

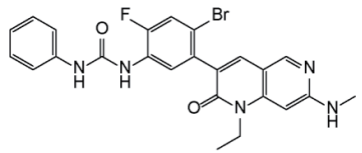
核准日期: 2021年03月30日

修改日期:

瑞派替尼片说明书

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: 瑞派替尼片
商品名称: 掌乐® / QINLOCK®
英文名称: Ripretinib Tablets
汉语拼音: Ruipaitini Pian
【成份】 本品主要成份为瑞派替尼。
化学名称: 1-(4-溴-5-[1-乙基-7-(甲氨基)-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-3-基]-2-氟苯基)-3-苯基脲
化学结构式:



分子式: C₂₆H₂₇BrFN₃O₂

分子量: 510.36

【性 状】 本品为白色至类白色椭圆形片，一侧凹刻有“DC1”字样。
【适 应 症】 本品适用于既往接受过3种或以上酪氨酸激酶抑制剂（包括伊马替尼）的晚期胃肠道间质瘤（GIST）成人患者的治疗。
该适应症是基于4线 GIST INVICTUS研究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ZL-2307-002试验在中国患者的临床获益。(参见【临床试验】)
【规 格】 50mg
【用法用量】 **推荐剂量**

本品的推荐剂量为150mg，每日一次，口服给药，可与食物同服或空腹服用，直至出现疾病进展或无法耐受的毒性。

应指导患者整片吞服。

应指导患者在每日相同时间段服用本品。

应指导患者如错过常规服药时间，可在8小时内补服。

应指导患者如在服药后发生呕吐，则当天不需补服，次日及之后继续在常规服药时间服药。

因不良反应进行的剂量调整

如因不良反应需降低剂量，推荐的剂量为：瑞派替尼100mg，每日一次，口服给药。

如患者无法耐受瑞派替尼100mg每日一次口服给药，则应永久停药。

如发生不良反应，推荐的剂量调整方案见表1。

表1: 因不良反应而推荐的剂量调整

不良反应	严重程度 ^a	瑞派替尼剂量调整
掌跖红肿综合征 (PPES) (见【注意事项】)	2级	<ul style="list-style-type: none">暂停本品治疗直至事件恢复至≤1级或基线水平。如在7天内恢复，则以相同剂量水平恢复本品治疗，否则应降低剂量水平恢复本品治疗。如事件维持在≤1级或基线水平至少28天，则可考虑将本品回调至常规剂量水平。如PPES复发，暂停本品治疗直至事件恢复至≤1级或基线水平，然后降低剂量水平恢复本品治疗，无论事件在多长时间内恢复。
	3级	<ul style="list-style-type: none">暂停本品治疗至少7天或直至事件恢复至≤1级或基线水平（最多28天），降低剂量水平恢复本品治疗。如事件维持在≤1级或基线水平至少28天，则可考虑将本品回调至常规剂量水平。
高血压 (见【注意事项】)	3级	<ul style="list-style-type: none">如出现伴随症状，则暂停本品治疗直至症状痊愈且血压可控。如血压控制在≤1级或基线水平，则可以相同剂量水平恢复本品治疗；否则应降低剂量水平恢复本品治疗。如3级高血压复发，则暂停本品治疗直至症状痊愈且血压可控。降低剂量水平恢复本品治疗。
	4级	永久终止本品治疗。
左心室收缩功能不全 (见【不良反应】)	3级或4级	永久终止本品治疗。
关节痛或肌痛 (见【不良反应】)	2级	<ul style="list-style-type: none">暂停本品治疗直至事件恢复至≤1级或基线水平。如在7天内恢复，则以相同剂量水平恢复本品治疗；否则应降低剂量水平恢复本品治疗。如事件维持在≤1级或基线水平至少28天，则可考虑将本品回调至常规剂量水平。如关节痛或肌痛复发，暂停本品治疗直至事件恢复至≤1级或基线，然后降低剂量水平恢复本品治疗，无论事件在多长时间内恢复。
	3级	<ul style="list-style-type: none">暂停本品治疗至少7天或直至事件恢复至≤1级或基线水平（最多28天），降低剂量水平恢复本品治疗。如事件维持在≤1级或基线水平至少28天，则可考虑将本品回调至常规剂量水平。
其他不良反应 (见【不良反应】)	3级或4级	<ul style="list-style-type: none">暂停本品治疗直至事件恢复至≤1级或基线水平（最多28天），然后降低剂量水平恢复本品治疗；否则应永久终止本品治疗。如该不良反应至少28天未复发，则可考虑将本品回调至常规剂量水平。如3级或4级事件复发，则永久终止本品治疗。

