

核准日期:

修订日期:

氟泽雷塞片说明书

本品为附条件批准上市,请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

国家药品监督管理局
药品批准证明文件
附件骑缝章

【药品名称】

通用名称: 氟泽雷塞片

商品名称: 达伯特

英文名称: Fulzerasib Tablets

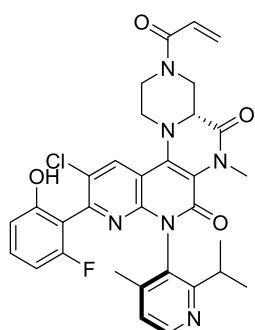
汉语拼音: Fuzeleisai Pian

【成份】

本品活性成份为氟泽雷塞。

化学名称: (4aR,8R)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮

化学结构式:



分子式：C₃₂H₃₀ClFN₆O₄

分子量：617.08

辅料：微晶纤维素、乳糖、交联羧甲纤维素钠、硬脂酸镁、二氧化硅、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】

本品为黄色圆形薄膜衣片，单面刻有“IN”字样，除去包衣后，显类白色至淡黄色。

【适应症】

本品适用于至少接受过一种系统性治疗的鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS) G12C突变型的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。

上述适应症是基于一项单臂临床试验给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于计划开展的确证性试验的临床获益。

【规格】

0.15g

【用法用量】

本品需在有肿瘤治疗经验的医生指导下使用。

使用本品治疗前必须明确有经批准的检测方法检测到KRAS G12C突变阳性。

推荐剂量

氟泽雷塞的推荐剂量为每次600mg口服，每日两次（大约间隔12小时），空腹或餐后服用，连续服药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

将药片整个吞下。请勿咀嚼、压碎或劈开药片。

建议每日相同时段服用本品。用药期间如出现漏服，如果距离预期给药时间超过4小时，则不再补服，在下一个计划时间恢复用药。

如果服用氟泽雷塞后出现呕吐，请勿再服用一剂。在下一个计划时间恢复给药。

针对不良反应的剂量调整

表 1 提供了本品发生不良反应推荐的剂量降低。医生应在患者用药过程中密切监测，根据患者个体的安全性和耐受性调整给药，包括暂停本品，降低剂量或永久停用本品。

表 1 针对不良反应建议减少氟泽雷塞片剂量

剂量降低	剂量
起始剂量	600mg 每日两次 (BID)
首次减量	450mg 每日两次 (BID)
第二次减量	750mg 每日一次 (QD)

表 2 提供了针对不良反应的推荐剂量调整。

表 2 针对不良反应推荐的氟泽雷塞片剂量调整原则

不良反应	严重程度	剂量调整
贫血 (参见【注意事项】)	3 级或 4 级	暂停服用本品直至恢复至≤2 级或基线水平，以原剂量或降低剂量重新用药；具体根据临床需求而定。
肝脏毒性 (参见【注意事项】)	伴有症状的 2 级丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高 或者 3 级或 4 级 ALT 或 AST 升高	暂停服用本品直至恢复至≤1 级或基线水平，并降低剂量重新用药。
	ALT 或 AST>3×ULN 和总胆红素>2×ULN，且无替代病因可解释	永久停用本品。
肺部炎症 (非感染性) /间质性肺疾病 (参见【注意事项】)	1 级或 2 级	暂停服用本品直至不良反应恢复，并降低剂量重新用药。 若再次发生，永久停用本品。
	3 级或 4 级	永久停用本品。
其他有临床意义的不良反应 (参见【不良反应】)	3 级或 4 级	暂停服用直至恢复至≤1 级或基线水平，并降低剂量重新用药。

特殊人群用药

肝功能不全

轻度肝功能不全患者无需剂量调整。目前仅有少量中度肝功能不全患者的研究数据，尚无重度肝功能不全患者的研究数据（参见【药代动力学】）。

肾功能不全

轻、中度肾功能不全患者无需剂量调整，重度肾功能不全患者目前数据有限，应在医生指导下谨慎服用本品，并严密监测其肾功能（参见【药代动力学】）。

儿童用药

尚未确认本品在 18 岁以下儿童和青少年的患者中的安全性和有效性。

老年用药

年龄 $\geqslant 65$ 岁的患者无需调整剂量（参见【药代动力学】）。

【不良反应】

本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能由本品引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床研究是在各种不同条件下进行的，在一个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结

