

药品名称：

【通用名称】 甲磺酸奥希替尼片
【商品名称】 泰瑞沙 TAGRISSO
【英文名称】 Osimertinib Mesylate Tablets
【汉语拼音】 Jia Huang Suan Ao Xi Ti Ni Pian

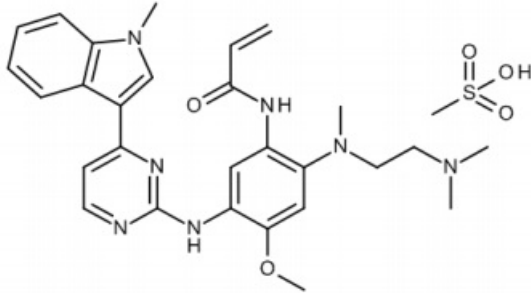
警示语：

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

成份：

本品活性成份为甲磺酸奥希替尼

化学名称：*N*-{2-[2-(二甲氨基)乙基](甲基氨基)-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基}丙-2-烯酰胺甲磺酸盐



化学结构式：

分子式： $C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$

分子量：595.71

所属类别：

化药及生物制品 >> 治疗肿瘤的药物 >> 小分子靶向治疗药物
化药及生物制品 >> 治疗非小细胞肺癌的靶向药物

适应症：

本品适用于既往经表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞性肺癌(NSCLC)成人患者的治疗。

用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阳性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：

(1)40mg；(2) 80mg (按 C28H33N7O2计)

用法用量：

本品应由在抗肿瘤治疗方面富有经验的医生处方使用。

在使用本品治疗局部晚期或转移性NSCLC前，首先需要明确EGFR T790M突变的状态。应采用经过充分验证的检测方法确定存在EGFR T790M突变方可使用本品治疗(详见【注意事项】)。

剂量

本品的推荐剂量为每日80mg，直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。

如果漏服本品1次，则应补服本品，除非下次服药时间在12小时以内。

本品应在每日相同的时间服用，进餐或空腹时服用均可。

剂量调整

根据患者个体的安全性和耐受性，可暂停用药或减量。如果需要减量，则剂量应减至40mg，每日1次。

出现不良事件(AE)和毒性后的减量原则请见表1。

表1.出现不良事件后甲磺酸奥希替尼片的剂量调整原则

靶器官	不良事件 ^a	剂量调整
肺	间质性肺病/非感染性肺炎	永久停用本品
心脏	至少两次单独的心电图检测提示 QTc间期大于500ms	暂停使用本品，直至 QTc 间期小于 481ms 或恢复到基线水平(如基线值大于 或等于 481ms)采用 40mg 剂量重新开始 用药
	QTc 间期延长，并出现严重心律失常 的症状或体征	永久停用本品

	无症状性的左心室射血分数(LVEF) 绝对值相对基线下降 10%并低于 50%	暂停本品治疗最多 4 周。 • 如果改善至基线 LVEF 水平，重新开 始治疗。 • 如果未改善至基线水平，永久性终止 治疗。
	症状性充血性心力衰竭	永久性中止本品治疗。
其它	3 级或以上不良反应	暂停使用本品，最多可达 3 周
	如果暂停本品用药达 3 周后，3 级 或以上的不良反应已改善至 0-2 级	则可按原剂量(80mg)或减量(40mg)复用本 品。
	如果暂停本品用药达 3 周后，3 级 或以上的不良反应未下降至 0-2 级	永久停用本品

^a注：根据美国《国家癌症研究院(NCI)不良事件通用术语标准》(CTCAE)第 4.0 版对临床不良事件的强度进行了分级。

QTc：通过心率校正的 QT 间期

特殊人群

无需因为患者的年龄、体重、性别、种族和吸烟状态对剂量进行调整(见【药代动力学】)。

肝功能损害

轻度肝功能损害(总胆红素在获得更多信息前，不建议中重度肝功能损害患者使用本品。(见【药代动力学】)。

肾功能损害

轻中度肾功能损害患者使用本品时无需进行剂量调整。重度肾功能损害患者使用本品的数据有限。终末期肾病(经Cockcroft和Gault方程计算的肌酐清除率(CLcr)<15mL/min)或正在接受透析的患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。

