

核准日期: 2022年9月30日
修改日期: 2023年4月21日
2025年4月7日
2025年5月23日
2025年5月24日

塞普替尼胶囊说明书

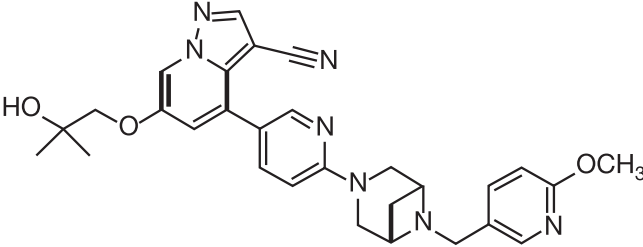
本品为附条件批准上市, 请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 塞普替尼胶囊
商品名称: 睿妥®(Retsevmo®)
英文名称: Selpercatinib Capsules
汉语拼音: Saiputini Jiaonang

【成份】

本品主要成份为塞普替尼。
化学名称: 6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基-3-基)吡啶-3-基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-腈
化学结构式:



分子式: C₂₉H₂₇N₇O₃
分子量: 525.61

辅料: 胶囊内容物: 微晶纤维素、胶态二氧化硅
40mg胶囊壳: 明胶、二氧化钛、氧化铁
80mg胶囊壳: 明胶、二氧化钛、FD&C蓝色#1
印字: 虫胶、氢氧化钾和氧化铁

【性状】

本品为灰色不透明胶囊, 表面有“Lilly”, “3977”和“40 mg”的黑色油墨印字, 内容物为白色或类白色至淡黄色粉末(40mg规格)。

本品为蓝色不透明胶囊, 表面有“Lilly”, “2980”和“80 mg”的黑色油墨印字, 内容物为白色或类白色至淡黄色粉末(80mg规格)。

【适应症】

非小细胞肺癌

本品适用于转染重排(RET)基因融合阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者的治疗。
该适应症是基于一项RET基因改变晚期实体瘤研究的结果给予的附条件批准。该适应症的完全批准将取决于正在进行的确定性试验的临床获益。(参见【临床试验】)

甲状腺髓样癌

本品适用于需要系统性治疗的晚期或转移性RET突变型甲状腺髓样癌(MTC)成人和12岁及以上儿童患者的治疗。

甲状腺癌

本品适用于需要系统性治疗且放射性碘难治(如果放射性碘适用)的晚期或转移性RET融合阳性甲状腺癌成人和12岁及以上儿童患者的治疗。

该适应症是基于一项RET基因改变晚期实体瘤研究的结果给予的附条件批准。该适应症的完全批准将取决于正在进行的确定性试验的临床获益。(参见【临床试验】)

【规格】

(1)40 mg(2)80 mg

【用法用量】

本品应在抗肿瘤治疗方案方面有经验的医生处方使用。

患者选择

使用本品前必须明确有经充分验证的检测方法检测到RET基因融合阳性(非小细胞肺癌或甲状腺癌)或RET突变(甲状腺髓样癌)。

推荐剂量

- 基于体重, 本品的推荐剂量为:
 - 低于50 kg: 120 mg
 - 50 kg或以上: 160 mg
- 本品口服给药, 每日2次(大约间隔12小时), 直至发生疾病进展或不可耐受的毒性。
- 整颗吞服胶囊, 请勿压碎或咀嚼胶囊。
- 如有漏服本品, 且距下一次计划服药时间大于6小时, 应补服错过的剂量。
- 如果在服用本品后出现呕吐, 请勿补服额外的剂量, 请按计划继续使用下个剂量。

重要的服药说明

除与质子泵抑制剂(PPI)联合用药时, 本品与食物同服或不同服均可。(参见【用法用量-合并使用抗酸剂时的剂量调整】(临床药理-药代动力学))。

剂量调整

针对不良反应的剂量调整

表1提供了发生不良反应时推荐的剂量降低。

表1: 发生不良反应时推荐的剂量降低

剂量降低	患者体重低于50 kg	患者体重50 kg或以上
首次	80 mg, 每日2次	120 mg, 每日2次
第2次	40 mg, 每日2次	80 mg, 每日2次
第3次	40 mg, 每日1次	40 mg, 每日2次

