

核准日期:

## 维奈克拉片说明书

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：维奈克拉片

商品名称：唯可来®/VENCLEXTA®

英文名称：Venetoclax Tablets

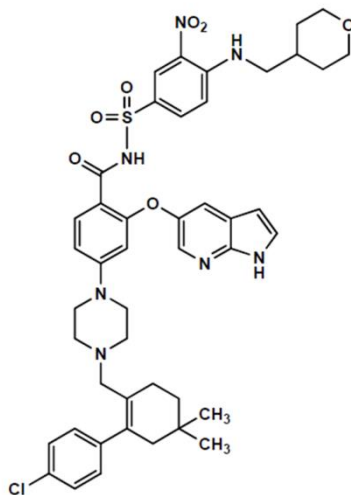
汉语拼音：Weinaikela Pian

### 【成份】

本品的主要成份为维奈克拉。

化学名称：4-（4-[[2-（4-氯苯基）-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基）-*N*-（{3-硝基-4-[(四氢-2*H*-吡喃-4-甲基)氨基]苯基}磺酰基-2-（1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-氧式）苯甲酰胺

化学结构式：



分子式：C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S

分子量：868.44

辅料：共聚维酮（K28）、聚山梨酯 80、胶态二氧化硅/无水二氧化硅、无水磷酸氢钙、硬脂富马酸钠、薄膜包衣粉欧巴代 II 黄色（10mg 及 100mg）、薄膜包衣粉欧巴代 II 米色（50mg）。

### 【性状】

本品为浅黄色双面凸起的圆形薄膜衣片，一面刻有“V”，一面刻有“10”（10mg 规格）；或浅褐色双面凸起的椭圆形薄膜衣片，一面刻有“V”，一面刻有“50”（50mg 规格）；或浅黄色双面凸起的椭圆形薄膜衣片，一面刻有“V”，一面刻有“100”（100mg 规格）；除去包衣后显浅黄色至深黄色。

### 【适应症】

本品与阿扎胞苷联合用于治疗因合并症不适合接受强诱导化疗，或者年龄 75 岁及以上的新诊断的成人急性髓系白血病患者。

### 【规格】

10 mg; 50 mg; 100 mg

### 【用法用量】

#### 剂量

本品给药方法如表1所示，第1个疗程的第1-3天为剂量爬坡期。在每个疗程的第1-7天本品需与阿扎胞苷联用，阿扎胞苷为皮下注射，剂量为75 mg/m<sup>2</sup>。

**表1. 急性髓系白血病第1-3天剂量爬坡期的给药方法**

	本品每日剂量
第1天	100 mg
第2天	200 mg
第3天	400 mg
第4天及以后	400mg 一日一次，每个疗程28天

本品按疗程与阿扎胞苷联用给药，直至疾病进展或发生不可耐受的毒性反应。

更多剂量信息参见【临床试验】和阿扎胞苷的说明书。

#### 给药注意事项

应告知患者下述信息：

- 本品应在餐后 30 分钟内服用。
- 本品应尽可能在每天同一时间服用。
- 本品应整片吞服。不得咀嚼、碾碎或在吞服前掰碎。

如果患者在常规服药时间的 8 小时内漏服一次本品，应指导患者尽快补服，并恢复每日常规给药。若患者漏服本品已超过 8 小时，则不需要补服，只需在第二天恢复常规给药。

如患者在正常给药后发生呕吐，在呕吐当天不需要再次服用本品，在常规服药时间进行下次给药。

### 肿瘤溶解综合征的风险评估和预防

接受本品治疗的患者可能发生肿瘤溶解综合征（TLS）。在本品首次给药前，应对患者进行特定性因素评估，以明确肿瘤溶解综合征的风险水平，且为患者提供预防性水化和抗高尿酸血症药物，以降低 TLS 风险。

- 在本品给药前，患者的白细胞计数应小于  $25 \times 10^9/L$ 。在治疗前可能需要进行降白细胞治疗。
- 在本品首次给药前，为所有患者提供预防措施，包括充足的水化和抗高尿酸血症药物，并在剂量爬坡期继续使用。
- 在开始使用本品治疗前，应评估血生化（钾、尿酸、磷、钙和肌酐）并纠正已存在的异常情况。
- 在本品给药前、爬坡期内每次新剂量给药后 6-8 小时以及达到最终剂量后 24 小时，应监测血生化以评估 TLS。
- 对于有 TLS 风险因素的患者（例如，外周血中存在原始细胞、骨髓内大量白血病细胞累及、治疗前乳酸脱氢酶（LDH）水平升高或肾功能下降），应考虑采取额外措施，包括增加实验室监测和降低本品的起始剂量。

