

核准日期:

修改日期:

普拉替尼胶囊说明书

本品为附条件批准，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：普拉替尼胶囊

商品名：普吉华®（GAVRETO®）

英文名称：Pralsetinib Capsules

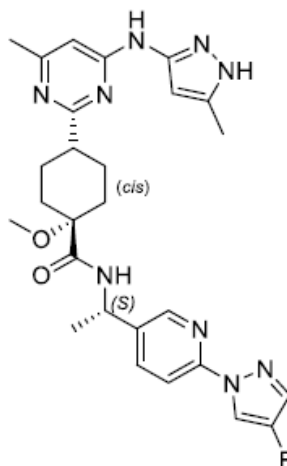
汉语拼音：Pulatini Jiaonang

【成份】

本品主要成分为普拉替尼。

化学名称：(顺式)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)环己甲酰胺。

化学结构式：



分子式：C₂₇H₃₂FN₉O₂

分子量：533.61 g/mol

辅料：羟丙甲纤维素、微晶纤维素、碳酸氢钠、无水枸橼酸、硬脂酸镁、预胶化淀粉、羟丙甲纤维素空心胶囊。

【性状】

本品内容物为白色至类白色粉末。

【适应症】

本品用于既往接受过含铂化疗的转染重排（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基因融合阳性晚期NSCLC的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证性试验的临床获益。（参见【临床试验】）

【规格】

100 mg

【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。

患者选择

使用本品治疗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。

推荐剂量

本品的推荐剂量为 400 mg，每日一次，空腹状态下口服（服用本品前至少 2 小时以及服用本品后至少 1 小时请勿进食）（参见【药代动力学】）。持续治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

如果漏服本品，应在当天尽快补服。在第二天重新恢复本品的常规日剂量服药计划。

若在服用本品后发生呕吐请勿补服额外剂量，但可按计划继续服用下个剂量。

针对不良反应的剂量调整

针对不良反应推荐的剂量降低和剂量调整参见表 1 和表 2。

表1. 针对不良反应推荐的本品剂量降低

剂量降低	推荐剂量
第一次	300 mg，每日一次
第二次	200 mg，每日一次
第三次	100 mg，每日一次

对无法耐受 100 mg 每日一次口服给药的患者应永久停用本品。

表2. 针对不良反应推荐的本品剂量调整

不良反应	严重程度*	剂量调整
间质性肺疾病（ILD）/非感染性肺炎 [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。如表 1 所示，以降低剂量重新恢复用药。 若再次发生 ILD/非感染性肺炎，永久停用本品。
	3 级或 4 级	永久停用本品。
高血压 [参见注意事项]	3 级	如果服用降压药后高血压仍为 3 级，须暂停服用本品。 当高血压降至≤2 级时，以降低的剂量重新恢复用药。
	4 级	停用本品。
肝脏毒性 [参见注意事项]	3 级或 4 级	暂停服用本品，每周监测一次天门冬氨酸氨基转移酶（AST）和丙氨酸氨基转移酶（ALT），直至不良反

不良反应	严重程度*	剂量调整
		应恢复至1级或基线水平。以降低的剂量重新恢复用药（表1）。 如果再次发生≥3级肝脏毒性，永久停用本品。
出血事件 [参见注意事项]	3级或4级	暂停服用本品，直至出血恢复至0级或1级或基线水平。 若发生重度或危及生命的出血事件，永久停用本品。
其他不良反应 [参见不良反应]	3级或4级	暂停服用本品直至不良反应改善至≤2级。以降低剂量重新恢复给药（表1）。 若再次发生4级不良反应，永久停用本品。

* 不良反应采用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。

与 P-糖蛋白（P-gp）和强效 CYP3A 共同抑制剂联合用药导致的剂量调整

避免本品与已知的 P-gp 和强效 CYP3A 共同抑制剂联合用药。若无法避免，根据表 3 中的建议降低本品的当前剂量。

表3. 因与P-gp和强效CYP3A共同抑制剂联合用药推荐的剂量调整

本品的当前剂量	本品的推荐剂量
400 mg，口服，每日一次	200 mg，口服，每日一次
300 mg，口服，每日一次	200 mg，口服，每日一次
200 mg，口服，每日一次	100 mg，口服，每日一次

在停用P-gp和强效CYP3A共同抑制剂达其3-5个消除半衰期后，按与P-gp和强效CYP3A共同抑制剂联合治疗之前的剂量重新恢复本品用药（参见【药物相互作用】和【药理毒理】）。

