

核准日期： xxxx 年 xx 月 xx 日

## 伊布替尼胶囊说明书

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：伊布替尼胶囊

商品名称：亿珂® IMBRUVICA®

英文名称：Ibrutinib Capsules

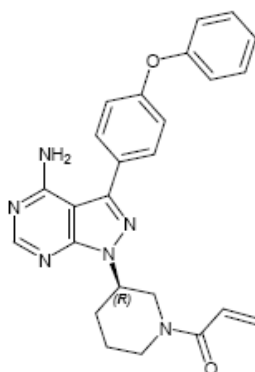
汉语拼音：Yibutini Jiaonang

### 【成份】

活性成份：伊布替尼

化学名称：1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮

化学结构式：



分子式：C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：440.50

辅料：微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、明胶空心胶囊

### 【性状】

用黑色油墨印有“ibr 140mg”字样的 0 号白色不透明硬明胶胶囊，内容物为白色或类白色粉末。

### 【适应症】

本品单药适用于既往至少接受过一种治疗的套细胞淋巴瘤患者的治疗。

本品单药适用于既往至少接受过一种治疗的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者的治疗。

**【规格】**

140mg

**【用法用量】****用法**

本品应口服给药，每日一次，每天的用药时间大致固定。应用水送服整粒胶囊。请勿打开、弄破或咀嚼胶囊。

**用量****套细胞淋巴瘤（MCL）**

本品治疗 MCL 的推荐剂量为 560mg（4 粒 140mg 的胶囊），每日一次直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

**慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）**

本品治疗 CLL/SLL 的推荐剂量为 420mg（3 粒 140mg 的胶囊），每日一次直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

**出现不良反应时的剂量调整**

出现任何 $\geq 3$ 级非血液学毒性、 $\geq 3$ 级伴感染或发热的中性粒细胞减少症或者 4 级血液学毒性时，应中断本品治疗。待毒性症状消退至 1 级或基线水平（恢复）时，可以起始剂量重新开始本品治疗。如果该毒性再次发生，应将剂量减少一粒胶囊（每日 140 mg）。如有需要，可以考虑再减少 140 mg 剂量。如果在两次剂量降低后该毒性仍然存在或再次发生，应停用本品。

剂量调整建议描述如下：

毒性发生	恢复后的 MCL 剂量调整 起始剂量= 560 mg	恢复后的 CLL/SLL 剂量调整 起始剂量= 420 mg
第 1 次	重新用药，每天 560 mg	重新用药，每天 420 mg
第 2 次	重新用药，每天 420 mg	重新用药，每天 280 mg
第 3 次	重新用药，每天 280 mg	重新用药，每天 140 mg
第 4 次	停药	停药

**与 P450 3A（CYP3A）酶抑制剂同时给药时的剂量调整**

避免与强效或中效 CYP3A 抑制剂同时给药，可考虑使用 CYP3A 抑制作用较小的替代药物。

不建议合并使用需长期用药的强效 CYP3A 抑制剂（例如，利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、沙奎那韦、波西普韦、特拉匹韦、奈法唑酮）。短期使用（治疗 7 天或更短时间）强效 CYP3A 抑制剂（例如，抗真菌药和抗生素）时，考虑中断本品治疗，直至不需要再使用 CYP3A 抑制剂（参见【药物相互作用】）。

如果必须使用中效 CYP3A 抑制剂（例如，氟康唑、达芦那韦、红霉素、地尔硫卓、阿扎那韦、阿瑞吡坦、安泼那韦、福沙那韦、克唑替尼、伊马替尼、维拉帕米和环丙沙星），应将本品剂量减至 140 mg（参见【药物相互作用】）。

患者合并使用强效或中效 CYP3A 抑制剂时，应该更密切地监测本品毒性体征。

### 肝损伤患者用药时的剂量调整

轻度肝损伤患者（Child-Pugh A 级）的推荐剂量是每天 140 mg（1 粒胶囊）。中度或重度肝损伤患者（Child-Pugh B 级和 C 级）应避免使用本品（参见【用法用量】中的特殊人群用药和【药代动力学】）。

### 漏服剂量

如果未在计划时间服用本品，可以在当天尽快服用，第二天继续在正常计划时间服药。请勿额外服用本品以弥补漏服剂量。

### 特殊人群用药

#### 肝损伤

伊布替尼在肝脏中代谢。一项肝损伤研究的数据显示伊布替尼的暴露量增加。与肝功能正常的患者相比，轻度（Child-Pugh A 级）、中度（Child-Pugh B 级）和重度（Child-Pugh C 级）肝损伤患者在伊布替尼单次给药后的 AUC 分别增加 2.7 倍、8.2 倍和 9.8 倍。

尚未在 Child-Pugh 评分的轻至重度肝损伤的癌症患者中评估本品的安全性。

监测患者是否出现本品毒性体征，并且根据需要调整剂量。不建议中度或重度肝损伤患者（Child-Pugh B 级和 C 级）服用本品（参见【药代动力学】）。

### 育龄女性和男性

#### 妊娠试验

有生育能力的女性开始本品治疗前应确认其妊娠状态。

## **避孕**

### **女性**

建议有生育能力的女性在服用本品期间以及终止本品治疗后 1 个月内避免怀孕。有生育能力的女性使用本品期间必须采取高效的避孕措施。使用激素避孕方法的女性还必须额外使用一种屏障避孕法。如果在怀孕期间服用本品或服用本品期间怀孕，应明确告知患者本品可能对胎儿造成危害。接受本品治疗后安全怀孕的时间尚不清楚。