不能耐受3次剂量降低的患者应永久终止本品治疗。

表2中提供了发生不良反应时推荐的剂量调整。

表2: 发生不良反应时推荐的剂量调整

不良反应	严重程度	剂量调整
肝脏毒性(参见【注意事项】)	3级或4级	<ul style="list-style-type: none">• 暂停本品治疗, 每周监测一次天门冬氨酸氨基转移酶(ALT)和丙氨酸氨基转移酶(ALT), 直至恢复至1级或基线水平。• 降低剂量2个水平重启治疗, 并每周一次监测AST和ALT, AST和ALT监测应持续直到恢复至3级或4级AST或ALT升高发生前所使用的剂量后4周。• 在至少2周无复发后升高1个剂量水平, 然后在至少4周无复发后升高至3级或4级AST或ALT升高发生前所使用的剂量。
间质性肺疾病(ILD)/肺部炎症(参见【注意事项】)	2级	<ul style="list-style-type: none">• 暂停本品治疗, 直到恢复。• 降低剂量重启治疗。• 如果再次发生ILD/肺部炎症, 终止本品治疗。
	3级或4级	<ul style="list-style-type: none">• 如果发生经确认的ILD/肺部炎症, 终止本品治疗。
高血压(参见【注意事项】)	3级	<ul style="list-style-type: none">• 对于接受了最佳降压治疗仍存在3级高血压的患者, 应暂停本品治疗。当高血压得到控制后, 降低剂量重启治疗。
	4级	<ul style="list-style-type: none">• 终止本品治疗。
QT间期延长(参见【注意事项】)	3级	<ul style="list-style-type: none">• 暂停本品治疗, 直到恢复至基线, 0或1级。• 降低剂量重启治疗。
	4级	<ul style="list-style-type: none">• 终止本品治疗。
出血事件(参见【注意事项】)	3级或4级	<ul style="list-style-type: none">• 暂停本品治疗, 直到恢复至基线, 0或1级。• 如果发生重度或危及生命的出血事件, 终止本品治疗。
过敏反应(参见【注意事项】)	所有级别	<ul style="list-style-type: none">• 暂停本品治疗, 直到过敏反应痊愈, 开始皮质类固醇治疗。• 降低3个剂量水平重启治疗, 同时继续皮质类固醇治疗。• 每周升高1个剂量水平, 直到恢复至过敏反应发生前所使用的剂量, 然后逐渐降低皮质类固醇剂量。
甲状腺功能减退症(参见【注意事项】)	3级或4级	<ul style="list-style-type: none">• 暂停本品治疗, 直到恢复至1级或基线。• 根据严重程度决定是否终止本品治疗。
其他不良反应(参见【不良反应】)	3级或4级	<ul style="list-style-type: none">• 暂停本品治疗, 直到恢复至基线, 0或1级。• 降低剂量重启治疗。

合并使用抗酸剂时的剂量调整

- 避免本品与PPI、组胺-2(H2)受体拮抗剂或局部作用的抗酸剂联合用药(参见【药物相互作用】)。如不能避免联合用药:
- 当与PPI联合用药时, 本品需与食物同服。
 - 在H2受体拮抗剂服药前2小时或服药后10小时服用本品。
 - 在局部作用的抗酸剂服药前2小时或服药后2小时服用本品。

与强效CYP3A4抑制剂联合用药时的剂量调整

避免本品与强效CYP3A4抑制剂联合用药, 如无法避免, 根据表3中的建议降低本品剂量。在停用CYP3A4抑制剂3至5个消除半衰期后, 以开始CYP3A4抑制剂治疗前所使用的剂量重启治疗(参见【药物相互作用】)。

表3: 与强效CYP3A4抑制剂联合用药时的推荐剂量

当前剂量	推荐剂量
120 mg, 每日2次	40 mg, 每日2次
160 mg, 每日2次	80 mg, 每日2次

特殊人群用药

肝功能不全

重度肝功能不全时的剂量调整

对于重度肝功能不全患者, 根据表4的建议降低推荐剂量(参见【注意事项】)。

表4: 重度肝功能不全患者的推荐剂量

当前剂量	推荐剂量
120 mg, 每日2次	80 mg, 每日2次
160 mg, 每日2次	80 mg, 每日2次

轻度和中度肝功能不全

轻度(总胆红素<ULN, 且AST大于ULN, 或总胆红素大于1至1.5倍ULN且伴任何AST)或中度(总胆红素大于1.5至3倍ULN伴任何AST)肝功能不全患者使用本品不建议调整剂量。应监测肝功能不全的患者服用本品时相关的不良反应(参见【临床药理-药代动力学】)。

肾功能不全

轻度至重度肾功能不全(根据肾脏病饮食改良 [MDRD] 公式估计的肾小球滤过率 [eGFR] ≥ 15至89 mL/min)患者使用本品不建议调整剂量。尚未确定终末期肾病(ESRD)患者中的推荐剂量(参见【临床药理-药代动力学】)。

【不良反应】

由于临床试验是在各种不同条件下进行的, 因此不同药物在临床试验中观察到的不良反应发生率无直接可比性, 且可能无法反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

