

核准日期：2025年07月29日

甲磺酸兰泽替尼片说明书

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：甲磺酸兰泽替尼片

商品名称：LAZCLUZE，利珂

英文名称：Lazertinib Mesylate Tablets

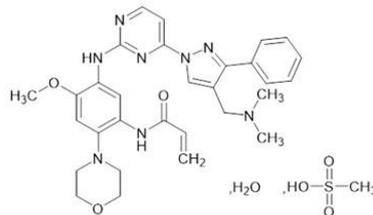
汉语拼音：Jiahuangsuan Lanzetini Pian

【成份】

本品活性成份为甲磺酸兰泽替尼。

化学名称：*N*-[5-[[4-[4-[(二甲基氨基)甲基]-3-苯基-1*H*-吡唑-1-基]嘧啶-2-基]氨基]-4-甲氧基-2-(吗啉-4-基)苯基]丙烯酰胺甲磺酸盐水合物（1:1:1）

结构式：



分子式： $C_{30}H_{34}N_8O_3 \cdot CH_4O_3S \cdot H_2O$

分子量：668.77

辅料：交联羧甲纤维素钠、硬脂酸镁、甘露醇、微晶纤维素、疏水性胶态二氧化硅、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。薄膜包衣预混剂中含有辛酸甘油酯I型、黄氧化铁、聚乙二醇（PEG）聚乙烯醇接枝共聚物、部分水解的聚乙烯醇、滑石粉和二氧化钛。

【性状】

本品为黄色椭圆形薄膜衣片，一面凹刻有“LZ”字样，另一面凹刻有“80”字样，除去包衣后显白色至类白色。

【适应症】

本品联合埃万妥单抗适用于携带表皮生长因子受体（EGFR）19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者的一线治疗。

【规格】

80mg（按C₃₀H₃₄N₈O₃计）

【用法用量】

患者选择

考虑接受本品与埃万妥单抗联合用药作为NSCLC一线治疗的患者，应采用经批准的检测方法确认其肿瘤或血浆样本中存在EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变（见【临床试验】）。如果在血浆样本中未检测到上述突变，则检测肿瘤组织。

推荐的用法用量

推荐的用法用量

本品的推荐剂量为240 mg，每日一次，口服，与埃万妥单抗联用，可与或不与食物同服。需整片吞服本品。请勿弄碎、掰开或咀嚼。持续治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

如果在同一天进行给药，可在给予埃万妥单抗前的任何时间给予本品。有关埃万妥单抗的推荐剂量信息，请参阅埃万妥单抗处方信息。

药物漏用

如果患者在12小时内漏用一剂本品，指导患者服用漏用的药物。如果距离应服药时间已超过12小时，指导患者在计划时间服用下一剂药物。

呕吐

如果在服用本品后的任何时间发生呕吐，指导患者在下一常规计划时间服用下一剂药物。

合并用药

在开始本品与埃万妥单抗联合用药治疗时，应在治疗开始后的前4个月给予预防性抗凝治疗以预防静脉血栓栓塞事件（VTE）（见【注意事项】）。如果在治疗开始后的前4个月内没有VTE的体征或症状，则医务人员可酌情终止预防性抗凝治疗。

在开始本品与埃万妥单抗联合用药治疗时，应给予不含酒精（例如，不含异丙醇、不含乙醇）的润肤霜，并鼓励患者在治疗期间和治疗后2个月内控制日照暴露，穿着防晒衣，使用广谱UVA/UVB防晒霜，以降低皮肤不良反应的风险（见【注意事项】）。考虑采取预防措施（例如，口服抗生素），以降低皮肤不良反应的风险。

出现不良反应时的剂量调整

本品出现不良反应时的推荐剂量降低方案见表1。

表 1： 本品出现不良反应时的推荐剂量降低方案

出现不良反应时的剂量	第1次剂量降低	第2次剂量降低	第3次剂量降低
240 mg每日一次 (3片80 mg片剂)	160 mg每日一次 (2片80 mg片剂)	80 mg每日一次 (1片80 mg片剂)	停用本品