^a 按照美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准4.03版 (NCI CTCAE v4.0) 进行分级。

肝功能损害患者

轻度肝功能损害 (总胆红素≤ULN且AST>ULN，或总胆红素为1~1.5×ULN且任何水平的AST) 患者无需进行剂量调整。尚未在中度或重度肝功能损害患者中确定本品的推荐剂量 (见【药代动力学】)。

【不良反应】 临床试验经验

由于各种临床试验在不同条件下开展，因此无法将在两种不同药物的临床试验中观察到的不良反应发生率进行直接比较，且临床试验的不良反应发生率亦无法反映临床实践中的发生率。

胃肠道间质瘤

既往接受过伊马替尼、舒尼替尼及瑞戈非尼治疗的患者

在INVICTUS研究中评估了瑞派替尼的安全性 (见【临床试验】)。患者接受瑞派替尼150mg每日一次口服给药 (n=85) 或安慰剂 (n=43)。在接受瑞派替尼的患者中，46%的患者接受治疗时间≥6个月，3.5%的患者接受治疗时间超过1年。

接受瑞派替尼治疗的患者中，31%的患者发生严重不良反应，其中发生率>2%的不良反应包括腹痛 (4.7%)、贫血 (3.5%)、恶心 (2.4%) 和呕吐 (2.4%)。

接受瑞派替尼治疗的患者中，8%的患者因不良反应而导致永久停药。导致永久停药的不良反应 (发生率≥1%) 包括一般状态恶化 (2.4%)、贫血 (1.2%)、心力衰竭 (1.2%)、PPES (1.2%) 及呕吐 (1.2%)。

接受瑞派替尼治疗的患者中，24%的患者因不良反应而导致暂停给药，导致暂停给药的不良反应 (发生率>2%) 包括恶心 (3.5%)、血胆红素升高 (2.4%) 和PPES (2.4%)。

接受瑞派替尼治疗的患者中，7%的患者因不良反应而降低剂量。导致降低剂量的不良反应 (发生率≥1.2%) 包括腹痛、激越、脱发、关节炎、皮肤病、胃肠道疾病、感觉过敏、肌痛、PPES以及体重降低。

最常见的不良反应 (≥20%) 为脱发、疲乏、恶心、腹痛、便秘、肌痛、腹泻、食欲下降、PPES和呕吐。最常见的3级或4级实验室检查异常 (≥4%) 为血清脂肪酶升高和血磷降低。

下表2和表3分别总结了INVICTUS研究中发生的不良反应和重要实验室检查异常。

表2: INVICTUS研究中接受瑞派替尼治疗的胃肠道间质瘤患者发生的不良反应 (≥10%)

不良反应	瑞派替尼 (N=85)		安慰剂 (N=43)	
	所有级别 (%)	3~4级 (%)	所有级别 (%)	3~4级 (%)
皮肤和皮下组织				
脱发	52	0	4.7	0
掌跖红肿综合征	21	0	0	0
皮肤干燥	13	0	7	0
瘙痒	11	0	4.7	0
全身性疾病				
疲乏	42	3.5	23	2.3
外周水肿	17	1.2	7	0
乏力	13	1.2	14	4.7
胃肠道系统				
恶心	39	3.5	12	0
腹痛	36	7	30	4.7
便秘	34	1.2	19	0
腹泻	28	1.2	14	2.3
呕吐	21	3.5	7	0
口腔炎	11	0	0	0
肌痛	32	1.2	12	0
关节痛	18	0	4.7	0
肌肉痉挛	15	0	4.7	0
代谢和营养				
食欲下降	27	1.2	21	2.3
各类检查				
体重下降	19	0	12	0
神经系统				
头痛	19	0	4.7	0
心血管系统				
高血压	14	7	4.7	0
呼吸、喉部和纵隔系统				
呼吸困难	13	0	0	0

表3: 在INVICTUS研究中接受瑞派替尼治疗的胃肠道间质瘤患者出现的重要实验室检查异常 (≥10%，较基线出现恶化，与安慰剂相比发生率差异>5%)

