

核准日期:

修改日期:

盐酸特泊替尼片说明书

请仔细阅读本说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：盐酸特泊替尼片

商品名称：TEPMETKO；拓得康

英文名称：Tepotinib Hydrochloride Tablets

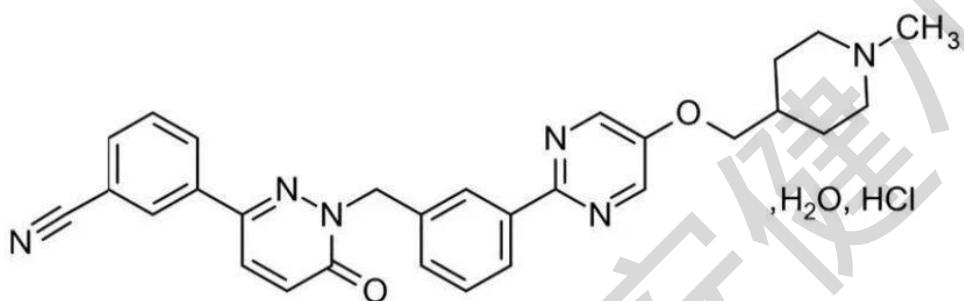
汉语拼音：Yansuan Tebotini Pian

【成份】

本品的活性成份为盐酸特泊替尼。

化学名称：3-{1-[3-{5-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]嘧啶-2-基}苯基]甲基}-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基}苯甲腈盐酸盐一水合物

结构式：



分子式：C₂₉H₂₈N₆O₂·HCl·H₂O

分子量：547.05

辅料：甘露醇、胶态二氧化硅、交联聚维酮、硬脂酸镁、微晶纤维素、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】

本品为粉白色椭圆形薄膜衣片，双凸面，一面有“M”字样，另外一面为素面。

除去包衣后显类白色。

【适应症】

本品用于治疗携带间质上皮转化因子（MET）外显子 14 跳跃突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。

【规格】

225 mg（按 C₂₉H₂₈N₆O₂ 计）

【用法用量】

METex14 跳跃突变患者选择

使用本品治疗前，必须使用充分验证的检测方法（液体活检或肿瘤组织活检）确认 METex14 跳跃突变。建议仅对无法获得肿瘤活检的患者，检测血浆标本中是否存在 MET 基因外显子 14 跳跃突变。如果血浆样本中未检测到突变，则重新评价使用活检进行肿瘤组织检测的可行性。

推荐剂量

特泊替尼的推荐剂量为 450 mg（2 片），每日一次，与食物同服。直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

告知患者每天在大致相同的时间服用本品，应整片吞服。请勿咀嚼、压碎或掰开片剂。

如果距离下一次服药不足 8 小时，建议患者不要补服漏服剂量。

如果在服用一剂本品后发生呕吐，建议患者在计划时间进行下一次服药。

针对不良反应的剂量调整

为管理不良反应，推荐将剂量水平下调至 225 mg（1 片）口服给药，每日一次。

对于无法耐受 225 mg 每日一次口服给药的患者，应永久停用本品。

剂量调整的详细建议见表 1。

表 1 针对不良反应的特泊替尼推荐剂量调整

| 不良反应 | 严重程度 | 剂量调整 |
|------------------------------|------|--|
| 间质性肺疾病（ILD）/肺部炎症（见【警告和注意事项】） | 任何级别 | 如果怀疑 ILD，则暂时停用本品。 如果确诊 ILD，则永久停用本品。 |
| | 3 级 | 暂时停用本品，直至 ALT/AST 恢复至基线水平。 如果在 7 天内恢复至基线水平，则以相同剂量恢复本品治疗；否则以减少的剂量恢复本品治疗。 |

| 不良反应 | 严重程度 | 剂量调整 |
|---|---|--|
| 丙氨酸氨基转移酶(ALT)和/或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高, 不伴总胆红素升高(见【警告和注意事项】) | 4 级 | 永久停用本品。 |
| ALT 和/或 AST 升高, 在无胆汁淤积或溶血症的情况下伴总胆红素升高(见【警告和注意事项】) | ALT 和/或 AST 大于 3 倍 ULN, 且总胆红素大于 2 倍 ULN | 永久停用本品。 |
| 总胆红素升高, 不伴 ALT 和/或 AST 升高(见【警告和注意事项】) | 3 级 4 级 | 暂时停用本品, 直至胆红素恢复至基线水平。 如果在 7 天内恢复至基线水平, 则以减少的剂量恢复本品治疗; 否则永久停药。 |
| 其他不良反应 (见【不良反应】) | 2 级 3 级 4 级 | 维持剂量水平不变。如果无法耐受, 考虑暂时停用本品, 直至恢复, 然后以减少的剂量恢复本品治疗。 暂时停用本品, 直至恢复, 然后以减少的剂量恢复本品治疗。 永久停用本品。 |