本品出现特定不良反应时的推荐管理和剂量调整见表2。有关埃万妥单抗剂量调整的信息，请参阅埃万妥单抗处方信息。

表 2: 出现不良反应时的推荐管理和剂量调整

不良反应	严重程度	剂量调整
静脉血栓栓塞事件 (VTE) (见【注意事项】)	2级或3级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品和埃万妥单抗治疗。 出现临床指征时给予抗凝治疗。 开始抗凝治疗后, 医务人员可酌情决定以与先前相同的剂量水平重新开始本品和埃万妥单抗治疗。
	4级或复发性2级或3级 (接受治疗水平的抗凝治疗中仍复发)	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗并永久停用埃万妥单抗。 出现临床指征时给予抗凝治疗。 开始抗凝治疗后, 医务人员可酌情决定以与先前相同的剂量水平继续本品治疗。
间质性肺疾病 (ILD)/间质性肺炎 (见【注意事项】)	任何级别	<ul style="list-style-type: none"> 如果疑似ILD/间质性肺炎, 则暂停本品和埃万妥单抗治疗。 如果确诊ILD/间质性肺炎, 则永久停用本品和埃万妥单抗。
皮肤不良反应 (包括痤疮样皮炎、瘙痒、皮肤干燥) (见【注意事项】)	1级	<ul style="list-style-type: none"> 开始支持性治疗管理。
	2级	<ul style="list-style-type: none"> 开始支持性治疗管理。 如果2周后无改善, 则降低埃万妥单抗剂量并以相同剂量继续本品治疗。 每2周重新评估一次, 如果无改善, 则降低本品剂量直至恢复至≤1级 (表1), 然后由医务人员酌情决定是否以既往剂量重新开始本品给药。
	3级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品和埃万妥单抗治疗。 开始支持性治疗管理。 恢复至≤2级后, 以相同剂量重新开始本品治疗或考虑降低剂量, 以降低后的剂量重新开始埃万妥单抗治疗。 如果2周内无改善, 则永久停用本品和埃万妥单抗。
	4级 (包括重度大疱性、水疱性或剥脱性皮肤病)	<ul style="list-style-type: none"> 开始支持性治疗管理。 永久停用埃万妥单抗。 暂停本品治疗, 直至恢复至≤2级或基线水平。 恢复至≤2级后, 医务人员可酌情决定以降低后的剂量重新开始本品治疗。
其他不良反应 (见【不良反应】)	3-4级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品和埃万妥单抗治疗, 直至不良反应消退至≤1级或基线水平。 以降低后的剂量重新开始两种药物治疗或仅接受本品治疗。 如果未在4周内消退, 则考虑永久停用本品和埃万妥单抗。

儿童用药

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

老年用药

在MARIPOSA中接受本品与埃万妥单抗联合用药治疗的421例局部晚期或转移性NSCLC患者中，45%的患者年龄 ≥ 65 岁，12%的患者年龄 ≥ 75 岁。在 ≥ 65 岁患者和较年轻患者之间未观察到安全性或有效性存在总体性差异。

肾损害

对于轻度或中度肾损害（eGFR 30-89 mL/min）患者，不建议调整剂量（见【临床药理】）。

尚未在重度肾损害或终末期肾病（eGFR < 30 mL/min）患者中对本品进行研究。

肝损害

对于轻度（总胆红素 \leq ULN且AST $>$ ULN或总胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN且AST为任意值）或中度（总胆红素 $\leq 1.5-3 \times$ ULN且AST为任意值）肝损害患者，不建议调整剂量（见【临床药理】）。

尚未在重度肝损害（总胆红素 $> 3 \times$ ULN且AST为任意值）患者中对本品进行研究。

【不良反应】

下列不良反应的讨论见说明书中的其他章节：

- 静脉血栓栓塞事件（见【注意事项】）
- 间质性肺疾病/间质性肺炎（见【注意事项】）
- 皮肤不良反应（见【注意事项】）
- 眼毒性（见【注意事项】）

临床试验经验

由于临床试验是在多种不同条件下进行的，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物临床试验的不良反​​应发生率进行比较，同时也可能无法反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

“【注意事项】”和下文描述的数据反映了MARIPOSA中421例既往未接受治疗的携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC患者中接受本品与埃万妥单抗联合用药的暴露情况（见【临床试验】）。患者每日一次口服本品240 mg，联用埃万妥单抗 1,050 mg（体重 < 80 kg的患者）或1,400 mg（体重 ≥ 80 kg的患者）静脉输注，每周一次，持续4周，之后从第5周开始，每2周一次。在接

受本品与埃万妥单抗联合用药的421例患者中，84%的患者暴露于本品 ≥ 6 个月，73%的患者暴露于本品 > 1 年。

接受本品与埃万妥单抗联合用药的患者的中位年龄为64岁（25-88岁）；64%为女性；59%为亚洲人，38%为白种人，1.7%为美洲印第安人或阿拉斯加原住民，0.7%为黑种人或非裔美国人，1%为未知人种或其他人种；13%为西班牙裔或拉丁裔；67%的美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态（PS）评分为1，33%的ECOG PS评分为0；60%携带EGFR 19号外显子缺失，40%携带EGFR 21号外显子L858R置换突变。

接受本品与埃万妥单抗联合用药的患者中有49%发生了严重不良反应。发生率 $\geq 2\%$ 的严重不良反应包括VTE（11%）、感染性肺炎（4%）、皮疹和ILD/间质性肺炎（各2.9%）、COVID-19（2.4%）以及胸腔积液和输液相关反应（埃万妥单抗）（各2.1%）。在接受本品与埃万妥单抗联合用药的患者中，7%的患者发生了致死性不良反应，包括死亡（未特指）（1.2%）；脓毒症和呼吸衰竭（各1%）；感染性肺炎、心肌梗死和猝死（各0.7%）；脑梗死、肺栓塞（PE）和COVID-19感染（各0.5%）；以及ILD/间质性肺炎、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）和心肺骤停（各0.2%）。