本品的安全性数据来自 301 例 (GFH925X1101 研究 293 例，CIBI351B301 研究 8 例) 接受推荐剂量 (600mg, BID) 及以上剂量氟泽雷塞片单药治疗的 KRAS G12C 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (248 例) 和其他实体瘤 (53 例) 患者。中位年龄 63.0 岁 (范围：32~88 岁)，82.7% 为男性。中位药物暴露时间为 7.26 个月 (范围：0.3~20.7 个月)，56.5% 患者药物暴露 $\geqslant 6$ 个月，45.2% 患者药物暴露 $\geqslant 9$ 个月。

在该汇总的安全性人群中，最常见 ($\geqslant 20\%$) 的不良反应包括：贫血 (47.5%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (28.2%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高 (27.6%)、血胆红素升高 (25.2%)、尿蛋白检出 (24.6%)、乏力 (24.3%)、低蛋白血症 (23.9%)、瘙痒 (23.3%)、水肿 (22.9%)、 γ -谷氨酰转移酶升高 (20.3%)。

常见 (发生率 $\geqslant 3\%$) 的 $\geqslant 3$ 级不良反应包括：贫血 (9.0%)、 γ -谷氨酰转移酶升高 (8.0%)、乏力 (4.0%)、肝功能异常 (4.0%)、血碱性磷酸酶升高 (3.7%) 和淋巴细胞计数降低 (3.7%)。

14.0%的患者发生严重不良反应，常见（发生率 $\geq 2\%$ ）的严重不良反应包括：肝功能异常（4.3%）、贫血（3.7%）。

2.7%的患者发生导致药物停用的不良反应，常见（发生率 $\geq 0.5\%$ ）导致药物停用的不良反应包括肝功能异常（0.7%）、贫血（0.7%）。

32.6%的患者发生导致药物暂停的不良反应，常见（发生率 $\geq 3\%$ ）导致药物暂停的不良反应包括贫血（7.3%）、 γ -谷氨酰转移酶升高（4.7%）、肝功能异常（4.3%）、乏力（4.0%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（3.0%）、中性粒细胞计数降低（3.0%）。

18.3%的患者发生导致药物剂量降低的不良反应，常见（发生率 $\geq 2\%$ ）导致药物剂量降低的不良反应包括贫血（4.3%）、肝功能异常（2.7%）、 γ -谷氨酰转移酶升高（2.3%）、乏力（2.3%）。

表3 中列出了在接受本品 600mg BID 及以上剂量治疗患者中观察到的常见不良反应。

表 3 接受 600mg BID 及以上剂量氟泽雷塞片的肿瘤患者中的不良反应
(所有级别发生率 $\geq 5\%$ 或 ≥ 3 级发生率 $\geq 1\%$)

不良反应	氟泽雷塞 ($\geq 600\text{mg BID}$) (n=301)	
	所有级别, n (%)	≥ 3 级, n (%)
丙氨酸氨基转移酶升高	85(28.2)	6(2.0)
天门冬氨酸氨基转移酶升高 ^a	83(27.6)	5(1.7)
血胆红素升高	76(25.2)	7(2.3)
尿蛋白检出 ^b	74(24.6)	0
γ -谷氨酰转移酶升高	61(20.3)	24(8.0)
白细胞计数降低	54(17.9)	5(1.7)
血碱性磷酸酶升高	40(13.3)	11(3.7)
淀粉酶升高	40(13.3)	5(1.7)
中性粒细胞计数降低 ^c	35(11.6)	8(2.7)
淋巴细胞计数降低	29(9.6)	11(3.7)
脂肪酶升高	26(8.6)	3(1.0)
血小板计数降低	18(6.0)	2(0.7)
血肌酐升高	16(5.3)	0
血液及淋巴系统疾病		
贫血 ^d	143(47.5)	27(9.0)

不良反应	氟泽雷塞 ($\geq 600\text{mg BID}$) (n=301)	
	所有级别, n (%)	≥ 3 级, n (%)
全身性疾病及给药部位各种反应		
乏力 ^e	73(24.3)	12(4.0)
水肿 ^f	69(22.9)	2(0.7)
代谢及营养类疾病		
低蛋白血症 ^g	72(23.9)	0
低钠血症	28(9.3)	2(0.7)
食欲减退	23(7.6)	0
低钾血症	22(7.3)	1(0.3)
皮肤及皮下组织类疾病		
瘙痒 ^h	70(23.3)	2(0.7)
皮疹 ⁱ	50(16.6)	5(1.7)
各类神经系统疾病		
感觉减退	51(16.9)	2(0.7)
周围神经病 ^j	13(4.3)	3(1.0)
胃肠系统疾病		
呕吐	18(6.0)	0
恶心	18(6.0)	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
骨骼肌肉疼痛 ^k	34(11.3)	5(1.7)
关节痛	16(5.3)	0
肝胆系统疾病		
肝功能异常 ^l	17(5.6)	12(4.0)