肾功能不全

对于轻度或中度肾功能不全患者(肌酐清除率为 30-89 mL/min), 不建议调整剂量(见【药代动力学】)。尚未确定本品在重度肾功能不全患者(肌酐清除率低于 30 mL/min)中的推荐剂量。

肝功能不全

对于轻度(Child Pugh A 级)或中度(Child Pugh B 级)肝功能不全患者, 不建议调整剂量(见【药代动力学】)。尚未确定本品在重度肝功能不全患者(Child Pugh C 级)中的推荐剂量。

老年患者

年龄在 65 岁及以上的患者无需进行剂量调整(见【药代动力学】)。

儿童患者

尚未确定特泊替尼在 18 岁以下儿童及青少年患者中的安全性和有效性。

【不良反应】

安全性特征总结

在目标适应症的推荐剂量下, ≥20% 的特泊替尼暴露患者(N=313)发生的最常见不

良反应为水肿（81.5%的患者），主要为外周水肿（72.5%）、低白蛋白血症（32.9%）、恶心（31.0%）、肌酐升高（29.1%）和腹泻（28.8%）。

在≥1%的患者中发生的最常见严重不良反应为外周水肿（3.2%）、全身性水肿（1.9%）和ILD（1.0%）。

24.9%的患者因不良事件永久停止治疗。导致≥1%患者永久停药的最常见不良反应为外周水肿（5.4%）、水肿（1.3%）、生殖器水肿（1.0%）和ILD（1.0%）。

52.7%的患者因不良事件暂时停止治疗。导致≥2%的患者暂时停药的最常见不良反应为外周水肿（19.8%）、肌酐升高（5.8%）、全身性水肿（4.8%）、水肿（3.8%）、ALT升高（2.9%）、恶心（3.2%）和淀粉酶升高（1.6%）。

36.1%的患者因不良事件减量。导致≥2%的患者减量的最常见不良反应为外周水肿（15.7%）、肌酐升高（2.9%）、全身性水肿（3.2%）和水肿（2.6%）。

不良反应列表

以下列表中描述的不良反应反映了5项开放性研究的506例各种实体瘤患者的特泊替尼暴露量，其中患者接受了特泊替尼450 mg每日一次单药治疗。

不良反应的发生频率基于313例按目标适应症的推荐剂量接受特泊替尼治疗的患者中确定的全因不良事件发生频率，实验室参数变化的发生频率基于相对于基线至少恶化1级和变化至≥3级。中位治疗持续时间为7.5个月（范围为0-72月）。