RET基因融合阳性或RET突变的实体瘤

LIBRETTO-001

下文描述的安全性人群反映了在LIBRETTO-001研究中796名晚期实体瘤患者口服本品160 mg每日2次的暴露情况(参见【临床试验】)。在796名接受本品治疗的患者中, 84%的患者暴露6个月或以上, 73%的患者暴露1年以上。在这些患者中, 96%至少服用了1次本品的推荐剂量(160 mg口服给药, 每日2次)(数据截止日期: 2021年6月15日)。

中位年龄为59岁(范围: 15至92岁); 0.3%为12至16岁的儿童患者; 51%为男性, 69%为白人, 23%为亚洲人, 3%为黑人或非洲裔美洲人, 5%为西班牙裔/拉丁裔。最常见的肿瘤为NSCLC(45%), MTC(40%)和甲状腺非髓样癌(7%)。

接受本品治疗的患者中有44%发生了严重不良反应。最常见的严重不良反应(发生于 ≥ 2%的患者)为感染性肺炎、胸腔积液、腹痛、出血、过敏反应、呼吸困难和低钠血症。3%的患者发生了致死性不良反应; 致死性不良反应包括败血症(n = 6)、呼吸衰竭(n = 5)、出血(n = 4)、感染性肺炎(n = 3)、肺部炎症(n = 2)、心脏停搏(n = 2)、猝死(n = 1)和心力衰竭(n = 1)。

接受本品治疗的患者中有8%因不良反应而永久终止治疗, 导致 ≥ 0.5%的患者永久终止治疗的不良反应包括ALT升高(0.6%)、疲劳(0.6%)、败血症(0.5%)和AST升高(0.5%)。

接受本品治疗的患者中有64%因不良反应而暂停服药, 导致 ≥ 5%的患者暂停服药的不良反应为ALT升高、AST升高、腹泻和高血压。

接受本品治疗的患者中有41%因不良反应而降低剂量, 导致 ≥ 2%的患者剂量降低的不良反应为ALT升高、AST升高、QT间期延长、疲劳、腹泻、药物性过敏反应和水肿。

最常见的不良反应(≥ 25%)为水肿、腹泻、疲劳、口干、高血压、腹痛、便秘、皮疹、恶心和头痛。

最常见的3级或4级实验室异常(≥ 5%)为淋巴细胞减少、ALT升高、AST升高、钠减少和钙减少。

表5中总结了LIBRETTO-001研究中的不良反应。

表5: LIBRETTO-001研究中接受本品治疗的患者发生的不良反应(发生率 ≥ 20%)

不良反应	塞普替尼 N=796	
	1至4级# (%)	3至4级 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应		
水肿 ¹	49	0.8*
疲劳 ²	46	3.1*
关节痛	21	0.3*
胃肠系统疾病		
腹泻 ³	47	5*
口干	43	0
腹痛 ⁴	34	2.5*
便秘	33	0.8*
恶心	31	1.1*
呕吐	22	1.8*
血管及淋巴管类疾病		
高血压	41	20
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 ⁵	33	0.6*
各类神经系统疾病		
头痛 ⁶	28	1.4*
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
咳嗽 ⁷	24	0
呼吸困难 ⁸	22	3.1
血液及淋巴系统疾病		
出血 ⁹	22	2.6
各类检查		
QT间期延长	21	4.8*

¹ 水肿也包括外周水肿、面部水肿、眼眶周围水肿、眼部水肿、眼眶水肿、眼睑水肿、局部水肿、淋巴水肿、阴囊水肿、外周肿胀、阴囊肿胀、肿胀、面部肿胀、眼部肿胀、全身性水肿、生殖器水肿。

² 疲劳也包括乏力、难受。

³ 腹泻也包括紧急排便感、排便频率增加、胃肠道运动过强和肛门失禁。

⁴ 腹痛也包括上腹痛、下腹痛、腹部不适、腹部触痛、中上腹不适、胃肠痛。

⁵ 皮疹也包括红斑性皮疹、斑状皮疹、斑丘疹、麻疹样皮疹、丘疹样皮疹、瘙痒性皮疹、蝶形皮疹、剥脱性皮疹、滤泡样皮疹、全身性皮疹、水泡疹。

⁶ 头痛也包括窦性头痛、紧张性头痛。

⁷ 咳嗽也包括咳嗽、上气道咳嗽综合征。

⁸ 呼吸困难也包括劳力性呼吸困难、静息时呼吸困难。

⁹ 出血也包括鼻衄、鼻血、咯血、挫伤、直肠出血、阴道出血、阴道出血、瘀伤、瘀点、外伤性血肿、肛门口出血、血疱、尿中带血、脑出血、胃出血、颅内出血、皮下出血、自发性血肿、眼眶血肿、出血性水泡性眼膜炎、结膜血肿、放射性血管内出血、肠憩室出血、眼部出血、胃肠道出血、牙龈出血、咽血、出血性卒中、痔疮出血、肝脏出血、肝血肿、腹腔内出血、腹部出血、下消化道出血、黑便、口腔出血、淋血阳性、操作后出血、绝经后出血、盆腔血肿、眼眶血肿、眼周出血、咽部出血、肺挫伤、鼻窦、视网膜出血、腹膜后血肿、肌腱出血、皮肤出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下出血、上消化道出血、子宫出血、血管穿刺部位出血。