患有重度或终末期肾功能损害的患者应慎用本品(见【药代动力学】)。

给药方法

本品为口服使用。本品应整片和水送服，不应压碎、掰断或咀嚼。

如果患者无法吞咽药物，则可将药片溶于50mL不含碳酸盐的水中。应将药片投入水中，无需压碎，直接搅拌至分散后迅速吞服。随后应再加入半杯水，以保证杯内无残留，随后迅速饮用。不应添加其它液体。

需要经胃管喂饲时，可采用和上述相同的方式进行处理，只是最初溶解药物时用水15mL，后续残余物冲洗时用水15mL。这30mL液体均应按鼻胃管生产商的说明进行喂饲，同时用适量的水冲洗。这些溶解液和残余液均应在将药片加入水中后30分钟内服用。

不良反应：

安全性数据总结(不考虑因果关系)

在两项全球单臂临床试验中(AURA扩展研究II期部分和AURA2研究)获得了411名既往接受过治疗的T790M突变阳性的NSCLC患者使用本品的安全性数据，这些患者服用的剂量为每日80mg。411例患者中，333例暴露于本品治疗至少6个月；97例患者暴露至少9个月；但是，无患者暴露达12个月。

本品治疗组患者中最常见(>20%)不良事件为腹泻(42%)、皮疹(41%)、皮肤干燥(31%)和指(趾)甲毒性(25%)。

导致剂量减少或中断治疗的最常见不良事件为心电图QTc间期延长(2.2%)和中性粒细胞减少(1.9%)。2%或2%以上患者报告的严重不良事件为肺炎和肺栓塞。

本品治疗组4例患者(1%)出现致死性间质性肺病/非感染性肺炎不良事件。1例以上患者报告的其它致死性不良事件包括感染性肺炎(4例患者)和心脑血管意外/脑出血(2例患者)。本品治疗组5.6%患者因不良事件而中止治疗。导致中止治疗的最常见不良事件为间质性肺病/非感染性肺炎和脑血管意外/脑梗死。

表 2 两项全球关键性研究中发生率>10%的所有 NCICTCAE*级别的不良事件及发生率>2%的 NCI CTCAE* 3-4 级不良事件

不良事件	奥希替尼 N=411	
	所有级别	3~4 级 ^f
	%	%
胃肠道疾病		
腹泻	42	1.0
恶心	17	0.5
纳差	16	0.7
便秘	15	0.2
口腔炎	12	0
皮肤病		
皮疹 ^a	41	0.5
皮肤干燥 ^b	31	0
指(趾)甲毒性 ^c	25	0

瘙痒	14	0
眼病 ^d	18	0.2
呼吸系统疾病		
咳嗽	14	0.2
全身性疾病		
疲劳	14	0.5
肌肉骨骼系统疾病		
背痛	13	0.7
中枢神经系统疾病		
头痛	10	0.2
感染		
感染性肺炎	4	2.2
血管事件		
静脉血栓栓塞 ^e	7	2.4

* NCI CTCAE v4.0.

^a 包括下列皮肤类白质水浸的过敏反应：皮疹、全身性皮疹、红斑疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、脓疱性皮疹、红斑、毛囊炎、疱疹、皮炎和接触性皮炎。

^b 包括皮肤干燥、湿疹、皮肤裂伤、干燥病。

^c 包括下列白质水浸的过敏反应：甲床疾病、甲床炎症、甲床剥离、甲床变色、指(趾)甲疾病、指(趾)甲毒性甲、指(趾)甲脱落、指(趾)甲感染、指(趾)甲硬化、指甲、甲脱落、指甲、甲沟炎。

^d 包括干眼、泪液膜、角膜炎、白内障、视网膜炎、视神经炎、视盲、流泪增加、飞蚊症。出现其它眼科毒性的患者<1%。

^e 包括深静脉血栓形成、腔内静脉血栓形成和肺栓塞。

^f 本表中 4 级事件。

安全性数据总结(明确为药物不良反应的部分)

