

氢溴酸他泽司他片说明书

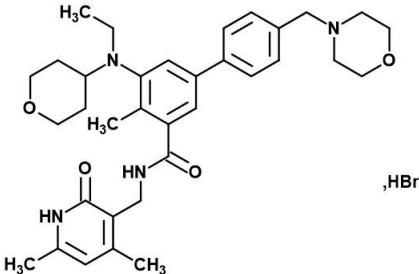
本品为附条件批准上市。请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：氢溴酸他泽司他片
商品名称：达唯珂 /TAZVERIK
英文名称：Tazemetostat Hydrobromide Tablets
汉语拼音：Qingxiusuan Tazesita Pian

【成份】

本品活性成份为氢溴酸他泽司他。
化学名称：*N*-[(1,2- 二氢 -4,6- 二甲基 -2- 氧代 -3- 吡啶基) 甲基]-5-[乙基 (四氢 -2*H*- 吡喃 -4- 基) 氨基]-4- 甲基 -4'- (4- 吗啉甲基) [1,1'- 联苯]-3- 甲酰胺氢溴酸盐 (1:1)
化学结构式：



分子式：C₃₄H₄₄N₄O₄ · HBr
分子量：653.66

辅料：羟丙纤维素（口服）、乳糖、低取代羟丙纤维素（L-HPC）、硬脂酸镁（Code 5712）、羧甲淀粉钠、薄膜包衣预混剂（胃溶型），具体成分为：羟丙甲纤维素、聚乙二醇、红氧化铁、滑石粉和二氧化钛。

【性状】

本品为红色圆形双凸薄膜衣片，一面刻有“EZM 200”字样，另一面无刻痕；除去包衣后显白色至类白色。

【适应症】

单药用于既往接受过至少两种系统性治疗后的 EZH2 突变阳性复发或难治性滤泡性淋巴瘤 (FL) 成人患者。

EZH2 突变的检测要求参照【用法用量】。

基于一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间结果附条件批准上述适应症，本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【规格】

200 mg（按 C₃₄H₄₄N₄O₄ 计）

【用法用量】

1. 患者选择

在使用本品之前，复发性或难治性 FL 患者必须确定具有 EZH2 突变（存在 Y646、A682 或 A692 突变）。应采用验证过的检测方法确定患者的 EZH2 突变状态。经医院或实验室的 EZH2 基因突变检测结果判断为突变的患者能接受本品治疗；应在和记黄埔医药（上海）有限公司指定机构采用研究型伴随诊断检测方法对患者的 EZH2 突变状态进行检测，证实患者确具有 EZH2 突变可继续用药。

2. 推荐剂量

本品的推荐剂量为每日两次，每次口服 800 mg（200 mg/片 ×4 片），进餐或空腹时服用均可，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

整片吞服。请勿掰开、压碎或咀嚼药片。

如果漏服一剂或服药后呕吐，无需补充服用，但需按计划继续下一次给药。

3. 针对不良反应的剂量调整

如果出现不良反应，按照表 1 所述降低本品的剂量。针对特定不良反应的剂量调整原则见表 2。

表 1 出现不良反应时本品推荐的剂量降低方案

剂量降低	剂量
第一次剂量降低	600 mg，每日两次，口服
第二次剂量降低	400 mg，每日两次，口服 *

* 无法耐受 400 mg 每日两次的患者需永久停用本品。

表 2 本品出现不良反应时推荐的剂量调整原则

不良反应	严重程度	剂量调整
中性粒细胞减少症，参见【不良反应】	中性粒细胞计数小于 1×10 ⁹ /L	• 暂停给药，直至中性粒细胞计数升高至≥ 1×10 ⁹ /L 或基线。 • 首次发生时，以相同剂量恢复服用本品。 • 第二次和第三次发生时，按剂量降低方案恢复服用本品。 • 第 4 次发生后永久停药。
血小板减少症，参见【不良反应】	血小板计数低于 50×10 ⁹ /L	• 暂停给药，直至血小板计数 ≥ 75×10 ⁹ /L 或基线。 • 首次和第二次发生时，按剂量降低方案恢复服用本品。 • 第三次发生后永久停药。
贫血，参见【不良反应】	血红蛋白低于 8 g/dL	• 暂停直至改善至至少 1 级或基线水平，然后按相同剂量或剂量降低方案恢复服用本品。
其他不良反应，参见【不良反应】	3 级	• 暂停给药，直至改善至至少 1 级或基线水平。 • 首次和第二次发生时，按剂量降低方案恢复服用本品。 • 第三次发生后永久停药。
	4 级	• 暂停给药，直至改善至至少 1 级或基线水平。 • 首次发生时，按剂量降低方案恢复服用本品。 • 第二次发生后永久停药。