实验室参数	瑞派替尼 ^a (N=85)		安慰剂 ^a (N=43)	
	所有级别 (%)	3~4级 ^b (%)	所有级别 (%)	3~4级 (%)
血液学				
活化部分凝血活酶时间延长	35	0	9	0
INR升高	21	3.8	15	0
中性粒细胞计数降低	10	0	2.5	0
生化				
脂肪酶升高	32	7	13	8
血磷降低	26	4.9	2.5	0
甘油三酯升高	26	2.4	23	0
血钙降低	23	0	8	0
血胆红素升高	22	0	5	2.5
CPK升高	21	1.2	10	0
血钠降低	17	2.4	10	2.5
肌肝升高	16	0	18	0
血清淀粉酶升高	13	1.2	5	0
ALT升高	12	1.2	5	0

CPK=肌酸磷酸激酶；INR=国际标准化比值；AST=天冬氨酸氨基转移酶；ALT=丙氨酸氨基转移酶
^a 用于计算百分比的分母是有基线值及至少一次基线后评估值的受试者人数，瑞派替尼组为82~83例，安慰剂组为34~40例。
^b 仅包括3级实验室检查异常。

特定不良反应描述

掌跖红肿综合征

在INVICTUS研究中，接受瑞派替尼治疗的85例患者中有21%的患者发生1~2级掌跖红肿综合征 (PPES)。PPES导致1.2%的患者永久停药、2.4%的患者暂停给药、1.2%的患者降低给药剂量。

新发的原发性皮肤恶性肿瘤

在INVICTUS研究中，接受瑞派替尼治疗的85例患者中有4.7%的患者发生皮肤鳞状细胞癌 (cuSCC)，该事件首次发生的中位时间为4.6个月 (范围: 3.8~6个月)。在汇总安全性人群中，351例患者中分别有7%和1.9%的患者发生cuSCC和角化棘皮瘤。

在INVICTUS研究中，接受瑞派替尼治疗的85例患者中有2.4%的患者发生黑色素瘤。在汇总安全性人群中，351例患者中有0.9%的患者发生黑色素瘤。

高血压

在INVICTUS研究中，接受瑞派替尼治疗的85例患者中有14%的患者发生1~3级高血压，其中有7%的患者发生3级高血压。

心功能不全

在INVICTUS研究中，接受瑞派替尼治疗的85例患者中有1.2%的患者发生心力衰竭。

在INVICTUS研究中，接受瑞派替尼治疗的有基线及基线后至少一次超声心动图检查的77例患者中有2.6%的患者发生3级射血分数降低。在汇总安全性人群中，接受瑞派替尼治疗的有基线及基线后至少一次超声心动图检查的263例患者中有3.4%的患者发生3级射血分数降低。

在汇总安全性人群中，351例患者中发生率<10%的其他心脏相关不良反应为心脏缺血事件 (包括心脏停搏、急性冠状动脉综合征和心肌梗死)，发生率为1.1%，其中心脏停搏和心肌梗死各导致了1例患者死亡。

【禁 忌】 无。

【注意事项】 掌跖红肿综合征

如发生掌跖红肿综合征，应根据严重程度，先暂停本品治疗，然后以相同剂量或降低剂量水平重新开始本品治疗 (见【用法用量】)。

新发的原发性皮肤恶性肿瘤

在开始本品治疗前及治疗过程中常规进行皮肤科检查，如果发现新发的原发性皮肤恶性肿瘤，应于皮肤科门诊就诊，制定定期的皮肤科访视计划，必要时可通过手术切除可疑的皮肤损害。

如患者从本品的治疗中获益，建议以相同剂量继续本品治疗。

高血压

规范降压治疗后，经临床医师判断仍存在血压控制不佳的患者，不得开始本品治疗。在开始本品治疗前血压应得到充分控制。在接受本品治疗期间，根据临床指征监测血压，并根据需要开始或调整降压治疗。根据高血压的严重程度，暂停本品治疗，然后以相同剂量水平或降低的剂量水平恢复本品治疗或永久停药 (见【用法用量】)。

心功能不全

根据临床指征，在开始本品治疗前及治疗期间每1~2月采用超声心动图或MUGA扫描评估左室射血分数。发生3级或4级左心室收缩功能障碍的患者应永久停用本品 (见【用法用量】)。