与强效CYP3A诱导剂联合用药导致的剂量调整

避免本品与强效CYP3A诱导剂联合用药。若无法避免，应从本品与强效CYP3A诱导剂联合用药的第7天开始，将本品的起始剂量增至当前剂量的两倍。在停用诱导剂至少14天后，按与强效CYP3A诱导剂联合治疗之前的剂量重新恢复本品用药（参见【药物相互作用】和【药理毒理】）。

肝功能不全患者用药

尚未在中度肝损伤（总胆红素>正常值上限[ULN]的 1.5-3.0 倍，且 AST 值不限）或重度肝损伤（总胆红素>ULN 的 3.0 倍，且 AST 值不限）患者中对本品进行研究。轻度肝损害患者（总胆红素≤ULN 且 AST>ULN 或总胆红素>ULN 的 1-1.5 倍，且 AST 值不限），不建议调整剂量。尚未确定本品在重度肝损害患者中的安全性和有效性，不建议使用。

【不良反应】

临床试验经验

由于临床试验是在各种不同条件下开展的，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，也无法反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

安全性特征总结

本品的安全性人群来自于 ARROW 研究中 438 例 RET 变异的实体瘤患者，主要为 RET 融合阳性 NSCLC (n=220) 和 RET 变异的甲状腺癌 (n=138) 患者，这些患者以 400 mg 每日一次剂量口服本品进行单药治疗。在 438 例服用本品的患者中，47% 的患者暴露持续时间为 6 个月或以上，23% 的患者暴露持续时间在 1 年以上。

最常见的不良反应（发生率 $\geq 25\%$ ）为便秘、高血压、疲乏、骨骼肌肉疼痛和腹泻。最常见的 3-4 级实验室检查结果异常（发生率 $\geq 2\%$ ）为淋巴细胞降低、中性粒细胞降低、血红蛋白降低、磷酸盐降低、钙降低（校正）、血钠降低、AST 升高、ALT 升高、血小板减少和碱性磷酸酶升高。

14.2% 的患者因不良反应永久停药， $\geq 1\%$ 的患者发生的导致永久停药的不良反应为非感染性肺炎（1.4%）和感染性肺炎（1.4%）。61.0% 的患者因不良反应中断给药。 $\geq 2\%$ 的患者发生的需要中断给药的不良反应包括中性粒细胞减少症、非感染性肺炎、贫血、高血压、感染性肺炎、中性粒细胞计数降低、腹泻、AST 升高、血肌酸磷酸激酶升高、发热、疲乏、ALT 升高、乏力、血小板减少症、呕吐、白细胞计数降低、尿路感染和呼吸困难。36.1% 的患者因不良反应降低剂量， $\geq 2\%$ 的患者发生的需要降低剂量的不良反应包括中性粒细胞减少症、贫血、非感染性肺炎、中性粒细胞计数降低、高血压和血肌酸磷酸激酶升高。

RET 融合阳性非小细胞肺癌

在 ARROW 研究的 220 例转移性 RET 融合阳性非小细胞肺癌患者中评估了以 400 mg 每日一次剂量口服本品进行单药治疗的安全性[参见临床研究]。在 220 例服用本品的患者中，42% 的患者暴露持续时间为 6 个月或以上，19% 的患者暴露持续时间在 1 年以上。

患者的中位年龄为 60 岁（范围：26-87 岁），52% 的患者为女性，50% 的患者为白人，41% 的患者为亚裔，4% 的患者为西班牙裔/拉丁裔。

接受本品治疗的患者中，45% 的患者发生严重不良反应。最常见的严重不良反应（ $\geq 2\%$ 的患者发生）为感染性肺炎、非感染性肺炎、脓毒症、尿路感染和发热。5% 的患者发生致命性不良反应； >1 例患者发生的致命性不良反应包括感染性肺炎 (n=3) 和脓毒症 (n=2)。

接受本品治疗的患者中，15% 的患者因不良反应而永久停用本品。 >1 例患者发生的导致永久停用本品的不良反应包括非感染性肺炎 (1.8%)、感染性肺炎 (1.8%) 和脓毒症 (1%)。

接受本品治疗的患者中，60% 的患者因不良反应中断给药。 $\geq 2\%$ 的患者发生的需要中断给药的不良反应包括中性粒细胞减少症、非感染性肺炎、贫血、高血压、感染性肺炎、发