*仅包括3级不良反应。

#根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)4.03版进行分级

发生率 ≤ 15%的临床相关不良反应为甲状腺功能减退症(13%)、感染性肺炎(11%)、过敏反应(6%)、间质性肺疾病(ILD)/肺部炎症、乳腺癌、乳腺癌性水肿和肿瘤溶解综合征(均<2%)。

表6总结了LIBRETTO-001研究中的实验室检查结果异常。

表6: LIBRETTO-001研究中接受本品治疗的患者发生的较基线恶化的实验室检查结果异常(发生率 ≥ 20%)

实验室异常	塞普替尼 ¹	
	1至4级#(%)	3至4级(%)
血生化		
AST升高	59	11
钙减少	59	5.7
ALT升高	56	12
白蛋白减少	56	2.3
葡萄糖升高	53	2.8
肌酐升高	47	2.4
钠减少	42	11
碱性磷酸酶升高	40	3.4
总胆固醇升高	35	1.7
钾升高	34	2.7
葡萄糖降低	34	1.0
镁减少	33	0.6
胆红素升高	30	2.8
血液学		
淋巴细胞减少	52	20
血小板减少	37	3.2
血红蛋白减少	28	3.5
中性粒细胞减少	25	3.2

¹ 每个实验室检查参数的分母基于具有可用基线和治疗后实验室检测值的患者数目, 范围为765至791名患者。

#根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)4.03版进行分级

RET突变的甲状腺髓样癌

LIBRETTO-531

下述安全性人群反映了在LIBRETTO-531中, 本品在进展性、晚期、未经辅助抑制剂治疗、RET突变型甲状腺髓样癌患者中单药治疗的暴露情况(数据截止日期: 2023年5月22日)。其中本品以160 mg(成人)或92 mg/m²(青少年, 不超过160 mg)剂量口服给药, 每日2次。在接受本品治疗的193名患者中, 观察到的中位暴露持续时间为14.5个月(范围: 25天至36个月), 80%的患者暴露6个月或以上, 59%的患者暴露1年或以上。

中位年龄为55岁(范围: 12至84岁); 63%为男性; 69%是白人, 28%为亚洲人, 2.9%为黑人或非洲裔美洲人, 并未常规性收集种族信息。

接受本品治疗的患者中有22%发生了严重不良反应。最常见的严重不良反应为感染性肺炎(n=3)和发热(n=3)以及高血压(n=2)和尿路感染(n=2), 2.1%的患者发生了致死性不良反应; 致死性不良反应包括COVID-19、糖尿病酮症酸中毒、多器官功能不全综合征和猝死(均n = 1)。

接受本品治疗的患者中有4.7%因不良反应而永久终止治疗, 导致永久终止治疗的不良反应为水肿、多器官功能不全综合征、猝死、AST升高、糖尿病酮症酸中毒、慢性肾脏疾病、视网膜病、COVID-19和躯体症状障碍(均n = 1)。

接受本品治疗的患者中有49%因不良反应而暂停服药, 导致 ≥ 5%的患者暂停服药的不良反应包括ALT升高(9%)和高血压(7%)。

接受本品治疗的患者中有39%因不良反应而降低剂量, 导致 ≥ 5%的患者降低剂量的不良反应仅有ALT升高(7%)。

接受本品治疗的患者中最常见的不良反应(≥ 25%)为高血压、水肿、口干、疲劳、腹泻。

接受本品治疗的患者中最常见的3级或4级实验室检查异常(≥ 5%)为淋巴细胞减少、ALT升高、中性粒细胞减少、ALP升高、肌酐升高、钙减少和AST升高。

表7总结了LIBRETTO-531研究中出现的不良反应。

表7: LIBRETTO-531研究中接受本品治疗的患者出现的不良反应(发生率 ≥ 10%)

不良反应	塞普替尼 N = 193		卡博替尼或凡德他尼 N = 97	
	1至4级# (%)	3至4级 (%)	1至4级# (%)	3至4级 (%)
血管与淋巴管类疾病				
高血压 ¹	43	19*	41	18*
全身性疾病及给药部位各种反应				
水肿 ²	33	0	5	0
疲劳 ³	28	4.1*	47	9*
发热	12	1.0*	2.1	0
胃肠系统疾病				
口干 ⁴	32	0.5*	10	1.0*
腹泻 ⁵	26	3.1*	61	8*
腹痛 ⁶	18	0.5*	21	2.1*
便秘	16	0	12	0
口腔黏膜炎 ⁷	14	0.5*	42	13*
恶心	10	1.0*	32	5*
各类神经系统疾病				
头痛 ⁸	23	0.5*	21	0
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 ⁹	19	1.6*	27	4.1*
生殖系统 & 乳腺疾病				
勃起功能障碍	16	0	0	0
各类检查				
心电图QT间期延长 ¹⁰	14	4.7*	13	2.1*
代谢 & 营养类疾病				
食欲减退	12	0.5*	28	5*
内分泌系统疾病				
甲状腺功能减退症 ¹¹	11	0	21	0