### 基于不良反应的剂量调整

密切监测血细胞计数，直至血细胞减少症恢复。基于血细胞减少症的缓解情况，进行针对血细胞减少的剂量调整或中断本品给药。本品基于不良反应的剂量调整参见表 2。

**表2. AML治疗中基于不良反应推荐的剂量调整**

不良反应	发生阶段	剂量调整
<b>血液学不良反应</b>		
4 级中性粒细胞减少症或不伴发热或感染；或 4 级血小板减少症（见【注意事项】）	达到缓解前 <sup>a</sup>	大多数情况下，在获得缓解前，血细胞减少不应导致本品和阿扎胞苷治疗的中断。
	达到缓解后首次发生且持续至少 7 天	推迟本品和阿扎胞苷的后续疗程，并监测血细胞计数。 一旦恢复至 1 级或 2 级，则以相同剂量恢复本品与阿扎胞苷的联合治疗。
	达到缓解后的后续疗程中再次发生且持续至少 7 天	推迟本品和阿扎胞苷的后续疗程，并监测血细胞计数。 一旦恢复至 1 级或 2 级，则以相同剂量恢复本品

		与阿扎胞苷的联合治疗。并在后续疗程中本品给药时间减少 7 天，即用 21 天代替 28 天。
<b>非血液学不良反应</b>		
3 级或 4 级非血液学毒性(见【不良反应】)	任何时间	如果接受支持治疗后未缓解，则中断本品给药。一旦恢复至 1 级或基线水平，则以相同剂量恢复本品的治疗。
<sup>a</sup> 建议进行骨髓评价		

#### 与强效或中效 CYP3A 抑制剂或 P-gp 抑制剂伴随用药时的剂量调整

基于起始、爬坡期和爬坡期后伴随使用强效或中效 CYP3A 抑制剂或 P-gp 抑制剂的结果（见【药物相互作用】）确定了本品的禁忌或剂量调整，具体参见表 3。

在强效或中效 CYP3A 抑制剂或 P-gp 抑制剂停止给药后 2~3 天，恢复与抑制剂伴随使用前的本品剂量（见【药物相互作用】）。

**表 3. 本品与 CYP3A 抑制剂和 P-gp 抑制剂间潜在相互作用的管理**

伴随用药	起始和爬坡期		稳定的每日剂量（爬坡期后）
泊沙康唑	AML	第1天 – 10 mg 第2天 – 20 mg 第3天 – 50 mg 第4天 – 70 mg	本品剂量降低至 70 mg。
其他强效 CYP3A 抑制剂	AML	第1天 – 10 mg 第2天 – 20 mg 第3天 – 50 mg 第4天 – 100 mg	本品剂量降低至 100 mg。
中效 CYP3A 抑制剂 P-gp 抑制剂	本品剂量降低至少 50%。		

#### **特殊人群**

##### *肾功能损害*

由于可能导致 TLS 风险增加，肾功能不全（CL<sub>cr</sub> <80 mL/min，通过 Cockcroft-Gault 公式计算）的患者在开始本品治疗时，需要加强预防和更密切的监测，以减少发生 TLS 的风险（见【注意事项】）。

轻度、中度和重度肾功能损害（CL<sub>cr</sub> ≥15 mL/min）患者无需剂量调整（见【药代动力学】）。

##### *肝功能损害*

不建议轻度（Child-Pugh A）或中度（Child-Pugh B）肝功能损害患者调整给药剂量。

重度肝功能损害（Child-Pugh C）患者接受本品治疗时，本品的给药剂量（一日一次）降低 50%；需要更加密切监测患者的不良反应。（见【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，所以在一种药物临床试验中观察到的不良事件发生率不能直接与另一种药物临床试验中的发生率进行比较，可能也无法反映临床实践中的发生率。

基于在新诊断的 AML 患者中进行的一项非随机试验（见【临床试验】）评价了本品（每日剂量 400mg）联合阿扎胞苷（n=67）的安全性。接受本品联合阿扎胞苷治疗的患者，其暴露持续时间的中位数为 6.5 个月（范围：0.1~31.9 个月）。

最常见的不良反应（≥30%，任何级别）为恶心、腹泻、便秘、中性粒细胞减少症、血小板减少症、出血、外周水肿、呕吐、疲劳、发热性中性粒细胞减少症、皮疹和贫血。

75%的患者报告了严重不良反应。最常见的严重不良反应（≥5%）为发热性中性粒细胞减少症、肺炎（不包括真菌性肺炎）、脓毒症（不包括真菌性脓毒症）、呼吸衰竭和多器官功能障碍综合征。