热、AST 升高、血肌酸磷酸激酶升高、疲乏、白细胞减少症、血小板减少症、呕吐、ALT 升高、脓毒症和呼吸困难。

接受本品治疗的患者中，36%的患者因不良反应降低剂量。≥2%的患者发生的需要降低剂量的不良反应包括中性粒细胞减少症、贫血、非感染性肺炎、中性粒细胞计数降低、疲乏、高血压、感染性肺炎和白细胞减少症。

表 4 总结了 ARROW 研究中 RET 融合阳性 NSCLC 患者发生的不良反应。

表4. ARROW研究中接受本品治疗的RET融合阳性NSCLC患者发生的不良反应（发生率≥15%）

不良反应	N=220	
	1-4级（%）	3-4级（%）
全身性疾病		
疲乏 ¹	35	2.3*
发热	20	0
水肿 ²	20	0
胃肠道系统疾病		
便秘	35	1*
腹泻 ³	24	3.2*
口干	16	0
骨骼肌肉及结缔组织疾病		
骨骼肌肉疼痛 ⁴	32	0
血管与淋巴管类疾病		
高血压 ⁵	28	14*
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
咳嗽 ⁶	23	0.5*
感染及侵染类疾病		
感染性肺炎 ⁷	17	8

1 疲乏包括疲乏、乏力。

2 水肿包括外周水肿、面部水肿、眶周水肿、眼睑水肿、全身水肿、肿胀。

3 腹泻包括腹泻、结肠炎、肠炎。

4 骨骼肌肉疼痛包括背痛、肌痛、关节痛、肢体疼痛、骨骼肌肉疼痛、颈痛、胸部骨骼肌肉疼痛、骨痛、骨骼肌肉僵硬、关节炎、脊柱疼痛。

5 高血压包括高血压、血压升高。

6 咳嗽包括咳嗽、咳痰、上呼吸道咳嗽综合征。

7 感染性肺炎包括感染性肺炎、非典型肺炎、肺部感染、耶氏肺孢子虫肺炎、细菌性肺炎、巨细胞病毒性肺炎、嗜血杆菌性肺炎、流感性肺炎、链球菌性肺炎。

*只包括一例3级不良反应。

表 5 总结了 ARROW 研究中 RET 融合阳性 NSCLC 患者发生的实验室检查结果异常。接受本品治疗的患者中，<20%的患者发生的具有临床相关性的实验室检查结果异常包括磷酸盐升高（10%）。

**表5. ARROW研究中接受本品治疗的RET融合阳性NSCLC患者发生的
(发生率≥20%) 较基线恶化的实验室检查结果异常**

实验室检查结果异常	N=220	
	1-4级 (%)	3-4级 (%)
化学		
AST升高	74	2.3
ALT升高	49	2.3
碱性磷酸酶升高	42	1.8
钙降低 (校正)	39	1.8
白蛋白降低	36	0
磷酸盐降低	35	11
肌酐升高	33	0.5
钠降低	29	7
钾升高	26	0.9
血液学		
中性粒细胞降低	61	16
血红蛋白降低	58	9
淋巴细胞降低	56	19
血小板降低	27	3.2

每个实验室检查参数的分母均基于提供基线和基线后实验室检查值的患者人数计算，范围为216-218例患者。

特定不良反应描述

间质性肺疾病/非感染性肺炎

438 例以 400 mg 每日一次剂量口服本品进行单药治疗的 RET 变异的实体瘤患者中，45 例（10.3%）患者发生了非感染性肺炎事件（非感染性肺炎 43 例，间质性肺疾病 2 例）。其中，2.7%的患者发生 3-4 级事件，1 例（<1%）患者发生致命事件。总体上，因非感染性肺炎永久停药、中断给药、降低剂量的患者占比分别为 1.6%、8.0%和 3.9%。

高血压

438 例以 400 mg 每日一次剂量口服本品进行单药治疗的 RET 变异的实体瘤患者中，29.5%的患者发生高血压。其中，14.4%的患者发生 3 级高血压，无 4 级及以上高血压事件。总体上，仅 1 例（<1%）患者因高血压永久停药，6.6%的患者因高血压中断给药，3.2%的患者因高血压降低剂量。

肝脏毒性

438例以400 mg每日一次剂量口服本品进行单药治疗的RET变异的实体瘤患者中，

48.6%发生肝脏毒性事件，主要包括AST升高（41.3%）、ALT升高（28.5%）、血胆红素升高（8.9%）、转氨酶升高（3.2%）、高胆红素血症（2.3%）。其中，6.4%的患者发生 ≥ 3 级肝脏毒性事件（3级4.6%，4级1.8%，无5级事件）。总体上，仅1例（ $<1\%$ ）患者因转氨酶升高和血胆红素升高永久停药，5.0%的患者因肝脏毒性中断给药，1.4%的患者因肝脏毒性降低剂量。

