

具有生育能力的女性和男性

妊娠试验

在服用本品前应核实具有生育能力女性的妊娠状态(参见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

避孕

女性:建议具有生育能力的女性患者在本品治疗期间和最后1次服药后1周内采用有效的避孕措施。

男性:建议具有生育能力的女性伴侣的男性患者在本品治疗期间和最后1次服药后1周内采用有效的避孕措施。

生育能力

本品可能损害女性和男性的生育能力(参见【药理毒理】)。

【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(参见【药理毒理】),本品当用于妊娠女性时可能会导致胎儿损害,目前尚无有关本品用于妊娠女性的数据来提供关于药物相关风险的信息。妊娠大鼠在器官形成期接受本品给药,母体暴露量在约等于临床剂量160 mg每日2次下观察到的人体暴露量时,导致了胚胎死亡和畸形。应告知妊娠女性本品对胎儿的潜在风险。

哺乳

风险总结

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婴儿或乳汁生成的影响的数据。由于本品可能对母乳喂养婴儿产生潜在的严重不良反应,建议哺乳期女性在本品治疗期间和末次服用本品后1周内避免哺乳。

【儿童用药】

已在患有需要系统性治疗的甲状腺髓样癌(MTC)以及需要系统性治疗和放射性碘治疗(如适用)难治的晚期RET融合阳性甲状腺癌的12岁及以上的儿童患者中确定了本品的安全性和有效性。在成人中进行的充分且良好的对照研究以及在12岁及以上的儿童患者中获得的其他药代动力学和安全性数据支持将本品用于这些适应症(参见【儿童药理-药代动力学】[临床试验])。尚未确定在12岁以下的儿童中本品用于这些适应症的安全性和有效性。

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性(参见【适应症】)。

应对生长板开放的青少年患者的生长板进行监测。根据生长板异常的严重程度和个体风险获益评估,考虑暂停或终止治疗。

【老年用药】

在796名接受本品治疗的患者中,34%(268名患者)≥65岁,9%(74名患者)≥75岁。在≥65岁的患者中,未观察到本品在安全性或有效性上存在总体差异。

【药物相互作用】

其他药物对本品的影响

抗酸剂

将本品与抗酸剂联合用药会降低本品血浆浓度(参见【临床药理-药代动力学】),这可能会降低本品的抗肿瘤活性。避免将本品与PPI/H₂受体拮抗剂或局部作用的抗酸剂联合用药。如无法避免,将本品与食物同服(当与PPI联合用药时,或改变其服药时间)或与H₂受体拮抗剂或局部作用的抗酸剂联合用药时)(参见【用法用量】)。

强效CYP3A抑制剂

将本品与强效CYP3A抑制剂联合用药会升高本品血浆浓度(参见【临床药理-药代动力学】),这可能会增加本品不良反应的风险,包括QTc间期延长。

避免本品与强效CYP3A抑制剂联合用药。如果不能避免与强效CYP3A抑制剂联合用药,降低本品剂量,并更频繁地通过ECG监测QTc间期(参见【用法用量】[注意事项])。

强效和中效CYP3A诱导剂

本品与强效或中效CYP3A诱导剂联合用药会降低本品血浆浓度(参见【临床药理-药代动力学】),这可能会降低本品的抗肿瘤活性。

避免本品与强效或中效CYP3A诱导剂联合用药。

本品对其他药物的影响

CYP2C8和CYP3A底物

本品是CYP2C8抑制剂和弱效CYP3A抑制剂。将本品与CYP2C8和CYP3A底物联合用药会升高其血浆浓度(参见【临床药理-药代动力学】),这可能会增加与这些底物相关的不良反应风险。避免将本品与浓度的微小变化可能会引起不良反应增多的CYP2C8和CYP3A底物联合用药,如无法避免,请遵循CYP2C8和CYP3A底物批准的产品说明书的建议服药。特定P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌蛋白(BCRP)底物。

本品是P-gp和BCRP抑制剂。本品与P-gp或BCRP底物联合用药会升高其血浆浓度(参见【临床药理-药代动力学】),这可能会增加与这些底物相关的不良反应风险。避免将本品与浓度的微小变化可能会引起不良反应增多的P-gp或BCRP底物联合用药。如果无法避免,遵循特定P-gp和BCRP底物批准的产品说明书的建议服药。

