

核准日期：2023 年 01 月 10 日

琥珀酸莫博赛替尼胶囊说明书

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。

警示语：QTc 间期延长和尖端扭转性室性心动过速

- 本品可引起危及生命的心率校正 QT (QTc) 延长，包括尖端扭转性室性心动过速，可能是致死性的，需要在基线和治疗期间定期监测 QTc 和电解质。增加有 QTc 延长风险因素患者的监测频率（见【注意事项】）。
- 避免本品和已知会延长 QTc 间期的药物合用，避免本品和强效或中效 CYP3A 抑制剂同时给药，这可能会进一步延长 QTc（见【注意事项】及【药物相互作用】）。
- 根据 QTc 延长的严重程度，暂停、减量或永久停用本品（见【用法用量】）。

【药品名称】

通用名称：琥珀酸莫博赛替尼胶囊

商品名称：安卫力[®]；EXKIVITY[®]

英文名称：Mobocertinib Succinate Capsules

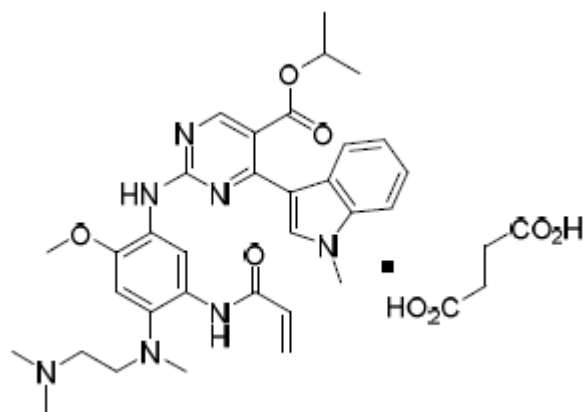
汉语拼音：Huposuan Mobosaitini Jiaonang

【成份】

本品活性成份为琥珀酸莫博赛替尼。

化学名称：2-[5-(丙烯酰氨基)-4-[[2-(二甲氨基)-乙基](甲基)氨基]-2-甲氧基苯胺基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-羧酸异丙酯琥珀酸盐

化学结构式：



分子式： $C_{32}H_{39}N_7O_4 \cdot C_4H_6O_4$

分子量：703.8

辅料：明胶空心胶囊

【性状】

本品为白色胶囊，内容物为白色至黄色粉末。

【适应症】

本品适用于治疗含铂化疗期间或之后进展且携带表皮生长因子受体(EGFR) 20号外显子插入突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。

本品基于替代终点(一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间)获得附条件批准上市，暂未获得长期临床终点数据，尚待上市后进一步确证。

【规格】

40mg (按 $C_{32}H_{39}N_7O_4$ 计)

【用法用量】

患者选择

服用本品前，必须获得经充分验证的检测方法证实的EGFR 20号外显子插入突变阳性的评估结果。

推荐剂量

本品的推荐剂量为160mg，口服，每日一次，直至疾病进展或出现无法耐受的不良反应。

每天同一时间服用本品，可与或不与食物同服。整粒吞服本品胶囊。不得打开、咀嚼或溶解胶囊内容物。

如果患者漏服超过6小时，不应补充漏服剂量，而应在次日的计划时间继续

服药。

如果患者在服药后呕吐，指导患者不要补服，而应在次日计划时间服用规定的剂量。

针对不良反应的剂量调整

表 1 总结了针对不良反应进行本品减量的方案

表 1: 本品减量方案

减量方案	剂量水平
首次减量	120 mg，每日一次
第二次减量	80 mg，每日一次

表 2 列出了针对不良反应调整本品剂量的建议。

表 2: 本品剂量调整和不良反应管理

不良反应	严重程度*	剂量调整
心率校正的 QT (QTc) 间期延长 (见【注意事项】)	2级 (QTc间期 481-500 毫秒)	<u>首次发生:</u> <ul style="list-style-type: none">暂停本品给药，直至恢复至≤1级或基线。恢复后，以相同剂量继续本品给药。 <u>复发:</u> <ul style="list-style-type: none">暂停本品给药，直至恢复至≤1级或基线。恢复后，降低一个剂量水平继续本品给药或永久停用本品。
	3级 (QTc 间期 ≥501 毫秒或 QTc 间期较基线增加 >60 毫秒)	<u>首次发生:</u> <ul style="list-style-type: none">暂停本品给药，直至恢复至≤1级或基线。恢复后，降低一个剂量水平继续本品给药或永久停用本品。 <u>复发:</u> <ul style="list-style-type: none">永久停用本品。
	4级 (尖端扭转性室性心动过速；多形性室性心动过速；严重心律失常的体征/症状)	<ul style="list-style-type: none">永久停用本品。
间质性肺疾病 (ILD) /肺部炎症 (非感染性) (见【注意事项】)	任何级别	<ul style="list-style-type: none">如果疑似ILD/肺部炎症，则暂停本品给药。如果确诊ILD/肺部炎症，则永久停用本品。
射血分数降低或心力衰竭 (见【注意事项】)	2级射血分数降低	<ul style="list-style-type: none">暂停本品给药，直至恢复至≤1级或基线。如2周内恢复至≤1级或基线，则以相同剂量或降低一个剂量水平继续本品给药。如2周内未恢复至基线，则永久停用本品。