列出的发生频率可能无法完全归因于特泊替尼单药治疗，可能包含基础疾病或其他合并用药的影响。

根据不良事件通用术语标准（CTCAE）评估不良反应的严重程度，定义1级=轻度，2级=中度，3级=重度，4级=危及生命，5级=死亡。

以下定义适用于下文使用的发生频率术语：

十分常见（≥1/10）

常见（≥1/100至<1/10）

偶见（≥1/1000至<1/100）

罕见（≥1/10000至<1/1000）

十分罕见（<1/10000）

发生频率不详（根据现有数据无法估计）

携带 METex14 跳跃突变的 NSCLC 患者的不良反应（VISION）

| 系统器官分类/不良反应 | 发生频率类别 | TEPMETKO N=313 | |
|------------------------------------|--------|-------------------|-----------|
| | | 所有级别 % | ≥3 级 % |
| <u>代谢及营养类疾病</u> | | | |
| 白蛋白降低 ^a | 十分常见 | 78.6 | 8.9 |
| <u>心脏器官疾病</u> | | | |
| QT 间期延长 [*] | 常见 | 2.6 | --- |
| <u>呼吸系统、胸及纵隔疾病</u> | | | |
| ILD 样反应 ^{*,a,b,c} | 常见 | 2.6 | 0.3 |
| <u>胃肠系统疾病</u> | | | |
| 恶心 | 十分常见 | 31.0 | 1.3 |
| 腹泻 | 十分常见 | 28.8 | 0.6 |
| 淀粉酶升高 ^{*,a} | 十分常见 | 24.0 | 5.1 |
| 脂肪酶升高 ^{*,a} | 十分常见 | 20.4 | 5.1 |
| 呕吐 | 十分常见 | 14.4 | 1.0 |
| <u>肝胆系统疾病</u> | | | |
| 碱性磷酸酶 (ALP) 升高 [*] | 十分常见 | 50.8 | 1.6 |
| 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高 ^{*,a} | 十分常见 | 48.9 | 4.8 |
| 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高 ^{*,a} | 十分常见 | 39.3 | 3.5 |
| <u>肾脏及泌尿系统疾病</u> | | | |
| 肌酐升高 ^a | 非常常见 | 58.8 | 1.0 |
| <u>全身性疾病及给药部位各种反应</u> | | | |
| 水肿 ^{*,d} | 非常常见 | 81.5 | 15.7 |

* 有关相应不良反应的其他信息参见下文。

a 基于实验室结果，而非报告的不良事件数量

b 基于综合评估的 ILD

c 包括术语间质性肺疾病、肺部炎症、急性呼吸衰竭

d 包括术语外周水肿、水肿、全身性水肿、生殖器水肿、面部水肿、局部水肿、眶周水肿、外周肿胀、阴囊水肿

特定的不良反应

间质性肺疾病

8 例患者（2.7%）报告了间质性肺疾病（ILD）或 ILD 样反应，其中包括 1 例 ≥3 级病例；4 例患者（1.4%）发生了严重病例，其中 1 例为致死性病例。5 例患者永久停止治疗，3 例患者暂时停止治疗。至 ILD 发生的中位时间为 9.4 周。临床建议见【用法用量】和【警告和注意事项】。

肝酶升高

1 例患者因 ALT 和/或 AST 升高永久停药，很少出现特泊替尼暂时停药（3.2%）或剂量降低（0.3%），1 例患者（0.3%）发生致死性急性肝功能衰竭不良反应。至首次发生研究者报告为不良事件的任何级别 ALT 和/或 AST 升高的中位时间为 9.1 周，至消退的中位时间为 3.6 周。86% 的患者从所有事件中恢复。临床建议见【用法用量】和【警

告和注意事项】。

在临床研究中，ALP 升高主要为非重度、非严重和无症状性升高。ALP 升高未导致任何剂量下调、暂时停药或永久停药。观察到的 ALP 升高与胆汁淤积无关。研究者报告首次发生任何级别 ALP 升高不良事件的中位时间为 9.1 周，至消退的中位时间为 9.1 周。80%的患者从所有事件中恢复。

水肿

最常报告的事件为外周水肿（72.5%的患者），其次为水肿（8.3%）和全身性水肿（6.7%）。至发生任何级别水肿的中位时间为 9.1 周，至恢复的中位时间为 71 周。39.2% 的患者从所有事件中恢复。8%的患者发生了导致治疗永久停止的水肿事件，其中 5.4% 的患者发生外周水肿。水肿导致 28.4%的患者暂时停止治疗，27.1%的患者降低剂量。最常见外周水肿导致暂时停止治疗和降低剂量（分别为 19.8% 和 15.7%）。全身性水肿事件导致 3.2%的患者降低剂量，4.8%的患者暂时停止治疗，0.6%的患者永久停止治疗。

肌酐升高

肌酐升高导致 2 例患者（0.6%）永久停止治疗，5.8%的患者暂时停止治疗，2.9%的患者降低剂量。至发生研究者报告为不良事件的肌酐升高的中位时间为 3.4 周，至消退的中位时间为 9.1 周。78%的患者从所有事件中恢复。观察到的肌酐升高主要是由肾小管分泌受到抑制所致（见【警告和注意事项】）。

低白蛋白血症

低白蛋白血症似乎长期存在，但未导致治疗永久停止。少见减剂量（1.6%）和暂时停药（1.9%）。至发生研究者报告为不良事件的任何级别低白蛋白血症的中位时间为 9.4 周；至恢复的中位时间为 28.9 周。48%的患者从所有事件中恢复。