依据美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准 (NCI-CTCAE) 5.0 分级

- a. 天门冬氨酸氨基转移酶升高包括天门冬氨酸氨基转移酶升高、线粒体天门冬氨酸氨基转移酶升高;
- b. 尿蛋白检出包括尿蛋白检出、尿白蛋白阳性;
- c. 中性粒细胞计数降低包括粒细胞计数降低、中性粒细胞计数降低;
- d. 贫血包括贫血、缺铁性贫血、红细胞计数下降;
- e. 乏力包括乏力、疲乏;
- f. 水肿包括全身性水肿、外周水肿、外周肿胀、局部水肿、水肿、面部水肿;
- g. 低蛋白血症包括低蛋白血症、低白蛋白血症、前白蛋白降低、血白蛋白降低;
- h. 瘙痒包括肛门瘙痒、瘙痒;
- i. 皮疹包括皮疹、药疹、斑丘疹、瘙痒性皮疹、过敏性皮炎、痤疮样皮炎、大疱性皮炎、湿疹、斑疹;
- j. 周围神经病包括外周神经损伤、神经炎、周围神经病、外周运动神经元病、外周感觉神经病;

- k. 骨骼肌肉疼痛包括骨骼肌肉疼痛、肌痛、肢体疼痛、背痛、腋痛、胸部肌肉骨骼疼痛、骨痛；
- l. 肝功能异常包括肝功能异常、药物诱导的肝损伤。

特定的不良反应：

肝脏毒性：

在接受 $\geq 600\text{mg BID}$ 剂量的患者中，肝脏毒性主要表现为丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、肝功能异常、血胆红素升高及高胆红素血症。大多数为1~2级。发生率 $\geq 2\%$ 的 ≥ 3 级的肝脏毒性事件包括：肝功能异常(4.0%)、血胆红素升高(2.3%)、丙氨酸氨基转移酶升高(2.0%)。从开始服药到不良反应的中位时间为42天(范围：1~422天)。分别有4.7%、9.6%和0.7%的患者因肝脏毒性事件降低本品剂量、暂停给药和终止治疗。无患者发生导致死亡的肝脏毒性。

在接受 $\geq 600\text{mg BID}$ 剂量的患者中，药物诱导的肝损伤发生率为1.0%，均为2~3级，3级发生率为0.3%。分别有1.0%和0.7%的患者因药物诱导的肝损伤降低本品剂量、暂停给药，无患者因药物诱导的肝损伤终止治疗。无患者发生符合海氏法则的药物诱导的肝损伤。

贫血：

在接受 $\geq 600\text{mg BID}$ 剂量的患者中，贫血相关事件主要表现为贫血、缺铁性贫血、红细胞计数下降。大多为1~2级，9.0%患者发生严重程度 ≥ 3 级的贫血。从开始服药到不良反应发生的中位时间为33天(范围：1~421天)。分别有4.3%、7.3%和0.7%的患者因贫血事件降低本品剂量、暂停给药和终止治疗。

【禁忌】

对本品主要成份或任何辅料过敏的患者禁用本品。

【注意事项】

肝脏毒性：

临床研究中观察到本品可能引起肝脏毒性，多为1~2级，详见【不良反应】中的“特定的不良反应”。在开始本品治疗前应监测丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶和总胆红素水平。在治疗的最初3个月每3周监测一次，此后每月一次；或按照临床指征调整监测频率。如发现了肝功能异常，及时采取相应的措施，根据说明书中剂量调整建议暂停或者减量或者停止使用本品（参见【用法用量】中的“剂量调整”）。

贫血：

临床研究中观察到本品可能引起贫血，多为 1~2 级，详见【不良反应】中的“特定的不良反应”。在开始本品治疗前应监测血常规相关指标，在治疗的最初 3 个月每 3 周监测一次，此后每月一次；或按照临床指征调整监测频率。如发现了贫血，及时采取相应的措施，根据说明书中剂量调整建议暂停或者减量或者停止使用本品（参见【用法用量】中的“剂量调整”）。