21%的患者因不良反应永久停用本品。导致 $\geq 1\%$ 的患者永久停用本品的不良反应包括ILD/间质性肺炎、感染性肺炎、VTE、皮疹、呼吸衰竭和猝死。

72%的患者因不良反应暂停本品给药。导致 $\geq 5\%$ 的患者暂停给药的不良反应包括皮疹、指甲毒性、COVID-19、VTE、ALT升高和AST升高。

42%的患者因不良反应降低本品剂量。发生率 $\geq 5\%$ 的需要降低本品剂量的不良反应包括皮疹和指甲毒性。

最常见（ $\geq 20\%$ ）的不良反应为皮疹、指甲毒性、输液相关反应（埃万妥单抗）、骨骼肌肉疼痛、水肿、口腔黏膜炎、VTE、感觉异常、疲劳、腹泻、便秘、COVID-19、出血、皮肤干燥、食欲减退、瘙痒、恶心和眼毒性。最常见（ $\geq 2\%$ ）的3级或4级实验室检查异常为白蛋白减少、血钠降低、ALT升高、血钾降低、血红蛋白减少、AST升高、GGT升高和血镁升高。

MARIPOSA中的不良反应（ $\geq 10\%$ ）总结见表3。

表 3: MARIPOSA 中携带 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变的 NSCLC 患者的不良反应 (≥10%)

不良反应	本品与埃万妥单抗联合用药 (N=421)		奥希替尼 (N=428)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹*	86	26	48	1.2
指甲毒性*	71	11	34	0.7
皮肤干燥*	25	1	18	0.2
瘙痒	24	0.5	17	0.2
各类损伤、中毒及操作并发症				
输液相关反应†	63	6	0	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
骨骼肌肉疼痛*	47	2.1	39	1.9
胃肠系统疾病				
口腔黏膜炎*	43	2.4	27	0.5
腹泻*	31	2.6	45	0.9
便秘	29	0	13	0
恶心	21	1.2	14	0.2
呕吐	12	0.5	5	0
腹痛*	11	0	10	0
痔疮	10	0.2	2.1	0.2
全身性疾病及给药部位各种反应				
水肿*	43	2.6	8	0
疲劳*	32	3.8	20	1.9
发热	12	0	9	0
血管与淋巴管类疾病				
静脉血栓栓塞*	36	11	8	2.8
出血*	25	1	13	1.2
各类神经系统疾病				
感觉异常*	35	1.7	10	0.2
头晕*	14	0	10	0
头痛*	13	0.2	13	0
感染及侵染类疾病				

表 3: MARIPOSA 中携带 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变的 NSCLC 患者的不良反应 (≥10%)

不良反应	本品与埃万妥单抗联合用药 (N=421)		奥希替尼 (N=428)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
COVID-19	26	1.7	24	1.4
结膜炎	11	0.2	1.6	0
代谢及营养类疾病				
食欲减退	24	1	18	1.4
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽*	19	0	23	0
呼吸困难*	14	1.7	17	3.5
眼器官疾病				
眼毒性*	16	0.7	7	0
精神病类				
失眠	10	0	11	0

* 组合术语

† 仅适用于埃万妥单抗

在接受本品与埃万妥单抗联合用药的患者中，有 <10% 的患者发生的有临床意义的不良反应包括ILD/间质性肺炎 (3.1%)。

MARIPOSA 中的实验室检查异常总结见表4。

表 4: MARIPOSA 中携带 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变的 NSCLC 患者的较基线恶化的选定实验室检查异常 (≥20%)⁺

实验室检查异常	本品与埃万妥单抗联合用药 (N=421)		奥希替尼 (N=428)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
血生化				
白蛋白减少	89	8	22	0.2
ALT升高	65	7	29	2.6
AST升高	52	3.8	36	1.9
碱性磷酸酶升高	45	0.5	15	0.5
(校正) 血钙降低	41	1.4	27	0.7
GGT升高	39	2.6	24	1.9

血钠降低	38	7	35	5
血钾降低	30	5	15	1.2
肌酐升高	26	0.7	35	0.7
血镁降低	25	0.7	10	0.2
血镁升高	12	2.6	20	4.8
血液学				
血小板计数降低	52	0.7	57	1.4
血红蛋白减少	47	3.8	56	1.9
白细胞减少	38	1.0	66	0.7
中性粒细胞减少	15	1.4	33	1.4

⁺ 用于计算比率的分母是特定实验室检查具有基线值和至少一个治疗后值的患者例数。

【禁忌】

无。

【注意事项】

静脉血栓栓塞事件

本品与埃万妥单抗联合用药可引起严重和致死性静脉血栓栓塞事件（VTE），包括深静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE）。这些事件大多发生在治疗开始后的最初4个月内（见【不良反应】）。

在MARIPOSA（见【不良反应】）中，接受本品与埃万妥单抗联合用药的患者中有36%发生了VTE，其中10%的患者发生了3级VTE，0.5%的患者发生了4级VTE。1.2%的患者（n=5）在接受抗凝治疗时发生了研究期间的VTE。有2例致死性VTE病例（0.5%），7%的患者发生了导致本品暂停给药的VTE，0.5%的患者发生了导致本品剂量降低的VTE，1.9%的患者因VTE而永久停用本品。至VTE发生的中位时间为84天（范围：6-777天）。