治疗后 30 天内的致死性药物不良反应的发生率为 1.5%。未见发生率 ≥2% 的不良反应。

21%的患者因不良反应终止给药。导致终止给药的最常见不良反应（≥2%）为发热性中性粒细胞减少症和肺炎（不包括真菌性肺炎）。

61%的患者因不良反应而中断给药。导致中断给药的最常见不良反应（≥5%）为中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症和肺炎（不包括真菌性肺炎）。

12%的患者因不良反应而降低剂量。导致剂量降低的最常见不良反应（≥5%）为中性粒细胞减少症。

接受本品联合阿扎胞苷治疗的新诊断 AML 患者中报告的不良反应参见表 4。

表 4. 在接受本品联合阿扎胞苷治疗的 AML 患者中报告  $\geq 30\%$ （任何级别）或  $\geq 5\%$ （ $\geq 3$  级）的不良反应

不良反应（按人体系统分类）	本品联合阿扎胞苷 (N = 67)	
	任何级别 (%)	$\geq 3$ 级 (%)
<b>血液和淋巴系统异常</b>		
血小板减少症 <sup>a</sup>	49	45
中性粒细胞减少症 <sup>a</sup>	49	49
发热性中性粒细胞减少症	36	36
贫血 <sup>a</sup>	30	30
<b>胃肠系统疾病</b>		
恶心	58	1
腹泻 <sup>a</sup>	54	3
便秘	49	3
呕吐 <sup>a</sup>	40	0
腹痛 <sup>a</sup>	22	4
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
外周水肿 <sup>a</sup>	46	1
疲乏 <sup>a</sup>	36	7
发热	21	3
多器官功能障碍综合征	6	6
<b>感染及侵袭</b>		
肺炎（不包括真菌肺炎） <sup>a</sup>	27	25
脓毒症（不包括真菌性脓毒症） <sup>a</sup>	13	13
尿道感染	16	6
蜂窝织炎	6	0
<b>肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>		
背痛	15	0
肌痛 <sup>a</sup>	10	0
<b>神经系统疾病</b>		
头晕 <sup>a</sup>	28	1
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>		
皮疹 <sup>a</sup>	33	1
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
咳嗽 <sup>a</sup>	25	0
缺氧	18	6
口咽痛	9	0
<b>血管疾病</b>		
出血 <sup>a</sup>	46	7
低血压 <sup>a</sup>	21	6
高血压	12	7
使用 NCI 不良事件通用术语标准 4.0 版，将不良反应分级。		
<sup>a</sup> 包含多个不良反应术语。		

在整个治疗过程中报告的新发或较基线恶化的常见实验室检查异常如表 5 所示。

**表 5. 接受本品联合阿扎胞苷治疗的 AML 患者中报告的与本品相关的、发生率  $\geq 40\%$ （任何级别）或  $\geq 10\%$ （3 级或 4 级）的新发或恶化的实验室检查异常**

实验室异常	本品联合阿扎胞苷 N = 67	
	任何级别 <sup>a</sup> (%)	3 级或 4 级 <sup>a</sup> (%)
<b>血液学</b>		
中性粒细胞减少	100	100
白细胞减少	100	98
血小板减少	91	78
淋巴细胞减少	88	73
贫血	57	57
<b>血生化</b>		
高血糖症	75	12
低钙血症	58	7
低白蛋白血症	52	4
低钾血症	49	7
低钠血症	49	4
低磷血症	46	15
高胆红素血症	45	9
低镁血症	21	0
<sup>a</sup> 包括新发或恶化的或较基线恶化未知的实验室异常。		

### 【禁忌】

无

### 【注意事项】

#### **肿瘤溶解综合征**

高肿瘤负荷的患者在接受本品治疗时，报告了肿瘤溶解综合征的发生，包括致死性事件和需要透析的肾功能衰竭。

本品可引起肿瘤细胞迅速减少。因此，在初始给药和爬坡期内有发生 TLS 风险。本品首次给药后 6~8 小时和每次剂量增加时，如发生符合 TLS 的血生化指标变化，需对此进行及时处理。

TLS 风险是会基于包括肿瘤负荷和合并症在内的多种因素而连续存在。肾功能不全会进一步增加发生 TLS 的风险。需要对患者进行风险评估并进行适当 TLS 预防治疗，包括水化和抗高尿酸血症药物。监测血生化指标，并对异常进行及时管理，必要时可中断给药。随着整体风险增加，需采取更积极的措施（如静脉补液、频繁监测、住院治疗等）（见【用法