肺部炎症（非感染性）/间质性肺疾病：

临床研究中观察到本品可能引起肺部炎症（非感染性）/间质性肺疾病，共 12 例（4.0%）患者发生肺部炎症（非感染性）/间质性肺疾病，其中多数无症状，仅为影像所见。2 例（0.7%）最高严重程度为 3 级，其中 1 例确诊肺孢子菌感染性肺炎，不排除感染影响。对于使用本品的患者，应密切注意提示肺部炎症（非感染性）/间质性肺疾病的症状，当出现急性或加重的呼吸困难、咳嗽或发热等症状时，立即暂停本品并就医。一旦确定发生重度不良反应，应永久停药（参见【用法用量】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

育龄期男性/女性服用本品期间应避免妊娠，建议在接受本品治疗期间采取有效的避孕措施。

妊娠

目前尚无妊娠女性接受本品治疗的临床数据。

根据本品动物研究结果及作用机制，孕妇服用本品可能会导致胎儿损害。应建议告知有生育能力的妇女和孕妇本品对胎儿的潜在风险。

妊娠期不建议使用本品。

哺乳

尚不清楚本品或其代谢产物是否在人乳汁中分泌，尚无本品对母乳喂养和产奶量影响的数据，由于母乳喂养的婴儿可能出现潜在的严重的不良反应，因此建议哺乳期女性治疗期间和末次给药后 1 周内不要母乳喂养。

【儿童用药】

尚未确认本品在 18 岁以下儿童和青少年的患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 301 例接受本品治疗的患者中, 41.9% (126 例) ≥ 65 岁。在 ≥ 65 岁患者中, 未观察到本品在安全性或有效性上存在明显差异。

【相互作用】

氟泽雷塞对其他药物的影响

CYP2D6 底物

氟泽雷塞为 CYP2D6 中效抑制剂。氟泽雷塞与氢溴酸右美沙芬同服后, 较右美沙芬单药, 右美沙芬的 C_{max} 升高 2.6 倍, AUC_{inf} 升高 2.6 倍。氟泽雷塞与敏感或治疗窗窄的 CYP2D6 底物的药物合并用药时需谨慎, 并监测其与氟泽雷塞合用可能导致这些药物暴露量的增加所带来的安全性风险。

其他 CYP 代谢酶底物

体外数据表明, 临床剂量的氟泽雷塞不抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 和 CYP2C19, 对 CYP2C8 和 CYP3A4 有潜在的抑制作用, 对 CYP3A4 有潜在的诱导作用。

其他转运蛋白底物

体外数据表明, 临床剂量的氟泽雷塞不抑制 OATP1B1、OAT1、OAT3、OCT2, 对 P-gp、BCRP 和 OATP1B3 有潜在的抑制作用。

其他药物对氟泽雷塞的影响

基于体内和体外数据, 氟泽雷塞无主要代谢酶, 是 P-gp 的底物。

P-gp 抑制剂

氟泽雷塞与伊曲康唑同服后, 较氟泽雷塞单药 C_{max} 升高 4.1%, AUC_{inf} 升高 65.6%。避免与 P-gp 强抑制剂联用。

质子泵抑制剂

氟泽雷塞与艾司奥美拉唑同服后, 较氟泽雷塞单药 C_{max} 降低 75.4%, AUC_{inf} 降低 66.9%。应避免氟泽雷塞与质子泵抑制剂同时使用。

【药物过量】

目前尚不清楚过量服用本品可能产生的危害。若出现药物过量，应密切监测患者是否出现不良反应的症状或体征，并立即给予适当的对症治疗。

【临床药理】

作用机制

作用机制请参见【药理毒理】中的药理作用。

药效学

临床剂量下的氟泽雷塞不会对 QT 间期产生有临床意义的影响。

药代动力学

吸收

口服氟泽雷塞后，氟泽雷塞的中位达峰时间为 2 小时。在 450mg ~700mg 剂量范围内，氟泽雷塞的人体内药物暴露量与给药剂量基本成比例。单次口服剂量大于 700mg 时，氟泽雷塞吸收达到饱和，体内药物暴露量随氟泽雷塞剂量的增加不再增加。

食物影响

与空腹状态相比，健康受试者食用高脂餐(800~1000 卡路里，脂肪占比约 50%)后，氟泽雷塞的 C_{max} 降低 14.7%， AUC_{inf} 升高 1.3%，该暴露量变化无显著临床意义。

分布

氟泽雷塞在人血浆中的蛋白结合率为 95%。稳态表观分布容积的几何均值为 240.8 L，提示组织分布广泛。

代谢

氟泽雷塞的主要代谢途径为谷胱甘肽 S-转移酶介导的半胱氨酸结合。

排泄

单次口服放射性标记的氟泽雷塞后，约 86.30% 的剂量 (9.71% 为原形氟泽雷塞) 在粪便中回收，约 9.27% 的剂量 (1.16% 为原形氟泽雷塞) 在尿液中回收。