导致QTc间期延长的药物

本品与QTc间期延长有关(参见【注意事项】[药理毒理])。对于需要和已知会延长QTc间期的药物进行联合用药的患者,应更频繁地使用ECG监测QTc间期。

【药物过量】

尚未确定药物过量的症状。如果怀疑药物过量,应提供全面支持性治疗。

【临床药理】

药效学

暴露 – 反应关系

尚未对本品暴露 – 反应关系和药效学反应的时间过程进行完全表征。

心脏电生理学

在一项健康受试者开展的全面QT研究中评价了本品对QTc间期的影响。患者在服用本品160 mg每日2次后,在平均稳态血药浓度最大(C_{max})时观察到的QTc的最大平均延长时间为10.6毫秒(90%置信区间上限:12.1毫秒)。QTc的延长具有浓度依赖性。

药代动力学

在局部晚期或转移性实体瘤患者服用本品160 mg每日2次后,评价了本品的药代动力学。在20 mg每日1次至240 mg每日2次(推荐最大日总剂量的0.06至1.5倍)的剂量范围内,本品稳态AUC和C_{max}与略高于与剂量成比例的方式升高。

服用本品160 mg每日2次大约7天后达到稳态,其中位蓄积比为3.4;本品平均稳态C_{max}为2,980 ng/mL(变异系数CV=53%),AUC_{0-24h}为51,600 ng·h/mL(CV=58%)。

吸收

本品的中位T_{max}为2小时。健康受试者中本品的平均绝对生物利用度为73%(60%至82%)。

食物效应

健康受试者服用高脂餐(大约900卡路里,58克碳水化合物、56克脂肪和43克蛋白质)后,未观察到本品AUC或C_{max}存在具有临床意义的差异。

分布

本品的表观分布容积(V_{d/F})为203 L。

本品的体外蛋白结合率为96%,且与浓度无关。血液与血浆的浓度比为0.7。

消除

患者中本品的表观清除率(CL/F)为6 L/h,健康受试者口服本品后,半衰期为32小时。

代谢

本品主要通过CYP3A4代谢。健康受试者单次口服放射性标记的本品160 mg后,其原型占血浆中放射性药物浓度的86%。

排泄

健康受试者单次口服放射标记的本品160 mg后,69%的给药剂量在粪便中回收(14%为原型药物),24%在尿液中回收(12%为原型药物)。

特殊人群

本品的表观分布容积和清除率随着体重的增加而增加(27 kg至179 kg)。

根据年龄(2至92岁)、性别(男/女)、中度或重度肾功能不全(eGFR ≥ 15至89 mL/min),未观察到本品的药代动力学存在具有临床意义的差异。尚未对ESRD对本品药代动力学的影响进行研究。

肝功能不全患者

与肝功能正常的受试者相比,轻度(总胆红素小于或等于ULN,且AST大于ULN,或总胆红素大于1至1.5倍ULN且伴任何AST)肝功能不全患者中本品 AUC_{0-INF}增加至1.1倍,中度(总胆红素大于1.5至3倍ULN且伴任何AST)肝功能不全患者中本品 AUC_{0-INF}增加至1.3倍,和重度(总胆红素大于3至10倍ULN且伴任何AST)肝功能不全患者中本品 AUC_{0-INF}增加至1.8倍。

药物相互作用研究

临床试验和模型方法

质子泵抑制剂(PPI)-空腹状态下,本品和奥美拉唑(PPI)联合用药时,本品的AUC_{0-INF}和C_{max}降低。进餐状态下,本品和奥美拉唑联合用药,本品的AUC_{0-INF}和C_{max}无显著性变化。(表9)。

表9:与PPI联合用药后,本品的暴露量变化

	AUC _{0-INF}	C _{max}
本品空腹	参照	参照
本品空腹 + PPI	↑ 69%	↑ 88%
本品与高脂餐同服 ² + PPI	↑ 2%	↓ 49%
本品与低脂餐同服 ² + PPI	无变化	↓ 22%