表 2：本品剂量调整和不良反应管理

	≥2级心力衰竭 或 3级或4级射血分数降低	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用本品。
腹泻 (见【注意事项】)	1级 或 首次发作的可耐受的2级	<ul style="list-style-type: none"> 无需剂量调整。在首次发生腹泻时开始给予止泻药(例如洛哌丁胺)治疗。
	不耐受或复发的2级或3级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药,直至恢复至≤1级。 以相同剂量或降低一个剂量水平继续本品给药。
	4级	<p><u>首次发生</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药,直至恢复至≤1级。 如2周内恢复,则降低一个剂量水平继续本品给药。 如2周内未恢复至≤1级,则永久停用本品。 <p><u>复发</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 永久停用本品。
淀粉酶/脂肪酶升高 (见【不良反应】)	2级(>2.0倍至5.0倍ULN且无症状)	<ul style="list-style-type: none"> 以相同剂量或降低一个剂量水平继续本品给药。
	无症状性3级(>5倍ULN)	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药,直至恢复至≤1级。 如2周内恢复,则以相同剂量或降低一个剂量水平继续本品给药。 如2周内未恢复至≤1级,则永久停用本品。
	症状性3级或4级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药,直至恢复至≤1级。 如2周内恢复,则降低一个剂量水平继续本品给药。 如2周内未恢复至≤1级,则永久停用本品。
其他非血液学不良反应 (见【不良反应】)	不耐受或复发的2级或3级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药,直到恢复至≤1级。 以相同剂量或降低一个剂量水平继续本品给药。
	4级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药,直到恢复至≤1级。 降低一个剂量水平继续本品给药或考虑永久停用本品。
血液学不良反应 (见【不良反应】)	3级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药,直到恢复至≤2级。 以相同剂量或降低一个剂量水平继续本品给药。
	4级	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药,直到恢复至≤1级。 降低一个剂量水平继续本品给药或考虑永久停用本品。

ULN=正常值上限

*根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准第 5.0 版（NCI CTCAE V5.0）进行分级

针对药物相互作用的剂量调整

中效 CYP3A 抑制剂的剂量调整

避免同时使用中效 CYP3A 抑制剂与本品。如果无法避免与中效 CYP3A 抑制剂同时给药，则将本品剂量降低约 50%（即，从 160 降至 80 mg、120 降至 40 mg 或 80 降至 40 mg），同时增加对 QTc 间期的监测频率。中效 CYP3A 抑制剂停用 3-5 个消除半衰期后，以开始中效 CYP3A 抑制剂给药前耐受的本品剂量重新开始给药（**【见药物相互作用】**）。

特殊人群

儿童：目前尚未确定本品在 18 岁以下儿童或青少年中的安全性和有效性。

老年人：年龄 ≥ 65 岁的患者无需调整本品剂量。

肾功能不全

对于轻度或中度肾功能不全（估计的肾小球滤过率 ≥ 30 mL/min/1.73 m²）患者，不建议调整本品剂量。尚未确定重度肾功能不全（估计的肾小球滤过率 < 30 mL/min/1.73 m²）患者中本品的推荐剂量（见 **【药代动力学】**）。

肝功能不全

对于轻度肝功能不全患者[总胆红素 \leq 正常值上限（ULN）和天门冬氨酸氨基转移酶（AST） $>$ ULN，或总胆红素 $> 1-1.5$ 倍 ULN 和任何水平 AST]，不建议调整本品剂量。尚未确定中度或重度肝功能不全患者中本品的推荐剂量（见 **【药代动力学】**）。

【不良反应】

以下安全性数据反映了临床试验中 290 例晚期实体恶性肿瘤患者（包括 285 例 NSCLC 患者，来自研究 AP32788-15-101 和 TAK-788-1003）按推荐剂量 160 mg、每日一次接受莫博赛替尼给药的暴露情况。这些研究排除了有间质性肺病史、药物相关性肺炎、需要类固醇治疗的放射性肺炎或未得到控制的严重活动性心血管疾病或 QTc 间期延长的患者。莫博赛替尼的中位暴露持续时间为 6.5 个月。在接受莫博赛替尼治疗的 290 例患者中，52% 的患者暴露时间 ≥ 6 个月，26% 的患者暴露时间 ≥ 1 年。