4. 针对药物相互作用的剂量调整

强效或中效 CYP3A 抑制剂

应避免本品与强效或中效 CYP3A 抑制剂合并使用。如果无法避免与 CYP3A 强效或中效抑制剂合并使用，则需按表 3 所示降低剂量。在停用 CYP3A 强效或中效抑制剂 3 个月消除半衰期后，恢复至使用 CYP3A 抑制剂前的剂量，参见【药物相互作用】和【临床药理】。

表 3 本品与强效或中效 CYP3A 抑制剂合并使用时推荐的剂量降低方案

当前剂量	调整剂量
800 mg，每日两次，口服	400 mg，每日两次，口服
600 mg，每日两次，口服	每日首次口服 400 mg，第二次口服 200 mg
400 mg，每日两次，口服	200 mg，每日两次，口服

特殊人群

肾功能损害

对于轻度至重度肾损害或终末期肾病患者，不建议调整剂量，参见【临床药理】。

肝功能损害

对于轻度肝损害患者（总胆红素> 1~1.5 倍正常值上限 [ULN] 或 AST > ULN），不建议调整剂量。本品尚未在中度（总胆红素> 1.5 至 3 倍 ULN）或重度（总胆红素> 3 倍 ULN）肝损害患者中进行研究。参见【临床药理】。

儿童患者

本品在儿童淋巴瘤患者中的安全性和有效性尚未确定。

老年患者

本品目前在 > 65 岁的老年患者中应用数据有限，建议在医生的指导下慎用。如需使用，无需调整起始剂量。参见【老年用药】。

【不良反应】

以下药物不良反应在本说明书的其他部分另有描述：
继发性恶性肿瘤见【注意事项】。

临床试验经验

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，在一个药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一个药物临床试验中观察到的不良反应发生率直接比较，也不能反映临床实践中的实际发生率。

非霍奇金淋巴瘤

他泽司他的安全性特征基于 333 例接受本品单药 800 mg 口服每日两次或与泼尼松联合治疗的非霍奇金淋巴瘤（包括滤泡性淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤）患者，本品的中位治疗持续时间为 14.4（< 1, 126）周。十分常见的不良反应（≥ 20%）为恶心，严重不良反应（≥ 2%）为全身状况恶化、中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血和腹痛。

复发或难治性滤泡性淋巴瘤

下述药物不良反应是基于 E7438-G000-101 研究的复发或难治性滤泡性淋巴瘤两个队列（队列 4 和 5）患者的安全性数据，见【临床药理】。

队列中所有患者均接受本品 800 mg 每日两次口服治疗 (n=99)。其中，68% 患者接受了 6 个月或更长时间的治疗，39% 患者接受了 12 个月或更长时间的治疗，21% 患者接受

了 18 个月或更长时间的治疗。

患者中位年龄为 62 岁（范围：36-87 岁），54% 患者为男性，95% 患者的东部肿瘤协作组织 (ECOG) 体能状态为 0-1 分。既往抗肿瘤治疗线数中位数为 3（范围：1-11）。入组患者的肌酐清除率按照 Cockcroft 和 Gault 公式计算 ≥ 40 mL/min。

接受本品治疗的患者中有 30% 发生了严重不良反应，其中发生率≥ 2% 的严重不良反应为全身状况恶化、腹痛、感染性肺炎、脓毒症和贫血。

接受本品治疗的患者中有 8% 因不良反应而永久停药。

导致永久停药、发生率≥ 2% 的不良反应为继发性恶性肿瘤。

28% 接受本品治疗的患者因不良反应而中断给药。导致中断给药、发生率≥ 3% 的不良反应为血小板减少症和疲劳。

9% 接受本品治疗的患者因不良反应而降低剂量。

最常见的不良反应（≥ 20%）为疲劳、上呼吸道感染、骨骼肌肉疼痛、恶心和腹痛。

表 4 汇总了 E7438-G000-101 研究队列 4 和队列 5 中复发或难治性滤泡性淋巴瘤患者的不良反应。

表 4 E7438-G000-101 研究队列 4 和队列 5 中接受本品治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤患者的不良反应（≥ 10%）