用量】)。

在初始给药和爬坡期内，本品与 P-gp 抑制剂或强效或中效 CYP3A 抑制剂同时使用，会增加本品暴露，可能增加 TLS 风险。与强效或中效 CYP3A 抑制剂或 P-gp 抑制剂合用时，应降低本品的剂量（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

### **中性粒细胞减少症**

在接受本品联合阿扎胞苷治疗的患者中，98% ~ 100% 患者的中性粒细胞计数会较基线减少。中性粒细胞减少症在后续疗程中可能反复出现。

在整个治疗期内需监测全血细胞计数。发生严重的中性粒细胞减少症时，暂停用药和恢复用药的具体信息参见表 2（见【用法用量】）。建议采用支持性措施，包括抗感染治疗和使用生长因子等（例如，G-CSF）。

### **感染**

在接受本品治疗的患者中曾发生过致死性和严重的感染，如感染性肺炎和脓毒症（见【不良反应】）。

需密切监测患者的感染体征和症状，并及时治疗。若发生 3 级及 4 级感染，需中断本品治疗直至恢复，剂量恢复参见表 2（见【用法用量】）。

### **免疫接种**

在本品治疗前、治疗期间和治疗后，B 细胞恢复前不得接种减毒活疫苗。尚未对本品治疗期间或治疗后接种减毒活疫苗的安全性和疗效进行研究。应告知患者接种疫苗可能效果不佳。

### **胚胎-胎儿毒性**

根据本品作用机制和动物试验中的发现，妊娠女性服用本品可能会造成胚胎-胎儿毒性。在小鼠中进行的一项胚胎-胎仔研究中，对妊娠小鼠给药，且使小鼠的暴露量等同于以 400mg 每日推荐剂量对患者给药所达到的暴露量，可导致着床后流产和胎仔体重降低。

应告知孕妇维奈克拉对胎儿的潜在危害。建议育龄女性在使用本品治疗期间以及末次给药后至少 30 天内避免妊娠（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

### **在硼替佐米和地塞米松基础上加用维奈克拉治疗多发性骨髓瘤患者致死亡率增加**

在复发性或难治性多发性骨髓瘤患者中开展的一项随机试验（BELLINI; NCT02755597）



中，在硼替佐米+地塞米松基础上加用维奈克拉（非维奈克拉适应症的用途）导致死亡率增加。在管理良好的临床试验之外，不建议维奈克拉与硼替佐米+地塞米松联合治疗多发性骨髓瘤患者。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### 妊娠

根据在动物试验中观察到的结果及其作用机制（见【药理毒理】），妊娠女性服用本品可能会造成胚胎-胎儿毒性。尚无可用的数据表明妊娠女性服用本品会出现药物相关风险。在器官形成期，小鼠接受维奈克拉给药，当其暴露量为人类暴露量（基于在推荐的 400 mg 每日剂量下的 AUC）的 1.2 倍时，维奈克拉具有胎仔毒性。应告知妊娠女性本品对胎儿的潜在风险。

尚不清楚在适用人群中主要出生缺陷和流产的背景风险预测值。所有妊娠都有先天缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。

#### 哺乳

尚无人乳中存在本品分泌、对接受母乳喂养婴儿的影响、或对乳汁分泌影响的相关数据。当对哺乳大鼠给药时，维奈克拉出现在乳汁中（见【药理毒理】）。

由于接受母乳喂养的婴儿有发生潜在的严重不良反应的可能性，因此建议女性在本品治疗期间以及末次给药后 1 周内停止母乳喂养。

#### 育龄女性和男性

妊娠妇女使用本品可能会对胎儿造成伤害（见【注意事项】）。

#### 妊娠检测

育龄女性在开始本品给药前需接受妊娠检测。

#### 避孕

建议育龄女性在本品治疗期间以及最后一次给药后至少 30 天内进行有效避孕。

#### 不孕不育

根据动物中的研究结果，本品治疗可能会导致男性的生育能力受损（见【药理毒理】）。

## 【儿童用药】

尚未确立本品在儿童患者中的安全性和有效性。

## 【老年用药】

在临床试验中，接受本品联合阿扎胞苷治疗的 67 例患者中，96% 的患者年龄 $\geq 65$  岁，63% 的患者年龄 $\geq 75$  岁。

在 AML 患者中进行的本品临床研究中，未入组足够数量的年轻成年人，无法确定 65 岁及以上的患者与年轻患者在应答方面是否存在差异。

## 【药物相互作用】

### 其他药物对本品的影响

#### *强效或中效 CYP3A 抑制剂或 P-gp 抑制剂*

本品与强效或中效 CYP3A 抑制剂或 P-gp 抑制剂同时使用，可使维奈克拉的  $C_{\max}$  和  $AUC_{0-12h}$  增加（见【药代动力学】），这可能增加本品包括 TLS 在内的毒性风险（见【注意事项】）。