伤口愈合不良的风险

接受抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路的药物治疗的患者可发生伤口愈合不良的风险。因此，本品可能存在影响伤口愈合的潜在风险。

在择期手术前暂停本品治疗至少1周。重大手术后至少2周内不得给药，且需伤口完全愈合方可给药。在伤口愈合并发症恢复后重新开始本品治疗的安全性尚未确定。

胚胎-胎儿毒性

基于动物研究的发现及本品的作用机制，孕妇使用本品可能存在造成胎儿损伤的潜在风险。孕大鼠和孕兔在器官形成期经口给予瑞派替尼，在大约相当于临床推荐剂量150mg/天的人体暴露量 (根据曲线下面积 (AUC)) 时，导致主要与心血管和骨骼系统、解剖结构变化、胎仔体重下降以及着床后丢失增多相关的畸形变化。

应将本品可能存在的对胎儿的潜在风险告知孕妇。建议具有生育能力的女性患者在本品治疗期间和末次给药后至少3周内采取有效的避孕措施。建议男性患者 (其女性伴侣具有生育能力) 在本品治疗期间和末次给药后至少3周内采取有效的避孕措施 (见【孕妇及哺乳期妇女用药】、【药理毒理】)。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 妊娠期

尚无孕妇使用本品后药物相关风险的数据。

基于动物研究的发现及本品的作用机制 (见【药理毒理】)，孕妇使用本品可能存在造成胎儿损伤的潜在风险。孕大鼠和孕兔在器官形成期经口给予瑞派替尼，母体暴露量约等于在临床推荐剂量150mg的人体暴露量，导致主要与心血管和骨骼系统、解剖结构变化、胎仔体重下降以及着床后丢失增多相关的畸形变化 (见《动物数据》)。妊娠期妇女禁用本品。

哺乳期

尚未获得瑞派替尼或其代谢产物是否进入人乳汁或对母乳喂养婴儿或乳汁分泌产生影响的相关信息。鉴于母乳喂养的婴儿可能存在出现严重不良反应的潜在风险，建议女性患者在治疗期间及末次给药后至少3周内停止哺乳。

有生育能力的女性和男性

孕妇使用本品可能存在导致胎儿损伤的潜在风险 (见 妊娠期)。

开始本品治疗前需确认有生育能力的女性患者的妊娠状态 (见 妊娠期)。

建议有生育能力的女性患者在治疗期间以及末次给药后至少3周采取有效的避孕措施。

建议伴有生育能力的男性患者在治疗期间以及末次给药后至少3周采取有效的避孕措施。

基于动物研究结果，本品可能会损害具有生育能力的男性患者的生育功能 (见【药理毒理】)。

【儿童用药】 本品在儿童患者中的安全性和有效性尚不明确。

【老年用药】 在INVICTUS研究中接受150mg瑞派替尼每日一次口服给药的85例患者中，65~74岁的患者占比为24%，75岁或以上的患者占比为9%。瑞派替尼临床研究中纳入的年龄≥65岁的患者数尚不足以充分证明老年患者与较年轻患者之间是否存在药物应答差异。

【药物相互作用】 其他药物对瑞派替尼的影响

表4包含了影响瑞派替尼药代动力学的药物相互作用。

表4: 影响瑞派替尼的药物相互作用

强效CYP3A抑制剂	
临床影响	<ul style="list-style-type: none">本品与强效CYP3A抑制剂合用可增加瑞派替尼及其活性代谢物 (DP-5439) 的暴露量，这可能增加发生不良反应的风险 (见【药代动力学】)。
预防或管理	<ul style="list-style-type: none">加强监测患者的不良反应的频率。
强效CYP3A诱导剂	
临床影响	<ul style="list-style-type: none">本品与强效CYP3A诱导剂合用可能减少瑞派替尼及其活性代谢物 (DP-5439) 的暴露量，这可能降低本品的抗肿瘤活性 (见【药代动力学】)。
预防或管理	<ul style="list-style-type: none">避免本品与强效CYP3A诱导剂合用。