接受莫博赛替尼治疗的患者中，最常见的不良反应和实验室检查异常为腹泻

(94%)、皮疹(80%)、贫血(69%)、血肌酐升高(57%)、淋巴细胞下降(51%)、恶心(49%)、口腔黏膜炎(47%)、淀粉酶升高(42%)、食欲减退(37%)、脂肪酶升高(37%)、呕吐(37%)、甲沟炎(36%)、皮肤干燥(32%)、疲乏(31%)、低镁血症(31%)、低钾血症(30%)、血小板计数下降(29%)、丙氨酸氨基转移酶升高(28%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(28%)和低钠血症(28%)。

接受莫博赛替尼治疗的患者中,有21%的患者出现严重不良反应。最常见的严重不良反应($\geq 2\%$)(与肿瘤进展相关的除外)为腹泻(4.8%)、呕吐(4.5%)、急性肾损伤(3.8%)、食欲减退(2.4%)、心力衰竭(2.1%)、脱水(2.1%)、间质性肺病(2.1%)和恶心(2.1%)。

接受莫博赛替尼治疗的患者中,有33%的患者出现导致减量的不良反应。最常见的导致减量的不良反应($\geq 5\%$)为腹泻(15%)、皮疹(7%)和恶心(6%)。

接受莫博赛替尼治疗的患者中,有12%的患者出现导致永久停药的不良反。最常见的导致永久停药的不良反($\geq 2\%$)为腹泻(3.4%)和间质性肺病(ILD)/肺部炎症(非感染性)(2.8%)。

表 3. 接受莫博赛替尼 160 mg 治疗的患者的不良反应 (N=290)

系统器官分类/不良反应	所有级别的不良反应	3级不良反应	4级不良反应
<i>血液和淋巴系统疾病</i>			
贫血*	69%	7%	
淋巴细胞下降*	51%	15%	1.0%
血小板计数下降*	29%	1.7%	0.3%
白细胞计数下降*	24%	0.3%	
<i>代谢及营养类疾病</i>			
食欲下降	37%	2.8%	
低镁血症*	31%	1.0%	0.7%
低钾血症*	30%	5%	0.3%
低钠血症*	28%	6%	
体重下降	23%	2.1%	
脱水	11%	2.8%	
<i>眼器官疾病</i>			
眼毒性 ^a	12%		
<i>心脏器官疾病</i>			
QT 间期延长 ^b	12%	4.5%	0.3%
心力衰竭 ^c	3.4%	1.0%	0.3%
<i>呼吸系统、胸及纵隔疾病</i>			
鼻溢	10%		
间质性肺病 ^d	4.5%	0.7%	
<i>胃肠系统疾病</i>			
腹泻	94%	20%	0.3%
恶心	49%	3.4%	

系统器官分类/不良反应	所有级别的不良反应	3级不良反应	4级不良反应
口腔炎 ^e	47%	3.1%	
淀粉酶升高*	42%	8%	2.1%
脂肪酶升高*	37%	9%	2.1%
呕吐	37%	2.4%	
胃食管返流疾病	13%	0.3%	
肝胆系统疾病			
丙氨酸氨基转移酶升高*	28%	3.1%	0.3%
天门冬氨酸氨基转移酶升高*	28%	2.1%	
皮肤及皮下组织类疾病			
皮疹 ^f	80%	3.4%	
甲沟炎 ^g	36%	0.3%	
皮肤干燥 ^h	32%	0.3%	
脱发	14%		
肾脏及泌尿系统疾病			
血肌酐升高*	57%	4.5%	0.7%
急性肾损伤 ⁱ	8%	2.8%	0.7%
全身性疾病及给药部位各种反应			
疲乏 ^j	31%	2.4%	

纳入的ADR首选术语基于MedDRA 24.0版。

ADR分级基于不良事件通用术语标准（CTCAE）第5版

数据库截止日期：研究 AP32788-15-101 – 2021年11月1日，研究 TAK-788-1003 – 2021年11月8日

*对于与实验室检查变化有关的不良反应术语的频率，患者按治疗期间的不良事件的最高等级或实验室结果计入一次。

- 包括眼内感觉异常、睑炎、结膜出血、角膜水肿、干眼、眼分泌物、眼睛瘙痒症、倒睫、视物模糊和玻璃体飞蛾症。
- 包括心电图 QT 间期延长和室性心律失常
- 包括心力衰竭、充血性心力衰竭、射血分数降低和心肌病。有 2 例（0.7%）患者发生 5 级心力衰竭。
- 包括间质性肺病、肺部炎症（非感染性）和呼吸衰竭。有 3 例（1.0%）患者发生 5 级呼吸衰竭。
- 包括口腔炎、口腔溃疡、阿弗他溃疡、粘膜炎症、唇炎、唇角炎和吞咽痛。
- 包括皮疹、斑丘疹、丘疹样皮疹、皮疹瘙痒、脓疱疹、痤疮样皮炎、瘙痒、皮炎、湿疹、掌跖红肿综合征、红斑、荨麻疹和毛囊炎。
- 包括甲沟炎、甲床触痛、指甲疾病、指（趾）甲感染和指甲剥离。
- 包括皮肤干燥、皮肤裂和皮肤剥脱。
- 包括急性肾损伤、肾肌酐清除率降低、肾小球滤过率降低、肾衰竭和肾损害。
- 包括疲乏和乏力。