在 AML 患者中，需调整本品的剂量并严密监测其不良反应（见【用法用量】）。

在强效或中效 CYP3A 抑制剂或 P-gp 抑制剂终止给药后 2~3 天，恢复与抑制剂伴随用药前的本品剂量（见【用法用量】）。

在本品治疗期间，避免食用葡萄柚产品、塞维利亚橘子和杨桃，因为它们含有 CYP3A 抑制剂。

#### *强效或中效 CYP3A 诱导剂*

本品与强效 CYP3A 诱导剂同时使用可使维奈克拉的  $C_{\max}$  和  $AUC_{0-12h}$  降低（见【药代动力学】），这可能会降低本品的疗效。应避免强效 CYP3A 诱导剂或中效 CYP3A 诱导剂与本品同时使用。

### 本品对其他药物的影响

#### *华法林*

本品与华法林同时给药会导致华法林的  $C_{\max}$  和  $AUC_{0-12h}$  增加（见【药代动力学】），这

可能会增加出血的风险。应严密监测接受本品与华法林同时给药患者的国际标准化比值（INR）。

*P-gp 底物*

本品与 P-gp 底物同时给药会导致 P-gp 底物的 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-INF</sub> 增加（见【药代动力学】），这可能会增加这些底物的毒性。应避免本品与 P-gp 底物同时使用。若必须同时使用 P-gp 底物，需在本品给药前至少 6 小时进行 P-gp 底物单独给药。

**【药物过量】**

本品无特效解毒剂。若患者服药过量，对患者进行严密监测并提供适当的支持治疗；在剂量爬坡期内，中断本品给药，且密切监测患者的 TLS 以及其他毒性体征和症状（见【用法用量】）。基于维奈克拉的较大分布容积和广泛蛋白结合，透析不太可能显著清除维奈克拉。

**【临床试验】**

在年龄 ≥ 75 岁或因合并症（符合下述标准中的一项或多项）不适合接受强诱导化疗的新诊断的 AML 患者中对本品进行了研究：基线 ECOG 体能状态评分为 2-3、严重的心脏或肺部合并症、中度肝功能损害、CLcr < 45 mL/min 或其他合并症。基于完全缓解率（CR）和 CR 持续时间确定疗效。

**研究 M14-358**

M14-358 是一项在新诊断的 AML 患者中进行的本品联合阿扎胞苷（n=84）治疗的非随机、开放的临床试验。在该研究的患者中，67 例患者接受了阿扎胞苷联合治疗，患者为年龄在 75 岁或以上，或者因合并症不能接受强诱导化疗。

患者接受维奈克拉 400mg（剂量爬坡后的最终剂量），每日一次（见【用法用量】）给药。在剂量爬坡期间，患者接受 TLS 预防并住院监测。阿扎胞苷从第 1 疗程第 1 天开始，在每个 28 天疗程的第 1-7 天给予 75 mg/m<sup>2</sup>，静脉注射或皮下注射。患者持续接受治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。在临床试验中，通过降低阿扎胞苷剂量处理血液学毒性，参见阿扎胞苷说明书。

人群的基线人口统计学和疾病特征参见表 6。

**表 6. 接受本品联合阿扎胞苷的 AML 患者的基线特征**

特征	本品联合阿扎胞苷 N = 67
年龄中位数：岁（范围）	76 （61-90）
种族	

白人； %	87
黑人或非裔美国人； %	4.5
亚洲人； %	1.5
夏威夷原住民或太平洋岛民； %	1.5
美洲印第安人/阿拉斯加原住民； %	0
未报告的其他人种； %	6
男性； %	60
ECOG 体能状态评分； %	
0-1	64
2	33
3	3
病史； %	
原发性 AML	73
继发性 AML	27
突变类型分析； n/N <sup>a</sup> ； (%)	
<i>TP53</i>	15
<i>IDH1</i> 或 <i>IDH2</i>	27
<i>FLT-3</i>	16
<i>NPM1</i>	19
细胞遗传学风险 <sup>b,c</sup> ； %	
中危	64
高危	34
基线合并症 <sup>d</sup> ， %	
严重的心脏病	4.5
严重的肺部疾病	1.5
中度肝功能损害	9
肌酐清除率<45mL/min	13
ECOG = 美国东部肿瘤协作组。	
<sup>a</sup> 包括可供分析的样品量不足的患者，阿扎胞苷组 6 例。	
<sup>b</sup> 根据 2014 年美国国家综合癌症网络（NCCN）的风险类别定义。	
<sup>c</sup> 阿扎胞苷组的 1 例患者中无有丝分裂（经荧光原位杂交分析[FISH]，排除了有利风险）。	
<sup>d</sup> 患者可能患有一种以上的合并症。	