表3列举了服用本品的患者中常见的药物不良反应(ADR)发生率。

不良反应根据MedDRA的系统器官分类(SOC)进行列表。在每个系统器官分类内部按发生频率对ADR进行了排列，其中频率最高的ADR居首。在每个频率类别内则按严重程度等级的降序对ADR进行排列。此外，依据CIOMSIII的常规概念对每项ADR相应的发生频率进行了归类，这些发生频率的类别为：极常见($\geq 1/10$)；常见($> 1/100$ 至 $< 1/10$)；少见($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕见($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；极罕见($< 1/10,000$)；不详(根据现有数据无法估计)。本节仅纳入了已经结束的研究获得的数据，在这些研究中，患者的暴露量是已知的。

表 3. AURA* 研究期间报告的药物不良反应

MedDRA SOC	MedDRA 术语	CIOMS 分类/总体频率 (所有 CTCAE 分级) ^a	3-4 级 CTCAE 的频率
呼吸、胸部及纵膈系统疾病	间质性肺炎 ^b	常见 (2.7%) ^d	0.7%
胃肠道疾病	腹泻	极常见 (42%)	1%
	口腔炎	极常见 (12%)	0%
皮肤及皮下组织疾病	皮疹 ^c	极常见 (41%)	0.5%
	皮肤干燥 ^f	极常见 (31%)	0%
	甲沟炎 ^e	极常见 (25%)	0%
	瘙痒 ^g	极常见 (14%)	0%
实验室检查(依据检验结果确定, 并按 CTCAE 级别的变化情况输出)	QT 间期延长 ^h	少见 (0.2%)	
	血小板计数下降 ⁱ	极常见 (54%)	1.2%
	白细胞减少 ^j	极常见 (67%)	1.2%
	中性粒细胞减少 ^k	极常见 (33%)	3.4%

* 表中所列的数据均为 AURA 扩展研究(AURA ex: II 期)和 AURA 2 研究中累积获得的数据; 仅对至少服用了 1 次本品的患者所发生的不良事件进行了总结。

^a 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)第 4.0 版。

^b 包括下列同类术语的报告病例: 间质性肺炎和非感染性肺炎。

^c 共有 4 例 CTCAE 5 级事件(致命性事件)报告。

^d 包括了下列皮疹类事件的同类术语的报告病例: 皮疹、迟发型皮疹、红色斑疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、脓疱疹、红斑、毛囊炎、脓疱、皮炎和脓疱样皮炎。

^e 包括下列同类术语的报告病例: 皮肤干燥、皮肤皸裂、干鳞屑、湿疹。

^f 包括下列同类术语的报告病例: 甲床疾病、甲床炎、甲床疼痛、甲床变色、指(趾)甲疾病、指(趾)甲毒性、指(趾)甲变形、指(趾)甲感染、指(趾)甲硬化、指甲、甲板炎、指甲、甲板、指甲、甲沟炎。

^g 包括下列同类术语的报告病例: 瘙痒、全身性瘙痒、局部瘙痒。

^h 表示 QTcF 延长 >500msoc 的患者(心电图数据计算所得, 并非已报告不良事件的发生率)。

ⁱ 表示实验室检查所见的发生率, 并非已报告不良事件的发生率。

AURA17 安全性数据总结

在亚太地区 II 期研究(表 4.AURA17, 参见【临床试验】)中获得了 171 名(其中 148 名为中国患者)既往接受过治疗的 T790M 突变阳性的 NSCLC 患者使用本品的亚太人群安全性数据, 这些患者服用的剂量为每日 80mg。AURA17 的安全性数据与全球 II 期安全性数据一致。绝大多数不良反应的严重程度为 1 或 2 级。最常报告的 ADR 有: 腹泻(29%)和皮疹(20%)。AURA17 研究中, CTCAE 3 级以上不良事件的发生率为 14%。在以每日 80mg 的方案接受本品治疗的患者中, 因 ADR 减量的患者占 0.6%。有 1.2% 的患者因为不良反应或实验室检查异常而提前停药。