### **男性**

建议男性在服用本品期间以及结束治疗后 3 个月内避免生育。

## **【不良反应】**

以下不良反应的详细内容请参见说明书【注意事项】。

- 出血
- 感染
- 血细胞减少
- 间质性肺疾病
- 房颤
- 白细胞淤滞
- 高血压
- 继发恶性肿瘤
- 肿瘤溶解综合征

## **临床试验经验**

因为临床试验的实施条件大不相同，所以在一项药物的临床试验中观察到的不良事件发生率不能直接与另一项药物临床试验中观察到的不良事件发生率进行比较，并且可能并不反映实践中观察到的不良事件发生率。

## **套细胞淋巴瘤**

下面描述的数据反映了在 MCL 患者中的 2 期临床试验（PCYC-1104-CA）和 3 期临床试验（MCL-3001）中本品的暴露情况。

MCL 患者最常发生的不良反应（≥20%）是腹泻、出血（如青肿）、疲乏、骨骼肌肉疼痛、恶心、上呼吸道感染、咳嗽和皮疹。

最常见的3级或4级不良反应（≥5%）是中中性粒细胞减少症、血小板减少症、感染性肺炎和贫血。

### 不良反应导致的停药和减量

接受本品治疗的250例MCL患者中，7例（3%）患者因不良反应停药。导致停药的最常见的不良反应包括出血、感染性肺炎和血小板减少症。6%的患者因不良反应减量。

### 试验 PCYC-1104-CA

以下数据反映了在临床试验 PCYC-1104-CA 中本品的暴露情况，该试验纳入111例既往至少接受过一种治疗的MCL患者，每日接受本品560mg治疗，中位治疗持续时间为8.3个月。

最常发生的不良反应（≥20%）是血小板减少症、腹泻、中性粒细胞减少症、贫血、疲乏、骨骼肌肉疼痛、外周水肿、上呼吸道感染、恶心、青肿、呼吸困难、便秘、皮疹、腹痛、呕吐和食欲下降（参见表1和2）。

最常见的3级或4级非血液学不良反应（≥5%）是感染性肺炎、腹痛、房颤、腹泻、疲乏和皮肤感染。

使用本品治疗曾发生致死性和严重肾衰竭事件。9%的患者肌酐水平升高至正常上限值的1.5-3倍。

采用本品每日560 mg单药治疗MCL的试验（N=111）中发生率≥10%的不良反应见表1。

**表 1: ≥ 10% MCL 患者发生的非血液学不良反应（N=111）**

身体系统	不良反应	所有级别（%）	3级或4级（%）
胃肠系统疾病	腹泻	51	5
	恶心	31	0
	便秘	25	0
	腹痛	24	5
	呕吐	23	0
	口腔黏膜炎	17	1
	消化不良	11	0
感染和侵染类疾病	上呼吸道感染	34	0

	尿路感染	14	3
	感染性肺炎	14	7
	皮肤感染	14	5
	鼻窦炎	13	1
全身性疾病及给药部位各种反应	疲乏	41	5
	外周水肿	35	3
	发热	18	1
	乏力	14	3
皮肤和皮下组织类疾病	青肿	30	0
	皮疹	25	3
	淤点	11	0
各种肌肉骨骼和结缔组织疾病	骨骼肌肉疼痛	37	1
	肌肉痉挛	14	0
	关节痛	11	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难	27	4
	咳嗽	19	0
	鼻衄	11	0
代谢和营养类疾病	食欲下降	21	2
	脱水	12	4
各类神经系统疾病	头晕	14	0
	头痛	13	0

表 2: MCL 患者发生的治疗期间的\*血红蛋白、血小板或中性粒细胞减少 (N=111)

	患者百分比 (N = 111)	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
血小板减少	57	17
中性粒细胞减少	47	29
血红蛋白减少	41	9

\* 基于实验室测量值和不良反应

试验中 10 例患者 (9%) 因为不良反应停药 (N=111)。导致停药的最常见不良反应是硬膜下血肿 (1.8%)。14% 的患者发生导致剂量降低的不良反应。

发生淋巴细胞增多症，淋巴细胞计数超过 400,000/mcL 的 MCL 患者出现过颅内出血、困倦、步态不稳和头痛。但是，其中一些事件是在疾病进展的情况下发生的。

40%的患者在研究中尿酸升高，包括 13%的尿酸值高于 10 mg/dL。15%的患者报告了高尿酸血症不良反应。

### 试验 MCL-3001

下面描述的不良反应反映了在临床试验 MCL-3001 中本品的暴露情况，该试验纳入既往至少接受过一种治疗的 MCL 患者，中位治疗持续时间为 14.4 个月。

**表 3：接受本品 560 mg 治疗的 MCL 受试者报告的不良反应 - 临床试验 MCL3001 (N=139)**

身体系统	不良反应	本品 (n=139)		Temsilolimus (N=139)	
		所有级别 (%)	3 或 4 级 (%)	所有级别 (%)	3 或 4 级 (%)
感染及感染类疾病	上呼吸道感染	19	2	12	1
	感染性肺炎*	14	10	19	12
眼器官疾病	结膜炎	12	0	5	0
心脏器官疾病	房颤	4	4	2	1
胃肠系统疾病	腹痛	8	4	8	1
各种肌肉骨骼和结缔组织疾病	肌肉痉挛	19	0	3	0

\* 包括多种不良反应术语。

### 慢性淋巴细胞白血病 (CLL) /小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)

下文所述数据反映了 CLL 或 SLL 患者的一项单组、开放临床试验(PCYC-1102-CA)和三项随机、对照临床试验 (PCYC-1112-CA、PCYC-1115-CA 和 CLL-3001) 中本品的暴露情况 (总病例数=1278，其中 668 例患者接受了本品治疗)。PCYC-1102-CA 包含 51 例既往经治 CLL/SLL 患者，PCYC-1112-CA 包含 391 例随机接受伊布替尼或奥法木单抗单药治疗的既往经治 CLL 或 SLL 患者，PCYC-1115-CA 包含 269 例随机接受伊布替尼或苯丁酸氮芥单药治疗的 65 岁或以上的 CLL 或 SLL 初治患者，CLL-3001 包括 578 例随机接受伊布替尼联合苯达莫司汀和利妥昔单抗或安慰剂联合苯达莫司汀和利妥昔单抗的既往接受过治疗的 CLL 或 SLL 患者。