淀粉酶或脂肪酶升高

研究者报告为不良事件的淀粉酶或脂肪酶升高无症状，且与胰腺炎无关。3.2%的患者暂时停止治疗，未发生永久停止治疗或降低剂量。至发生任何级别脂肪酶/淀粉酶升高的中位时间为 15 周，至缓解的中位时间为 6.1 周。83%的患者从所有事件中恢复。

QTc 间期延长

在 8 例患者（2.6%）中观察到 QTcF 延长至>500 ms，在 19 例患者（6.1%）中观察到 QTcF 较基线延长至少 60 ms（见【警告和注意事项】）。结果为孤立性且无症状；临床意义不详。

【禁忌】

对本品活性成分或其他成份过敏者禁用。（见【成份】）。

【警告和注意事项】

间质性肺疾病/肺部炎症

间质性肺疾病（ILD）或 ILD 样不良反应，包括肺部炎症，在以推荐给药方案接受特泊替尼单药治疗的患者中，曾被报告过，并且可能致死（参见【不良反应】）。

应监测患者是否出现提示 ILD 样反应的肺部症状。应暂停特泊替尼给药，并及时检查患者是否存在间质性肺疾病的替代诊断或具体病因。如果确诊间质性肺疾病，必须永久停用特泊替尼并对患者进行适当治疗（临床建议见【用法用量】）。

肝酶监测

在以推荐给药方案接受特泊替尼单药治疗的患者中，出现过 ALT 和/或 AST 升高的报告，包括一例致死性肝衰竭的报告（见【不良反应】）。

应在开始特泊替尼治疗前监测肝酶（ALT 和 AST）和胆红素，此后根据临床指征进行监测。如果发生 3 级或以上升高（ALT 和/或 AST >5 倍 ULN），建议调整剂量或停药（见【用法用量】）。

QTc 间期延长

报告 QTc 间期延长的患者人数有限（见【不良反应】）。对于存在 QTc 间期延长风险的患者，包括已知电解质紊乱或已知合并用药具有 QTc 间期延长作用的患者，建议在有临床指征（例如 ECG、电解质）时进行监测。

胚胎-胎儿毒性

妊娠女性接受特泊替尼给药可能会对胎儿造成伤害（见【妊娠、哺乳和生育力】）。

建议有生育能力的女性在开始本品治疗前进行妊娠试验。应告知有生育能力的女性患者或有生育能力女性伴侣的男性患者对胎儿的潜在风险。

有生育能力的女性和女性伴侣有生育能力的男性患者，应在特泊替尼治疗期间和末次给药后至少 1 周内采取有效的避孕措施。

与其他药品的相互作用

本品应避免与强效 CYP 和 P-gp 诱导剂或双重强效 CYP3A 和 P-gp 抑制剂合并用药（参见【药物相互作用】）。

实验室检查结果解读

体外研究表明，特泊替尼或其主要代谢产物可抑制肾小管转运蛋白有机阳离子转运蛋白（OCT）2 和多药及毒素外排转运蛋白（MATE）1 和 2（见【药代动力学】）。肌酐是这些转运蛋白的底物，观察到的肌酐升高（见【不良反应】）可能是肾小管主动分泌受到抑制所致，而非肾损伤的结果。鉴于该效应，应谨慎解读依赖于血清肌酐（肌酐清除率或肾小球滤过率估计值）的肾功能估计值。如果治疗期间血肌酐升高，建议进一步评估肾功能，以排除肾功能损害。

乳糖成分

本品含有乳糖。患有半乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良症等罕见遗传性疾病的患者不得使用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

建议有生育能力的女性在开始特泊替尼治疗前接受妊娠试验检查。

有生育能力的女性应在特泊替尼治疗期间和末次给药后至少 1 周内采取有效的避孕措施。使用全身作用激素避孕药的女性应在本品治疗期间和末次给药后至少 1 周内加用一种屏障避孕法（见【药物相互作用】）。