在治疗开始后的最初4个月给予预防性抗凝治疗（见【用法用量】）。不推荐使用维生素K拮抗剂。监测VTE的体征和症状，并在适当医学支持下进行治疗。

根据严重程度暂停本品和埃万妥单抗治疗（见【用法用量】）。开始抗凝治疗后，医务人员可酌情决定以与先前相同的剂量水平重新开始本品和埃万妥单抗治疗。如果VTE在抗凝治疗中复发，则永久停用埃万妥单抗。医务人员可酌情决定以与先前相同的剂量水平继续本品治疗（见【用法用量】）。有关埃万妥单抗的推荐剂量调整，请参阅埃万妥单抗处方信息。

间质性肺疾病（ILD）/间质性肺炎

本品与埃万妥单抗联合用药可引起间质性肺疾病（ILD）/间质性肺炎。

在MARIPOSA（见【不良反应】）中，接受本品与埃万妥单抗联合用药的患者中有3.1%发生了ILD/间质性肺炎，其中1.0%的患者发生了3级ILD/间质性肺炎，0.2%的患者发生了4级ILD/间质性肺炎。有1例致死性ILD/间质性肺炎病例（0.2%），2.9%的患者因ILD/间质性肺炎而永久停用本品和埃万妥单抗（见【不良反应】）。

监测患者是否出现提示ILD/间质性肺炎的新发或加重症状（例如，呼吸困难、咳嗽、发热）。疑似ILD/间质性肺炎的患者应立即暂停本品和埃万妥单抗治疗，如果确诊ILD/间质性肺炎，则永久停药（见【用法用量】）。

皮肤不良反应

本品与埃万妥单抗联合用药可引起重度皮疹，包括痤疮样皮炎、瘙痒和皮肤干燥。

在MARIPOSA（见【不良反应】）中，接受本品与埃万妥单抗联合用药的患者中有86%发生了皮疹，其中26%的患者发生了3级皮疹。至皮疹发生的中位时间为14天（范围：1-556天）。19%的患者发生了导致本品剂量降低的皮疹，30%的患者发生了导致本品暂停给药的皮疹，1.7%的患者因皮疹而永久停用本品（见【不良反应】）。

在开始本品与埃万妥单抗联合用药治疗时，应给予不含酒精（例如，不含异丙醇、不含乙醇）的润肤霜，以降低皮肤不良反应的风险（见【用法用量】）。指导患者在本品与埃万妥单抗联合用药治疗期间和治疗后2个月内控制日照暴露。建议患者穿着防晒衣，并使用广谱UVA/UVB防晒霜。

考虑采取预防措施（例如，口服抗生素），以降低皮肤不良反应的风险。如果出现皮肤反应，则给予外用皮质类固醇和外用和/或口服抗生素。出现3级反应时，应给予口服类固醇并考虑皮肤科会诊。出现严重皮疹、外观或分布不典型或2周内无改善的患者应立即至皮肤科医生处就诊。根据严重程度暂停、降低剂量或永久停用本品和埃万妥单抗（见【用法用量】）。

眼毒性

本品与埃万妥单抗联合用药可引起眼毒性（包括角膜炎）。

在MARIPOSA（见【不良反应】）中，接受本品与埃万妥单抗联合用药的患者中有16%发生了眼毒性，其中0.7%的患者发生了3级或4级眼毒性。出现新发或恶化的眼症状的患者应立即至眼科医生处就诊。根据严重程度暂停、降低剂量或永久停用埃万妥单抗并继续本品治疗（见【用法用量】）。

胚胎-胎儿毒性

根据动物研究结果及其作用机制，对孕妇用药时，本品可能会造成胚胎损害。在动物生殖研究中，在器官形成期对妊娠动物经口给予兰泽替尼导致大鼠胚胎-胎仔存活率和胎仔体重下降，并导致家兔畸形，暴露量分别约为推荐剂量240 mg/天（基于AUC）下人体暴露量的4倍和0.5倍。

告知孕妇和有生育能力的女性本品对胎儿有潜在危险。建议有生育能力的女性在使用本品治疗期间和末次给药后3周内采取有效的避孕措施。对于其女性伴侣有生育能力的男性患者，建议其在使用本品治疗期间和末次给药后3周内采取有效的避孕措施（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

根据动物研究结果及其作用机制（见【临床药理】），对孕妇用药时，本品可能会造成胚胎损害。目前尚无孕妇使用本品报告药物相关风险的数据。在器官形成期对妊娠动物经口给予兰泽替尼导致大鼠胚胎-胎仔存活率和胎仔体重下降，并导致家兔畸形，暴露量分别约为推荐剂量240 mg/天（基于AUC）下人体暴露量的4倍和0.5倍（见【药理毒理】）。应向孕妇告知对胎儿造成的潜在风险。

哺乳

风险总结

尚未获得有关兰泽替尼及其代谢物是否会经人乳汁分泌或这两者对母乳喂养婴儿或乳汁生成的影响的数据。由于可能导致母乳喂养的儿童出现严重不良反应，建议女性在本品治疗期间以及末次给药后3周内不要哺乳。有关埃万妥单抗治疗期间的哺乳信息，请参阅埃万妥单抗处方信息。