试验 PCYC-1102-CA、PCYC-1112-CA、PCYC-1115-CA 和 CLL-3001 中接受本品治疗的 CLL 或 SLL 患者最常发生的不良反应 (≥20%) 是中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、腹泻、骨骼肌肉疼痛、恶心、皮疹、青肿、疲乏、发热和出血。PCYC-1102-CA、PCYC-1112-CA、PCYC-1115-CA 和 CLL-3001 中有 4-10%的本品治疗患者由于不良反应而停药，其中包括感染性肺炎、出血、房颤、皮疹和中性粒细胞减少症 (各 1%)。大约

6%的患者因不良反应而降低剂量。

### 试验 PCYC-1102-CA

既往接受过治疗的 CLL 或 SLL 的患者接受本品每日 420 mg 单药治疗的 CLL 或 SLL 试验 (N=51) 中, 发生率 $\geq 10\%$  (中位治疗持续时间为 15.6 个月) 的不良反应和实验室检查异常见表 4 和表 5。

**表 4: 试验 PCYC-1102-CA 中 $\geq 10\%$  CLL 或 SLL 患者发生的非血液学不良反应 (N=51)**

身体系统	不良反应	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
胃肠系统疾病	腹泻	59	4
	便秘	22	2
	恶心	20	2
	口腔黏膜炎	20	0
	呕吐	18	2
	腹痛	14	0
	消化不良	12	0
感染和侵染类疾病	上呼吸道感染	47	2
	鼻窦炎	22	6
	皮肤感染	16	6
	感染性肺炎	12	10
	尿路感染	12	2
全身性疾病和给药部位各种反应	疲乏	33	6
	发热	24	2
	外周水肿	22	0
	乏力	14	6
	寒战	12	0
皮肤和皮下组织类疾病	青肿	51	2
	皮疹	25	0
	淤点	16	0
呼吸系统、胸和纵隔疾病	咳嗽	22	0
	口咽疼痛	14	0
	呼吸困难	12	0
各种肌肉骨骼和结缔组织疾病	骨骼肌肉疼痛	25	6
	关节痛	24	0
	肌肉痉挛	18	2
各类神经系统疾病	头晕	20	0
	头痛	18	2
代谢和营养类疾病	食欲下降	16	2



良性、恶性及性质不明的肿瘤	继发恶性肿瘤*	12 *	0
血管与淋巴管类疾病	高血压	16	8

\*1 例患者因组织细胞肉瘤死亡。

**表 5：试验 PCYC-1102-CA 中 CLL 或 SLL 患者发生的治疗期间的\*血红蛋白、血小板或中性粒细胞减少 (N=51)**

	患者百分比 (N = 51)	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
血小板减少	69	12
中性粒细胞减少	53	26
血红蛋白减少	43	0

\* 基于实验室测量值（依据国际慢性淋巴细胞性白血病工作组[IWCLL]标准）和不良反应。

### 试验 PCYC-1112-CA

表 6 和表 7 描述了试验 PCYC-1112-CA 中既往接受过治疗的 CLL 或 SLL 患者接受本品治疗后的不良反应和实验室检查异常，本品和奥法木单抗的中位暴露持续时间分别为 8.6 个月和 5.3 个月。

**表 6：试验 PCYC-1112-CA 中本品治疗组≥ 10%且至少高于对照组 2%的患者报告的不良反应**

身体系统 不良反应	本品 (N = 195)		奥法木单抗 (N = 191)	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
<b>胃肠系统疾病</b>				
腹泻	48	4	18	2
恶心	26	2	18	0
口腔黏膜炎*	17	1	6	1
便秘	15	0	9	0
呕吐	14	0	6	1
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				
发热	24	2	15	1
<b>感染和侵染类疾病</b>				
上呼吸道感染	16	1	11	2
感染性肺炎*	15	10	13	9
鼻窦炎*	11	1	6	0
尿路感染	10	4	5	1
<b>皮肤和皮下组织类疾病</b>				
皮疹*	24	3	13	0

身体系统 不良反应	本品 (N = 195)		奥法木单抗 (N = 191)	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
淤点	14	0	1	0
青肿*	12	0	1	0
<b>各种肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>				
骨骼肌肉疼痛*	28	2	18	1
关节痛	17	1	7	0
<b>各类神经系统疾病</b>				
头痛	14	1	6	0
头晕	11	0	5	0
<b>各类损伤、中毒及手术并发症</b>				
挫伤	11	0	3	0
<b>眼器官疾病</b>				
视物模糊	10	0	3	0

如果受试者在某一 ADR 术语下发生多例事件，则仅在该 ADR 术语下计数一次。

在本品组中，身体系统和各个 ADR 术语按照频率降序排列。

\* 包括多个 ADR 术语。

**表 7：试验 PCYC-1112-CA 中发生的治疗期间的\*血红蛋白、血小板或中性粒细胞减少**

	本品 (N = 195)		奥法木单抗 (N = 191)	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
中性粒细胞减少	51	23	57	26
血小板减少	52	5	45	10
血红蛋白减少	36	0	21	0

\* 基于实验室测量值（依据 IWCLL 标准）

### 试验 PCYC-1115-CA

下文表 8 描述了试验 PCYC-1115-CA 中本品治疗的不良反应(中位暴露持续时间为 17.4 个月)。苯丁酸氮芥的中位暴露持续时间为 7.1 个月。

**表 8：试验 PCYC-1115-CA 中本品治疗组≥ 10%且至少高于对照组 2%患者报告的不良反应**

身体系统 不良反应	本品 (N = 135)		苯丁酸氮芥 (N = 132)	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
<b>胃肠系统疾病</b>				