有生育能力女性伴侣的男性患者应在特泊替尼治疗期间和末次给药后至少 1 周内使用屏障避孕法。

妊娠

尚无妊娠女性使用特泊替尼的临床数据。

动物研究显示本品有致畸性（见【药理毒理】）。基于特泊替尼的作用机制和动物研究结果可知妊娠女性接受给药会对胎儿造成伤害。

妊娠期间不应使用特泊替尼，除非认为患者的临床病症需要接受特泊替尼治疗且获益大于风险。应告知有生育能力的女性患者或有生育能力女性伴侣的男性患者对胎儿的潜在风险。

哺乳

尚无关于特泊替尼或其代谢产物分泌至人乳汁中或其对母乳喂养婴儿或乳汁生成影响的数据。本品治疗期间和末次给药后至少 1 周内应停止哺乳。

生育力

尚未获得特泊替尼对生育力影响方面的人体数据。在犬重复给药毒性研究中，未观

察到雄性或雌性生殖器官发生形态学变化（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定特泊替尼在儿童及青少年患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 VISION 研究中，313 例 METex14 跳跃突变的患者接受了 450 mg 特泊替尼每日一次治疗，其中 79% 的患者年龄在 65 岁或以上，8% 的患者年龄在 85 岁或以上。在 65 岁或以上患者与较年轻患者之间未观察到具有临床意义的安全性或有效性差异。

【药物相互作用】

其他药物对特泊替尼的影响

CYP 和 P-gp 诱导剂

特泊替尼为 P-糖蛋白 (P-gp) 的底物（见第【临床药理】）。强效 P-gp 诱导剂可能会降低特泊替尼的暴露量。强效 CYP 诱导剂也可能降低特泊替尼的暴露量。应避免与强效 CYP 和 P-gp 诱导剂（例如卡马西平、苯妥英、利福平、圣约翰草）合并用药。

双重强效 CYP3A 和 P-gp 抑制剂以及 P-gp 抑制剂

强效 CYP3A 抑制剂或 P-gp 抑制剂对本品的影响尚未开展临床研究。然而，代谢和体外数据表明，与强效 CYP3A 抑制剂和 P-gp 抑制剂类药物合并用药可能会增加特泊替尼的暴露量（见【临床药理】），从而可能增加特泊替尼不良反应的发生率和严重程度。本品应避免与双重强效 CYP3A 和 P-gp 抑制剂（例如伊曲康唑、酮康唑、利托那韦、沙奎那韦、奈非那韦）合并用药。同样，对于不属于强效 CYP3A 抑制剂的 P-gp 抑制剂（例如奎尼丁、维拉帕米），不能排除特泊替尼的暴露量增加。因此，在合并用药情况下，建议谨慎并监测不良反应。

降酸剂

在餐后状态下与奥美拉唑合并用药未对特泊替尼 450 mg 单次给药及其代谢产物的药代动力学特征产生临床相关影响（特泊替尼 AUC_{inf} 的几何均值比为 110% (90% CI: 102; 119)，C_{max} 为 104% (90% CI: 93; 117)；观察到对代谢产物的影响相似）。

特泊替尼对其他药物的影响

P-gp 底物

特泊替尼是 P-gp 的抑制剂。特泊替尼 450 mg 口服给药，每日一次，连服 8 天，使得敏感 P-gp 底物达比加群酯的 AUC 增加约 50%，C_{max} 增加约 40%。如果合并用药，可能需要调整达比加群酯的剂量。与本品合并用药期间，建议谨慎并监测具有窄治疗指数的其他 P-gp 依赖性物质（例如地高辛、阿利吉仑、依维莫司、西罗莫司）的不良反应。

BCRP 底物

特泊替尼可抑制乳腺癌耐药蛋白（BCRP）底物的体外转运（参见第 5.2 节）。建议在与本品合并用药期间监测敏感 BCRP 底物（例如瑞舒伐他汀、甲氨蝶呤、托泊替康）的不良反应。

OCT 和 MATE 的底物

基于体外数据，特泊替尼或其代谢产物可能会改变转运蛋白 OCT1 和 2 以及 MATE1 和 2 底物的暴露量（见【临床药理】）。这些转运蛋白底物的最具临床相关性的示例为二甲双胍。建议在与本品合并用药期间监测二甲双胍的临床效应。

CYP3A4 底物

450 mg 特泊替尼每日一次多次口服给药未对敏感 CYP3A4 底物咪达唑仑的药代动力学产生临床相关影响。

激素避孕药

目前尚不清楚特泊替尼是否会降低全身作用激素避孕药的有效性。因此，使用全身作用激素避孕药的女性应在本品治疗期间和末次给药后至少 1 周内加用一种屏障避孕法（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【药物过量】

