理区域（北美/西欧、亚洲、其他）进行分层随机。

原发性内分泌耐药定义为在辅助内分泌治疗（ET）的最初 2 年内复发，继发性内分泌耐药定义为接受辅助 ET 至少 2 年后复发或完成辅助 ET 后 12 个月内复发。

要求患者的 HbA1C<6%且空腹血糖<126mg/dL。该研究排除了 1 型糖尿病患者或在研究治疗开始时需要持续接受降糖治疗的 2 型糖尿病患者。

在申办方指定的中心实验室对血浆来源的循环肿瘤 DNA (ctDNA) 进行 NGS 检测，或在研究中心定点的实验室使用经验证的聚合酶链反应 (PCR) 或新一代测序 (NGS) 分析法对肿瘤组织或血浆进行检测，从而确定患者 PIK3CA 突变状态。

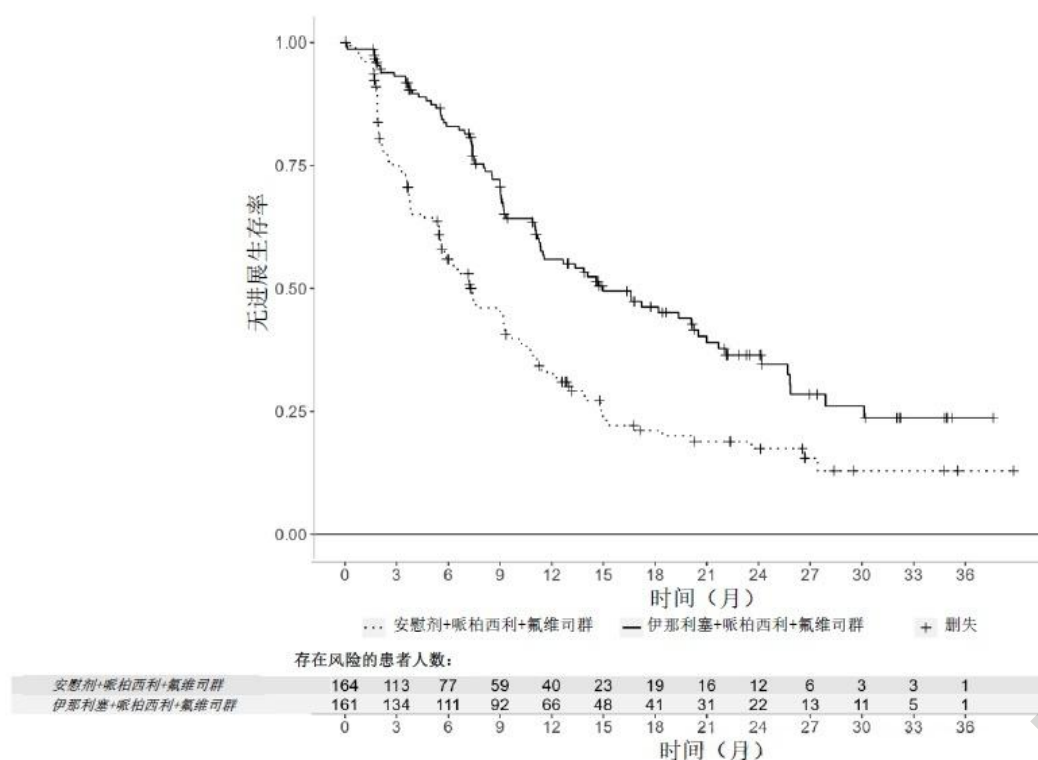
患者接受伊那利塞 9mg (n=161) 或安慰剂 (n=164) 口服给药，每日一次，联合哌柏西利 125mg 口服给药，每日一次，连续 21 天，随后停药 7 天，28 天一个周期，并在第 1 周期第 1 天和第 15 天以及随后每 28 天周期的第 1 天肌肉注射氟维司群 500mg。患者接受治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。此外，所有绝经前/围绝经期女性和男性患者在整个治疗期间接受 LHRH 激动剂。基线人口统计学和疾病特征如下：中位年龄为 54 岁（范围：27-79 岁）；98%为女性，其中 38%为绝经前/围绝经期女性；59%为白人，38%为亚洲人，2.5%人种不详，0.6%为黑人或非裔美国人；6%为西班牙裔或拉丁裔；美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态为 0 (63%) 或 1 (36%)。他莫昔芬 (57%) 和芳香化酶抑制剂 (50%) 是最常用的内分泌辅助治疗药物。64%的患者为继发性内分泌耐药。83%的患者既往接受过化疗（新辅助/辅助治疗），1.2%的患者接受过 CDK4/6 抑制剂治疗。

主要有效性结局指标为研究者 (INV) 根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 第 1.1 版评估的无进展生存期 (PFS)。其他有效性结局指标包括总生存期 (OS)、INV 评估的客观缓解率 (ORR) 和 INV 评估的缓解持续时间 (DOR)。有效性结果总结参见表 5 和图 1。盲态独立中心审查委员会 (BICR) 评估的结果与 INV 评估的 PFS 结果具有一致性。在 PFS 分析时，OS 数据尚不成熟，总体人群中仅 30%发生死亡事件。