疗效结果如表 7 所示。

**表 7. 新诊断 AML 患者接受本品联合阿扎胞苷治疗的疗效结果**

疗效结果	本品联合阿扎胞苷 N = 67
CR, n (%)	25 (37)
(95% CI)	(26, 50)
CRh, n (%)	16 (24)
(95% CI)	(14, 36)
CI = 置信区间；	

CR（完全缓解）定义为绝对中性粒细胞计数 $>1.0 \times 10^9/L$ ，血小板 $>100 \times 10^9/L$ ，不依赖于红细胞输注，骨髓原始细胞 $<5\%$ 。无外周原始细胞和且原始细胞含Auer小体，无髓外疾病。

CRh（完全缓解，伴部分血细胞计数恢复）定义为骨髓原始细胞 $<5\%$ ，无疾病迹象，外周血细胞计数部分恢复（血小板 $>50 \times 10^9/L$  和 ANC  $>0.5 \times 10^9/L$ ）。

本品联合阿扎胞苷的中位随访时间为 7.9 个月（范围：0.4 ~ 36 个月）。在分析时，达到 CR 的患者，缓解持续的中位时间为 5.5 个月（范围：0.4 ~ 30 个月）。缓解持续时间定义为首次记录 CR 到数据截至日期或者 CR 到复发的时间。

接受本品联合阿扎胞苷治疗的患者，达到首次 CR 或 CRh 的中位时间为 1.0 个月（范围：0.7 至 8.9 个月）。

在接受本品联合阿扎胞苷治疗的患者中，7.5%（5/67）的患者随后接受了干细胞移植。

该研究另外入组了 17 例患者（年龄范围：65 ~ 74 岁），未患有无法接受强诱导化疗的已知合并症，接受了本品联合阿扎胞苷治疗。17 例接受本品联合阿扎胞苷治疗的患者的 CR 率为 35%（95%CI：14%，62%）。CRh 率为 41%（95%CI：18%，67%）。7 例（17%）患者随后接受了干细胞移植。

## 心脏电生理研究

在一项 176 例血液学恶性肿瘤经治患者中开展的开放性、单臂研究中，评估了本品高达 1200mg、每日一次（批准的最大推荐剂量的 2 倍）、多次给药对 QTc 间期的影响。本品对 QTc 间期无较大影响（即  $> 20 \text{ ms}$ ），维奈克拉暴露和 QTc 间期变化之间无相关性。

## 【药理毒理】

### 药理作用

维奈克拉（Venetoclax）是选择性的、口服可吸收的 BCL-2（一种抗凋亡蛋白）小分子抑制剂。已有研究显示 BCL-2 在 CLL 细胞和 AML 细胞内过度表达，介导肿瘤细胞的存活，并与化疗药物耐药性相关。维奈克拉通过直接与 BCL-2 蛋白结合，取代促凋亡蛋白（如 BIM）与 BCL-2 蛋白的结合，引发线粒体外膜通透性增加和半胱天冬酶的活化，帮助恢复凋亡过程。非临床研究显示，维奈克拉对过度表达 BCL-2 的肿瘤细胞有细胞毒活性。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

维奈克拉的细菌致突变（Ames）试验、人外周血淋巴细胞体外染色体畸变试验结果均为阴性。维奈克拉剂量达 835 mg/kg 时，小鼠体内骨髓微核试验结果为阴性。代谢产物 M27 的 Ames 和染色体畸变试验结果均为阴性。

## **生殖毒性**

采用雄性、雌性小鼠开展了生育力和早期胚胎发育研究。研究中评估交配、生育力、着床后的胚胎发育。维奈克拉剂量达 600 mg/kg/天时，对发情周期、交配、生育力、黄体、子宫内着床或每窝存活胎仔数未见影响。但是，基于犬在暴露量低至 0.5 倍人用剂量 400mg 的暴露量（以 AUC 计）时可观察到睾丸毒性（生殖细胞损失），维奈克拉对男性生育力存在风险。