出血事件

438 例以 400 mg 每日一次剂量口服本品进行单药治疗的 RET 变异的实体瘤患者中，16.0 的患者发生出血事件，主要为鼻衄（5.5%）、血尿症（2.3%）、挫伤（2.1%）、血肿和咯血（各 1.1%）。其中，2.5%的患者发生 ≥ 3 级出血事件，1 例患者发生致命性颅内出血事件。总体上，仅 1 例（ $<1\%$ ）患者因颅内出血永久停药，2.5%的患者因出血事件中中断给药，1 例（ $<1\%$ ）患者因血尿症降低剂量。

肿瘤溶解综合征

438例以400 mg每日一次剂量口服本品进行单药治疗的RET变异的实体瘤患者中，1例甲状腺髓样癌患者发生1级肿瘤溶解综合征（TLS）事件。无患者因TLS永久停药、中断给药或降低剂量。

【禁忌】

无。

【注意事项】

间质性肺疾病/非感染性肺炎

服用本品的患者可能发生重度、危及生命和致命性间质性肺疾病（ILD）/非感染性肺炎。

如果患者出现呼吸困难、咳嗽和发热等提示 ILD/非感染性肺炎等呼吸系统症状，立即停用本品并就医。进行影像学、感染病因学评价等检查。经判定明确为 ≥ 3 级 ILD 患者应永久停药；为 1-2 级 ILD 时，应停用本品直至 ILD 完全恢复，并减量重新开始治疗，服药后再次发生任何级别的 ILD 应永久停药。（参见【用法用量】）

高血压

对于治疗期间出现的高血压，最常见的治疗方法是使用降压药。

未受控制的高血压患者不可服用本品。所有患者应在服药基线测量血压，服用本品后常规每 1~2 周监测血压，遵医嘱酌情开始或调整降压治疗。如果服用降压药治疗后高血压仍为 3 级，必须暂停服用本品。当高血压降至 ≤ 2 级时，以降低的剂量重新恢复用药（参见【用

法用量】)。

肝脏毒性

在开始服用本品前应常规检查肝功能明确基线AST和ALT，在服用本品的最初3个月内，每2周监测一次，此后每月监测一次，或在有临床指征时进行监测。如果AST/ALT升高 ≥ 3 级，暂停服用本品，每周监测一次AST和ALT，直至不良反应恢复至1级或基线水平，以降低的剂量重新恢复用药。如果再次发生 ≥ 3 级肝脏毒性，永久停用本品（参见【用法用量】）。

出血事件

服用本品的患者可能发生严重（包括致命性）出血事件。

如果患者发生重度或危及生命的出血事件，须永久停用本品并立即就医。

肿瘤溶解综合征

如果患者肿瘤病灶体积大、肿瘤生长迅速、肾功能不全或脱水，则存在更高的TLS风险。

患者用药前，医生应评估患者是否存在更高的TLS风险，对高风险患者应评估接受本品治疗的获益风险。如给予治疗，可考虑适当的预防措施（包括充分补水），并监测患者的症状体征和肾功能，在有临床指征时积极地干预治疗。

伤口愈合不良风险

接受抑制血管内皮生长因子（VEGF）信号通路药物治疗的患者，可能会发生伤口愈合不良。因此，本品对伤口愈合有潜在不良影响。

在择期手术前至少 7 天，暂停服用本品。在手术后至少 2 周内请勿服用本品，直至伤口完全愈合。尚未确立伤口愈合并发症恢复后重新恢复服用本品的安全性。

胚胎-胎儿毒性

基于动物研究结果及本品的作用机制，妊娠女性服用本品可能会对胎儿造成伤害。动物数据表明，母体暴露量低于人体 400 mg 每日一次临床剂量给药的暴露量时，可导致畸性和胚胎致死（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

妊娠试验

开始服用本品前，须确认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】）。

女性

应告知妊娠女性本品对于胎儿的潜在风险。建议具有生育能力的女性在服用本品期间以及末次服用本品后 2 周内采取有效的非激素类避孕措施。本品可能使激素类避孕药失效。

男性

建议有具有生育能力女性伴侣的男性患者在服用本品期间及末次服用本品后 1 周内采取有效避孕措施。

生育能力

雄性和雌性大鼠生殖系统的组织病理学发现以及一项专门的生育能力研究（两种性别大鼠接受给药并交配）表明，本品可能损害生育能力（参见【药理毒理】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期用药