氟泽雷塞的稳态表观清除率的几何均值为 38.5 L/h，半衰期的几何均值为 4.33h。

特殊人群

群体药代动力学分析表明：年龄，性别，体重，轻度、中度和重度（1例受试者）肾功能不全，轻度和中度（1例受试者）肝功能不全对氟泽雷塞的药代动力学无临床意义的影响。

肝功能不全

尚未在重度肝功能不全患者中进行药代动力学研究，尚不清楚重度肝功能不全对氟泽雷塞药代动力学的影响。

肾功能不全

物质平衡研究结果表明：肾脏清除不是氟泽雷塞的主要消除途径，肾功能不全患者无需剂量调整。

遗传药理学

尚无本品的遗传药理学相关数据。

【临床试验】

GFH925X1101 研究是一项在中国开展的多中心、开放性、I/II 期临床研究，其中 II 期为关键注册研究，以评价本品在 KRAS G12C 突变肺癌患者中的安全性和疗效。入组具有经批准的检测方法确认为 KRAS G12C 突变且无 EGFR 敏感突变、ALK 重排、ROS-1 融合，经组织学或细胞学诊断的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。既往至少接受过一种系统性治疗失败，基线至少具有一个可测量病灶（依据实体瘤疗效评价标准[RECIST] 1.1 版），美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能评分在 0~1 分。患者接受氟泽雷塞片 600mg，每日两次口服治疗，直至发生无法耐受的毒性或疾病进展。研究的主要终点为根据 RECIST 1.1 由独立影像评估委员会（IRRC）评估的确认客观缓解率，次要疗效终点包括缓解持续时间、至缓解时间、疾病控制率、无进展生存期和总生存期。

入组的 116 例患者全部纳入有效性分析。

疗效人群的基线人口统计学和疾病特征为：116 例患者均为中心实验室检测确认的 KRAS G12C 突变。中位年龄（范围）为 63.0（45~84）岁，87.9% 为男性；基线 ECOG 体能状态评分为 1 分（91.4%）或 0 分（8.6%）。96.6% 病理类型为腺癌，96.6% 患者疾病分期为 IV 期，30.2% 有脑转移，18.1% 有肝转移。58.6% 患者既往接受一线抗肿瘤治疗，41.4% 患者接受二线及以上抗肿瘤治疗。84.5% 患者既往经抗程序性死亡受体 1 (PD-1) / 程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1) 和含铂药物治疗，87.1% 患者既往经抗 PD-1/PD-L1 药物治疗，97.4% 患者既往经含铂药物治疗。既往

接受抗 PD-1/PD-L1 与含铂药物治疗（同步或序贯给药）的患者 ORR (49.0%) 与整体人群 ORR 获益一致。

疗效分析结果见表 4。

表 4 GFH925 X1101 关键 II 期研究有效性结果

疗效指标	600mg BID (n=116)
客观缓解率 (ORR, %) (95% CI) ‡§	49.1 (39.7, 58.6)
部分缓解 (PR) %	49.1
疾病控制率 (DCR, %) (95% CI) ‡§	90.5 (83.7, 95.2)
缓解持续时间 (月), 中位数 (95% CI) †§	NC (8.3, NC)
6 个月 DoR 率 (%) (95% CI)	75.8 (61.9, 85.2)
9 个月 DoR 率 (%) (95% CI)	61.9 (46.6, 73.9)
12 个月 DoR 率 (%) (95% CI)	53.7 (38.0, 67.1)
至缓解时间 (月), 中位数 (范围) §	1.38 (1.2, 9.7)
无进展生存期 (月), 中位数 (95% CI) †§	9.7 (5.6, 11.0)
中位随访时间 (月) (95% CI)	13.7 (11.0, 13.7)
6 个月 PFS 率 (%) (95% CI)	58.3 (48.1, 67.2)
9 个月 PFS 率 (%) (95% CI)	51.6 (41.3, 60.9)
12 个月 PFS 率 (%) (95% CI)	37.9 (27.9, 47.9)
总生存期 (月), 中位数 (95% CI) †	13.3 (10.4, NC)
6 个月 OS 率 (%) (95% CI)	81.8 (73.4, 87.7)
12 个月 OS 率 (%) (95% CI)	54.4 (44.9, 63.0)