胚胎-胎仔发育研究中，妊娠小鼠和妊娠兔在器官发生期给予维奈克拉。维奈克拉 150mg/kg/天（以 AUC 计，母体暴露量约为人每天 400 mg 时暴露量的 1.2 倍）引起小鼠着床后流产增加和胎仔体重降低，在小鼠和兔中均未见致畸性。

哺乳期大鼠于分娩后第 8 至 10 天单次经口给予维奈克拉 150mg/kg，维奈克拉的乳汁含量比血浆含量低 1.6 倍。乳汁中主要为原型药物（维奈克拉）和三种痕量水平的代谢产物。

## **致癌性**

尚未开展维奈克拉的致癌性研究。

## **幼龄动物毒性**

幼龄动物毒性试验中，小鼠于出生后第7至第60日经口给予维奈克拉10、30、100mg/kg/天，≥30mg/kg/天可见毒性反应的临床表现包括活动性下降、脱水、皮肤苍白和弓背；100mg/kg/天可见死亡和对体重的影响；与维奈克拉相关的其他反应为≥10mg/kg/天的淋巴细胞可逆性降低。10mg/kg/天剂量约为在临床上给予20 kg体重儿童400mg的剂量的0.06倍（以 mg/m<sup>2</sup>计）。

## **其他毒性**

维奈克拉可引起犬多种组织（包括胆囊、胰腺外分泌部和胃）出现微小至轻度的单细胞坏死，但未见组织完整性的破坏或器官功能障碍的证据。经过4周给药期和随后的4周恢复期，部分组织中仍存在极少量单细胞坏死，尚未评估更长给药周期或恢复期后的可逆性。

对犬约3个月连续每天给予维奈克拉后，维奈克拉可引起由于黑色素损失导致的犬毛逐渐变白。

## **【药代动力学】**

在低脂肪餐的同时服用维奈克拉（每日一次，400 mg 剂量），其稳态 C<sub>max</sub> 的平均值（± 标准差）为 2.1±1.1mcg/ mL，AUC<sub>0-24h</sub> 为 32.8±16.9mcg•h/mL。在 150-800 mg 剂量范围（批

准的最大推荐剂量的 0.25-1.33 倍)，维奈克拉的稳态 AUC 呈比例性增加。维奈克拉的药代动力学不随时间改变。

### 吸收

在非空腹条件下多次口服给药，给药后 5-8 小时达到维奈克拉最大血药浓度。

### 食物影响

相比于空腹条件下，低脂肪餐（约 512 千卡、25%脂肪卡路里、60%碳水化合物卡路里和 15%蛋白卡路里）和高脂肪餐（约 753 千卡，55%脂肪卡路里、28%碳水化合物卡路里和 17%蛋白卡路里）条件下进行维奈克拉给药，维奈克拉暴露分别增加约 3.4 倍和 5.1-5.3 倍。

### 分布

在 1-30 微摩尔（0.87-26 mcg/mL）浓度范围内，维奈克拉与人血浆蛋白高度结合，且血浆非结合分数<0.01。平均血液-血浆比为 0.57。患者中维奈克拉的表观分布容积（V<sub>dss</sub>/F）范围为 256-321 L。

### 消除

维奈克拉的终末消除半衰期约为 26 小时。

### 代谢

体外研究表明，维奈克拉主要经 CYP3A 代谢。血浆内主要代谢物为 M27，在体外其抗 BCL-2 的活性比维奈克拉的活性低至少 58 倍，其 AUC 为原型药物 AUC 的 80%。

### 排泄

健康受试者单次口服放射性标记 [<sup>14</sup>C]-维奈克拉 200 mg 后，在 9 天内，在粪便中回收>99.9%的剂量（原型药物为 20.8%），且<0.1%的剂量排泄至尿液。

### 特殊人群

基于年龄（19-93 岁）、性别、种族（白人、黑人、亚洲人等）、体重、轻度至重度肾功能损害（CL<sub>Cr</sub> 为 15-89 mL/min，通过 Cockcroft-Gault 计算）或轻度至中度肝功能损害（总胆红素正常且天冬氨酸转氨酶（AST）>正常值上限（ULN）或总胆红素为 ULN 的 1-3 倍）研究中，未见维奈克拉药代动力学具有临床显著差异。尚不确定 CL<sub>Cr</sub> <15 mL/min 或透析对维奈克拉药代动力学的影响。

## 肝功能损害患者

重度肝功能损害受试者单次服用本品 50 mg 后，维奈克拉的系统暴露量（AUC<sub>0-INF</sub>）比肝功能正常受试者高 2.7 倍（见【用法用量】）。在轻度或中度肝功能损害受试者与肝功能正常受试者之间，维奈克拉的系统暴露量未见临床相关差异。