【药物过量】 尚不明确。

【临床试验】 INVICTUS研究

瑞派替尼的有效性评估主要来自于INVICTUS研究，这是一项国际多中心、随机 (2:1)、双盲、安慰剂对照研究 (NCT03353753)。入组人群为既往接受过伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼治疗的不可切除、局部晚期或转移性胃肠道间质瘤 (GIST) 患者。按照既往接受过的治疗线数 (3线 vs. ≥4线) 以及东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分 (0 vs. 1或2) 进行随机化分层。所有患者接受瑞派替尼150mg或安慰剂，每日一次，口服，直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。肿瘤评估为前4个月每28天进行一次，之后每56天进行一次。主要疗效指标为盲态独立中心审查 (BICR) 根据改良RECISTv1.1评估的无进展生存期 (PFS)，其中，淋巴结和骨病灶不作为靶病灶，已存在的肿瘤中逐渐形成的新肿瘤必须满足特定标准才视为明确的进展证据。其他的疗效指标包括由BICR评估的客观缓解率 (ORR) 和总生存期 (OS)。随机分配接受安慰剂的患者出现疾病进展后可交叉接受瑞派替尼治疗。

共随机入组129例患者，其中85例进入瑞派替尼组，44例进入安慰剂组。

INVICTUS研究的意向性治疗 (ITT) 人群中，患者基线特征包括中位年龄为60岁 (范围: 29~83岁)，其中39%的患者年龄≥65岁；57%的患者为男性；75%的患者为白种人；92%的患者的ECOG体能状态评分为0分或1分。有63%的患者接受过3种既往治疗，37%的患者接受过≥4种既往治疗。安慰剂组中有66%的患者出现疾病进展后交叉至瑞派替尼组接受治疗。

INVICTUS研究的有效性结果总结见表5。

表 5:INVICTUS 研究的有效性结果

	瑞派替尼 (N=85)	安慰剂 (N=44)
无进展生存期 (PFS) ^a		
事件数 (%)	51 (60)	37 (84)
疾病进展	46 (54)	32 (73)
死亡	5 (6)	5 (11)
中位PFS (月) (95% CI)	6.3 (4.6, 6.9)	1.0 (0.9, 1.7)
风险比 (95% CI) ^c	0.15 (0.09, 0.25)	
p值 ^b	< 0.0001	
客观缓解率 (ORR) ^a		
客观缓解率 (%)	9	0
95% CI	(4.2, 18)	(0, 8)
p值 ^d	0.0504	
总生存期 (OS) ^a		
死亡例数 (%)	26 (31)	26 (59)
中位OS (月) (95% CI)	15.1 (12.3, 15.1)	6.6 (4.1, 11.6)
风险比 (95% CI) ^c	0.36 (0.21, 0.62)	
BICR = 盲态独立中心审查; CI=置信区间		
^a 根据BICR的评估。		
^b p值基于双侧分层log-rank检验。		
^c 风险比基于Cox比例回归模型。该模型以治疗为协变量和随机分层因素为分层变量。		
^d p值基于Fisher精确检验。p值无统计学意义。		
^e 依照检验次要终点ORR及OS的顺序结果, 未评估其统计学意义。		