有生育能力的女性和男性

根据动物数据及其作用机制，对孕妇用药时，本品可能会造成胚胎损害（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

妊娠试验

有生育能力的女性开始本品治疗前应确认其妊娠状态。

避孕

女性

建议有生育能力的女性在使用本品治疗期间和末次给药后3周内采取有效的避孕措施。有关埃万妥单抗治疗期间的推荐避孕持续时间，请参阅埃万妥单抗处方信息。

男性

对于其女性伴侣有生育能力的男性患者，建议其在使用本品治疗期间和末次给药后3周内采取有效的避孕措施。

不育

根据动物研究结果，本品可能损害有生育能力的女性和男性的生育力。对女性生育力的影响是可逆的。动物研究显示，对雄性睾丸的影响在2周恢复期内不可逆（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在MARIPOSA中接受本品与埃万妥单抗联合用药治疗的421例局部晚期或转移性NSCLC患者中，45%的患者年龄 ≥ 65 岁，12%的患者年龄 ≥ 75 岁。在 ≥ 65 岁患者和较年轻患者之间未观察到安全性或有效性存在总体性差异。

【药物相互作用】

其他药物对本品的影响

CYP3A4诱导剂

避免本品与强效和中效CYP3A4诱导剂的合并用药。考虑使用对CYP3A4无诱导潜力的其他合并用药。

兰泽替尼是CYP3A4底物。与强效或中效CYP3A4诱导剂合并使用会降低兰泽替尼浓度（见【临床药理】），这可能会降低兰泽替尼的疗效。

本品对其他药物的影响

某些CYP3A4底物

根据批准的CYP3A4底物产品说明书中的建议，监测与CYP3A4底物相关的不良反应，其中极小的浓度变化可能导致严重不良反应。

兰泽替尼是一种弱效CYP3A4抑制剂。合并使用本品会增加CYP3A4底物的浓度（见【临床药理】），这可能会增加与这些底物相关的不良反应风险。

某些BCRP底物

根据批准的BCRP底物产品说明书中的建议，监测与BCRP底物相关的不良反应，其中极小的浓度变化可能导致严重不良反应。

兰泽替尼是一种BCRP抑制剂。合并使用本品会增加BCRP底物的浓度（见【临床药理】），这可能会增加与这些底物相关的不良反应风险。

【药物过量】

症状和体征

尚未确定本品的最大耐受剂量。在临床试验中，曾给予的日剂量高达320 mg，每日一次。

治疗

对于本品用药过量，无已知的特定解毒剂。如果发生用药过量，则应停用本品并采取一般支持性措施。应密切监测患者的不良反应相关体征或症状。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

尚未对兰泽替尼的暴露量-效应关系和药效学应答时程进行充分分析。

心脏电生理学

在每次320 mg（1.3倍获批的推荐剂量）每日一次的剂量下，QTc间期平均延长>20 ms是不太可能发生的。

药代动力学

兰泽替尼的药代动力学以描述性参数的平均值（CV%）表示，除非另有说明。

单次给药和每日一次给药后，兰泽替尼最大血浆浓度（ C_{max} ）和药时曲线下面积（AUC）的增加呈剂量线性，从20 mg增至320 mg（从获批的推荐剂量的0.08倍至1.3倍）。在第15天，兰泽替尼达到了稳态血浆暴露量，AUC蓄积约为2倍。

吸收

达到 C_{max} 的中位时间为2至4小时。

食物影响

与空腹状态相比，高脂餐（800-1000 kcal，约50%脂肪）对兰泽替尼的药代动力学不存在具有临床意义的影响。

分布

平均表观分布容积为2680 L（51%）。

兰泽替尼与人血浆蛋白的结合率约为99.2%。

消除

平均末端半衰期为3.7天（56%）。

平均表观清除率为36.4 L/h（47%）。

代谢

兰泽替尼主要通过谷胱甘肽结合代谢，这种结合可以通过谷胱甘肽S转移酶（GST）的酶促反应，也可以是非酶促反应。此外，兰泽替尼还通过CYP3A4代谢。

排泄

单次口服放射性标记的兰泽替尼后，约86%的剂量在粪便回收（<5%为原型），4%在尿液中回收（<0.2%为原型）。

特殊人群

基于年龄（21-88岁）、性别、体重（28-122 kg）、人种（白种人、亚洲人、黑种人或非裔美国人）、种族（西班牙裔/拉丁裔或非西班牙裔/拉丁裔）、基线实验室评估

（肌酐清除率、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、天门冬氨酸氨基转移酶）、轻度或中度肾损害（eGFR 30-89 mL/min，通过CKD-EPI方程估计）、轻度（总胆红素 \leq ULN且AST $>$ ULN或总胆红素 \leq 1.5 \times ULN且AST为任意值）或中度（总胆红素 \leq 1.5-3 \times ULN且AST为任意值）肝损害、ECOG体能状态、EGFR突变类型、初次诊断时的癌症分期、既往治疗、脑转移和吸烟史，均未观察到兰泽替尼药代动力学存在有临床意义的差异。