不良反应	他泽司他 N=99	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲劳 ^a	36	5
发热	10	0
感染及侵袭类疾病		
上呼吸道感染 ^b	30	0
下呼吸道感染 ^c	17	0
尿路感染 ^d	11	2
胃肠道系统疾病		
恶心	24	1
腹痛 ^e	20	3
腹泻	18	0
呕吐	12	1
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
骨骼肌肉疼痛 ^f	22	1
皮肤及皮下组织类疾病		
脱发	17	0
皮疹 ^g	15	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
咳嗽 ^h	17	0
各类神经系统疾病		
头痛 ⁱ	13	0

a 包括疲劳和虚弱

b 包括喉炎、鼻咽炎、咽炎、鼻炎、鼻窦炎、上呼吸道感染、病毒性上呼吸道感染

c 包括支气管炎、下呼吸道感染、气管支气管炎

d 包括膀胱炎、尿路感染、尿路葡萄球菌感染

e 包括腹部不适、腹痛、下腹痛、上腹痛

f 包括背痛、肢体不适、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不适、骨骼肌肉疼痛、肌痛、颈痛、非心源性胸痛、肢体疼痛、颌骨疼痛、脊柱疼痛

g 包括红斑、皮疹、红斑性发疹、全身性皮疹、斑丘疹、瘙痒性皮疹、脓疱疹、皮肤剥脱

h 包括咳嗽和咳痰

i 包括头痛、偏头痛、窦性头痛

在接受本品治疗的患者中发生率< 10% 的临床相关不良反应包括感染：脓毒症 (2%)、感染性肺炎 (2%) 和带状疱疹 (2%)。

表 5 汇总了 E7438-G000-101 研究队列 4 和队列 5 滤泡性淋巴瘤患者的特定实验室检查异常。

表 5 E7438-G000-101 研究队列 4 和队列 5 中接受本品治疗的复发性或难治性滤泡性淋巴瘤患者相对基线时恶化（≥ 10%）的特定实验室检查异常

实验室检查异常	他泽司他 *	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
血液学		
淋巴细胞减少	57	18
血红蛋白减少	50	8
血小板减少	50	7
白细胞减少	41	9
中性粒细胞减少	20	7
血生化		
血糖升高	53	10
天门冬氨酸氨基转移酶升高	24	0
丙氨酸氨基转移酶升高	21	2.3
碱性磷酸酶升高	18	1.0
肌酐升高	17	0

* 根据具有基线值和至少一次治疗后数值的患者数量，用于计算比率的分母范围为 88-96 人。

2021-TAZ-00CH1 是一项在中国开展的桥接性临床试验。本品在中国患者中总体安全性特征与全球研究基本一致，安全性和耐受性良好。

【禁忌】

对本品活性成份或任何辅料过敏者禁用。

【注意事项】

1. 继发性恶性肿瘤

本品治疗后，出现继发性恶性肿瘤的风险增加。在临床试验中，接受本品 800 mg 每日两次单药治疗的 758 例成人患者，1.7% 的患者发生骨髓增生异常综合征 (MDS)、急性髓性白血病 (AML) 或 B 细胞性急性淋巴细胞白血病 (B-ALL)。1 例儿童患者发生 T 细胞淋巴瘤母细胞淋巴瘤 (T-LBL)。需长期监测患者是否出现继发性恶性肿瘤。

2. 胚胎 - 胎儿毒性

基于动物研究结果及其作用机制，当妊娠女性用药时，本品可对胎儿造成伤害。尚无妊娠女性使用本品的可用数据以评估本品的相关风险。妊娠大鼠和家兔在器官形成期接受他泽司他给药后，当两个种属的母体动物血浆药物暴露量（血浆浓度时间曲线下面积 [AUC_{0-45h}]）约为人推荐剂量 800 mg 每日两次的 1.5 倍时，均出现剂量依赖性的胎儿骨骼发育异常。

应告知孕妇本品对胎儿有潜在风险。建议育龄期女性在接受本品治疗期间和末次给药后 6 个月内采取有效的避孕措施。建议有生育能力女性伴侣的男性患者在本品治疗期间和末次给药后 3 个月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】