身体系统 不良反应	本品 (N = 135)		苯丁酸氮芥 (N = 132)	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
腹泻	42	4	17	0
口腔黏膜炎*	14	1	4	1
<b>各种肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>				
骨骼肌肉疼痛*	36	4	20	0
关节痛	16	1	7	1
肌肉痉挛	11	0	5	0
<b>眼器官疾病</b>				
干眼	17	0	5	0
流泪增加	13	0	6	0
视物模糊	13	0	8	0
视觉灵敏度减退	11	0	2	0
<b>皮肤和皮下组织类疾病</b>				
皮疹*	21	4	12	2
青肿*	19	0	7	0
<b>感染和侵染类疾病</b>				
皮肤感染*	15	2	3	1
感染性肺炎*	14	8	7	4
尿路感染	10	1	8	1
<b>呼吸系统、胸和纵隔疾病</b>				
咳嗽	22	0	15	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				
外周水肿	19	1	9	0
发热	17	0	14	2
<b>血管与淋巴管类疾病</b>				
高血压*	14	4	1	0
<b>各类神经系统疾病</b>				
头痛	12	1	10	2

如果受试者在某一 ADR 术语下发生多例事件，则仅在该 ADR 术语下计数一次。

在本品组中，身体系统和各个 ADR 术语按照频率降序排列。

\*包括多个 ADR 术语。

**试验 CLL-3001**

表 9 描述了试验 CLL-3001 中既往接受过治疗的 CLL 或 SLL 患者接受本品联合苯达莫司汀和利妥昔单抗或安慰剂联合苯达莫司汀和利妥昔单抗后的不良反应，本品和安慰剂组的中位暴露持续时间分别为 14.7 个月和 12.8 个月。

**表 9：试验 CLL-3001 中本品治疗组≥ 10%且至少高于对照组 2%患者报告的不良反应**

身体系统 不良反应	本品+ BR (N = 287)		安慰剂 + BR (N = 287)	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
<b>血液和淋巴系统疾病</b>				
中性粒细胞减少症	66	61	60	55
血小板减少症	34	16	26	16
<b>皮肤和皮下组织类疾病</b>				
皮疹*	32	4	25	1
青肿*	20	<1	8	<1
<b>胃肠系统疾病</b>				
腹泻	36	2	23	1
腹痛	12	1	8	<1
<b>各种肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>				
骨骼肌肉疼痛*	29	2	20	0
肌肉痉挛	12	<1	5	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				
发热	25	4	22	2
<b>血管与淋巴管类疾病</b>				
出血*	19	2	9	1
高血压*	11	5	5	2
<b>感染和侵染类疾病</b>				
支气管炎	13	2	10	3
皮肤感染*	10	3	6	2
<b>代谢和营养类疾病</b>				
高尿酸血症	10	2	6	0

BR：苯达莫司汀和利妥昔单抗

本品治疗组中，身体系统和各个 ADR 术语按照频率降序排列。

\*包括多个 ADR 术语。

对于频率大于 0 并小于 0.5%的使用<1 表示。

接受本品联合苯达莫司汀和利妥昔单抗或安慰剂联合苯达莫司汀和利妥昔单抗治  
USPI Jan 2017 + EUPI 07July2016 + CCDS v13 21Dec2016 Xi'an-Janssen Confidential

疗的患者分别有 7% 和 2% 发生了不同级别的房颤，其中 3 级和 4 级房颤的发生率分别是 3% 和 1%。

## 其他重要不良反应

### 腹泻

本品治疗患者中腹泻（任何级别）的发生率为 43%（范围：36-59%）。本品治疗的患者中分别有 9%（范围：3-14%）和 3%（范围：0-5%）的患者发生 2 级和 3 级腹泻。至首次发生腹泻（任何级别）的中位时间为 10 天（范围：0-627 天），至首次发生 2 级和 3 级腹泻的中位时间分别为 39 天（范围：1-719 天）和 74 天（范围：3-627 天）。截至分析时，在报告腹泻的患者中，82% 的患者痊愈，1% 的患者部分改善，17% 的患者尚未报告改善。腹泻（任何级别）从发生到痊愈或改善的中位时间为 5 天（范围：1-418 天），2 级和 3 级腹泻也与之类似。因腹泻而终止本品治疗的患者不到 1%。

### 视觉障碍

本品治疗患者中发生视物模糊和视觉灵敏度减退的约 10%（任何级别；1 级 9%，2 级 2%）。至首次发生上述事件的中位时间为 85 天（范围：1-414 天）。截至分析时，在有视觉障碍的患者中，61% 的患者痊愈，38% 的患者尚未报告改善。从事件发生到痊愈或改善的中位时间为 29 天（范围：1-335 天）。

## 在中国患者中的临床研究经验

在 160 例既往经治的 CLL 或 SLL 患者(其中包括 36 例 17p 缺失的 CLL 患者)中进行了一项比较本品与利妥昔单抗的随机、多中心、开放性、III 期研究（PCI-32765CLL3002）。患者按 2:1 的比例随机分配接受本品或利妥昔单抗，其中，中国入组的患者占 82%。

下文表 10 和 11 所述不良反应和实验室异常反映了研究 PCI-32765CLL3002 中 128 例中国患者的安全性数据，本品和利妥昔单抗的中位用药时长分别为 12.6 和 4.6 个月。

**表 10：试验 PCI-32765CLL3002 中本品治疗组≥10%且至少高于对照组 5%的中国受试者报告的不良反应**

	本品 (N = 86)		利妥昔单抗 (N = 42)	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
<b>胃肠系统疾病</b>				
腹泻	25 (29.1)	2 (2.3)	3 (7.1)	0