特定药物不良反应

间质性肺病（ILD）

按推荐剂量 160 mg 每日一次接受莫博赛替尼治疗的患者中，有 4.5%（13/290）的患者发生 ILD/肺部炎症（非感染性）；其中 0.7%（2/290）为 3 级事件。至 ILD/肺部炎症发病的中位时间为 88.5 天，中位至消退时间为 17.0 天。有 3 例（1.0%）患者出现致死性呼吸衰竭事件（见【注意事项】）。

心力衰竭

接受莫博赛替尼治疗的患者中，有 3.4% (10/290) 的患者发生心力衰竭（包括充血性心力衰竭、射血分数降低和心肌病）。有 1.0% (3/290) 的患者出现 3 级心力衰竭。有 1 例患者 (0.3%) 出现 4 级心力衰竭。中位至心力衰竭发病时间为 87.5 天，中位至消退时间为 14.5 天。有 2 例 (0.7%) 患者出现致死性心力衰竭事件（见【**注意事项**】）。

QTc 间期延长

接受莫博赛替尼治疗的患者中，有 12% (35/290) 出现 QTc 间期延长。有 4.5% (13/290) 的患者出现 3 级 QTc 间期延长，1 例 (0.3%) 患者出现 4 级 QTc 间期延长。在接受了计划内和计划外心电图检查的莫博赛替尼安全性人群的 286 例患者子集中，2.8% 的患者 QTc 间期 > 500 毫秒 (msec)，13% 的患者 QTc 间期较基线变化 > 60 msec。在第 1 疗程（治疗的前 28 天）中未常规进行治疗期间心电图检查。中位至 QTc 间期延长时间为 58.0 天，中位至消退时间为 29.0 天（见【**注意事项**】）。

与非亚裔患者 (1% [2/152]) 相比，亚裔患者 (9% [12/135]) 中 ≥ 3 级 QTc 间期延长的发生率更高。在接受了计划内和计划外心电图检查的亚裔患者子集中 (134/286)，5% 的患者 QTc 间期 > 500 msec，17% 的患者 QTc 间期较基线变化 > 60 msec。

腹泻

在临床研究中，73% 的患者出现 1 级或 2 级腹泻。有 20% (59/290) 的患者出现 3 级腹泻，1 例患者 (0.3%) 出现 4 级腹泻。中位至腹泻发病时间为 5.0 天，中位至消退时间为 3.0 天（见【**注意事项**】）。≥ 65 岁的患者的 3 级或 4 级腹泻发生率 (26% [30/114]) 高于较年轻患者 (17% [30/176])。非亚裔患者 (25% [38/152]) 的 3 级或 4 级腹泻发生率也高于亚裔患者 (16% [22/135])。

【禁忌】

无。

【注意事项】

QTc 间期延长

在接受莫博赛替尼治疗的患者中发生了心率校正的 QT (QTc) 间期延长，其中包括导致危及生命的心律失常，例如尖端扭转性室性心动过速的事件（见【**不**

不良反应】)。

基于对 194 例晚期实体恶性肿瘤患者的数据分析,160 mg 每日一次给药后,在稳态 C_{max} 下观察到浓度依赖性 QTc 间期延长约 12.7 msec (90% CI: 8.69, 16.8)。

在本品临床试验中未入组基线 QTc>470 毫秒 (msec) 的患者。在基线时评估 QTc 和电解质,并在开始本品治疗前纠正钠、钾、钙和镁的异常。治疗期间定期监测 QTc 和电解质。在有 QTc 延长危险因素的患者中增加监测频率,例如先天性长 QTc 综合征、心脏病或电解质异常的患者。避免同时使用已知会延长 QTc 间期的药物。避免强效或中效 CYP3A 抑制剂与本品同时给药,这可能进一步延长 QTc 间期。对于发生 QTc 间期延长伴危及生命的心律失常体征或症状的患者,永久停用本品 (见【用法用量】)。

间质性肺疾病/肺部炎症 (非感染性)