## 药物相互作用研究

### 临床研究

当与阿扎胞苷、阿奇霉素、阿糖胞苷、地西他滨、胃酸减少类药物或利妥昔单抗同时使用时，未观察到维奈克拉在药代动力学中的临床显著差异。

### 酮康唑

酮康唑（一种强效 CYP3A 抑制剂、P-gp 抑制剂和 BCRP 抑制剂）以 400 mg 的剂量，每日一次，连续 7 天，与维奈克拉同时给药，使维奈克拉的 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-INF</sub> 分别增加 130% 和 540%（见【药物相互作用】）。

### 利托那韦

利托那韦（一种强效 CYP3A 抑制剂、P-gp 抑制剂和 OATP1B1/B3 抑制剂）以 50 mg 的剂量，每日一次，连续 14 天，与维奈克拉同时给药，使维奈克拉的 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-INF</sub> 分别增加 140% 和 690%（见【药物相互作用】）。

### 泊沙康唑

与维奈克拉 400 mg 单独给药相比，泊沙康唑（一种强效 CYP3A 抑制剂和 P-gp 抑制剂）以 300 mg 的剂量连续 7 天与本品 50 mg 和 100 mg 同时给药，使维奈克拉的 C<sub>max</sub> 分别升高了 61% 和 86%。维奈克拉 AUC<sub>24</sub> 分别升高了 90% 和 144%。

### 利福平

利福平 600 mg（一种 OATP1B1/B3 抑制剂和 P-gp 抑制剂）单剂量与维奈克拉同时给药，使维奈克拉的 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-INF</sub> 分别增加 106% 和 78%。利福平 600 mg（一种强效 CYP3A 诱导剂）每日一次，连续 13 天与维奈克拉同时给药，使维奈克拉的 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-INF</sub> 分别降低了 42% 和 71%（见【药物相互作用】）。

### 华法林



本品 400 mg 单剂量与华法林 5 mg 同时给药,使 R-华法林和 S-华法林的  $C_{\max}$  和  $AUC_{0-\infty}$  增加 18%至 28% (见【药物相互作用】)。

### 地高辛

本品 100 mg 单剂量与地高辛 (一种 P-gp 底物) 0.5 mg 同时给药,使地高辛  $C_{\max}$  和  $AUC_{0-\infty}$  分别增加 35%和 9% (见【药物相互作用】)。

### 体外研究

维奈克拉不是 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A4 的抑制剂或诱导剂。维奈克拉为 CYP2C8、CYP2C9 和 UGT1A1 的弱效抑制剂。

维奈克拉并非 UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 或 UGT2B7 的抑制剂。

维奈克拉为 P-gp 抑制剂和 BCRP 抑制剂和底物,和 OATP1B1 弱效抑制剂。

维奈克拉不是 OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 或 MATE2K 抑制剂。

### 遗传药理学

OATP1B1 转运体表型对维奈克拉暴露量无影响。

### 药效动力学

基于对有效性的暴露-效应分析,在 AML 患者的临床研究中观察到药物暴露可能与更高的缓解相关。基于对安全性的暴露-效应分析,在 AML 患者的临床研究中观察到药物暴露可能与某些安全性事件更高的发生率相关。

### 【贮藏】

密封,不超过 30°C 保存。

### 【包装】

使用聚氯乙烯/聚乙烯/聚三氟氯乙烯 (PVC/PE/PCTFE) 铝箔泡罩包装。

10mg: 14 片/盒 (2 片/板, 7 板/盒);

50mg: 7 片/盒; (1 片/板, 7 板/盒)

100mg: 28 片/盒 (4 片/板, 7 板/盒); 14 片/盒 (2 片/板, 7 板/盒)。

### 【有效期】

10mg: 24 个月;

50mg: 24 个月;

100mg: 36 个月。

**【执行标准】**

进口药品注册标准: JX20201040

**【批准文号】**

进口药品注册证号:

**【上市许可持有人】**

名称: AbbVie Inc.

注册地址: 1 N Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, United States of America

**【生产企业】**

企业名称: AbbVie Ireland NL B.V.

生产地址: Manorhamilton Road, Sligo, Sligo, Ireland

**【包装厂】**

名称: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

包装厂地址: Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

**【境内联系机构】**

名称: 艾伯维医药贸易（上海）有限公司

地址: 中国上海市静安区石门一路 288 号兴业太古汇香港兴业中心二座 29-30 楼

邮政编码: 200041

电话号码: +86 21 62631300

传真号码: +86 21 53079101