口腔黏膜炎*	14 (16.3)	1 (1.2)	1 (2.4)	0
<b>感染及感染类疾病</b>				
感染性肺炎*	22 (25.6)	17 (19.8)	7 (16.7)	4 (9.5)
上呼吸道感染	20 (23.3)	6 (7.0)	4 (9.5)	1 (2.4)
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>				
皮疹*	20 (23.3)	1 (1.2)	4 (9.5)	0
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>				
咳嗽	19 (22.1)	1 (1.2)	2 (4.8)	0
<b>血液及淋巴系统疾病</b>				
血小板减少症	15 (17.4)	5 (5.8)	1 (2.4)	0
白细胞增多症	12 (14.0)	12 (14.0)	0	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				
疲乏	13 (15.1)	0	3 (7.1)	0
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>				
骨骼肌肉疼痛*	13 (15.1)	0	0	0
<b>各类检查</b>				
淋巴细胞计数升高	10 (11.6)	8 (9.3)	0	0
血乳酸脱氢酶升高	9 (10.5)	2 (2.3)	1 (2.4)	0
<b>耳及迷路类疾病</b>				
眩晕	9 (10.5)	0	0	0

如果受试者在某一 ADR 术语下发生多例事件，则仅在该 ADR 术语下计数一次。

在本品组中，身体系统和各个 ADR 术语按照频率降序排列。

\*包括多个 ADR 术语。

**表 11： 试验 PCI-32765CLL3002 中中国受试者在治疗期间的\*血红蛋白、血小板或中性粒细胞减少**

	本品 (N=86)		利妥昔单抗 (N=42)	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
中性粒细胞减少	62.8	37.2	54.8	33.3
血小板减少	65.1	15.1	45.2	9.5
血红蛋白减少	46.5	1.2	26.2	0

\* 基于实验室测量值（依据 IWCLL 标准）。

## 上市后经验

在本品获批后用药期间识别了下列不良反应。鉴于这不良反应来源于自发报告且报告人群大小未知，因此无法可靠估计其频率或确定不良反应与药物暴露的因果关系。

肝胆系统疾病：肝衰竭（包括多个术语）

呼吸系统疾病：间质性肺疾病（包括死亡结果的事件）（包括多个术语）

代谢和营养类疾病：肿瘤溶解综合征（见【注意事项】）

免疫系统疾病：速发过敏反应性休克、血管性水肿、荨麻疹

皮肤和皮下组织类疾病：Stevens-Johnson 综合症（SJS）、脆甲

### 【禁忌】

本品禁用于已经对伊布替尼或辅料超敏（如速发过敏和类速发过敏反应）的患者。

### 【注意事项】

#### 出血

使用本品治疗的患者曾发生致死性出血事件。高达 6% 的患者发生过 $\geq 3$  级出血事件（颅内出血[包括硬膜下血肿]、胃肠出血、血尿和术后出血）。接受本品治疗的患者中约有一半发生了不同级别的出血事件，包括青肿和淤点。

尚未充分了解出血事件的机制。

本品可能会增加接受抗血小板或抗凝血治疗患者的出血风险，应监测患者的出血体征。本品的 2 期和 3 期研究排除了需要接受华法林或其他维生素 K 拮抗剂治疗的患者。华法林或其他维生素 K 拮抗剂不应与本品合并使用。尽量避免服用补充剂，如鱼油和维生素 E 制剂。在一项体外血小板功能研究中，观察到伊布替尼对胶原诱导的血小板聚集的抑制作用。

根据手术类型和出血风险，应在术前和术后暂停本品至少 3-7 天（参见【临床试验】）。

#### 感染

使用本品治疗时曾发生致死性和非致死性感染。14-29% 的患者发生 $\geq 3$  级感染（参见【不良反应】）。对于机会性感染风险增加的患者，应考虑根据标准治疗进行预防。接受本品治疗的患者曾发生进行性多灶性脑白质病（PML）和肺孢子菌肺炎（PJP）。评估患者的发热和感染情况并予以适当的治疗。

#### 血细胞减少

根据实验室检测，接受本品单药治疗的患者曾发生治疗期间的 3 级或 4 级血细胞减少，包括中性粒细胞减少症（范围：13-29%）、血小板减少症（范围：5-17%）和贫血（范围：0-13%）。

每月监测一次全血细胞计数。

## 间质性肺疾病

接受本品治疗的患者曾报告了间质性肺疾病。监测患者是否有提示间质性肺疾病的肺部症状。如果症状发生，暂停本品治疗进行适当的间质性肺疾病治疗。如果症状持续存在，考虑本品治疗的获益风险，进行适当的剂量调整。

## 心律失常

在伊布替尼的临床试验和上市后观察中曾报告房颤、房扑以及室性心动过速（0.7%），尤其在有心脏风险因素、高血压、急性感染和既往房颤病史的患者中报告了房颤和房扑。出现室性心动过速不良事件的病例均具有可能导致事件发生混淆因素，如心脏疾病病史、合并用药或其他风险因素。目前尚无肯定证据证明伊布替尼可能导致不明原因的猝死。临床上应定期监测所有患者是否发生心律失常。出现心律不齐症状或新发呼吸困难、头晕或昏厥的患者应进行临床评价，根据指征进行心电图（ECG）检查。

出现室性心动过速的体征和/或症状的患者应暂停本品并在可能重新开始治疗前应进行全面的临床获益/风险评估。

原有房颤且需抗凝治疗的患者应考虑采用本品之外的其他 CLL 治疗。应对本品治疗期间出现房颤的患者充分评估其血栓栓塞疾病的风险。对于评估为高风险且不适合使用本品之外其他治疗的患者，应考虑在严格监测下给予抗凝药物治疗。