1. 妊娠

风险总结

基于动物研究结果及其作用机制，参见【临床药理】，当妊娠妇女服用本品时可对胎儿造成伤害。尚无妊娠妇女使用本品的可用数据以说明相关风险。妊娠大鼠和家兔在器官形成期接受他泽司他给药，当母体动物中的药物暴露量约为成人 800 mg 每日两次剂量下暴露量 [AUC_{0-45h}] 的 1.5 倍时，导致两个种属胎儿剂量依赖性骨骼发育异常（参见数据）。提醒孕妇注意本品对胎儿有潜在风险。

在美国总体人群中，经临床确认的妊娠妇女发生重大先天缺陷和流产的背景风险估计值分别为 2%-4% 和 15%-20%。

2. 哺乳期

风险总结

目前尚无关于本品经人乳汁分泌、或对母乳喂养婴儿或对乳汁生成产生影响的动物或人体数据。由于本品对母乳喂养的婴儿存在发生严重不良反应的潜在风险，建议女性在使用本品治疗期间和治疗结束后 1 周内不要哺乳。

3. 生育力

妊娠检查

使用本品之前，需确认育龄女性的妊娠状态。

风险总结

妊娠女性使用本品可对胎儿造成危害。

避孕

女性

建议育龄妇女在使用本品治疗期间和治疗结束后 6 个月内采取有效的非激素避孕措施。本品可导致一些激素避孕药无效，参见【药物相互作用】。

男性

建议有生育能力女性伴侣的男性患者在使用本品治疗期间和治疗结束后至少 3 个月内采取有效的避孕措施。

【儿童用药】

本品在儿童淋巴瘤患者中的安全性和有效性尚未确定。
幼龄动物毒性数据
在一项为期 13 周的幼龄大鼠毒理学研究中，从出生后第 7 天至第 97 天（约相当于新生至成年期）每日给予本品后，结果如下：

- ≥ 50 mg/kg（约为成人 800 mg 每日两次暴露量的 2.8 倍）剂量下，发生 T-LBL
- ≥ 100 mg/kg（约为成人 800 mg 每日两次暴露量的 10 倍）剂量下骨小梁增加。
- ≥ 50 mg/kg（约等于成人 800 mg 每日两次的暴露量）剂量下体重增加。
- ≥ 50 mg/kg（约等于成人 800 mg 每日两次的暴露量）剂量下雄性睾丸肿胀。

【老年用药】

本品的临床研究未纳入足够数量的复发性或难治性滤泡性淋巴瘤 65 岁及以上患者，因此无法确定其反应是否与年轻患者不同。

【药物相互作用】

1. 其他药物对本品的影响

CYP3A 强效或中效抑制剂

本品与强效或中效 CYP3A 抑制剂联合用药可导致本品血浆药物浓度增加 [参见【临床药理】]，可能增加不良反应发生的频率或严重程度。服用本品时避免同时使用强效或中效 CYP3A 抑制剂。如果无法避免与 CYP3A 强效或中效抑制剂同时用药，则需降低本品的剂量 [参见【用法用量】]。

CYP3A 强效或中效诱导剂

本品与强效 CYP3A 诱导剂联合用药可导致本品血浆药物浓度降低 [参见【临床药理】]，与中效 CYP3A 诱导剂联合用药也可能导致本品血浆药物浓度降低，进而可能降低本品的疗效。服用本品时避免同时使用强效或中效 CYP3A 诱导剂。

2. 本品对其他药物的影响

CYP3A 底物

本品与 CYP3A 底物（包括激素避孕药）联合用药，可导致 CYP3A 底物的浓度降低和疗效下降 [参见【孕妇及哺乳期妇女用药】和【临床药理】]

【药物过量】

人体临床试验中尚无用药过量的经验。

【临床药理】

1. 作用机制

参见【药理毒理】

2. 药效动力学

他泽司他暴露 - 效应关系和药效动力学效应尚不清楚。

心脏电生理学

在一项 38 例晚期恶性肿瘤患者剂量探索试验中，连续 15 天每日两次口服本品 100 mg 至 1600 mg（批准的推荐剂量的 0.125 至 2 倍），评估其对心率校正的 QT (QTc) 间期的影响。在 800 mg 每日两次剂量下，他泽司他及其代谢产物 EPZ-6930 不会引起 QTc 间期显著延长（即> 20 ms）。在 800 mg 每日两次和 1600 mg 每日两次剂量下，QTc 的最大平均延长（90% 置信区间上限）分别为 6.1 ms (8.5 ms) 和 9.3 ms (12.5 ms)。