表 4. AURA 17 研究期间报告的药物不良反应

MedDRA SOC	MedDRA 术语	CIOMS 分类/总体频率 (所有 CTCAE 分级) ^a	3-4 级 CTCAE 的频率
呼吸、胸部及纵膈系统疾病	间质性肺病 ^a	常见 (1.8%) ^a	0%
胃肠道疾病	腹泻	极常见 (29%)	0%
	口腔炎	常见 (3.6%)	0%
皮肤及皮下组织疾病	皮疹 ^a	极常见 (20%)	0%
	皮肤干燥 ^f	极常见 (17%)	0.6%
	甲沟炎 ^a	常见 (7.6%)	0%
	瘙痒 ^b	极常见 (13%)	0%
实验室检查(欲按危险度调整, 并按 CTCAE 级别的变化情况输出)	QTc 间期延长 ^c	十分罕见 (0%)	
	血小板计数下降 ^d	极常见 (66%)	1.2%
	白细胞减少 ^d	极常见 (67%)	0%
	中性粒细胞减少 ^d	极常见 (29%)	1.2%

- ^a 表中所有的数据基于 AURA 17 研究的首次数据截止日期。在此节点, 所有患者均有机会接受 18 周(4.5 个月)治疗; 仅对至少服用 1 次本品的患者所发生的不良事件进行了总结。
- ^b 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准版 4.0 版。
- ^c 包括下列白类术语的报告病例: 间质性肺炎和非感染性肺炎。
- ^d 共有 1 例 CTCAE 5 级事件(致命性事件)报告。
- ^e 包括了下列皮肤类事件的白类术语的报告病例: 皮疹、泛发性皮疹、红色斑疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、脓疱、红斑、毛囊炎、脓疱、皮炎和毒性皮炎。
- ^f 包括下列白类术语的报告病例: 皮肤干燥、皮肤皴裂、干燥脱屑、湿疹、瘙痒。

- ^a 包括下列白类术语的报告病例: 甲床疾病、甲床炎症、甲床肿胀、甲床变色、指(趾)甲疾病、指(趾)甲毒性、指(趾)甲萎缩、指(趾)甲感染、指(趾)甲硬化、指甲、甲板痛、指甲、甲沟炎。
- ^b 包括下列白类术语的报告病例: 瘙痒、全身性瘙痒、局部瘙痒。
- ^c 表示 QTcF > 500ms 的患者(心电图数据计算所得, 并非已报告不良事件的发生率)
- ^d 表示实验室检查所见的发生率, 并非已报告不良事件的发生率。

特定药物不良反应的描述

间质性肺病(ILD)

II 期研究期间, 有 6.2% 的日本裔患者出现了 ILD, 而非日本裔亚裔患者和非亚裔患者的发生率分别为 1.2% 和 2.4%。ILD 或 ILD 样不良反应发生的中位时间为 2.7 个月(见【注意事项】)。

QTc 间期延长

AURAex 和 AURA2 研究的 411 名患者中, 1 名患者(0.2%)的 QTc 间期延长, 并超过了 500ms, 有 11 名患者(2.7%)的 QTc 间期较基线值延长了 60ms 以上。对本品进行的一项药代动力学分析预测, QTc 间期延长的发生率会出现浓度依赖性增加。AURAex 或 AURA2 研究期间无心律失常事件报告(见【注意事项】)。

心肌收缩力改变

AURAex 和 AURA2 研究中(N=411), 具有基线和至少 1 次随访的 LVEF 评估的患者中 2.4%(9/375) 发生左心室射血分数(LVEF)下降 > 10%, 且下降至 < 50%。

老年患者

在临床研究期间服用奥希替尼的患者中(N=411), 有 46% 的年龄达 65 周岁或以上, 有 13% 的年龄在 75 周岁或以上。和年龄较轻的受试者(< 65 岁)相比, 年龄 ≥ 65 岁的受试者出现导致研究药物剂量调整(暂停用药或减量)的不良反应的人数更多(23% vs. 17%)。这两类患者。和年龄较轻的患者相比, 老年患者出现的 3 级或以上的不良反应更多(32% vs. 28%)。

可疑不良反应的报告

药品获得批准后, 报告可疑不良反应非常重要。此举能够保证对产品的风险-获益平衡进行持续的监测。

禁忌:

对活性成分或任何辅料过敏。
本品不得与圣约翰草一起服用(见【药物相互作用】)。

注意事项:

EGFR T790M 突变状态的评价

当考虑使用本品治疗局部晚期或转移性 NSCLC 时, 首先需要明确 EGFR T790M 突变的状态。应采用经过充分验证的检测方法对来自组织样本的肿瘤 DNA 或血浆样本中获取的循环肿瘤 DNA(ctDNA) 进行检测。