缩写: IRRC = 独立影像评估委员会; ORR = 客观缓解率; PR = 部分缓解; DCR = 疾病控制率; DoR = 缓解持续时间; PFS = 无进展生存期; OS = 总生存期; CI = 置信区间; NC = 不能计算。

§ 由 IRRC 依据 RECIST 1.1 评估。

‡ 采用 Clopper-Pearson 法计算。

† 采用 Kaplan-Meier 估计。

数据截止日期: 2023 年 12 月 13 日。

本适应症是基于一项单臂临床试验给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于后续开展的确证性试验的临床获益。

【药理毒理】

药理作用

氟泽雷塞通过特异性不可逆共价修饰 KRAS G12C 突变蛋白的第 12 位半胱氨

酸，可以抑制 *KRAS G12C* 上的 GTP/GDP 交换，降低结合 GTP 活化 *KRAS* 的蛋白水平。氟泽雷塞阻滞 *KRAS G12C* 活性可抑制下游 MAPK 通路的信号传导，从而阻滞细胞周期，抑制肿瘤细胞增殖。

毒理研究

遗传毒性

氟泽雷塞的 Ames 试验、中国仓鼠肺成纤维 (CHL) 细胞染色体畸变试验和大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

氟泽雷塞尚未单独开展生育力试验。但在大鼠 4 周重复给药毒性试验中，雌雄大鼠每天 1 次，连续 4 周经口给予氟泽雷塞，在 300mg/kg 剂量（以 AUC 计，雌鼠、雄鼠暴露量分别约为人推荐剂量 1200mg/天的 29.7 倍和 17.6 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 1200mg/天的 2.4 倍）时，雌性动物可见生殖系统异常，包括卵巢和子宫重量改变伴新黄体数目减少、缺失或萎缩以及阴道粘膜上皮弥漫性粘液化。大鼠 13 周重复给药毒性试验中，雌雄大鼠每天 1 次，连续 13 周经口给予氟泽雷塞，给药剂量 $\geq 150\text{mg/kg}$ （以 AUC 计，雌鼠、雄鼠暴露量分别约为人推荐剂量 1200mg/天的 15.0 倍和 6.3 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 1200mg/天的 1.2 倍）时，可见雄性动物睾丸间质巨噬细胞空泡化；在 300mg/kg 剂量（以 AUC 计，雌鼠、雄鼠暴露量分别约为人推荐剂量 1200mg/天的 25.1 倍和 8.6 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 1200mg/天的 1.2 倍）时，还可见雌性动情周期延长或停滞（子宫、子宫颈和阴道则分别表现出轻微萎缩、轻微或轻度粘液化）。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第 6-17 天，每天 1 次，经口给予氟泽雷塞 50、150、300mg/kg，未见明显母体毒性。给药剂量 $\geq 150\text{mg/kg}$ （以 AUC 计，约为人推荐剂量 1200mg/天的 11.7 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 1200mg/天的 1.2 倍）时，可见皮下水肿畸形、骨骼畸形（包括肋骨缺失、胸椎缺失）；300mg/kg 剂量（以 AUC 计，约为人推荐剂量 1200mg/天的 30 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 1200mg/天的 2.4 倍）时，还可见尾钩状畸形、肋软骨融合、

胸骨节融合以及胸骨节裂开。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔子妊娠第 6-19 天，每天 1 次，经口给予氟泽雷塞 25、75、150mg/kg，未见明显母体毒性。在 150mg/kg 时（以 AUC 计，约为人推荐剂量 1200mg/天的 3.19 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 1200mg/天的 2.4 倍）时，可见胎仔内脏畸形（肺脏叶中间缺失）增加。

致癌性

氟泽雷塞尚未开展致癌性研究。

【贮藏】

密封，不超过 30℃ 保存。

请在原包装中保存。

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及聚丙烯儿童安全组合瓶盖系统。112 片/瓶。

【有效期】

18 个月。

【执行标准】

【批准文号】

附条件批准上市

【上市许可持有人】

名称：信达生物科技有限公司

注册地址：上海市闵行区金光路 999 号 2 幢全天候研发中心、6 幢地下室

邮政编码：201107

电话号码：0512-69566088

网址: www.innoventbio.com

热线电话: 4006505018

【生产企业】

企业名称: 康龙化成(宁波)科技发展有限公司

生产地址: 宁波杭州湾新区滨海四路 800 号

邮政编码: 315336

电话号码: 0574-56331111

网址: <https://www.pharmaron.cn/>

双林医药专业人士参考