图1:INVICTUS研究中无进展生存期的Kaplan-Meier曲线

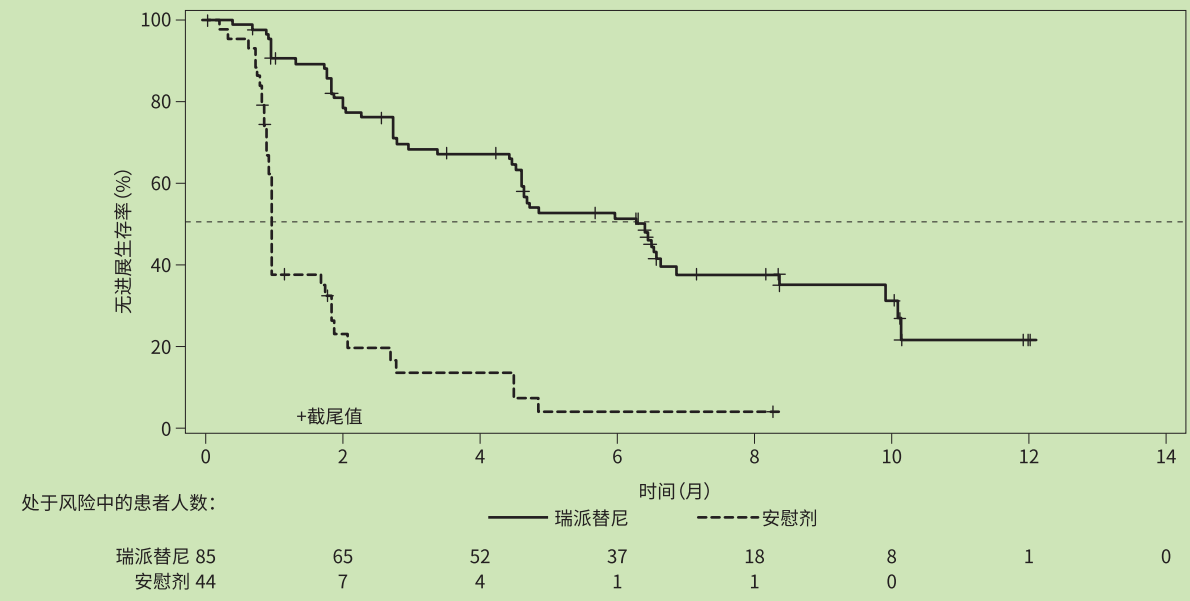
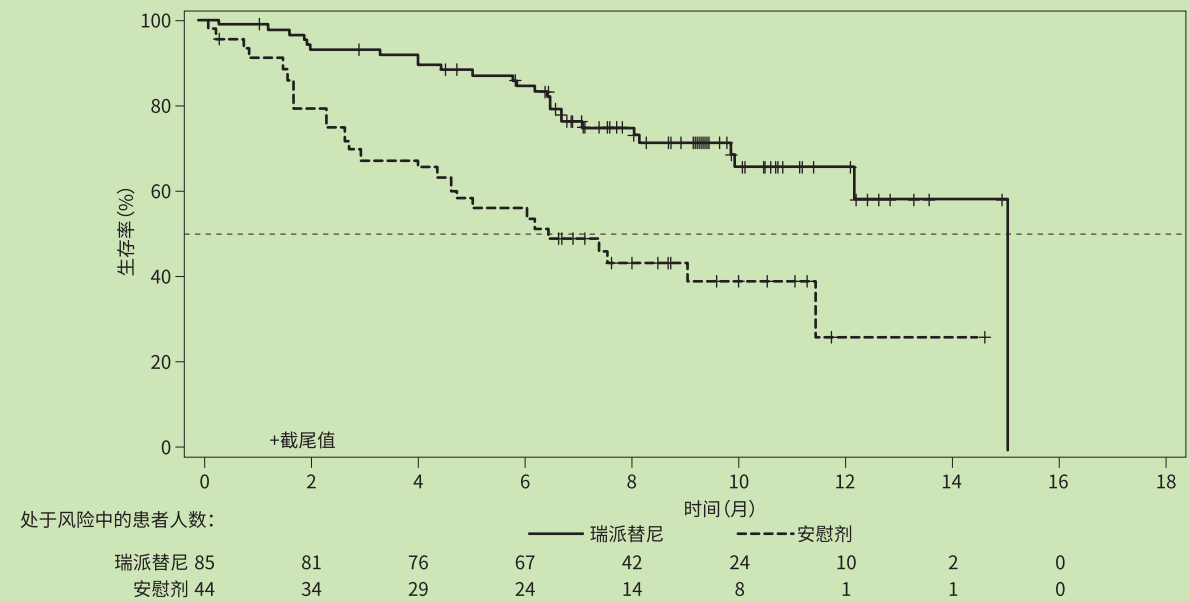


图2:INVICTUS研究中总生存期的Kaplan-Meier曲线



【药理毒理】 药理作用

瑞派替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂,可抑制KIT原癌基因受体酪氨酸激酶 (KIT) 和血小板衍化生长因子受体A (PDGFR) 激酶,包括野生型、原发性和继发性突变。瑞派替尼在体外还可抑制其他激酶,如PDGFRβ、TIE2、VEGFR2和BRAF。

毒理研究

遗传毒性

瑞派替尼Ames试验、体外人淋巴细胞微核试验、大鼠体内骨髓微核试验结果为阴性。

生殖毒性

瑞派替尼未进行雄性动物专门的生育力试验。在重复给药毒性研究中可见雄性生殖器官变化,包括≥30mg/kg/天剂量下 (约为150mg推荐剂量人暴露量的一半) 雄性大鼠中发现睾丸退化和附睾细胞碎片。