在接受莫博赛替尼治疗的患者中,曾发生过重度、危及生命和致死性间质性肺疾病 (ILD) /肺部炎症 (见【不良反应】)。

对于新发或进展性不明原因肺部症状(如呼吸困难、咳嗽和发热)急性发作,暂停本品治疗,等待诊断评价和诊断确认。如果确诊 ILD/肺部炎症,则永久停用本品 (见【用法用量】)。

心脏毒性

接受莫博赛替尼治疗的患者曾发生心力衰竭 (包括充血性心力衰竭、射血分数降低和心肌病) (见【不良反应】)。

莫博赛替尼可引起 QTc 间期延长,导致尖端扭转性室性心动过速 (见【不良反应】)。

接受莫博赛替尼的患者还发生了房颤 (1.3%)、室性心动过速 (0.3%)、一度房室传导阻滞 (0.7%)、二度房室传导阻滞 (0.3%)、左束支传导阻滞 (0.3%)、室上性期外收缩 (0.3%) 和室性期外收缩 (0.3%), 目前尚未确认这些事件与莫博赛替尼有关。

对患者进行心脏监测,包括评估基线和治疗期间的左心室射血分数。出现与心力衰竭一致的体征和症状的患者应根据临床指征接受治疗。根据严重程度暂停、减量或永久停用本品 (见【用法用量】)。

腹泻

在临床研究中，多数患者出现轻度至中度腹泻（见【不良反应】）。腹泻也可能是重度或危及生命。至首次发生腹泻的中位时间为 5 天，但最快可在本品给药后 24 小时内发生。腹泻通常是一过性的，中位消退时间为 3 天。长期腹泻可能导致脱水或电解质失衡，伴或不伴肾功能不全。

建议进行早期依从性的腹泻管理，如处方止泻药（如洛哌丁胺）、调整饮食、充分的液体摄入（每天约 2L 透明液体）和患者教育。指导患者常规备用止泻药（例如洛哌丁胺）。首次出现不成形或松软便时，或最早出现排便频率高于正常时，应开始止泻治疗。在使用洛哌丁胺作为止泻药的本品临床试验中，洛哌丁胺的给药方案为首次腹泻时 4mg，然后每 2 小时 2mg，直至患者至少 12 小时无腹泻；洛哌丁胺的日剂量不超过 16mg。如果使用洛哌丁胺给予止泻治疗，请参阅洛哌丁胺产品说明书了解更多信息。

如果腹泻没有改善或报告了额外的体征或症状，建议标准医疗实践干预，包括给予其他止泻药治疗。可根据需要考虑止泻预防治疗。监测电解质，并指导患者根据需要增加液体和电解质摄入量。除非患者对本品不耐受或症状复发，或腹泻经医疗干预后未消退，否则无需调整剂量。如果发生重度腹泻，中断本品治疗并减少后续剂量（见【用法用量】）。

胚胎-胎儿毒性

根据莫博赛替尼的作用机制和动物研究的数据，若对妊娠女性给药，本品会对胎儿造成危害。

应告知妊娠女性若使用本品会对胎儿造成潜在风险。应告知有生育能力的女性，在接受本品治疗期间（见【药物相互作用】）和末次给药后 1 个月内应采取有效的非激素避孕。应告知有生育能力的女性的男性伴侣，在接受本品治疗期间和末次给药后 1 周内应采取有效的避孕措施（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

对驾驶和机器使用能力的影响

目前尚无莫博赛替尼对驾驶或机器操作能力的影响的相关数据。在临床试验中已观察到疲乏。应告知患者在莫博赛替尼用药期间感到疲乏时不进行驾驶或操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

根据莫博赛替尼的作用机制和动物生殖研究的数据，妊娠女性接受本品治疗

可能会对胎儿造成伤害。目前尚无妊娠女性使用莫博赛替尼的临床数据。

应告知妊娠女性使用本品对胎儿的潜在风险，并避免在本品治疗期间怀孕。应告知有生育能力的女性在本品治疗期间和末次给药后 1 个月内采取有效的非激素避孕方法。应告知有生育能力的女性的男性伴侣，在接受本品治疗期间和末次给药后 1 周内应采取有效的避孕措施。

哺乳期

目前尚不明确莫博赛替尼或其代谢物是否会分泌至母乳中。许多药物会分泌至母乳中，可能导致哺乳期婴儿出现不良事件。在莫博赛替尼治疗期间和末次给药后 1 周内，应停止哺乳。

生育能力

未使用莫博赛替尼在动物中进行生育力研究；然而，在 GLP 合规性动物毒性研究中，在雄性和雌性生殖器官中观察到通常可逆的器官重量降低和显微镜下变化，可能表明对生育力的潜在影响。