¹ 高脂餐:分别大约150,250和500-600卡路里,来自蛋白质、碳水化合物和脂肪,总计大约800至1000卡路里。

² 低脂餐:大约390卡路里和10克脂肪。

H₂受体拮抗剂:在空腹服用本品前10小时至服用后2小时之间与雷尼替丁(H₂受体拮抗剂)联合用药,未观察到本品药代动力学存在具有临床意义的差异。

强效CYP3A4诱导剂:与伊曲康唑(强效CYP3A4抑制剂)多次联合用药时,本品的AUC_{0-INF}增加至2.3倍,C_{max}增加至1.3倍。

强效CYP3A4诱导剂:与利福平(强效CYP3A4诱导剂)多次联合用药时,本品的AUC_{0-INF}降低87%,C_{max}降低70%。

中效CYP3A4诱导剂:与波生坦或依非韦伦(中效CYP3A4诱导剂)多次联合用药时,本品 AUC预计会降低40-70%,C_{max}降低34-57%。

弱效CYP3A4诱导剂:与瑞舒伐他汀(弱效CYP3A4诱导剂)多次联合用药时,本品 AUC预计会降低33%,C_{max}降低6%。

CYP2C8抑制剂:与格列齐特(敏感CYP2C8底物)联合用药时,瑞格列奈的AUC_{0-INF}增加至2.9倍,C_{max}增加至1.4倍。

CYP3A底物:与咪达唑仑(敏感CYP3A底物)联合用药时,咪达唑仑的AUC_{0-INF}增加至1.5倍,C_{max}增加至1.4倍。P-糖蛋白(P-gp)底物:将本品与达比加群酯(P-gp底物)联合用药时,达比加群酯的AUC_{0-INF}增加至1.4倍,C_{max}增加至1.4倍。

BCRP底物:与瑞舒伐他汀(BCRP底物)联合用药时,瑞舒伐他汀AUC_{0-INF}增加至1.9倍,C_{max}增加至1.7倍。

P-gp抑制剂:与利福平(P-gp抑制剂)单次联合用药时,未观察到本品药代动力学发生具有临床意义的变化。

MATE1底物:与二甲双胍(MATE1底物)联合用药时,未观察到葡萄糖水平发生具有临床意义的变化。

体外研究

CYP酶:在临床相关浓度下,本品并不会抑制或诱导CYP1A2,CYP2B6,CYP2C9,CYP2C19或CYP2D6。

转运蛋白系统:本品会抑制MATE1。本品可通过抑制MATE1降低肌酐的肾小管分泌来升高血清肌酐(参见【不良反应】)。

在临床相关浓度下,本品不会抑制OAT1,OAT3,OCT1,OCT2,OATP1B1,OATP1B3,BSEP和MATE2-K。

本品是P-gp和BCRP的底物,但不是OAT1,OAT3,OCT1,OCT2,OATP1B1,OATP1B3,MATE1或MATE2-K的底物。

【临床试验】

RET融合阳性非小细胞肺癌

LIBRETTO-001

在一项多中心、开放标签、多队列临床试验(NCT03157128)入组的RET融合阳性的晚期NSCLC患者中对本品的有效性进行了评价。该研究在单独的队列中入组了在铂化疗后发生疾病进展的RET融合阳性的晚期或转移性NSCLC患者,以及既往未接受系统性治疗的局部晚期(不适合手术切除或进行根治性放疗的III期)或转移性NSCLC患者。在当地实验室使用二代测序(NGS)、聚合酶链式反应(PCR)、荧光原位杂交(FISH)或其他当地的检测方法,前瞻性地确定了RET基因改变。成人患者口服本品 160 mg每日2次,直至发生无法耐受的毒性或疾病进展;入选组剂量递增部分的患者可以调整剂量至160 mg每日2次。主要的有效性指标包括经确认的客观缓解率(ORR)和缓解持续时间(DOR),由独立盲态审查委员会(BIRC)根据RECIST第1.1版确定。

既往曾接受含铂化疗的RET融合阳性的NSCLC

对入组LIBRETTO-001研究一个队列的既往曾接受含铂化疗的247名RET融合阳性的NSCLC患者的有效性进行了评价(数据截止日期:2021年6月15日)。

中位年龄56岁(范围:23至81岁);57%为女性;44%为白人,48%为亚洲人,4.9%为黑人或非洲裔美国人,2.8%为西班牙裔/拉丁裔。ECOG体能状态为0-1(98%)或2分(2%),97%的患者患有转移性疾病。患者接受的既往系统性治疗次数的中位数为2种(范围1-15)。58%的患者曾接受抗PD-1/PD-L1治疗;94%的患者使用NGS检测出RET融合(84.6%为肿瘤样本;9.3%为血液或血浆样本);4.0%的患者使用PCR,0.4%的患者使用其他当地的检测方法检测出RET融合。

既往曾接受含铂化疗的RET融合阳性的NSCLC的有效性结果总结于表10中。

表10:LIBRETTO-001研究的有效性结果
(既往接受含铂治疗的RET融合阳性的NSCLC)

	N = 247
客观缓解率 ¹ (95% CI)	61% (55, 67%)
完全缓解	7.3%
部分缓解	54%
缓解持续时间	
中位数,月(95% CI)	28.6 (20, NE)