在胚胎-胎仔发育研究中,大鼠在器官发生期每日一次给予瑞派替尼,20mg/kg/天剂量 (约为150mg推荐剂量人暴露量的一半) 可致与心血管和骨骼系统相关的畸形,包括食管后主动脉弓和食管后锁骨下动脉中断,枕外骨与第一颈椎融合、肋骨分支和融合,颈椎、胸椎、尾椎和骶椎的异常,前趾骨及掌骨缺失。在20mg/kg/天剂量下还可见解剖结构变异发生率增加,包括:颈动脉、锁骨下动脉起源、锁骨下动脉异位,无名动脉缺失或延长,肋骨畸形和结节状、椎骨中心二分体、不完全骨化或未骨化,椎弓小或畸形,前肢和后肢趾骨、后肢跗骨、尾椎骨骨化减少。

在一项兔器官发生期给药的胚胎-胎仔发育探索研究中,瑞派替尼150mg/kg剂量 (约为150mg推荐剂量人暴露量的3.5倍) 下致全部流产。在40mg/kg剂量 (约为150mg推荐剂量人暴露量的2.1倍) 下,毒性包括着床后丢失百分比增加及胎仔体重降低。

致癌性

瑞派替尼尚未开展致癌性研究。

其他毒性:

大鼠13周重复给药研究中,瑞派替尼≥30mg/kg/天剂量 (约为150mg推荐剂量人暴露量的一半) 时可见剂量依赖性的成骨细胞表面增加和股骨小梁减少。在≥30mg/kg/天剂量下还观察到牙齿缺失或变色,并伴有剂量依赖性的门齿退化。

【药代动力学】 在表6中总结了对健康受试者进行单次给药后以及对晚期恶性肿瘤患者进行多次给药后评估的瑞派替尼及其同等活性代谢产物 (DP-5439) 的药代动力学。

表 6:瑞派替尼和 DP-5439 的药代动力学参数

参数		瑞派替尼	DP-5439
基本信息			
瑞派替尼每日150mg给药的稳态暴露量 [平均值 (CV%)]	C _{max} (ng/mL)	761 (32)	804 (46)
	AUC _{0-12h} (ng•h/mL)	5678 (32)	7138 (44)
在晚期恶性肿瘤患者中瑞派替尼单次给药的剂量比例关系：		在20-250mg剂量范围 (0.13至1.67倍的推荐剂量)，AUC _{0-24h} 与剂量成比例地增加,但C _{max} 低于剂量比例地增加。	在50-250mg剂量范围 (0.33至1.67倍的推荐剂量)，C _{max} 和AUC _{0-24h} 低于剂量比例地增加。
达稳态的时间 (天)		14	14
蓄积比 (AUC _{0-12h}) [平均值 (CV%)] ^a		1.7 (55)	5.29 (49)
吸收			
T _{max} [中位数 (小时)] ^b		4	15.6
食物影响		瑞派替尼在高脂餐和禁食条件下给药,未观察到C _{max} 和AUC _{0-24h} 存在有临床意义的差异。	
分布			
体外血浆蛋白结合	人血清白蛋白	99.8%	99.7%
	α-1酸性糖蛋白	99.4%	>99.8%
稳态表观分布容积, L [平均值 (CV%)] ^b		307 (39)	507 (51)
消除			
表观清除率, L/hr [平均值 (CV%)] ^b		15.3 (45)	17.5 (63)
半衰期, 小时 [平均值 (CV%)] ^b		14.8 (30)	17.8 (23)
代谢			
代谢途径	主要	CYP3A4	CYP3A4
	次要	CYP2C8和CYP2D6	CYP2C8、CYP2E1和CYP2D6
排泄 ^a			
排泄途径	粪便	34%	6%
	尿液	0.02%	0.1%

^a 基于第1周期第15天进行估计。

^c 高脂餐包括分别由蛋白质、碳水化合物和脂肪提供的约150、250和500~600卡路里。

CV=变异系数; C_{max}=最大血药浓度; AUC_{0-12h}=从时间为0到时间为12小时的血药浓度-时间曲线下面积; AUC_{0-24h}=从时间为0到时间为24小时的血药浓度-时间曲线下面积; T_{max}=血药浓度达峰时间