基于动物研究结果及本品的作用机制，妊娠女性服用本品可能对胎儿造成伤害（参见【药理毒理】）。尚无妊娠女性服用本品的相关数据提示存在药物相关风险。妊娠大鼠在器官形成期经口给予普拉替尼，母体暴露水平低于人体 400 mg 每日一次临床剂量给药的暴露量时（参见数据），可导致畸形和胚胎致死。妊娠期女性禁用。

哺乳期用药

尚无普拉替尼或其代谢产物是否通过乳汁分泌，或对母乳喂养婴儿或乳汁量产生影响的数据。由于本品可能导致母乳喂养婴儿发生严重不良反应，因此建议哺乳期女性在服用本品期间及末次服用本品后 3 周内不要母乳喂养。

【儿童用药】

尚未确定本品在RET融合阳性NSCLC儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 ARROW 研究 438 例以 400 mg 每日一次推荐剂量服用本品的患者中，30%的患者年龄≥65 岁。与年轻患者相比，老年患者的药代动力学（PK）、安全性或有效性未观察到差异。

【药物相互作用】

强效 CYP3A 抑制剂

避免与强效 CYP3A 抑制剂联合用药。本品与强效 CYP3A 抑制剂联合用药导致普拉替尼暴露量增大，这可能增加本品不良反应的发生率和严重程度。

避免本品与 P-gp 和强效 CYP3A 共同抑制剂联合用药。若无法避免与 P-gp 和强效 CYP3A 共同抑制剂联合用药，则降低本品的剂量（参见【用法用量】和【药理毒理】）。

强效 CYP3A 诱导剂

本品与强效CYP3A诱导剂联合用药导致普拉替尼暴露量下降，这可能降低本品的有效性。避免本品与强效CYP3A诱导剂联合用药。若无法避免与强效CYP3A诱导剂联合用药，则增加本品的剂量（参见【用法用量】和【药理毒理】）。

【药物过量】

尚未开展相关研究。

【临床研究】

RET 融合阳性的转移性非小细胞肺癌

在一项多中心、非随机、开放性、多队列临床研究 ARROW 中（NCT03037385）评估了本品治疗 RET 融合阳性的转移性 NSCLC 患者的有效性。该研究在不同的队列中入组了接受铂类药物化疗后发生疾病进展的 RET 融合阳性的转移性 NSCLC 患者，以及未经系统治疗的 RET 融合阳性转移性 NSCLC 患者。当地实验室通过下一代测序法（NGS）、荧光原位杂交（FISH）及其他检测方法进行 RET 基因融合检测。研究中入组了存在无症状中枢神经系统（CNS）转移的患者，包括在入组前 2 周内使用稳定或降低剂量类固醇治疗的患者。患者口服本品 400 mg，每日一次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性。

主要疗效评价指标为根据 RECIST v1.1 标准通过盲态独立中心审评（BICR）评价的总体缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR）。

既往接受过铂类药物化疗的RET融合阳性的转移性NSCLC患者 全球人群

在 87 例入组 ARROW 研究既往接受过铂类药物化疗队列中具有可测量病灶的 RET 融合阳性 NSCLC 患者中评估了有效性。

患者的中位年龄为 60 岁（范围：28-85 岁），患者中 49% 为女性，53% 为白人，35% 为亚裔，6% 为西班牙裔/拉丁裔。ECOG 体能状态评分为 0-1（94%）或 2（6%），99% 的患者患有转移性疾病，43% 的患者过去或当前患有 CNS 转移瘤。患者接受既往系统性治疗的中位方案数为 2（范围 1-6）；45% 的患者既往接受过抗 PD-1/PD-L1 治疗，25% 既往接受过激酶抑制剂。总计 52% 的患者既往接受过放疗。检测到 RET 融合的患者中，77% 的患者使用 NGS 方法（45% 通过肿瘤样本；26% 通过血液或血浆样本，6% 未知）、21% 的患者使用 FISH 方法和 2% 的患者使用其他方法。最常见的 RET 融合伴侣为 KIF5B（75%）和 CCDC6（17%）。

表 8 总结了既往接受过铂类药物化疗的 RET 融合阳性 NSCLC 全球人群的有效性结果。

表8：ARROW研究的有效性结果
(既往接受过铂类药物化疗的RET融合阳性转移性NSCLC—全球人群)

有效性参数	(N=87)
总缓解率 (ORR) ^a (95% CI)	57 (46, 68)
完全缓解, %	5.7
部分缓解, %	52
缓解持续时间 (DOR)	(N=50)
中位数, 月 (95% CI)	NE (15.2-NE)
DOR ≥ 6 个月的患者 ^b , %	80