已在最高达 1261 mg 的剂量下对特泊替尼进行了研究。尚未确定用药过量的症状。对于特泊替尼用药过量尚无特效治疗。如果发生用药过量，应暂停特泊替尼给药，并开始对症治疗。

【临床药理】

作用机制

特泊替尼是一种可逆的 I 型三磷酸腺苷（ATP）竞争性小分子 MET 抑制剂。特泊替尼以剂量依赖性方式阻断 MET 磷酸化和 MET 依赖性下游信号传导，如磷脂酰肌醇

3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (MAPK/ERK) 通路。

特泊替尼在携带 *MET* 致癌活化 (如 *MET*ex14 跳跃突变) 的肿瘤中表现出明显的抗肿瘤活性。

药效学

心脏电生理学

在暴露量-QTc 分析中，在 392 例接受特泊替尼单次或多次每日给药 (剂量范围：27 mg-1,261 mg) 的各种实体瘤患者中评估了特泊替尼 QTcF 间期延长的可能性。特泊替尼未使 QTcF 间期出现具有临床意义的延长。

药代动力学特性

吸收

450 mg 特泊替尼餐后单次给药的绝对生物利用度为 71.6% (几何均值)，至 C_{max} 的中位时间为 8 小时 (范围：6-12 小时)。

进食(标准高脂肪、高热量早餐)使特泊替尼的 AUC 增加约 1.6 倍， C_{max} 增加 2 倍。

分布

在人血浆中，特泊替尼与蛋白质高度结合 (98%)。静脉注射示踪剂量后，特泊替尼的平均分布容积 (V_d) (几何均值和 geoCV%) 为 574 L (14.4%)。

体外研究表明，特泊替尼是 P-糖蛋白 (P-gp) 的底物。虽然预计 P-gp 抑制剂不会使特泊替尼的暴露量发生有临床意义的改变，但强效 P-gp 诱导剂可能会降低特泊替尼的暴露量。

生物转化

代谢不是特泊替尼的主要消除途径。没有代谢途径占特泊替尼消除的 25%以上。仅鉴定出一种主要循环血浆代谢产物。主要循环代谢产物对特泊替尼在人体中的总体有效性仅有轻微贡献。

消除

单次静脉给药后，观察到总全身清除率 (几何均值和 geoCV%) 为 12.8 L/h。

特泊替尼主要经粪便排泄(约为放射性总回收的 85%)，尿液排泄是次要排泄途径。单次口服 450 mg 特泊替尼放射性标记剂量后，粪便和尿液中的原形特泊替尼分别占总放射性的 45% 和 7%。主要循环代谢产物仅占粪便中总放射性的约 3%。

特泊替尼的有效半衰期约为 32 h。450 mg 特泊替尼每日多次给药后, C_{max} 和 $AUC_{0-24\text{h}}$ 的中位蓄积分别为 2.5 倍和 3.3 倍。

剂量和时间依赖性

在高达 450 mg 的有临床意义剂量范围内, 特泊替尼暴露量增幅与剂量成比例。特泊替尼的药代动力学未随时间发生变化。

特殊人群用药

群体药代动力学分析未显示年龄（范围：18-89 岁）、人种、性别或体重对特泊替尼的药代动力学有任何影响。

肾功能不全

轻度和中度肾功能不全患者的暴露量未出现具有临床意义的变化。重度肾功能不全（肌酐清除率低于 30 mL/min）患者未纳入临床试验。

肝功能不全

单次口服 450 mg 后, 健康受试者和轻度肝功能不全 (Child-Pugh A 级) 患者的特泊替尼暴露量相似, 中度肝功能不全 (Child-Pugh B 级) 患者的暴露量略低于健康受试者 (-13% AUC 和 -29% C_{max})。但健康受试者、轻度肝功能损害患者以及中度肝功能不全患者的特泊替尼游离血浆浓度处于相似范围内。尚未在重度肝功能不全 (Child Pugh C 级) 患者中研究特泊替尼的药代动力学。

药代动力学相互作用研究

体外研究

特泊替尼对其他转运蛋白的影响: 在有临床意义的浓度下, 特泊替尼或其主要循环代谢产物可抑制 BCRP、OCT1 和 2、有机阴离子转运多肽 (OATP) 1B1 和 MATE1、2。在临床相关浓度下, 特泊替尼对胆盐输出泵 (BSEP) 的风险极小, 而对 OATP1B3、有机阴离子转运蛋白 (OAT) 1 和 3 无风险。