## 白细胞淤滞

本品治疗的患者中报告了个别的白细胞淤滞病例。循环淋巴细胞计数过高（>400000/mcL）可能增加风险。考虑暂停使用本品。应密切监测患者。视临床表现给予包括补水和/或白细胞去除术在内的支持治疗。

## 高血压

接受本品治疗的患者曾发生过高血压（范围：6-17%），中位至发病时间为 4.6 个月（范围：0.03-22 个月）。开始本品治疗后，监测患者有无新发高血压或不能充分控制的高血压。适当调整现有的抗高血压药物和/或开始抗高血压治疗。

## 继发恶性肿瘤

接受本品治疗的患者曾发生其他恶性肿瘤（范围：3-16%），包括非皮肤癌（范围：1-4%）。最常见的继发恶性肿瘤是非黑色素瘤皮肤癌（范围：2-13%）。根据随机对照 3 期临床试验（PCYC-1112-CA、PCYC-1115-CA、CLL-3001 和 MCL-3001）的汇总分析，



非黑色素瘤皮肤癌在本品治疗组的发生率为 6%，在对照组的发生率为 3%。

### 肿瘤溶解综合征

使用本品治疗时已有少量肿瘤溶解综合征报告。应评估基线风险（如高肿瘤负荷）并采取适当的预防措施。密切监测患者并予以适当的治疗。

### 乙肝病毒再激活

在伊布替尼的临床试验和上市后观察中报告了乙型肝炎复发的病例。在公司申办临床试验中，乙型肝炎病毒再激活的发生偶见（0.2%）。在这些临床试验中，活动性乙型肝炎患者被排除在外。因此目前尚不确定伊布替尼对乙型肝炎病毒再激活的作用。应在开始本品治疗前确定乙型肝炎病毒（HBV）的状态。如果患者的 HBV 感染检测结果呈阳性，则建议咨询在乙型肝炎治疗领域具有专业经验的医生。如果患者的乙型肝炎血清学检测结果呈阳性，则应在治疗开始前咨询肝病专家，且应根据当地医疗标准监测并控制患者的病情，防止乙型肝炎复发。

### 对驾驶及操作机械能力的影响

使用本品的部分患者报告过疲乏、头晕和乏力，评估患者的驾驶或操作机器能力时应考虑该因素。

请置于儿童不易拿到处。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 妊娠和胚胎-胎儿毒性

动物试验的研究结果表明，本品作为一种激酶抑制剂，可对胎儿造成伤害。在动物生殖研究中，妊娠大鼠和家兔于器官形成期接受伊布替尼给药，当暴露量达到临床剂量（每日 420-560 mg）的 2-20 倍时，引起了包括畸形在内的胚胎-胎仔毒性。建议女性患者在服用本品期间以及终止治疗后 1 个月内避免妊娠。如果在妊娠期间使用本品或者患者服用本品时妊娠，应告知患者本品对胎儿的潜在危害（参见【用法用量】中特殊人群用药）。

尚不清楚适用人群中主要出生缺陷和流产的背景风险估计值。

### 哺乳

目前尚无信息涉及伊布替尼及其代谢物是否会经人乳分泌，是否会对母乳喂养的婴

儿或乳汁生成造成影响。

因为很多药物都可分泌到乳汁中，且本品在哺乳婴儿中可能引发严重不良反应，所以本品治疗期间应停止哺乳。

### 【儿童用药】

尚未确立本品在儿童患者中的安全性和疗效。

### 【老年用药】

本品的临床研究共纳入 905 例患者，其中 62% 的患者  $\geq 65$  岁，21% 的患者  $\geq 75$  岁。老年患者和较年轻患者的疗效总体上未观察到差异。接受本品治疗的老年患者更常发生贫血（所有级别）和  $\geq 3$  级感染性肺炎。

### 【药物相互作用】

#### CYP3A 抑制剂

伊布替尼主要通过细胞色素 P450 3A（CYP3A）酶代谢。

在健康受试者中，与强效 CYP3A 抑制剂酮康唑联合给药时，伊布替尼的  $C_{\max}$  和 AUC 分别升高 29 倍和 24 倍。临床试验中，伊布替尼的最高剂量是 12.5 mg/kg（实际剂量 840 – 1400 mg），给药 28 天。单次给药的 AUC 是  $1445 \pm 869$  ng · hr/mL，比最高指定剂量（560 mg）下的稳态 AUC 高 50% 左右。

避免本品与 CYP3A 强效或中效抑制剂合用。短期使用强效 CYP3A 抑制剂时（例如，给予抗真菌药和抗生素[如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、克拉霉素、泰利霉素]7 天或更短时间），应考虑在使用抑制剂期间中断本品治疗。避免合并使用需长期用药的强效 CYP3A 抑制剂。如果必须使用中效 CYP3A 抑制剂，在抑制剂使用期间减少本品剂量至 140mg。合并使用强效或中效 CYP3A4 抑制剂时，应该更密切地监测本品的毒性体征（参见【用法用量】）。与轻度抑制剂合用时不需进行剂量调整。

避免在本品治疗期间食用葡萄柚和塞维利亚橙，这些食物含有 CYP3A 中效抑制剂的成分（参见【用法用量】和【药代动力学】）。

#### CYP3A 诱导剂

本品与强效 CYP3A 诱导剂利福平同时给药时，伊布替尼的  $C_{\max}$  和 AUC 值分别降低约 13 倍和 10 倍。

避免与强效 CYP3A 诱导剂（例如，卡马西平、利福平、苯妥英和贯叶连翘）合并

用药。考虑使用 CYP3A 诱导作用较弱的替代药物（参见【药代动力学】）。

### 可能因伊布替尼改变血浆浓度的药物

为尽可能降低在胃肠道内发生相互作用的可能性，本品给药前后至少 6 小时内不应使用治疗指数窄的 P-gp 或 BCRP 底物类药物（如地高辛或甲氨蝶呤）。伊布替尼亦可全身性抑制 BCRP，增加经 BCRP 介导的肝脏外排代谢药物的暴露量，如瑞舒伐他汀。