¹ 高血压包括高血压、血压升高。

² 水肿包括外周水肿、面部水肿、眼眶水肿、面部肿胀、外周肿胀、局部水肿、眼睑水肿、全身水肿、眼部肿胀、淋巴水肿、眼眶水肿、眼部水肿、生殖器水肿、肿胀、阴囊水肿、阴囊肿胀、血管性水肿、皮肤水肿、睾丸肿胀、外阴阴道肿胀。

³ 疲劳包括疲劳、乏力、难受。

⁴ 口干包括口干、黏膜干燥。

⁵ 腹泻包括腹泻、肛门失禁、紧急排便感、排便频率增加、胃肠运动过强。

⁶ 腹痛包括腹痛、上腹痛、腹部不适、下腹痛、胃肠痛。

⁷ 口腔黏膜炎包括口腔黏膜炎、口腔溃疡、黏膜炎症。

⁸ 头痛包括头痛、窦性头痛、紧张性头痛。

⁹ 皮疹包括皮疹、斑丘疹、皮肤剥脱、红斑性皮疹、斑状皮疹、皮疹、荨麻疹、瘙痒性皮疹、剥脱性皮疹、丘疹样皮疹、过敏性皮炎、滤泡样皮疹、全身性皮疹、脓疱疹、蝶形皮疹、麻疹样皮疹、水泡疹。

¹⁰ 心电图QT间期延长包括心电图QT间期延长、心电图QT间期异常。

¹¹ 甲状腺功能减退症包括甲状腺功能减退症、血促甲状腺激素升高。

* 仅包括3级不良反应。

根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE)第5.0版进行分级。

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头痛(8%)、尿路感染(8%)、呕吐(8%)、感染性肺炎、间质性肺疾病/肺部炎症、乳房性水肿和过敏反应(均<2%)。

表8总结了LIBRETTO-531研究中出现的实验室检查结果异常。

实验室异常	塞普替尼 ¹		卡博替尼或凡德他尼 ¹	
	1至4级# n (%)	3至4级 n (%)	1至4级# n (%)	3至4级 n (%)
血生化				
钙减少	55	5	62	11
ALT升高	53	16	72	7*
AST升高	47	5	68	3.2*
碱性磷酸酶升高	37	6	28	5
总胆红素升高	32	1.1	30	3.2*
肌酐升高	27	6	16	8
钠减少	20	3.2*	16	0
白蛋白减少	11	1.1	7	0
镁减少	9	3.3	26	9
钾减少	8	0	22	4.4*
血液学				
淋巴细胞减少	41	18	36	13
中性粒细胞减少	33	14	42	19
血小板减少	28	1.1	34	1.1*
血红蛋白减少	18	2.1*	23	2.1*

¹ 每项实验室检查参数的分母均基于具有可用基线和治疗后实验室检查值的患者数目: 塞普替尼组(范围: 183至191名患者)和化疗联合或不联合卡博替尼或凡德他尼组(范围: 91至94名患者)。

* 仅包括3级实验室检查结果异常

根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE)第5.0版进行分级

肝损伤

在接受本品160 mg每日2次口服给药的健康受试者中, 血清肌酐在给药10天后升高18%。如果观察到血清肌酐持续升高, 考虑使用其他肾功能标志物(参见【临床药理-药代动力学】)。

【禁忌】

禁用于对活性成分或任何辅料过敏者。

【注意事项】

【注意事项】(除儿童患者股骨头骨骺滑脱/上侧股骨头骨骺滑脱)中描述的安全性人群反映了在LIBRETTO-001研究中796名晚期实体瘤患者口服本品160 mg每日2次的暴露情况。

肝脏毒性

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,由于本品有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【不良反应】【临床药理-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其他适应症的安全性和有效性(参见【适应症】)。

应对生长板开放的青少年患者中的生长板异常严重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(当与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CYP3A4抑制剂

将本品与强效CYP3A4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CYP3A4抑制剂联合用药,如果不能避免与强效CYP3A4抑制剂联合用药,降低本品剂量,并更频繁地通过ECG监测QT间期(参见【用法用量】【注意事项】)。

强效和中效CYP3A4诱导剂

本品与强效或中效CYP3A4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CYP3A4诱导剂联合用药。