在对肿瘤 DNA(通过组织或血浆样本)的 T790M 突变状态进行检测时, 必须使用稳健、可靠和敏感的检测方法。

通过组织或血浆检测后, 如果 T790M 突变为阳性, 则提示可使用本品治疗。然而, 如果使用的是血浆 ctDNA 检测, 且结果为阴性, 则在可能的情况下应再进行组织检测, 这是由于血浆检测可能会出现假阴性的结果。

间质性肺病(ILD)

在临床研究中, 在使用本品的患者曾观察到重度、危及生命或致死性的间质性肺病(ILD)或 ILD 样的不良反应(如非感染性肺炎)。暂停用药后, 上述绝大多数事件均会改善或缓解。临床研究中排除了既往存在 ILD 病史、药物诱导性 ILD、需要类固醇激素治疗的放射性肺炎及临床存在活动性 ILD 证据的患者(见[不良反应])。

临床研究期间, 在接受本品治疗的 1221 名患者中, 有 2.9% 的患者出现了间质性肺病(ILD)或 ILD 样的不良反应(如非感染性肺炎), 其中有 0.3% 的受试者死亡。在两项 II 期研究期间, 接受本品治疗的 411 名患者中有 11 名(2.7%)报告了 ILD 或 ILD 样不良反

应，其中3或4级不良事件占0.7%，有1%的患者死亡。研究期间，有6.2%的日本裔患者出现了ILD，而亚裔患者和非亚裔患者的发生率分别为1.2%和2.4%(见[不良反应])。

仔细检查出现肺部症状(呼吸困难、咳嗽、发热)急性发作和/或不明原因加重的患者，排除ILD。在对这些症状查找病因时，应暂停本品的用药。如果确诊为ILD，则应永久停用本品，并采取必要的治疗措施。

QTc间期延长

在服用本品的患者中出现过QTc间期延长。QTc间期延长可导致室性快速性心律失常(如尖端扭转型室性心动过速)或猝死的风险增加。AURAex或AURA2研究期间无心律失常事件报告(见[不良反应])。通过静息心电图(ECG)检测，这两项研究排除了心脏节律或传导方面出现临床显著性异常的患者(如QTc间期>470ms)(见[不良反应])。

如果可能，患有先天性长QT间期综合征的患者应避免使用本品。患有充血性心力衰竭、电解质异常或使用已知能够延长QTc间期的药物的患者应定期接受心电图(ECG)和电解质的监测。至少两次独立心电图检测提示QTc间期>500ms的患者应暂时停用本品，直至QTc间期<481ms或恢复至基线水平(如基线QTc间期≥481ms)，此时可恢复用药，但应按表1进行减量。合并出现QTc间期延长和下列任何一种情况的患者需永久停用本品：尖端扭转型室性心动过速、多形性室性心动过速、严重性心律失常的症状或体征。

心肌收缩力改变

AURAex和AURA2临床试验中，具有基线和至少1次随访的LVEF评估的接受奥希替尼治疗的患者中2.4%(9/375)发生左心室射血分数(LVEF)下降>10%，且下降至<50%。根据已有临床试验数据，尚不能确定心肌收缩力的改变与本品有因果关系。对于有已知心血管风险及存在可能影响LVEF情况的患者，需要考虑监测心脏功能，包括在基线和服药期间测定LVEF功能。对于本品治疗期间出现心脏事件相关症状和体征的患者，需要考虑心脏监测包括LVEF功能测定。

对驾驶及操纵机器能力的影响

本品对驾驶和操作机器能力无影响或影响轻微。

孕妇及哺乳期妇女用药：

男女性避孕

育龄期女性服用本品期间应避免妊娠。此类患者在完成本品治疗后的下列时间内仍应使用有效的避孕措施：女性至少2月，男性至少4个月。合并服用本品后，不能排除激素类避孕药暴露量下降的风险。

妊娠

目前还没有妊娠女性使用本品的数据，或数据非常有限。动物研究提示本品具有生殖毒性(致胚胎死亡、胚胎生长迟缓、新生胎仔死亡，见[药理毒理])。根据作用机制及临床前数据，妊娠女性使用本品时可能对胎儿造成危害。除非患者的临床情况需要采用本品治疗，否则妊娠期间不得使用本品。