【儿童用药】

目前尚未确定本品在 18 岁以下儿童或青少年中的安全性和有效性。

【老年用药】

在临床研究中接受本品 160mg 每日一次治疗的 290 例患者中（见【不良反应】），39%为 65 岁及以上，11%为 75 岁及以上。在 65 岁及以上和年轻患者之间未观察到明显的有效性差异。探索性分析表明，65 岁及以上患者中≥3 级不良反应（80% vs 65%）和严重不良反应（54% vs 42%）的发生率高于 65 岁以下患者。

【药物相互作用】

其他药物对本品的影响

强效或中效CYP3A抑制剂	
临床影响	<ul style="list-style-type: none">本品与强效或中效CYP3A抑制剂合并给药增加了莫博赛替尼的血浆浓度（见【药代动力学】），这可能增加不良反应的风险，包括QTc间期延长。
预防或管理	<ul style="list-style-type: none">避免强效或中效CYP3A抑制剂与本品合并给药。如果无法避免同时使用CYP3A中效抑制剂，则本品应减量，并通过ECG更频繁地监测QTc间期（见【用法用量】、【注意事项】）。
强效或中效CYP3A诱导剂	
临床影响	<ul style="list-style-type: none">本品与强效或中效CYP3A诱导剂合并给药降低了莫博赛替尼的血浆浓度（见【药代动力学】），这可能会降低本品的抗肿瘤活性。

预防或管理	• 避免本品与强效或中效CYP3A诱导剂合并给药。
-------	---------------------------

本品对其他药物的影响

CYP3A底物	
临床影响	• 本品与CYP3A底物合并给药可能降低CYP3A底物的血浆浓度（见【药代动力学】），这可能降低这些底物的疗效。
预防或管理	<ul style="list-style-type: none"> • 避免激素类避孕药与本品同时使用（见【注意事项】、【孕妇及哺乳期妇女用药】）。 • 避免本品与其他CYP3A底物合并给药，其中最小浓度变化可能导致严重治疗失败。如果无法避免合并给药，则根据批准的产品处方信息增加CYP3A底物剂量。

延长QTc间期的药物

延长QTc间期的药物	
临床影响	• 本品可引起QTc间期延长（见【注意事项】、【药代动力学】）。本品与已知可延长QTc间期的药物合并给药可能增加QTc间期延长的风险（见【注意事项】、【药代动力学】）。
预防或管理	• 避免已知可延长QTc间期的其他药物和本品合并给药。如果无法避免合并给药，则通过ECG更频繁地监测QTc间期（见【注意事项】）。

【药物过量】

目前无已知针对本品用药过量的特效解毒剂。如发生本品的用药过量，应监测患者的不良反应（见【不良反应】）并提供相应的支持治疗。

【临床药理】

药代动力学

单次和多次给药后，在 5-180 mg 每日一次（推荐剂量的 0.03-1.1 倍）的剂量范围内，莫博赛替尼及其活性代谢物 AP32960 和 AP32914 的合并摩尔 C_{max} 和 AUC_{0-24h} 与剂量成比例。根据莫博赛替尼的 AUC 比值，本品 160 mg 每日一次给药后未观察到有临床意义的蓄积。

吸收

本品的中位（最小值，最大值）达峰时间（ T_{max} ）为 4 小时（1，8 小时）。平均（%CV）绝对生物利用度为 37%（50%）。

食物的影响

与隔夜禁食后给药相比，高脂餐（约 900 至 1000 卡路里，其中约 150、250 和 500 至 600 卡路里分别来源于蛋白质、碳水化合物和脂肪）或低脂餐（约 336

卡路里，蛋白质、碳水化合物和脂肪分别约为 37、253 和 46 卡路里）对莫博赛替尼、AP32960 和 AP32914 的合并摩尔 C_{max} 和 AUC_{inf} 无具有临床意义的影响。

分布

在 0.5-5.0 μM 的浓度范围内，莫博赛替尼在体外以非浓度依赖的方式与人血浆蛋白结合。在体外，莫博赛替尼、AP32960 和 AP32914 的平均（标准差）结合分数分别为 99.3%（0.11%）、99.5%（0.16%）和 98.6%（0.36%）。

莫博赛替尼、AP32960 和 AP32914 的全血-血浆比分别为 0.76、1.2 和 0.71。

稳态时，莫博赛替尼的平均（%CV）表观分布容积（ V_{ss}/F ）为 3,509 L（38%）。

消除

稳态时，莫博赛替尼的平均（%CV）血浆消除半衰期为 18 小时（21%）。稳态时，莫博赛替尼的平均表观口服清除率（ CL/F ）（%CV）为 138 L/h（47%）。

稳态时，AP32960 的平均（%CV）血浆消除半衰期为 24 小时（20%）。稳态时，AP32960 的平均表观口服清除率（ CL/F ）（%CV）为 149 L/h（36%）。