### 【药物过量】

目前在伊布替尼用药过量的处理方面尚无具体经验。1 例健康受试者使用 1680 mg 本品后出现可逆性 4 级肝酶升高（AST 和 ALT）。对服用了超过推荐剂量的本品的患者进行密切监测，给予适当的支持性治疗。

### 【临床试验】

#### 套细胞淋巴瘤

#### 试验 PCYC-1104-CA

一项开放性、多中心、单组试验（PCYC-1104-CA）中评价了本品治疗 111 例既往接受过至少一种治疗的 MCL 经治患者的安全性和疗效。患者中位年龄是 68 岁（范围：40-84 岁），77% 是男性，92% 是高加索人。基线时，89% 的患者基线 ECOG 体能状态评分是 0 或 1。距诊断后的中位时间是 42 个月，既往治疗的中位数是 3（范围：1-5 次治疗），其中 11% 的患者既往接受过干细胞移植。基线时，39% 的患者至少有一个肿瘤 ≥ 5 cm，49% 的患者发生骨髓浸润，54% 的患者在筛选时有结外浸润。

患者每日一次口服 560 mg 本品，直到疾病进展或发生不耐受毒性。根据修订版国际工作组（IWG）非霍奇金淋巴瘤（NHL）标准评估肿瘤缓解。这项研究中的主要终点是研究者评估的总体缓解率（ORR）。服用本品后的缓解情况见表 12。

**表 12：研究者评估的 MCL 患者的总体缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR）**

	总数（N=111）
总体缓解率（%）	65.8
95% 置信区间（%）	（56.2, 74.5）
完全缓解（%）	17.1
部分缓解（%）	48.6
中位缓解持续时间月数（95% 置信区间）	17.5（15.8, 未达到）

独立审查委员会（IRC）对成像扫描进行了独立的阅片和解释。IRC 审查结果显示

ORR 为 69%。

中位至缓解时间为 1.9 个月。

### 淋巴细胞增多症

MCL 研究中，开始服用本品后 33% 患者的淋巴细胞计数暂时升高（即，较基线升高  $\geq 50\%$  且高于绝对淋巴细胞计数 5000/mcL）。患者接受本品治疗的前几周仅发生淋巴细胞增多症，中位消退时间是 8 周。

### 试验 MCL-3001

一项随机、III 期、开放性、多中心临床试验 MCL-3001 评估了本品对既往至少接受了一种治疗的 MCL 患者的安全性和疗效，入组了 280 例受试者。受试者按 1:1 的比例随机分配至治疗组，接受本品口服 560 mg 每日一次给药，共 21 天，或在第 1 周期第 1、8、15 天接受 Temsirolimus 175 mg 静脉给药，之后每个 21 天周期的第 1、8、15 天接受 75 mg 静脉给药。两组的治疗一直持续至疾病进展或出现不可耐受的毒性。中位年龄为 68 岁（范围：34-88），其中 74% 为男性，87% 为高加索人。自诊断后的中位时间为 43 个月，既往治疗的中位数为 2 次（范围：1-9 次），包括 51% 既往接受过高剂量化疗，18% 既往接受过硼替佐米治疗，5% 既往接受过来那度胺治疗，24% 既往接受过干细胞移植。基线时，53% 的受试者出现巨大肿瘤（ $\geq 5$  cm），21% 的受试者简化 MIPI 分值为高危，在筛选时，60% 的受试者患有淋巴结外疾病，54% 的受试者有骨髓浸润。

根据修订版国际工作组（IWG）非霍奇金淋巴瘤（NHL）标准由 IRC 评估无进展生存期（PFS）。研究 MCL3001 的疗效结果见表 13，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 1。