哺乳

目前尚不明确本品或其代谢产物是否会通过人的乳汁排泄。此外，目前也没有充分的信息表明本品或其代谢产物会经动物的乳汁排泄。然而，受乳的胎仔体内检出了本品及其代谢产物，而且对胎仔的生长和存活也产生了不良影响(见[药理毒理])。因此无法排除本品对受乳的婴儿会产生影响。因此，采用本品治疗期间应停止哺乳。

生育能力

目前尚没有有关本品对人体的生育能力产生影响的数据。动物研究的结果提示，本品对雌性和雄性的生殖器官有影响，而且会损害生育能力(见[药理毒理])。

儿童用药：

年龄小于18周岁的儿童或青少年患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。目前还没有这方面的数据。

老年用药：

临床试验中，411例患者中187例(45%)为65岁或65岁以上，54例患者(13%)为75岁和75岁以上。基于年龄，未观察到有效性存在总体差异。探索性分析显示，与小于65岁的患者相比，在65岁和65岁以上患者中3级和4级不良反应的发生率较高(32% vs 25%)，因不良反应剂量调整更频繁(23% vs 17%)。

药物相互作用：

药代动力学相互作用

强效CYP3A4诱导剂可导致本品的暴露量下降。本品可能增加BCRP底物的暴露量。

可增加奥希替尼血浆浓度的活性物质

体外研究证实，本品主要通过CYP3A4和CYP3A5进行I期代谢。在临床药代动力学研究中，与200mg每日两次伊曲康唑(一种强效CYP3A4抑制剂)合并给药不会对本品的暴露量产生临床显著性影响(曲线下面积(AUC)增加24%，Cmax下降了20%)。因此，CYP3A4抑制剂不太可能对本品的暴露量产生影响。目前尚未确定其它对本品有催化作用的酶类。

可降低奥希替尼血浆浓度的活性物质

在临床药代动力学研究中，合并服用利福平(600mg每日1次，共21天)会使本品的稳态AUC下降78%。同样，代谢产物AZ5104的暴露量也有所下降，其AUC和Cmax分别下降了82%和78%。建议应避免同时使用本品和CYP3A4的强诱导剂(如苯妥英、利福平和卡马西平)。CYP3A4的中度诱导剂(如波生坦、依法韦仑、依曲韦林和莫达非尼)也可降低本品的暴露量，因此应该慎用，如有可能也应避免使用。当奥希替尼与CYP3A4的强诱导剂合并用药难以避免时，需要增加奥希替尼的剂量至每日160mg。停止服用CYP3A4的强诱导剂后三周，奥希替尼的剂量可恢复至每日80mg。本品禁止与圣约翰草合并使用(见[禁忌])。

抑酸药物对奥希替尼的影响

在临床药代动力学研究中，合并给予奥美拉唑并不会对本品的暴露量产生临床相关性影响。本品可与改变胃内pH值的药物合并使用，无需任何限制。

服用奥希替尼后血浆浓度可能会被改变的其它活性物质

根据体外研究的结果，本品是BCRP转运蛋白的一种竞争性抑制剂。

在临床PK研究中，本品与瑞舒伐他汀(一种敏感的BCRP底物)合并使用后，后者的AUC和Cmax分别增加了35%和72%。服用本品时，如果患者合并服用了依赖BCRP进行分布且治疗指数较窄的药物，则应对其进行严密监测，以便及时发现因合并用药的暴露量增加而出现耐受性方面的变化。

(见[药代动力学])。

在临床PK研究中，本品与辛伐他汀(一种敏感的CYP3A4底物)合并使用后，后者的AUC和Cmax分别增加了9%和23%。该变化很小，因此不太可能具有临床意义。本品不太可能与CYP3A4的底物发生PK方面的相互作用。除CYP3A4外，我们未对孕烷X受体(PXR)调控的其它酶的相互作用进行过研究。合并服用本品后，不能排除激素类避孕药暴露量下降的风险。