3. 药代动力学

西方人群 PK 数据

每日两次给药，在 200 mg 至 1600 mg 剂量范围（批准的推荐剂量的 0.25 至 2 倍）内，他泽司他的系统暴露量基本与剂量成比例。

800 mg 每日两次口服给药后，在第 15 天达到稳态。平均（变异系数 [CV] %）稳态血浆药物达峰浓度 (C_{max}) 为 829 (56%) ng/mL，AUC_{0-12h} 为 3340 (49%) ng•h/mL。他泽司他显示时间依赖性的药代动力学 (PK) 特性。平均蓄积比（以 AUC 计）为 0.58。

吸收

他泽司他的平均绝对口服生物利用度约为 33%，达峰时间为 1~2 小时。

食物效应

高脂肪、高热量（约 800-1000 卡路里）膳食不会对他泽司他的暴露产生显著影响。

分布

平均 (CV%) 稳态表观分布容积 (V_{ss}/F) 为 1230 L (46%)。他泽司他在体外与人血浆蛋白的结合率为 88%。全血 - 血浆分配比为 0.73。

消除

稳态时估算的他泽司他平均 (CV%) 末端消除半衰期为 3.1 小时 (14%)，表观总清除率 (CL_{ss}/F) 为 274 L/h (49%)。

代谢

他泽司他在体外通过 CYP3A 代谢，形成无活性的主要代谢物 M5 (EPZ-6930) 和 M3 (EPZ006931)。M5 通过 CYP3A 进一步代谢。

排泄

放射性标记的他泽司他单次口服给药后，12 天内回收了 94% 的总放射性，其中 15% 经尿液排泄，79% 经粪便排泄。

特殊人群

年龄（16-91 岁）、性别、人种（白人、黑人、亚裔）、体重 (37.3-173 kg)、轻度肝损害（总胆红素> 1-1.5 倍 ULN 或 AST > ULN）和肾损害（包括终末期肾病）对他泽司他的药代动力学没有临床意义的影响。尚未研究中度至重度肝损害的影响。

药物相互作用研究

临床研究

CYP3A 抑制剂对他泽司他的影响：

在患者中，氟康唑（一种 CYP3A 中效抑制剂）与本品 400 mg 每日两次联合给药使他泽司他的稳态 AUC_{0-8h} 增加 3.1 倍，C_{max} 增加 2.3 倍。

在患者中，伊曲康唑（一种 CYP3A 强效抑制剂）与本品 400 mg 每日两次联合给药使他泽司他的稳态 AUC_{0-12h} 增加 2.5 倍，C_{max} 增加 1.9 倍。

CYP3A 诱导剂对他泽司他的影响：

在患者中，利福平（一种 CYP3A 强效诱导剂）与本品 800 mg 每日两次联合给药使他泽司他的稳态 AUC_{0-12h} 降低 84%，C_{max} 降低 84%。本品与中效 CYP3A 诱导剂联合用药也可能导致本品血浆药物浓度降低，进而可能降低本品的疗效。

抑酸药物对他泽司他的影响：

在患者中，奥美拉唑（一种质子泵抑制剂）与本品 800 mg 每日两次联合给药使他泽司他稳态 AUC_{0-8h} 增加了 26% 和 C_{max} 增加了 25%，预期不会产生临床相关影响。

他泽司他对 CYP3A 底物的影响：

同时给予患者本品 800 mg 每日两次和口服咪达唑仑（一种 CYP3A 特异性底物）导致咪达唑仑的 AUC_{0-12h} 降低 40%，C_{max} 降低 21%。

他泽司他对 CYP2C8 和 CYP2C19 底物的影响：

患者本品 800 mg 每日两次用药的同时服用瑞格列奈 (CYP2C8 特异性底物) 和奥美拉唑 (CYP2C19 特异性底物)，使瑞格列奈的 AUC_{0-8h} 增加 80%，C_{max} 增加 51%；对奥美拉唑的暴露量无影响。

体外研究

代谢酶：

在临床相关浓度下，他泽司他对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 和 CYP2D6 无抑制作用。