表 5：INAVO120 研究中局部晚期或转移性乳腺癌患者的有效性结果

有效性终点	伊那利塞+哌柏西利+氟维司群 N=161	安慰剂+哌柏西利+氟维司群 N=164
无进展生存期 ^{a,b}		
发生事件的患者, n (%)	82 (51)	113 (69)
中位数, 月 (95% CI)	15.0 (11.3, 20.5)	7.3 (5.6, 9.3)
风险比 (95% CI)	0.43 (0.32, 0.59)	
p 值	< 0.0001	
客观缓解率 ^{a,b,c}		
达到 CR 或 PR 的患者, n (%)	94 (58)	41 (25)
95% CI	(50, 66)	(19, 32)
缓解持续时间 ^b		
中位 DOR, 月 (95% CI)	18.4 (10.4, 22.2)	9.6 (7.4, 16.6)
CI=置信区间; CR=完全缓解; PR=部分缓解; DOR=缓解持续时间		
^a 根据 RECIST 第 1.1 版。		
^b 基于研究者评估。		
^c 经确认的客观缓解率。		

图 1：INAVO120 研究中研究者评估的无进展生存期



中国亚组的有效性结果显示出与全球人群一致的获益。

【药理毒理】

药理作用

伊那利塞是磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂, 主要抑制 PI3K α 的活性。伊那利塞体外可诱导 PI3K 催化 α 亚基 p110 α (由 PIK3CA 基因编码) 突变体的降解, 抑制 PI3K 通路下游靶点 (包括 AKT) 的磷酸化。伊那利塞抑制 PIK3CA 突变乳腺癌细胞系的细胞增殖, 并诱导细胞凋亡。在雌激素受体阳性 PIK3CA 突变乳腺癌异种移植模型中, 伊那利塞可抑制肿瘤生长。伊那利塞与哌柏西利和氟维司群联合用药可增加抗肿瘤作用。

毒理研究

遗传毒性

伊那利塞 Ames 试验、大鼠体内微核和碱性彗星试验结果为阴性。在体外人淋巴细胞微核试验中, 伊那利塞可致染色体断裂。

生殖毒性

伊那利塞尚未开展专门的生育力和早期胚胎发育毒性试验。大鼠连续 4 周经口给予伊那利塞, 雌性大鼠在 3mg/kg 剂量 (以 AUC 计, 约为临床推荐剂量 9mg 的 1.2 倍) 下可见子宫和阴道萎缩, 卵巢滤泡减少, 恢复期后可恢复; 雄性大鼠在 3mg/kg 剂量 (以 AUC 计, 约为临床推荐剂量 9mg 的 0.8 倍) 下出现前列腺和精囊腺腺体萎缩, 前列腺、精囊腺、附睾和睾丸重量下降。大鼠 13 周重复给药毒性试验中, 雌性大鼠在 5mg/kg 剂量 (以 AUC 计, 约为

临床推荐剂量 9mg 的 1.5 倍) 下出现卵巢中卵泡 (尤其是窦卵泡和/或排卵前卵泡) 减少和阴道粘膜萎缩, 以及发情周期中断/改变。

犬连续 4 周经口给予伊那利塞, 雄性犬在 1.5mg/kg 剂量 (以 AUC 计, 约为临床推荐剂量 9mg 的 2 倍) 下可见睾丸生精小管内容物和多核精子细胞局灶性浓缩以及附睾上皮变性/坏死。犬连续 13 周经口给予伊那利塞, 雄性犬在 1mg/kg 剂量 (以 AUC 计, 约为临床推荐剂量 9mg 的 1.2 倍) 可见精子计数减少, 恢复期后可恢复。

胚胎-胎仔发育毒性试验中, 妊娠大鼠于器官形成期经口给予伊那利塞, 剂量达 6mg/kg/天。≥2mg/kg 剂量 (以 AUC 计, 约为临床剂量 9mg 的 0.9 倍) 下可见胎仔体重和胎盘重量下降, 着床后丢失率升高, 胎仔活率降低, 胎仔畸形和变异, 包括全身水肿、胸椎弓融合和脊柱后凸、眼球缺乏/突出、小眼球、肾盂扩张、胸骨节以及骶椎和尾椎骨化延迟、波浪形肋骨。

致癌性

伊那利塞尚未进行致癌性研究。

其他

动物在与临床暴露水平相似的暴露量水平下可见且可能与临床使用相关的不良反应包括大鼠和犬的眼晶状体变性, 但临床试验中尚未观察到。

【贮藏】

密封, 不超过 30℃ 保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔包装。7 片/板, 4 板/盒。

【有效期】

30 个月。

【执行标准】

JX20250022

【批准文号】

国药准字 HJ20250026, 国药准字 HJ20250027

【上市许可持有人】

名称: Roche Pharma (Schweiz) AG

注册地址: Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

【生产企业】

企业名称：F. Hoffmann-La Roche AG

生产地址：Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

【境内责任人】

名称：罗氏（上海）医药贸易有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 1100 号

联系方式：8008208780（固话）或 4008208780（手机）（人工接听时间工作日周一至周五 9:00-17:00）

【境内联系人】

名称：上海罗氏制药有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 1100 号

邮政编码：201203

电话：021-28922888

传真：021-50801800

咨询电话：800-820-8780（固话）或 400-820-8780（手机）（人工接听时间：工作日周一至周五 9:00-17:00）