药物过量：

I/II 期临床研究期间，有少部分患者每日服用奥希替尼的剂量曾达到 240mg，但并未出现剂量限制毒性。在这些研究中，接受每日 160mg 和 240mg 的剂量本品的患者其典型的 EGFR 导致的 AE(主要为腹泻和皮疹)的发生频率和严重程度较80mg 剂量组出现了增加。但是在人体意外过量服药方面的经验还较为有限。其中的所有病例均为孤立的偶发事件，患者错误地加服了 1 次药物，并未出现临床后果。

本品过量后，尚没有特殊的治疗。如果怀疑药物过量，则应暂停用药，并进行对症治疗。

临床试验：

在全球范围进行了两项单臂、开放的临床研究，入组患有EGFR T790M突变阳性的非小细胞肺癌且既往全身治疗(包括一种EGFR-TKI)出现进展的患者，分别为AURAex(II期扩展队列(n=201))和AURA2(n=210)。治疗前，所有患者都要求为经中心实验室EGFR突变检测为EGFR T790M突变阳性的NSCLC(研究中采用罗氏cobas[®]确定肿瘤组织的T790M突变状态)。所有患者接受本品80mg每日一次的剂量。这两项研究的主要疗效终点为基于盲态独立中心审核(BICR)根据RECISTv1.1评价的客观缓解率(ORR)。次要疗效终点包括：缓解持续时间(DoR)、疾病控制率(DCR)和无进展生存期(PFS)。

总体研究人群(AURAex和AURA2)的基线特征有：中位年龄63岁；13%的患者年龄≥75岁；女性(68%)；白人(36%)；亚洲人(60%)。所有患者均接受了至少一种既往治疗。31%的患者(N=129)既往接受过1种治疗(仅EGFR-TKI治疗)，69%的患者(N=282)接受过2种或2种以上既往治疗。72%的患者从不吸烟，99%患者的世界卫生组织(WHO)体力状况评分为0或1分，39%的患者具有脑转移(稳定至少4周，且无需使用皮质类固醇激素治疗)。大多数患者(83%)在基线时已经出现了内脏转移。AURAex研究和AURA2研究的中位随访时间分别为6.9和6.7个月。

AURA研究(I期)是一项开放、单臂剂量递增和扩展的I期研究，其中多个剂量扩展组包括271名患有局部晚期或转移性NSCLC的经治患者。在63名经中心实验室检测EGFR T790M阳性的经治患者的扩展队列中研究了本品80mg每日一次的疗效和安全性。

既往治疗包括EGFR-TKI和化疗。该T790M阳性的研究人群(n=63)的人口学特征有：中位年龄60岁；女性(62%)；白人(35%)；亚洲人(59%)；世界卫生组织(WHO)体力状况评分0或1的患者(100%)；不吸烟者(67%)。既往治疗线数范围从1线到9线。中位随访时间为8.2个月。表5总结了AURA研究及研究的汇总分析(AURAex和AURA2)的疗效。

表5.AURA研究的疗效结果

疗效指标 ¹	I期	II期		
	AURA (I期扩展队列) (N=63)	AURAex (II期) (N=201)	AURA 2 (N=210)	汇总 (N=411)
客观缓解率 ^{2,3} % (95% CI)	62 (48, 74)	61 (54, 68)	71 (64, 77)	66 (61, 71)
缓解持续时间 (DoR) ³ 中位值，月 (95% CI)	9.7 (8.3, NE)	NE (NE, NE)	7.8 (7.1, NE)	NE (8.3, NE)
%超过6个月的 疾病缓解 (95% CI)	72 (54, 84)	83 (74, 89)	75 (65, 82)	78 (72, 84)

疗效指标 ¹	I期	II期		
	AURA (I期扩展队列) (N=63)	AURAex (II期) (N=201)	AURA 2 (N=210)	汇总 (N=411)
疾病控制率 (DCR) ⁴ % (95% CI)	95 (86, 99)	90 (85, 94)	91 (87, 95)	91 (88, 94)
无疾病进展生 存期 中位值，月 (95% CI)	11 (7, 15)	NE (8.1, NE)	8.6 (8.3, 9.7)	9.7 (8.3, NE)

¹ 基于BICR(盲态独立中心审核)，PFS在随访中。

² 由BICR根据RECISTv1.1对缓解可评价人群(根据BICR，基线有可测量病灶)确定的客观缓解率，对于AURA、AURAex、AURA2和II期研究汇总，n=60、199、199和398；NE = 无法估计。