NE = 不可估计

^a 通过BICR评估确认总缓解率。

^b 采用观测到的缓解持续时间为6个月或以上缓解者的比例计算。

对接受过抗PD-1或抗PD-L1治疗（序贯或合并铂类药物化疗）的39例患者进行的探索性亚组分析显示，ORR为59%（95% CI: 42, 74），未达到中位DOR（95% CI: 11.3, NE）。

BICR评估显示，87例RET融合阳性NSCLC患者中，有8例患者在基线时有可测量的CNS转移瘤。在入组研究前2个月内，没有患者接受过脑部放疗（RT）。这8例患者中，观察到4例患者的颅内病灶达到缓解，其中包括2例患者达到CNS完全缓解；75%的缓解者的DOR ≥ 6个月。

中国人群

中国队列纳入了 37 例患者，中位年龄为 54 岁（范围：26-77 岁），患者中 54% 为女性。ECOG 体能状态评分为 0（5%）或 1（95%），100% 的患者患有转移性疾病，41% 的患者过去或当前患有 CNS 转移瘤。患者接受既往系统性治疗的中位方案数为 2（范围 1-9）；38% 的患者既往接受过抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗，38% 既往接受过激酶抑制剂。总计 30% 的患者既往接受过放疗。最常见的 RET 融合伴侣为 KIF5B（62%）和 CCDC6（19%）。

32例既往接受过铂类药物化疗的且有可测量病灶的RET融合阳性NSCLC中国患者中的有效性分析结果与87例全球人群有效性结果保持一致。

表 9 总结了既往接受过铂类药物化疗的 RET 融合阳性 NSCLC 中国人群患者的有效性结果。

表9. ARROW研究的有效性结果
(既往接受过铂类药物化疗的转移性RET融合阳性NSCLC—中国人群)

有效性参数	(N=32)
总缓解率 (ORR) ^a (95% CI)	56 (38, 74)
完全缓解, %	3.1
部分缓解, %	53
缓解持续时间 (DOR)	(N=18)
中位数, 月 (95% CI)	NE (NE-NE)
DOR≥6个月的患者 ^b , %	NE

NE = 不可估计

^a 通过BICR评估确认总缓解率。

^b 采用观测到的缓解持续时间为6个月或以上缓解者的比例计算。

中国 NSCLC 患者 (n=37) 中最常见的不良反应 (包括实验室检查结果异常, 发生率≥25%) 为 AST 升高、中性粒细胞计数降低、贫血、白细胞计数降低、ALT 升高、血肌酸磷酸激酶升高、血碱性磷酸酶升高、高血压、血小板计数降低。

【药理毒理】

药理作用

普拉替尼为受体酪氨酸激酶RET (Rearranged during Transfection) 抑制剂, 可选择性抑制RET 激酶活性, 可剂量依赖性抑制RET及其下游分子磷酸化, 有效抑制表达RET (野生型和多种突变型) 的细胞增殖。

在重组酶活性抑制试验中, 普拉替尼对野生型 RET、RET V804L、RET V804M、RET M918T、CCDC6-RET酶活性抑制作用的IC₅₀均小于0.5nM; 对 RET 的活性抑制约为对 KDR 活性抑制的80 倍, 约为对 FGFR1活性抑制的25倍。

在表达RET的Ba/F3 细胞中, 普拉替尼可剂量依赖性抑制 RET 的自磷酸化 (IC₅₀为5.0 nM); 抑制表达RET野生型、RET V804L、RET V804M、RET V804E的Ba/F3细胞增殖的IC₅₀分别为16.5 nM、15.3 nM、4.6 nM、21.9 nM。普拉替尼对不表达RET的Ba/F3 细胞增殖的抑制作用IC₅₀为1873.1 nM, 约为表达RET的Ba/F3 细胞的110倍。

在表达RET C634W突变的TT细胞、RET M918T突变的MZ-CRC-1 细胞、(CCDC6)-RET融合的LC2/ad 细胞中, 普拉替尼可剂量依赖性地抑制RET及其下游分子磷酸化, 剂量依赖性地下调 RET-Shc-ERK信号通路调节基因DUSP6 和 SPRY4, 可有效抑制 TT细胞、MZ-CRC-1细胞和 LC2/ad 细胞的增殖, 相应的 IC₅₀分别为 15.4 nM、4.2 nM 和 3.7 nM。普拉替尼抑制人胃癌细胞系 Kato III中FGFR2磷酸化的IC₅₀为201 nM, 抑制人红白血病细胞系 TF-1 细胞中JAK2 激酶活性的IC₅₀为58 nM, 抑制人脐静脉内皮细胞系HUE 细胞中