特泊替尼对 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶 (UGT) 的影响: 特泊替尼或其主要循环代谢产物不太可能存在影响 UGT1A1、1A9 和 2B17 的风险, 同时可以排除对其他亚型 (UGT1A3/4/6 和 2B7/15) 的风险。

特泊替尼对 CYP 450 酶的影响: 在临床相关浓度下, 特泊替尼或其主要循环代谢产物均不存在抑制 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP2E1 的风险。特泊替尼或其主要循环代谢产物不会诱导 CYP1A2 和 2B6。

种族

根据群体药代动力学分析可知种族不是协变量。中国患者的特泊替尼药代动力学特征与西方患者一致。种族因素对特泊替尼的药代动力学暴露量无影响。

药物遗传学

无特泊替尼对药物遗传学影响的数据。

【临床试验】

一项在携带 *METex14* 跳跃突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者（n=313）中评价特泊替尼有效性的单臂、开放性、多中心研究（VISION）。患者的美国东部肿瘤协作组体能状态（ECOG PS）评分为 0-1 分，未经治疗或既往接受至多 2 线全身性治疗后出现疾病进展。允许存在中枢神经系统转移且神经系统稳定的患者参加研究。排除了表皮生长因子受体（EGFR）或间变性淋巴瘤激酶（ALK）激活改变的患者。

患者的中位年龄为 72 岁（范围：41-94 岁），51% 为女性以及 49% 为男性。大多数患者为白人（62%），其次为亚洲患者（34%），从未吸烟者占 49%，既往吸烟者占 45%。多数患者年龄≥65 岁（79%），41% 的患者年龄≥75 岁。大多数患者为 IV 期疾病（94%），81% 有腺癌组织学表现。13% 患者存在稳定的脑转移。患者接受特泊替尼作为一线（52%）或二线及以上（48%）治疗。40% 的患者既往接受过铂类抗肿瘤治疗，26% 的患者接受过免疫癌症治疗。通过新一代测序技术对肿瘤（基于 RNA）和/或血浆（基于 ctDNA）进行了前瞻性 *METex14* 跳跃检测。

患者接受 450 mg 特泊替尼每日一次给药，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。中位治疗持续时间为 7.5 个月（范围：0.03-72 个月）。主要有效性终点指标为独立审查委员会（IRC）根据实体瘤疗效评价标准（RECIST v1.1）评价的经确认的客观缓解（完全缓解或部分缓解）。其他有效性终点指标包括由 IRC 评估的缓解持续时间和无进展生存期以及总生存期。

表 3 VISION 研究中由 IRC 评估的临床结局

| 截止日期： | 2022 年 11 月 | | |
|-------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 有效性参数 | 总体人群 (N = 313) | 初治人群 (N = 164) | 既往经治人群 (N = 149) |
| 客观缓解率 (ORR) | | | |
| 总缓解率，n (%) | 161 (51.4) (45.8, 57.1) | 94 (57.3) (49.4, 65.0) | 67 (45.0) (36.8, 53.3) |
| 完全缓解，n (%) | 1 (0.3) | 1 (0.6) | 0 |

| 截止日期: | 2022 年 11 月 | | |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 有效性参数 | 总体人群 (N = 313) | 初治人群 (N = 164) | 既往经治人群 (N = 149) |
| 部分缓解, n (%) | 160 (51.1) | 93 (56.7) | 67 (45.0) |
| 缓解持续时间 (DoR) | | | |
| 中位值, 月 ^a | 18.0 (12.4, 46.4) | 46.4 (13.8, ne) | 12.6 (9.5, 18.5) |
| ≥6 个月, 缓解者% | 65.8 | 66.0 | 65.7 |
| ≥9 个月, 缓解者% | 49.7 | 51.1 | 47.8 |
| ≥12 个月, 缓解者% | 38.5 | 40.4 | 35.8 |
| 无进展生存期 (PFS) | | | |
| 中位值, 月 ^a | 11.2 (9.5, 13.8) | 12.6 (9.7, 17.7) | 11.0 (8.2, 13.7) |
| 总生存期 (OS) | | | |
| 中位值, 月 ^a | 19.6 (16.2, 22.9) | 21.3 (14.2, 25.9) | 19.3 (15.6, 22.3) |