³ 仅计算出现了缓解的患者；DoR定义为首次记录缓解(缓解是指确认的完全或部分缓解)之后，直到记录进展或在未出现疾病进展的情况下死亡的时间。

⁴ 疾病控制率为完全缓解或部分缓解或疾病稳定≥6周的患者百分比

在所有预先定义的亚组(治疗线数、种族、年龄和地区)分析中，客观缓解率都超过50%。

在总体人群中，86%(227/263例)在首次影像学扫描时(6周)出现了疾病缓解；96%(253/263例)在第2次影像学扫描时(12周)出

现了疾病缓解。

在EGFR T790M de novo突变的患者中尚未进行临床研究。

AURA17 (n=171) 是一项 II 期、开放性、单臂研究，评估奥希替尼 (80mg，口服，每日一次) 在亚太地区确诊为局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) (IIIB-IV 期)、具有 EGFR 敏感型基因突变 (EGFRm) 和 EGFR T790M 突变阳性、既往接受已批准的 EGFR-TKI 药物治疗后出现疾病进展的患者中的安全性和疗效。在近期治疗时出现并证实疾病进展后，需要实施活检，以便中心实验室对 EGFR T790M 突变状态进行检测 (研究中采用罗氏 cobas[®] 确定肿瘤组织的 T790M 突变状态)。本研究的有效性主要目的是盲态独立中心审核 (BICR) 通过 RECIST 1.1 版本评估的客观缓解率 (ORR)。有效性次要目的是评估缓解持续时间 (DoR)，疾病控制率 (DCR) 和无进展生存期 (PFS)。

AURA17 患者的基线特征如下：本研究中大部分患者为女性患者 (117/171 [68.4%] 例)、亚洲患者 (168/171 [98.2%] 例) 和中国患者 (148/171 [86.5%] 例)。研究入选时患者中位年龄为 60.0 岁 (范围：26~82 岁)，≥50 且 <65 岁年龄组患者比例最大 (79/171 [46.2%] 例患者)。31.6% 的患者 (N=54) 既往接受过 1 种治疗 (仅 EGFR-TKI 治疗)，68.4% 的患者 (N=117) 接受过 2 种或 2 种以上既往治疗。大部分患者为转移性 NSCLC (168/171 [98.2%] 例患者)、组织学类型腺癌 (165/171 [96.5%] 例患者) 并且 WHO 体力状况为 1 (145/171 [84.8%] 例患者)。基于基线时靶病灶 (TL) 长径总和，试验开始时肿瘤负荷平均值为 66.1mm (sd, 33.55)，且大部分患者基线 TL 大小为 40 至 79mm (77/171 [45.0%] 例患者)。多数患者有内脏转移 (141/171 [82.5%] 例患者)。中位随访时间为 4.2 个月。表 6 总结了 AURA17 研究的疗效。

表 6 AURA17 研究的疗效结果

疗效指标 ¹	总体 (N=171)	中国亚组 (N=148)
客观缓解率 ² % (95% CI)	60.2 (52.4, 67.7)	59.7 (51.2, 67.8)
缓解持续时间 (DoR) ³ %，超过 3 个月 (95% CI)	89.1 (79.0, 94.5)	89.9 (81.3, 94.7)
疾病控制率 (DCR) ⁴ % (95% CI)	88.0 (82.0, 92.5)	88.2 (81.8, 93.0)

¹ 基于 BICR (盲态独立中心审核)，在 PFS 随访中。

² 由 BICR 根据 RECIST v1.1 对缓解可评价人群 (根据 BICR，基线有可测量病灶) 确定的客观缓解率，AURA17 整体和中国亚组分别为 166 和 144。

³ 仅计算出现了缓解的患者；DoR 定义为首次记录缓解 (缓解是指确认的完全或部分缓解) 之后，直到记录进展或在未出现疾病进展的情况下死亡的时间。

⁴ 疾病控制率为完全缓解或部分缓解或疾病稳定 ≥ 6 周的患者百分比。

包装：

双铝泡罩包装，每盒 30 片 (3 板)。

双铝泡罩包装，每盒 10 片 (1 板)。

有效期：

36 个月。

执行标准：

进口药品注册标准 JX20160397。

生产企业：

AstraZeneca AB