药物转运蛋白：

他泽司他是 P- 糖蛋白 (P-gp) 的底物。他泽司他不是乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)、有机阳离子转运蛋白 2 (OCT2)、有机阴离子转运蛋白 3 (OAT3) 和多药及毒素外排转运蛋白 1 (MATE1) 或有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1) 和有机阴离子转运多肽 1B3 (OATP1B3) 的底物。

他泽司他是 MATE1 和多药及毒素外排转运蛋白 2-K (MATE2-K) 的抑制剂。在临床相关浓度下，他泽司他对 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、有机阳离子转运蛋白 1 (OCT1)、OCT2、有机阴离子转运蛋白 1 (OAT1)、OAT3 和胆盐输出泵 (BSEP) 无抑制作用。

中国人群 PK 数据（研究 2021-TAZ-00CH1）

中国复发 / 难治性滤泡性淋巴瘤患者口服他泽司他片 800 mg 每日两次，在第 15 天达到稳态，中位达峰时间为 1.47 小时，稳态 C_{max} 的均值 (CV%) 为 1267 (60.2%) ng/mL，几何均值（对数转换的 CV%）为 1072 (68.8%) ng/mL；稳态 AUC_{0-12h} 的均值 (CV%) 为 4487.6 (48.9%) ng/mL，几何均值（对数转换的 CV%）为 4044 (50.9%) ng•h/mL。他泽司他显示时间依赖性的 PK 特性，基于 AUC 计算的蓄积比均值为 0.579。

4. 遗传药理学

参见【药理毒理】

【临床试验】

在 一 项 单 臂、开 放、多 中 心 临 床 试 验（研究 E7438-G000-101, NCT01897571）的队列 4 中，评价了本品在既往接受过至少 2 种系统性治疗的滤泡性淋巴瘤患者中的有效性。入组患者需满足：ECOG PS 评分为 0-2 分，EZH2 基因检测为突变型（对患者 EZH2 突变状态进行前瞻性检测，将福尔马林固定、石蜡包埋的肿瘤样本寄送至中心实验室，采用 cobas®EZH2 试剂盒进行 Y646X [S, H, C]、Y646F、Y646N、A682G 和 A692V 的突变检测）。入组患者口服本品 800 mg 每日两次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。每 8 周进行一次肿瘤缓解评估，第 24 周之后为每 12 周进行一次。主要疗效终点为由独立审查委员会根据国际工作组非霍奇金淋巴瘤 (IWG-NHL) 标准评估的总缓解率 (ORR) 和缓解持续时间 (DOR)。EZH2 突变患者的中位随访时间为 22 个月（范围 3-44 个月）。

共入组了 45 例 EZH2 突变的滤泡性淋巴瘤患者，中位年龄是 62 岁（范围 38–80 岁），58% 患者为女性，42% 患者在接受一线治疗后出现早期进展 (POD24)，所有患者的 ECOG PS 评分均为 0 或 1 分。84% 患者报告了人种，其中 82% 为白人。基于 cobas EZH2 突变检测，36%、29%、27%、11% 和 2% 的患者分别携带 Y646X [S, H, C]、Y646F、Y646N、A682G 和 A692V 突变。既往接受全身系统性治疗的中位数数为 2（范围 1-11），其中利妥昔单抗难治型为 49%，末次治疗难治型为 49%，9% 患者既往接受过干细胞移植。

本品的上市批准是基于 42 例 EZH2 突变型、既往接受过至少 2 种系统性治疗患者的疗效结果，详见表 6。

表 6 研究 E7438-G000-101 队列 4 复发难治性 FL 患者的疗效结果

疗效终点	EZH2 突变型滤泡性淋巴瘤 N=42
ORR (95%CI)*	69% (53%，82%)
完全缓解	12%
部分缓解	57%
DOR	
中位数 (95%CI)，月	10.9 (7.2，NE)
范围（月）	0.0+，22.1+

CI= 置信区间；NE= 不可估计。

* EZH2 突变型滤泡性淋巴瘤患者的中位至缓解时间为 3.7 月（范围 1.6-10.9 个月）。

本品基于一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间结果附条件批准上述适应症，本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【药理毒理】

1. 药理作用

他泽司他为甲基转移酶 EZH2 和功能获得性突变 EZH2（包括 Y646X、A682G 和 A692V）的抑制剂。他泽司他亦可抑制 EZH1 的活性，半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 392 nM，约为 EZH2 抑制作用 IC₅₀ 的 36 倍。