尚未研究重度肾损害（eGFR 15-29 mL/min）、终末期肾病（eGFR $<$ 15 mL/min）或重度肝损害（总胆红素 $>$ 3 \times ULN且AST为任意值）对兰泽替尼药代动力学的影响。

GSTM1 基因型

与携带两个GSTM1无功能等位基因（即无酶活性）的患者相比，携带至少一个GSTM1正常功能等位基因的患者兰泽替尼全身水平低44%。在接受本品与埃万妥单抗联合用药的患者中，未观察到安全性或疗效随GSTM1基因型的变化出现有临床意义的差异。

药物相互作用

临床研究和基于模型的方法

CYP3A4 诱导剂对兰泽替尼的影响:

利福平（强效CYP3A4诱导剂）与本品合并使用可使兰泽替尼的C_{max}降低72%，AUC降低83%。

预计依非韦伦（中效CYP3A4诱导剂）与本品合并使用可使兰泽替尼稳态C_{max}降低至少32%，AUC降低至少44%。

尚不清楚合并使用弱效CYP3A4诱导剂对兰泽替尼 C_{max}或AUC的影响。

强效CYP3A4 抑制剂对兰泽替尼的影响:

伊曲康唑（强效CYP3A4抑制剂）与本品合并使用可使兰泽替尼的C_{max}和AUC分别增至1.2倍和1.5倍。

*减少胃酸药物*对兰泽替尼的影响:

当与减少胃酸药物合并使用时，未观察到兰泽替尼的C_{max}和AUC存在有临床意义的差异。

*兰泽替尼*对某些CYP3A4底物的影响:

合并使用本品导致咪达唑仑（CYP3A4底物）的 C_{max} 和AUC分别增至1.4倍和1.5倍。

兰泽替尼对BCRP底物的影响:

合并使用本品导致瑞舒伐他汀（BCRP底物）的 C_{max} 和AUC分别增至2.2倍和2倍。

当与兰泽替尼联合给药时，未观察到或预测以下药物的药代动力学存在有临床意义的差异：二甲双胍（OCT1底物）或拉替拉韦（UGT1A1底物）。

体外研究

兰泽替尼可抑制CYP3A4、UGT1A1、BCRP和OCT1。兰泽替尼对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4无诱导作用。

【临床试验】

在MARIPOSA [NCT04487080]（一项随机、阳性对照、多中心试验）中评价了本品与埃万妥单抗联合用药的疗效。合格患者应为不适合接受根治性治疗的携带EGFR 19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变（经当地检测确定）的局部晚期或转移性NSCLC初治患者。无症状脑转移患者或既往接受过治疗且病情稳定的脑转移患者有资格入组。

患者随机分配（2:2:1）接受本品与埃万妥单抗联合用药（N=429）、奥希替尼单药治疗（N=429）或本品单药治疗（一种NSCLC的未获批治疗方案），直至疾病进展或出现不可接受的毒性。通过比较下述两种治疗方案评价用于未接受过治疗的转移性NSCLC患者的疗效：

- 患者每日一次口服给药本品240 mg，联用埃万妥单抗 1050 mg（体重<80 kg的患者）或1400 mg（体重≥80 kg的患者）静脉输注，每周一次，持续4周，之后从第5周开始，每2周一次。
- 奥希替尼以80 mg每日一次口服给药。

按EGFR突变类型（19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变）、亚洲人种（是或否）和脑转移病史（是或否）分层进行随机化。在前30个月每8周进行一次肿瘤评估，然后每12周进行一次，直至出现疾病进展。

主要疗效结局指标为盲态独立中心评审（BICR）评估的无进展生存期（PFS）。其他疗效结局指标包括总生存期（OS）、总缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR）。

共有858例患者被随机分配至两组之一，其中429例被分配至本品与埃万妥单抗联合用药组，429例被分配至奥希替尼组。中位年龄为63岁（范围：25岁-88岁）；61%

为女性；58%为亚洲人，38%为白种人，1.6%为美洲印第安人或阿拉斯加原住民，0.8%为黑种人或非裔美国人，0.2%为夏威夷原住民或其他太平洋岛民，0.6%为不明人种或混血；12%为西班牙裔或拉丁裔。美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分为0（34%）或1（66%）；69%的患者从不吸烟；41%的患者有脑转移病史；89%的患者在初次诊断时患有IV期癌症。60%的患者携带19号外显子缺失，其余40%携带21号外显子L858R置换突变。

在858例随机分配至埃万妥单抗+兰泽替尼组或奥希替尼组的EGFR 19号外显子缺失或L858R置换突变患者中，当使用cobas EGFR Mutation Test v2进行回顾性检测时，544例（63%）患者的可用组织样本具有可评价的结果。在544例具有可评价结果的患者中，527例（97%）患者为EGFR 19号外显子缺失或L858R置换突变阳性，而17例（3%）患者为阴性。使用FDA批准的检测方法对患者的可用血浆样本进行回顾性检测，以确认生物标记物状态。