^a 基于第1周期第15天进行估计。
^b 在瑞派替尼150 mg单次口服给药后。
^c 高脂餐包括分别由蛋白质、碳水化合物和脂肪提供的约150、250和500-600卡路里。
CV=变异系数; C_{max}=最大血药浓度; AUC_{0-12h}=从时间为0到时间为12小时的血药浓度-时间曲线下面积; AUC_{0-24h}=从时间为0到时间为24小时的血药浓度-时间曲线下面积; T_{max}=血药浓度达峰时间

特殊人群

根据年龄 (19至87岁)、性别、人种 (白种人、黑人和亚洲人)、体重 (39至138千克)、肿瘤类型 (GIST或其他实体瘤)、既往胃切除术、轻度至中度肾功能损害 (CLcr30至<90mL/min, 根据Cockcroft-Gault法评估) 以及轻度肝功能损害 (总胆红素≤ULN且AST>ULN, 或总胆红素为1~1.5 × ULN且任何水平的AST), 未观察到瑞派替尼药代动力学存在有临床意义的差异。重度肾功能损害 (CLcr为15至29 mL/min) 或中度至重度肝功能损害 (总胆红素>1.5 × ULN, 任何水平的AST) 对瑞派替尼药代动力学的影响尚属未知。

药物相互作用研究

临床研究

强效CYP3A抑制剂:瑞派替尼与伊曲康唑 (强效CYP3A抑制剂并且也是P-gp抑制剂) 合并给药可使瑞派替尼C_{max}增加36%, 使AUC_{0-∞}增加99%, 并且使DP-5439 AUC_{0-∞}增加99%而对其C_{max}则无影响。

强效CYP3A诱导剂:尚未进行瑞派替尼与强效CYP3A诱导剂合并给药的影响研究。瑞派替尼和DP-5439通过CYP3A代谢。

质子泵抑制剂:与泮托拉唑 (一种质子泵抑制剂) 合并给药不会造成瑞派替尼及DP-5439的血浆暴露量发生具有临床意义的差异。

体外研究

CYP代谢酶

瑞派替尼及DP-5439是CYP2C8的抑制剂。瑞派替尼及DP-5439不是CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4的诱导剂。

转运系统

瑞派替尼是P-gp (P-糖蛋白) 和BCRP (乳腺癌耐药蛋白) 的抑制剂。DP-5439是P-gp和BCRP的底物,也是BCRP和MATE1 (多药及毒性化合物外排转运蛋白1) 的抑制剂。

【贮藏】 密封, 25°C以下保存。

【包装】 高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶包装。30片/瓶, 90片/瓶。

【有效期】 24个月

【执行标准】 进口药品注册标准JX20210028

【药品批准文号】 国药准字HJ20210022

【药品上市许可持有人】 名称:Deciphera Pharmaceuticals, LLC

注册地址:200 Smith Street, Waltham, MA 02451 United States of America

【生产企业】 企业名称:Bend Research, Inc.

生产地址:BR1 Manufacturing (BRIM) Facility, 20503 Builders Court, Bend, OR 97701 United States of America

包装企业名称:AndersonBrecon Inc.

包装企业地址:4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109 United States of America

【境内联系机构】 名称:再鼎医药 (上海) 有限公司

地址:中国 (上海) 自由贸易试验区金科路4560号1号楼南楼4层

产品咨询电话:400-820-1022

<div><div>deciphera™</div><div>624932_Ripretinib_Package Insert_Rev1</div></div>	
ARTWORK DETAILS	
Artwork Part #:	624932
Dieline:	PCI0000043
Assembled Dimensions:	330.2 mm x 336.55 mm [13.00 x 31.25 in]
Vendor Specification	624932
Barcode:	624932
Pharmacode:	N/A
Variable Barcode:	N/A
Prepared By:	N/A
Fonts:	N/A
Comments: N/A	
DATE: 01 APR 2021	
TIME: 17:27	

COLORS	
<div><div>BLACK</div></div>	
TINTS	NON-PRINTING
<div><div>XX% XXXX</div><div>XX% XXXX</div><div>XX% XXXX</div><div>XX% XXXX</div></div>	<div><div>Outside Bleed</div><div>FPO Do Not Print</div><div>Cut</div><div>Crease</div></div>