EZH2 最明确的功能是作为多梳抑制复合物 2（PRC2）的催化亚基，催化组蛋白 H3 的 27 位赖氨酸单甲基化、双甲基化和三甲基化。组蛋白 H3 的三甲基化可导致转录抑制。

SWItch/Sucrose Non-Fermentable (SWI/SNF) 复合物可拮抗 PRC2 在上皮样肉瘤患者中调节基因表达的作用。临床前体内外模型中，SWI/SNF 复合物成员（例如整合酶相互因子 1 [INI1/SNF5/SMARCB1/BAF47]、SMARCA4 和 SMARCA2）缺失或功能异常，可导致 EZH2 活性或表达异常，从而产生 EZH2 依赖的致癌性。

他泽司他在体外可抑制 B 细胞淋巴瘤细胞系的增殖，并在伴有或不伴有 EZH2 功能获得性突变的 B 细胞淋巴瘤小鼠异种移植模型中可见抗肿瘤活性。他泽司他对 EZH2 突变型淋巴瘤细胞系的增殖抑制作用更强。

2. 毒理研究

遗传毒性

他泽司他的 Ames 试验、人外周血淋巴细胞体外微核试验和大鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

尚未开展他泽司他的生育力和早期胚胎发育毒性试验。大鼠和食蟹猴的 4 周和 13 周重复给药毒性试验中，每日经口给予他泽司他对成年雄性和雌性动物的生殖器官未见明显影响。

妊娠大鼠于器官发生期（妊娠第 7-17 天）每日 1 次经口给予他泽司他，高达 100 mg/kg/ 天（约为成人 800 mg 每日两次剂量下暴露量的 6 倍）剂量下，未见对母体的不良影响。≥ 50 mg/kg/ 天（约为成人 800 mg 每日两次剂量下暴露量的 2 倍）剂量下可引起胎儿骨骼畸形和变异。200 mg/kg/ 天（约为成人 800 mg 每日两次剂量下暴露量的 14 倍）剂量下主要可见着床后丢失增加、指（趾）骨缺失、椎骨融合、圆顶头和颅骨融合，以及胎仔体重降低。

妊娠免于器官发生期每日 1 次经口给予他泽司他 400 mg/kg/ 天（约为成人 800 mg 每日两次剂量下暴露量的 7 倍），未见对母体的不良影响。≥ 100 mg/kg/ 天（约为成人 800 mg 每日两次剂量下暴露量的 1.5 倍）剂量下可见胎儿骨骼变异，≥ 200 mg/kg/ 天（约为成人 800 mg 每日两次剂量下暴露量的 5.6 倍）剂量下可见胎儿骨骼畸形。400 mg/kg/ 天（约为成人 800 mg 每日两次剂量下暴露量的 7 倍）剂量下主要可见着床后丢失增加以及胎仔腭裂和口鼻裂。

致癌性

未开展专门的他泽司他致癌性试验，但临床已有 T 细胞淋巴瘤母细胞淋巴瘤 (T-LBL)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、急性髓系白血病 (AML) 和 B 细胞性急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 的报道，并且在 13 周毒性试验中，幼龄大鼠和成年大鼠给药约 9 周或更长时间均出现 T-LBL。基于大鼠的非临床研究，T-LBL 出现的风险随给药时间延长而增加。

【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】

高密度聚乙烯瓶及聚丙烯儿童安全盖包装，内置口服固体药用高密度聚乙烯柱状干燥剂，240 片 / 瓶。

【有效期】

48 个月

【执行标准】

JX20250035

【批准文号】

国药准字 HJ20250031

附条件批准上市

【上市许可持有人】

名称：Epizyme, Inc.

注册地址：One Main St, 7th Floor, Cambridge, MA 02142 United States of America

【生产企业】

企业名称：Patheon Pharmaceuticals, Inc.

生产地址：2110 E Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237 United States of America

【分包装厂】

企业名称：和记黄埔医药（上海）有限公司

生产地址：上海市浦东新区良耀路 88 号

邮政编码：201314

【境内联系人】

企业名称：和记黄埔医药（上海）有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路 720 弄 4 号

邮政编码：201203

咨询热线：400-658-6360

【境内责任人】

企业名称：和记黄埔医药（上海）有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路 720 弄 4 号

邮政编码：201203

咨询热线：400-658-6360