VEGFR2磷酸化的IC₅₀ 为70 nM。

毒理研究

遗传毒性:

普拉替尼 Ames 试验、人淋巴母细胞胸苷激酶 6 (TK6) 细胞体外微核试验、大鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性:

普拉替尼未开展生育力和早期胚胎发育毒性试验。在大鼠重复给药 4 周 (10、20、30、75mg/kg, 每天经口给药一次) 毒性试验中, 75mg/kg 剂量组 (以暴露量计, 约为人推荐剂量 400mg/kg 的 5 倍) 试验动物可见卵巢矿化; 在大鼠 13 周 (5、10、20mg/kg, 每天经口给药一次) 重复给药毒性试验中, 20mg/kg (以暴露量计, 约为人推荐剂量 400mg/kg 的 2 倍) 剂量组试验动物可见睾丸肾小管变性/萎缩伴继发性细胞碎片和附睾管腔内精子减少、卵巢黄体变性。在猴 13 周重复给药毒性试验中, 各剂量组 (2、5、10mg/kg, 每天经口给药一次; 以暴露量计, 高剂量约为人推荐剂量 400 mg/kg 的 1 倍) 未观察到生殖器官异常。

在大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中, 每天经口给予普拉替尼 (5、10、20、30mg/kg), 5mg/kg 剂量组 (以暴露量计, 约为人推荐剂量 400mg/kg 的 0.2 倍) 和 10mg/kg 剂量组 (以暴露量计, 约为人推荐剂量 400mg/kg 的 0.5 倍) 可见胎仔多个内脏畸形 (肾脏和输尿管缺失、子宫角缺失或狭窄、睾丸或肾脏错位、食管后主动脉弓和/或输尿管部分狭窄) 和骨骼畸形 (椎体异常伴或不伴相关肋骨异常, 以及肋骨、肋软骨和椎体中心异常), 肾乳头未发育和/或输尿管扩张以及肾脏变小, 第 13 肋骨骨化减少的变异发生率增加; 10mg/kg 剂量组着床后丢失率轻微升高; 20mg/kg (以暴露量计, 约为人推荐剂量 400mg/kg 的 1.5 倍) 及以上剂量组着床后丢失 (早期吸收胎) 率为 100%。母体系统毒性的未见不良反应剂量 (NOAEL) 为 30 mg/kg, 未确定胚胎/胎仔发育毒性的 NOAEL。

致癌性

普拉替尼未开展致癌性试验。

【药代动力学】

本品在空腹状态下以 400 mg 每日一次剂量给药, 普拉替尼的最大血药浓度 (C_{\max}) 和浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-24h}) 的稳态几何均值 [变异系数% (CV%)] 分别为 2470 (55.1%) ng/mL 和 36700 (66.3%) h•ng/mL。在 60 mg 至 600 mg 每日一次剂量范围内 (推荐剂量的 0.15 至 1.5 倍), 普拉替尼 C_{\max} 和 AUC 的增加与剂量不成比例。普拉替尼血浆浓度在 3-5 天

内达到稳态。在每日一次重复口服给药后，平均蓄积比约为 2 倍。

吸收

在以 60 mg 至 600 mg 剂量进行普拉替尼单次给药后，中位达峰时间 (T_{max}) 范围为 2.0 至 4.0 小时。

食物影响

本品 200 mg 单剂量随高脂肪餐（大约 800 至 1000 卡路里，其中 50%-60%的卡路里来自脂肪）服用后，与空腹服药相比，普拉替尼的平均 (90% CI) C_{max} 增加 104% (65%, 153%)、平均 (90% CI) AUC_{0-INF} 增加 122% (96%, 152%)，中位 T_{max} 从 4 小时延迟至 8.5 小时。

分布

普拉替尼的平均 (CV%) 表观分布容积 (V_d/F) 为 303 L (68%)。普拉替尼的蛋白结合率为 97.1%，且与浓度无关。全血-血浆比为 0.6 至 0.7。

消除

在单次给药后，普拉替尼的平均 (\pm 标准差) 血浆消除半衰期 ($T_{1/2}$) 为 15.7 小时 (9.8)，多次给药后为 20 小时 (11.7)。普拉替尼的稳态平均 (CV%) 表观口服清除率 (CL/F) 为 10.9 L/h (66%)。