稳态时，AP32914 的平均（%CV）血浆消除半衰期为 18 小时（21%）。稳态时，AP32914 的平均表观口服清除率（ CL/F ）（%CV）为 159 L/h（52%）。

代谢

莫博赛替尼主要通过 CYP3A 代谢。两种活性代谢物 AP32960 和 AP32914 与莫博赛替尼等效，分别占合并摩尔 AUC 的 36%和 4%。

排泄

160 mg 剂量放射性标记的莫博赛替尼单次口服给药后，约 76%的剂量在粪便中回收（约 6%为原型莫博赛替尼），约 4%的剂量在尿液中回收（约 1%为原型莫博赛替尼）。AP32960 在粪便和尿液中回收的给药剂量百分比分别约为 12%和 1%。尿液和粪便中的代谢物 AP32914 低于检测限。

特殊人群

基于年龄（18-86 岁）、人种（白人、黑人、亚裔）、性别、体重（37.3-132 kg）、轻度至中度肾功能不全（根据 MDRD 方程， $eGFR$ 为 30-89 mL/min/1.73 m^2 ）或轻度肝功能不全（总胆红素 \leq ULN 且 $AST > ULN$ 或总胆红素 $>1-1.5$ 倍 ULN 且任何水平 AST ），未观察到莫博赛替尼的药代动力学存在有临床意义的差异。尚不清楚重度肾功能不全和中度至重度肝功能不全对莫博赛替尼药代动力学的影响。

药物相互作用研究

临床研究和模型引导的方法

CYP3A 抑制剂对莫博赛替尼的影响: 本品与伊曲康唑或酮康唑(强效 CYP3A 抑制剂) 多次合并给药预计可使莫博赛替尼及其活性代谢物的稳态合并摩尔 AUC 增加 374-419%。

本品与多剂量中效 CYP3A 抑制剂合并给药预计可使莫博赛替尼及其活性代谢物的稳态合并摩尔 AUC 增加约 100-200%。

CYP3A 诱导剂对莫博赛替尼的影响: 本品与利福平(一种强效 CYP3A 诱导剂) 多次合并给药预计可使莫博赛替尼及其活性代谢物的稳态合并摩尔 AUC 降低 92%。

本品与多剂量依法韦仑(一种中效 CYP3A 诱导剂) 合并给药预计可使莫博赛替尼及其活性代谢物的稳态合并摩尔 AUC 降低 58%。

莫博赛替尼对 CYP3A 底物的影响: 本品 160 mg 每日一次与口服或静脉注射咪达唑仑(CYP3A 底物) 合并给药使咪达唑仑的 AUC 分别降低 32%和 16%。

莫博赛替尼对 P-gp 底物的影响: 当与本品多剂量合并给药时, 预计地高辛或达比加群酯(P-gp 底物) 的药代动力学不存在具有临床意义的差异。

莫博赛替尼对 BCRP 底物的影响: 柳氮磺吡啶(一种 BCRP 底物) 与本品多次合并给药时, 其药代动力学变化的临床意义尚不清楚。

体外研究

CYP 酶: 在临床相关浓度下, 莫博赛替尼、AP32960 和 AP32914 不抑制 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 或 2D6。

转运蛋白系统: 莫博赛替尼是 P-gp 和 BCRP 的抑制剂。在临床相关浓度下, 莫博赛替尼不会抑制 BSEP、MATE1、MATE2-K、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 或 OCT2。

莫博赛替尼是一种 P-gp 的底物。莫博赛替尼不是 BCRP、OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。

【临床试验】

本品基于替代终点(一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间) 获得附条件批准上市, 暂未获得长期临床终点数据, 尚待上市后进一步确证。

既往接受过铂类化疗的 EGFR 20 号外显子插入突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌

在一项多中心、单臂、开放标签研究（AP32788-15-101，NCT02716116）中证实了本品治疗 EGFR 20 号外显子插入突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的疗效。疗效人群包括 114 例既往接受过铂类化疗药物的 NSCLC 患者，有组织学或细胞学证实的局部晚期或转移性疾病（IIIB 期或 IV 期），并有当地检测记录的 EGFR 20 号外显子插入突变。患者接受本品 160 mg 每日一次给药，直至疾病进展或出现不耐受的毒性。主要疗效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）确认的客观缓解率（cORR）。其他疗效终点指标包括研究者评估的 cORR、缓解持续时间（DOR）、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。

研究人群的基线特征为：中位年龄 60 岁（范围：27-84 岁）、7% 的患者年龄 ≥75 岁；66% 为女性；37% 为白人、60% 为亚裔；71% 从未吸烟；75% 的患者美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态为 1。基线时，99% 的患者有转移性疾病，98% 的患者为腺癌组织学，35% 的患者有脑转移。既往治疗的中位数为 2（范围：1-7），43% 的患者既往接受过免疫治疗。