本品对其他药物的影响

CYP2C8和CYP3A4底物

本品是中效CYP2C8抑制剂和弱效CYP3A4抑制剂,将本品与CYP2C8和CYP3A4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利反应风险。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CYP3A4底物联合用药,如无法避免,请遵循CYP2C8和CYP3A4底物批准的产品说明书的建议服药。特定P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(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利反应风险。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,如无法避免,请遵循特定P-gp和BCRP底物批准的产品说明书的建议服药。

导致QT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QT间期的药物进行联合用药的患者,应更频繁地采用ECG监测QT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】

药理学

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,在平均稳态血浆浓度最大值(C_{max})时观察到的QTc的最大平均延长时间预计为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2次(推荐最大每日剂量为0.06至1.5倍)的剂量范围内,本品稳态AUC和C_{max}以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_{1/2,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(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),性别和轻度、中度或重度肾功能不全(eGFR ≥15至99 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,进食状态下,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 ¹ +PPI	↑2%	↓49%
本品与低脂餐同服 ² +PPI	无变化	↓22%

¹ 高脂餐:分别有大约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:在空腹服用本品给前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抑制剂: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:与逆生坦或依非韦仑(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:与奥达非尼(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26%。

CYP2C8底物:与瑞格列汀(强效CYP2C8底物)联合用药时,瑞格列汀的AUC_{0-∞,INF}增加至2.9倍,C_{max}增加至1.9倍。

CYP3A4底物:与咪达唑仑(敏感CYP3A4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,Cmax增加至1.7倍。

P-gp抑制剂:与利福平(P-gp抑制剂)多次联合用药时,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,OA3,3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP和MATE2-K。本品是P-gp和BCRP的底物,但不是OAT1,OA3,3, 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

在多项中心、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含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,以及既往未曾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化疗的II/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)。

中位年龄为61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分(97%)或2分(3%),97%的患者患有转移性疾病,患者接受的既往系统性治疗种数的中位数为2种(范围1-15);58%既往曾接受放疗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FISH,1.6%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
(既往接受含铂化疗的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)
≥12个月的百分比 ²	63%

¹ 由BIRC评估的经确认的客观缓解率。

² 基于观察到的缓解持续时间。

NE = 无法估计

对于144名既往曾接受放疗PD-1或放疗PD-L1治疗(与含铂化疗序贯使用或同步使用)的患者,探索性亚组分析显示ORR为63%(95% CI: 54%, 70%),中位DOR为28.6个月(95% CI: 14.8, NE)。

在247名既往接受过治疗的RET融合阳性的NSCLC患者中,16名在基线时存在可测量的CNS转移(根据BIRC评估),1名患者在纳入研究前2个月内接受脑放疗(RT),在这16名患者中的14名中观察到颅内病变缓解,39%缓解者的颅内DOR ≥12个月。

既往未曾接受治疗的RET融合阳性的NSCLC

对入组LIBRETTO-001研究一个队列的69名既往未曾接受治疗的RET融合阳性NSCLC患者的有效性进行了评价(数据截止日期:2021年6月15日)。

中位年龄为63岁(范围23至92岁);62%为女性;70%为白人,19%为亚洲人,6%为黑人或非洲裔美国人,ECOG体能状态为0-1分(94%)或2分(6%),99%的患者患有转移性疾病,91%的患者使用NGS检测出RET融合(60.9%为肿瘤样本,30.4%为血液样本);7.2%的患者使用FISH,1.4%的患者使用PCR检测出RET融合。

既往未曾接受治疗的RET融合阳性的NSCLC的有效性结果总结于表11中。

表11: LIBRETTO-001研究的有效性结果
(既往未曾接受治疗的RET融合阳性的NSCLC)

	N=69
客观缓解率 ¹ (95% CI)	84% (73%, 92%)
完全缓解	5.8%
部分缓解	78%
缓解持续时间	
中位数,月(95% CI)	20.2 (13, NE)
≥6个月的百分比 ²	50%

¹ 由BIRC评估的经确认的客观缓解率。

² 基于观察到的缓解持续时间。

NE = 无法估计

在69名未接受治疗的RET融合阳性NSCLC患者中,5名在基线时经BIRC评估存在可测量的CNS转移,2名患者在进行研究前2个月内接受脑RT,在这5名患者中,4名观察到颅内病灶缓解,38%的缓解者颅内DOR≥12个月。

本适应症为基于替代终点获得附条件批准上市,暂未获得临床终点数据,尚待上市后进一步确证。

RET突变的甲状腺髓样癌

LIBRETTO-001

在多项中心、开放标签、多队列临床试验(NCT03157128)中入组的RET突变的MTC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既往曾接受卡博替尼或凡德他尼(或两者)治疗的RET突变的晚期或转移性MTC患者,以及既往未曾接受卡博替尼和凡德他尼治疗的RET突变的晚期或转移性MTC患者(数据截止日期:2023年1月13日)。既往曾接受卡博替尼或凡德他尼治疗的RET突变的MTC