代谢

在体外研究中，普拉替尼主要通过 CYP3A4 代谢，少量通过 CYP2D6 和 CYP1A2 代谢。健康受试者单次口服 310 mg 放射性标记的普拉替尼后，检测到的普拉替尼氧化代谢物和葡萄糖醛酸化代谢物百分比为 5% 或更低。

排泄

从粪便中回收了 [^{14}C] 普拉替尼总给予放射性剂量的 73% (66% 为原型)，从尿液中回收 6% (4.8% 为原型)。

特殊人群

未观察到普拉替尼的药代动力学在年龄 (19-87 岁)、性别、人种 (370 例白人、22 例黑人或 61 例亚洲人) 和体重 (32.1-128 kg) 方面存在有临床意义的差异。轻度和中度肾损害 (CL_{cr} 30-89 mL/min) 对普拉替尼暴露量无影响。尚未在重度肾损害患者 ($CL_{cr} < 15$ mL/min) 中对普拉替尼进行研究。

肝损伤患者

轻度肝损害 (总胆红素 $\leq 1.0 \times ULN$ 且 $AST > ULN$ 或总胆红素 > 1.0 至 $1.5 \times ULN$, AST 值无限制) 对普拉替尼的药代动力学无影响。尚未在中度 (总胆红素 $> 1.5-3.0 \times ULN$ 且 AST

值无限制)或重度(总胆红素 $>3.0\times\text{ULN}$ 且AST值无限制)肝损伤患者中对普拉替尼进行研究。

药物相互作用研究

临床研究和基于模型的方法

P-gp 和强效 CYP3A 共同抑制剂: 伊曲康唑(200 mg 每日一次)与单剂量本品(200 mg)联合用药导致普拉替尼 C_{\max} 增加 84%, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 增加 251%。

强效 CYP3A 诱导剂: 利福平(600 mg 每日一次)与单剂量本品(400 mg)联合用药导致普拉替尼 C_{\max} 下降 30%, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 下降 68%。

弱效 CYP3A 诱导剂: 当本品与弱效 CYP3A 诱导剂联合用药时,未发现普拉替尼的药代动力学有临床意义的变化。

酸中和剂: 当本品与胃酸中和剂联合用药时,未观察到普拉替尼的药代动力学有临床意义的变化。

体外研究

细胞色素 P450 (CYP) 酶: 普拉替尼是 CYP3A4/5 的时间依赖性抑制剂;在临床相关浓度水平下,普拉替尼是 CYP2C8、CYP2C9 和 CYP3A4/5 的抑制剂,但不是 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19或CYP2D6的抑制剂。

在临床相关浓度水平下,普拉替尼是 CYP2C8、CYP2C9 和 CYP3A4/5 的诱导剂,但不是 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP2C19 的诱导剂。

转运体系统: 普拉替尼是 P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物,但不是胆盐外排泵(BSEP)、有机阳离子转运体[OCT]1、OCT2、有机阴离子转运多肽[OATP]1B1、OATP1B3、多药和毒素外排蛋白[MATE]1、MATE2-K、有机阴离子转运体[OAT]1 或 OAT3 的底物。

在临床相关浓度水平下,普拉替尼是 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、MATE1、MATE2-K 和 BSEP 的抑制剂,但不是 OCT1、OCT2 和 OAT1A3 的抑制剂。

【贮藏】

密封,不超过25℃保存。

注:开启后保持原包装防潮贮藏,请勿丢弃包装中的干燥剂。

【包装】

药用高密度聚乙烯瓶及聚丙烯瓶盖包装,内置聚乙烯纤维袋装药用干燥剂(合成非晶态

沉淀硅胶)。

60粒/瓶, 1瓶/盒; 90粒/瓶, 1瓶/盒; 120粒/瓶, 1瓶/盒。

【有效期】 24个月

【执行标准】 JX20210026

【批准文号】

【药品上市许可持有人】

公司名称: Blueprint Medicines Corporation

公司地址: 45 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139 USA

电话号码: 1-888-258-7768

【生产企业】

企业名称: Catalent CTS (Kansas City), LLC

生产地址: 10245 Hickman Mills Dr Kansas City, MO 64137-1418, US

【包装厂】

企业名称: AndersonBrecon Inc. (PCI Pharma Services)

包装厂地址: 4545 Assembly Drive, Rockford, Illinois 61109, USA

【境内联系机构】

基石药业(苏州)有限公司

地 址: 苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 A1 楼北座二楼 E168 单元

邮政编码: 215123

电话号码: 400-6030225