IRC=独立审查委员会, CI=置信区间, ne=不可估计

^a乘积限 (Kaplan-Meier) 估计值, 使用 Brookmeyer 和 Crowley 方法计算中位值的 95% CI。

由研究者评估的客观缓解率和缓解持续时间在总体人群、初治人群和既往经治人群中, 与 IRC 评估的相关有效性结果高度一致。总体人群的客观缓解率达到 54.0% (95% CI: 48.3, 59.6), 在初治人群和既往经治人群中, 客观缓解率达分别达到 53.0% (95% CI: 45.1%, 60.9%) 和 55.0% (95% CI: 46.7%, 63.2%)。持续缓解时间在总体人群中达到 12.7 个月 (95% CI: 9.8, 17.1)。在初治和既往经治人群中, 持续缓解时间分别达到 16.4 个月 (95% CI: 10.9, ne) 和 11.5 个月 (95% CI: 8.0, 14.3)。

有效性结局与用于确定 METex14 跳跃状态的检测方式(液体活检或肿瘤组织活检)无关。在按既往治疗、脑转移与否或年龄划分的亚组中均观察到一致的有效性结果。此研究中国患者 (加入了队列 C) 中的有效性分析结果与全球患者中有效性结果一致。

【药理毒理】

药理作用

特泊替尼是靶向 MET 的激酶抑制剂, 包括外显子 14 跳跃突变的 MET 变异。特泊替尼抑制肝细胞生长因子 (HGF) 依赖性或非依赖性的 MET 磷酸化并抑制 MET 依赖性的下游信号通路。特泊替尼在临床浓度下可抑制褪黑素 2 型受体和咪唑啉 1 型受体。

特泊替尼体外可抑制肿瘤细胞的增殖和非锚定生长以及 MET 依赖性肿瘤细胞迁移。在移植 MET 致癌活化 (包括 METex14 跳跃突变) 肿瘤细胞系的小鼠中, 特泊替尼可抑

制肿瘤生长，持续抑制 MET 磷酸化，在某些模型中可减少肿瘤转移。

毒理研究

遗传毒性：

特泊替尼及其主要循环代谢物的 Ames 试验和小鼠淋巴瘤试验结果均为阴性。特泊替尼大鼠体内微核试验结果为阴性。

生殖毒性：

特泊替尼尚未开展生育力试验。犬重复给药毒性研究中未观察到雄性或雌性生殖器官的形态学变化。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔子器官发生期每天经口给予盐酸特泊替尼水合物 0.5、5、25、50、150 和 450 mg/kg/天。450 mg/kg 剂量下（约为临床剂量 450mg 下人暴露量的 0.75 倍）可见严重的母体毒性。150 mg/kg 剂量下（以 AUC 计，约为临床剂量 450mg 下人暴露量的 0.5 倍）可见母体动物流产和死亡，平均胎仔体重降低。 ≥ 5 mg/kg/天剂量下（以 AUC 计，约为临床剂量 450mg 下人暴露量的 0.003 倍），可见胎仔骨骼畸形剂量依赖性增加，包括前后爪旋转不良伴随肩胛骨畸形以及锁骨、跟骨和/或距骨错位；5mg/kg 剂量还可见脊柱裂的发生。

致癌性：

特泊替尼尚未进行致癌性试验。

【贮藏】

密闭，不超过 30℃保存。

【包装】

聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯/聚乙烯/聚氯乙烯固体药用复合硬片+泡罩箔
(Blisterfoil) 制成的铝塑泡罩包装

30 片/盒、60 片/盒

【有效期】

48 个月

【执行标准】JX20230131

【批准文号】

【上市许可持有人】

企业名称：Merck (Schweiz) AG

注册地址：Chamerstrasse 174, 6300 Zug, Switzerland

【生产企业】

企业名称：Merck Healthcare KGaA

生产地址：Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany

【包装企业】

企业名称：Merck Healthcare KGaA

包装地址：Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany

【境内联系机构】

企业名称：默克雪兰诺（北京）医药研发有限公司

地址：中国北京市朝阳区将台路甲 2 号诺金中心 25 层

邮编：100016

联系电话：010-59072688

产品信息热线：4008108186

传真：010-59072699

网址：www.merck.com.cn