截至 2020 年 11 月 1 日，中位随访持续时间为 14.2 个月。本研究的疗效结果总结见表 4。

表 4 研究 AP32788-15-101 中经过铂类化疗的 EGFR 20 号外显子插入突变阳性 NSCLC 患者的疗效结果

	莫博赛替尼 (n=114)
总缓解率（ORR） ^a （95%CI）	28% (20, 37) ^b
缓解持续时间（DOR）	
中位数（月） ^c ，（95% CI）	17.5 (7.4, 20.3)
DOR ≥ 6 个月的患者 ^d	59%

^a 根据 IRC，CI=置信区间

^b 所有缓解状况均为部分缓解

^c 仅通过确认缓解的 Kaplan-Meier 估计值

^d 基于观察到的缓解持续时间

研究者评估的 ORR 为 35%（95%CI：26，45），中位 DOR 为 11.2 个月（其中 63% 的患者观察到的缓解持续时间超过 6 个月）。

在 2021 年 11 月 1 日数据截止时的中位随访时间延长至 25.8 个月，IRC 评估的 cORR 仍为 28%，中位 DOR 为 15.8 个月，中位 PFS 为 7.3 个月，中位 OS 为 20.2 个月。

【药理毒理】

药理作用

莫博赛替尼是一种表皮生长因子受体(EGFR)激酶抑制剂,与野生型(WT)EGFR相比,能在更低的浓度下不可逆结合并抑制EGFR 20号外显子插入的突变体。口服莫博赛替尼后,血浆中可鉴定出两种具有药理学活性的代谢产物AP32960和AP32914,其抑制作用特征与莫博赛替尼相似。莫博赛替尼体外在临床相关浓度下可抑制其他EGFR家族成员(HER2、HER4)和另外一种激酶(BLK)的活性(IC₅₀值<2 nM)。

细胞培养模型中,莫博赛替尼抑制EGFR 20号外显子插入突变不同亚型驱动的细胞增殖的浓度低于抑制WT-EGFR信号的1.5~10倍。

动物移植瘤模型中,莫博赛替尼对EGFR 20号外显子插入NPH或ASV的异种移植瘤可见抗肿瘤活性。

毒理研究

遗传毒性

莫博赛替尼Ames试验、体外人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

莫博赛替尼尚未进行生育力与早期胚胎发育毒性试验和围产期毒性试验。大鼠和犬的4周及13周重复给药毒性试验中观察到可逆性变化,包括:在大于等于莫博赛替尼临床推荐剂量(160 mg/天)人暴露量0.3倍时,可见多种生殖器官(包括卵巢、精囊/前列腺、附睾和/或子宫)的脏器重量降低;在大鼠和/或犬中,莫博赛替尼暴露量大于等于临床推荐剂量(160 mg/天)人暴露量的0.2倍时,镜下可见宫颈/阴道上皮厚度减少/炎症以及子宫、前列腺或乳腺(仅雄性)萎缩等改变。基于这些发现,莫博赛替尼可能损伤有生殖能力的雄性和雌性的生育力。这些影响可能是可逆的。

在一项胚胎-胎仔发育毒性试验中,妊娠大鼠在器官发生期间每天一次经口给予莫博赛替尼,在10 mg/kg剂量下(暴露量约为临床剂量160 mg/天人暴露量的1.7倍)可见母体毒性(体重增长降低和摄食量减少)。此剂量对胚胎-胎仔发

育的不良影响包括因着床后丢失导致的胚胎致死（胚胎-胎仔死亡）和对胎仔生长的影响（胎仔体重降低）。高剂量水平（10 mg/kg）未见明显致胎仔畸形的作用。

致癌性

莫博赛替尼尚未进行致癌性试验。

【贮藏】

密封，不超过 30℃ 保存。

【包装】

带有可剥离铝箔盖的聚三氟氯乙烯（PCTFE）/聚氯乙烯（PVC）泡罩包装，112 粒/盒，14 粒/板，8 板/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

药品注册标准：JX20220135

【批准文号】

国药准字 HJ20230001

附条件批准上市

【上市许可持有人】

名 称：Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

注册地址：95 Hayden Avenue Lexington, MA 02421 United States of America

【生产企业】

企业名称：Xcelience, LLC

生产地址：5415 West Laurel Street, Tampa, Florida (FL) 33607 USA

包装厂名称：Takeda Ireland Limited

包装厂地址：Bray Business Park Kilruddery, Bray, Co. Wicklow IRELAND

【境内联系人】

名 称：武田（中国）国际贸易有限公司

联系地址：中国（上海）自由贸易试验区海阳西路 555 号/东育路 588 号第 36

层

邮政编码：200126

电 话：400-069-0980

传 真：021-68279998

网 址：takeda.com.cn