该试验表明，与奥希替尼相比，本品与埃万妥单抗联合用药的PFS（经BICR评估确认）出现了具有统计学意义的改善。

疗效结果见表5。

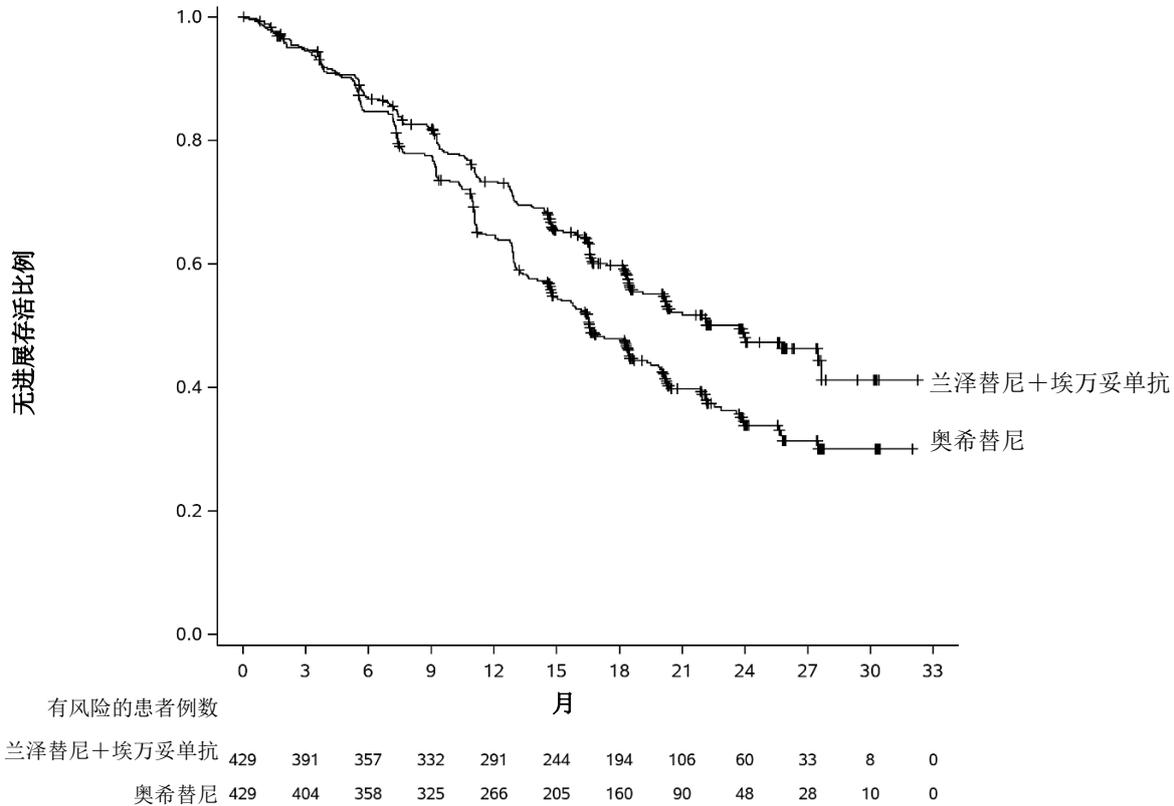
表 5: BICR 评估的 MARIPOSA 的疗效结果

	本品与埃万妥单抗联合用药 (N=429)	奥希替尼 (N=429)
无进展生存期 (PFS)		
事件数量 (%)	192 (45)	252 (59)
中位时间, 月 (95% CI)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
HR ^{1,2} (95% CI) ; p值 ^{1,3}	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	
总缓解率 (ORR) ⁴		
ORR (%) (95% CI)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
完全缓解, %	5	3.5
部分缓解, %	73	70
缓解持续时间 (DOR) ⁵		
中位数 (95% CI), 月	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)
DOR≥6个月的患者 ⁶ , %	86	85
DOR≥12个月的患者 ⁶ , %	68	57

CI=置信区间；NE=不可评估

- 按突变类型（19号外显子缺失或21号外显子L858R置换突变）、既往脑转移情况（是或否）和亚洲人种（是或否）分层。
- 分层Cox比例风险回归。
- 分层对数秩检验。
- 基于ITT人群确认的缓解。
- 在经确认的缓解患者中。
- 基于观察到的发生率。

图 1: BICR 评估的既往未接受过治疗的 NSCLC 患者 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线



尽管进行当前分析时的OS结果尚不成熟，报告的死亡比例仅达到最终分析所需预设值的55%，但未观察到不利趋势。

在所有随机化患者（n=858）中，367例（43%）患者有BICR使用改良RECIST评估的基线时颅内病灶。对于基线时有颅内病灶的患者亚组，本品与埃万妥单抗联合用药组和奥希替尼组的预先规定的分析（由BICR评估的颅内ORR和DOR）结果总结见表6。

表 6: 基线时有颅内病灶的受试者中由 BICR 评估的颅内 ORR 和 DOR 的探索性分析

	本品与埃万妥单抗联合用药 (N=180)	奥希替尼 (N=187)
颅内肿瘤缓解评估		
颅内ORR ¹ , % (95% CI)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
完全缓解, %	55	52
颅内DOR ²		
缓解患者例数	122	129
DOR≥12个月的患者 ³ , %	66	59
DOR≥18个月的患者 ³ , %	35	23