对入组LIBRETTO-001研究一个队列的955名既往曾接受卡博替尼或凡德他尼治疗的RET突变的晚期MTC患者的有效性进行了评价。

中位年龄为57岁(范围:17至84);66%为男性;89%为白人,7%为西班牙裔拉丁裔,1.8%为黑人,ECOG体能状态为0-1分(95%)或2分(5%),98%的患者患有转移性疾病,患者接受的既往系统性治疗种数的中位数为2种(范围1至8),82%的患者使用NGS检测出RET突变状态(78%为肿瘤样本,4%为血液或血浆样本);16%的患者使用PCR,2%的患者使用未知检测方法检测出RET突变状态,研究方案排除了携带同义、移码或无义RET突变的患者,用于确定和入组患者的具体突变介绍于表12中。

表12: LIBRETTO-001研究中用于确定和入组RET突变的MTC患者的突变类型

	既往曾接受治疗 (n = 55)	未曾接受卡博替尼/凡德他尼治疗 (n = 88)	合计 (n = 143)
RET突变类型 ¹			
M918T	33	49	82
细胞外半胱氨酸突变 ²	7	20	27
V804M或V804L	54	6	11
其他 ³	10	13	23

¹ 体细胞或胚系突变;蛋白质质改变。

² 涉及半胱氨酸残基609,611,618,620,630和634的细胞外半胱氨酸突变。

³ 其他包括: K666N(1), D631_L633delinsV(2), D631_L633delinsE(S), D378_G385delinsE(1), D898_E901del(2), A883F(4), E632_L633del(4), L790T(2), T636_V637insCRT(1), D898_E901del(2), D903_S904delinsP(1)。

⁴ 1名患者还携带M918T突变。

RET突变的MTC的有效性结果总结于表13中。

表13: LIBRETTO-001研究的有效性结果

(既往曾接受卡博替尼或凡德他尼治疗的RET突变的MTC)

	N = 55
客观缓解率 ¹ (95% CI)	76% (63%, 87%)
完全缓解	18%
部分缓解	58%
缓解持续时间	
中位数,月(95% CI)	45.3 (29.9, NE)
≥12个月的百分比 ²	76%

¹ 由BIRC评估的经确认的客观缓解率。

² 基于观察到的缓解持续时间。

NE = 无法估计

既往未曾接受卡博替尼和凡德他尼治疗的RET突变的MTC

对入组LIBRETTO-001研究一个队列的88名既往未曾接受卡博替尼和凡德他尼治疗的RET突变的MTC患者的有效性进行了评价。

中位年龄为58岁(范围:15至82岁),2名患者(2.3%)年龄12至16岁;66%为男性;86%为白人,4.5%为亚洲人,2.3%为西班牙裔拉丁裔,ECOG体能状态为0-1分(97%)或2分(3.4%),所有患者(100%)均患有转移性疾病,18%既往曾接受1至2种系统性治疗(包括8%接受靶向治疗,4.5%接受化疗,2.3%接受放疗PD-1/PD-L1治疗,以及1.1%接受放射性碘治疗),77.3%的患者使用NGS检测出RET突变状态(75.0%为肿瘤样本,2.3%为血液样本);18.2%的患者使用PCR,4.5%的患者使用未知检测方法检测出RET突变状态,用于确定和入组患者的具体突变介绍于表12中。

既往未曾接受卡博替尼和凡德他尼治疗的RET突变的MTC的有效性结果总结于表14中。

表14: LIBRETTO-001研究的有效性结果

(既往未曾接受卡博替尼和凡德他尼治疗的RET突变的MTC)

	N = 88
客观缓解率 ¹ (95% CI)	81% (71%, 88%)
完全缓解	28%
部分缓解	52%
缓解持续时间	
中位数,月(95% CI)	NR(51.3, NE)
≥12个月的百分比 ²	90%

¹ 由BIRC评估的经确认的客观缓解率。

² 基于观察到的缓解持续时间。

NE = 无法估计

LIBRETTO-531

LIBRETTO-531是一项在晚期或转移性RET突变型MTC成年和青少年患者中进行的随机(2:1)、多中心、开放性研究(NCT04211377),该研究对进展性、晚期、靶向治疗初治、RET突变型甲状腺髓样癌患者接受本品与医生选择的卡博替尼或凡德他尼的有效性进行了评价(数据截止日期:2023年5月22日)。

患者随机接受本品(160 mg,每日2次)或医生选择的卡博替尼(140 mg,每日1次)或凡德他尼(300 mg,每日1次)。根据RET突变亚型(M918T vs.其他)和随机分配至对照组的预期治疗(卡博替尼 vs.凡德他尼)对患者进行分层。主要终点是由独立盲态审查委员会(BIRC)根据RECIST v1.1确定的无进展生存期(PFS)。

中位年龄为55岁(范围:12至84岁),63%为男性,58%是白人,23%为亚洲人,2.4%为黑人或非洲裔美国人,17%人种未知,ECOG体能状态为0-1分(98%)或2分(1%),0.7%状态未知,77%的患者患有转移性疾病,6名的患者(2.1%)既往接受过1种系统性治疗,90%的患者使用NGS检测出RET突变状态(89%的肿瘤样本,8%:血液或血浆样本),10%的患者使用PCR检测出RET突变状态。在入组LIBRETTO-531的患者中,63%的患者出现M918T RET突变,37%的患者出现其他RET突变。

LIBRETTO-531中基于预先计划的期中有效性分析获得的有效性结果参见表15和图1。在该分析时,总体生存数据尚不成熟,18名患者死亡(预先指明事件中的14%)。

表15: LIBRETTO-531研究中的有效性结果:塞普替尼 vs.卡博替尼或凡德他尼

	塞普替尼 N = 193	卡博替尼或凡德他尼 N = 98
PFS		
发生事件的患者人数(%)	26 (14%)	33 (34%)
中位数,月(95% CI)	NR (NE, NE)	16.8 (12.2, 25.1)
风险比(95% CI) ¹	0.280 (95% CI: 0.165, 0.475)	
p值 ²	<0.0001	
客观缓解率		
ORR(95% CI)	69% (62%, 76%)	39% (29%, 49%)
完全缓解	12%	4%
部分缓解	58%	35%
缓解持续时间		
中位数,月(95% CI)	NR(NE, NE)	16.6(10.4, NE)
中位随访时间(月)	11.1	12.8

来自预先计划的期中有效性分析的数据。

¹ 基于分层Cox比例风险模型。

² 基于分层对数秩检验。

NR=尚未达到;NE=无法估计

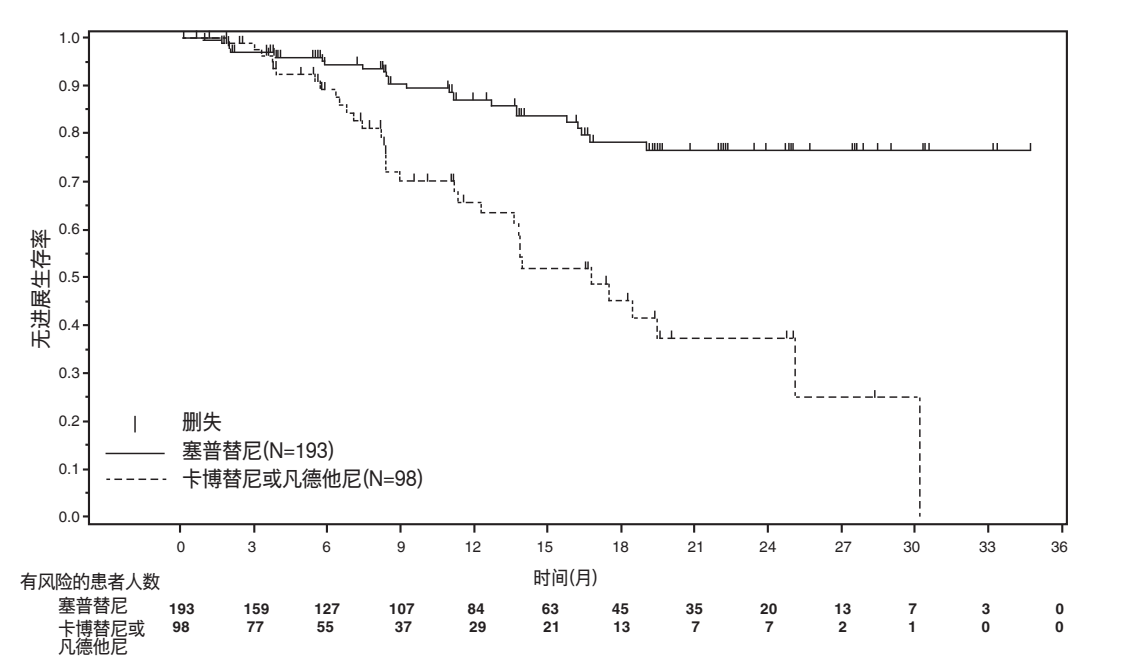


图1. LIBRETTO-531中无进展生存期的Kaplan-Meier曲线:塞普替尼与卡博替尼或凡德他尼相比

在数据截止日期前至少6个月内接受至少一剂治疗且并对癌症治疗功能评估项目GP5(FACT GP5)作出回答的222名患者(塞普替尼组N=145;卡博替尼或凡