CI=置信区间

¹ 经确认的缓解

² 在经确认的缓解患者中

³ 基于观察到的发生率

【药理毒理】

药理作用

兰泽替尼是一种表皮生长因子受体（EGFR）激酶抑制剂，可抑制 19 号外显子缺失和 21 号外显子 L858R 置换突变 EGFR，其抑制作用浓度低于对野生型 EGFR 的抑制作用浓度。在 EGFR 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 置换突变的人非小细胞肺癌细胞系和小鼠异种移植瘤模型中，兰泽替尼可见抗肿瘤活性。在 EGFR L858R 突变的人非小细胞肺癌小鼠异种移植瘤模型中，与单药相比，兰泽替尼联合埃万妥单抗可提高体内抗肿瘤活性。

毒性研究

遗传毒性

兰泽替尼 Ames 试验、染色体畸变试验和大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

在生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雌雄大鼠经口给予兰泽替尼 7.5、15、30mg/kg，雄性大鼠在交配前 29 天、交配期间和交配后共给药 10 周，雌性大鼠于交配前 15 天、交配期间、持续给药直至妊娠第 7 天，未见对发情周期、交配、生育力或精子参数产生明显影响。给药剂量为 30mg/kg/天（以体表面积计，约相当于人推荐剂量 240mg/天的 1.2 倍）时，雌性大鼠可见着床后丢失增加和活胎数量减少。大鼠 13 周重复给药毒性试验中，经口给予兰泽替尼（以暴露量计，雄性约相当于人推荐剂量 240mg/天的 1 倍，雌性约相当于人推荐剂量 240mg/天的 2 倍时），可见睾丸小管变性，附睾细胞管腔碎片、变性/坏死、精子减少；卵巢黄体减少，子宫和阴道萎缩。雌性生殖器官的变化是可逆的。给药暴露量约相当于人推荐剂量下暴露量的 4 倍时，大鼠睾丸小管变性在恢复期 2 周内未见恢复。

在胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期（妊娠第 6-17 天）每天 1 次经口给予甲磺酸兰泽替尼 7.5、30、60mg/kg/天，给药剂量为 60mg/kg/天（以暴露量计，约为人推荐剂量 240mg/天的 4 倍）时，可见与母体毒性相关的胎仔体重降低。在一项胚胎-胎仔发育剂量探索试验中，妊娠大鼠于器官发生期经口给予更高剂量的兰泽替尼（75mg/kg/天），可见着床后丢失增加。

妊娠兔于器官发生期（妊娠第 7-19 天）经口给予兰泽替尼 5、25、45mg/kg，给药

剂量为 45mg/kg/天（以暴露量计，约相当于人推荐剂量 240mg/天的 0.5 倍）时，可见母体毒性（体重和摄食量降低导致的濒死状态和提前处死），以及椎骨和颅骨（上颌突/颧弓融合）骨骼畸形的发生率增加。

致癌性

兰泽替尼尚未开展致癌性试验。

其他毒性

大鼠和犬 13 周重复给药毒性试验中，给药暴露量约相当于或大于人推荐剂量 240mg 时，可诱导多器官组织增生。大鼠 4 周重复给药毒性试验中，可见不可逆的下颌淋巴结增生。大鼠中，兰泽替尼可诱导肾毒性。其特征为给药剂量 $\geq 25\text{mg/kg}$ （以暴露量计，约相当于人推荐剂量 240mg/天的 0.9 倍）时，可见组织学增生和肾脏炎症；当暴露量约相当于人推荐剂量 240mg/天的 4.4 倍时，可见尿素氮增加、组织学乳头状坏死、肾小管变性/再生和肾小管扩张，其中尿素氮增加，乳头状坏死和小管扩张可见恢复趋势。犬 13 周重复给药毒性试验中，高剂量 8mg/kg/天（以暴露量计，约相当于人推荐剂量 240mg/天的 2 倍）组 1 只动物可见单侧小管细胞肾癌，其他动物可见肾小管变性/再生和梗死，可见恢复趋势。犬 4 周重复给药毒性试验中，20mg/kg（以暴露量计，约相当于人推荐剂量 240mg/天的 4.8 倍）剂量组 2 只动物可见心脏毒性，组织学可见心肌和血管变性/坏死、纤维化、出血、血栓、细胞/血管混合炎症；其中 1 只动物还可见心肌肌钙蛋白 I 和室性早搏复合波的增加。恢复期 2 周后未见上述心脏症状。

【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】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶、聚丙烯儿童安全盖包装，90片/瓶，1瓶/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

药品注册标准：JX20250098

【批准文号】

国药准字HJ20250092

【上市许可持有人】

名称: Janssen-Cilag International NV

注册地址: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

【生产企业】

企业名称: JANSSEN CILAG S.P.A.

生产地址: VIA C. JANSSEN (loc. BORGO S. MICHELE) - 04100 LATINA (LT)

【境内责任人】

名称: 西安杨森制药有限公司

注册地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路19号, 陕西省西安市高新区高新五路4号汇诚国际17F

邮政编码: 710304

电话号码: 400 888 9988

传真号码: (029) 8257 6616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

*****END OF DOCUMENT*****