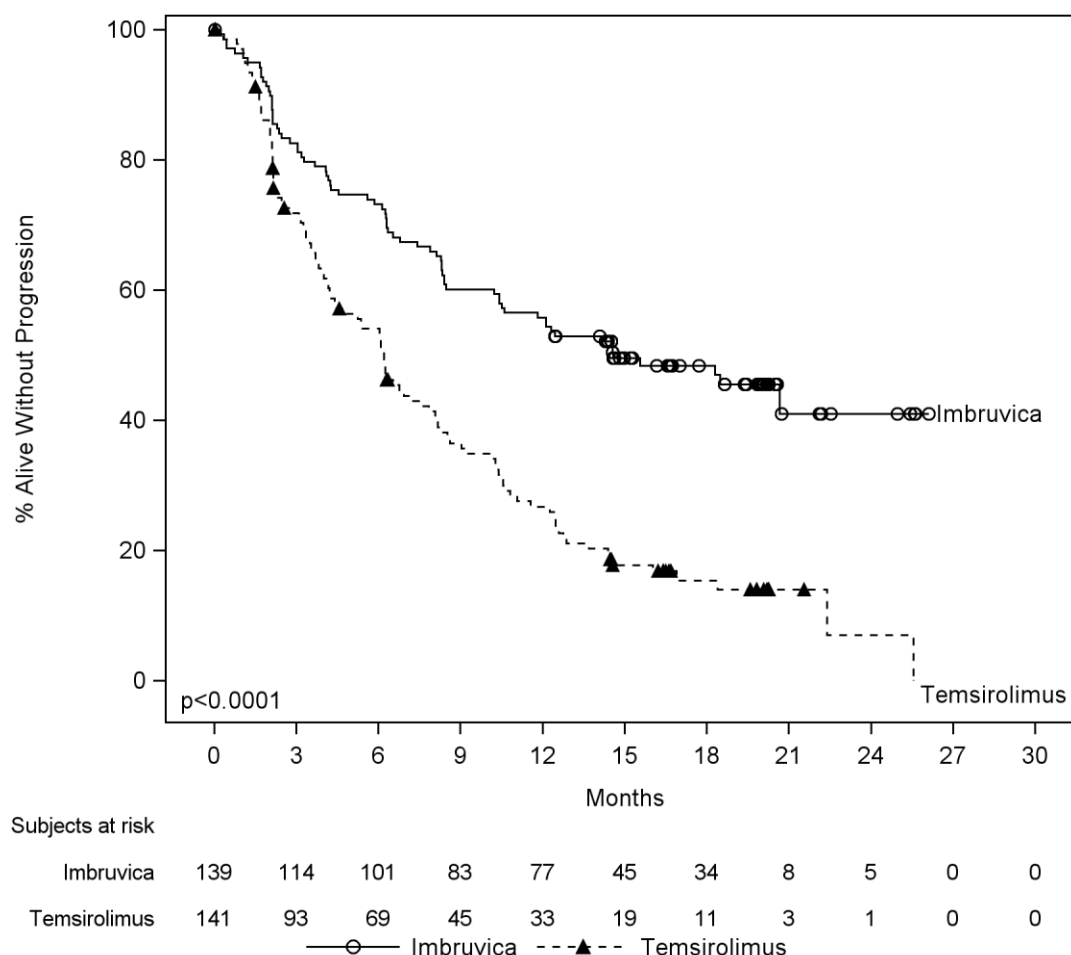
表 13：复发或难治性 MCL 受试者中的疗效结果（试验 MCL3001）

终点	本品 N = 139	Temsirolimus N = 141
无进展生存期 <sup>a</sup>		
中位无进展生存期（95% CI） （月）	14.6 (10.4, NE)	6.2 (4.2, 7.9)
	HR = 0.43 [95% CI: 0.32, 0.58]	
总体缓解率（%）	71.9	40.4
p 值	p < 0.0001	

<sup>a</sup> IRC 评估；

接受本品治疗的受试者中，仅有小部分较 temsirolimus 发生了具有临床意义的淋巴瘤症状恶化（27% vs 52%），且本品较 temsirolimus 至症状恶化更为缓慢（HR 0.27，p < 0.0001）。

图 1: 试验 MCL-3001 的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线 (ITT 人群)



### 慢性淋巴细胞白血病 (CLL) / 小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)

一项非对照试验和三项随机、对照试验证实了本品治疗 CLL/SLL 患者的安全性和疗效。

#### 试验 PCYC-1102-CA

在 48 例经治 CLL 患者中进行了一项开放性、多中心试验。患者的中位年龄为 67 岁 (范围: 37-82 岁), 其中 71% 是男性, 94% 是高加索人。所有患者的基线 ECOG 体能状况评分为 0 或 1。距诊断后的中位时间为 80 个月, 既往治疗的中位数为 4 次 (范围: 1-12 次)。基线时, 46% 的患者有至少一个肿瘤  $\geq 5$  cm。

每日一次口服 420 mg 本品, 直到疾病进展或发生不耐受毒性。独立审查委员会根据修订版国际工作组 CLL 标准评估 ORR 和 DOR。ORR 为 58.3% (95% CI: 43.2%, 72.4%), 均为部分缓解。无患者达到完全缓解。DOR 的范围为 5.6-24.2+个月。未达到

中位 DOR。

### 试验 PCYC-1112-CA

在经治 CLL 或 SLL 患者中进行了一项本品与奥法木单抗对照的随机、多中心、开放性 III 期试验。患者 (n = 391) 按照 1:1 的比例随机分至两组，其中一组给予本品每日剂量为 420 mg，直到疾病进展或出现不耐受毒性；另一组给予奥法木单抗，初始剂量为 300 mg，给药 1 周之后每周剂量为 2000 mg，共给药 7 次，随后每 4 周给药一次，共给药 4 次。57 例随机分配至奥法木单抗组的患者在疾病进展后交叉接受本品治疗。患者的中位年龄为 67 岁（范围：30-88 岁），其中 68% 是男性，90% 是高加索人。所有患者的基线 ECOG 体能状态评分为 0 或 1。试验入组了 373 例 CLL 患者和 18 例 SLL 患者。距诊断后的中位时间为 91 个月，既往治疗的中位数为 2 次（范围：1-13 次）。基线时，58% 的患者有至少一个肿瘤 ≥ 5 cm。32% 的患者有 17p 缺失。

试验 PCYC-1112-CA 的疗效结果见表 14，独立审查委员会（IRC）根据 IWCLL 标准评估的 PFS 和 OS 的 Kaplan-Meier 曲线分别见图 2 和图 3。

**表 14：试验 PCYC-1112-CA 的疗效结果**

终点	本品组 N = 195	奥法木单抗组 N = 196
<b>无进展生存期<sup>b</sup></b>		
事件数量 (%)	35 (17.9)	111 (56.6)
疾病进展	26	93
死亡事件	9	18
中位数 (95% 置信区间)，月	未达到	8.1 (7.2, 8.3)
风险比 (95% 置信区间)	0.22 (0.15, 0.32)	
<b>总生存期<sup>a</sup></b>		
死亡人数 (%)	16 (8.2)	33 (16.8)
风险比 (95% 置信区间)	0.43 (0.24, 0.79)	
总体缓解率 <sup>b</sup>	42.6%	4.1%

<sup>a</sup> 两组均未达到中位 OS

<sup>b</sup> 由 IRC 评估。所有患者均达到部分缓解；尚无患者达到完全缓解。

图 2: 试验 PCYC-1112-CA 中无进展生存期 (ITT 人群) 的 Kaplan-Meier 曲线

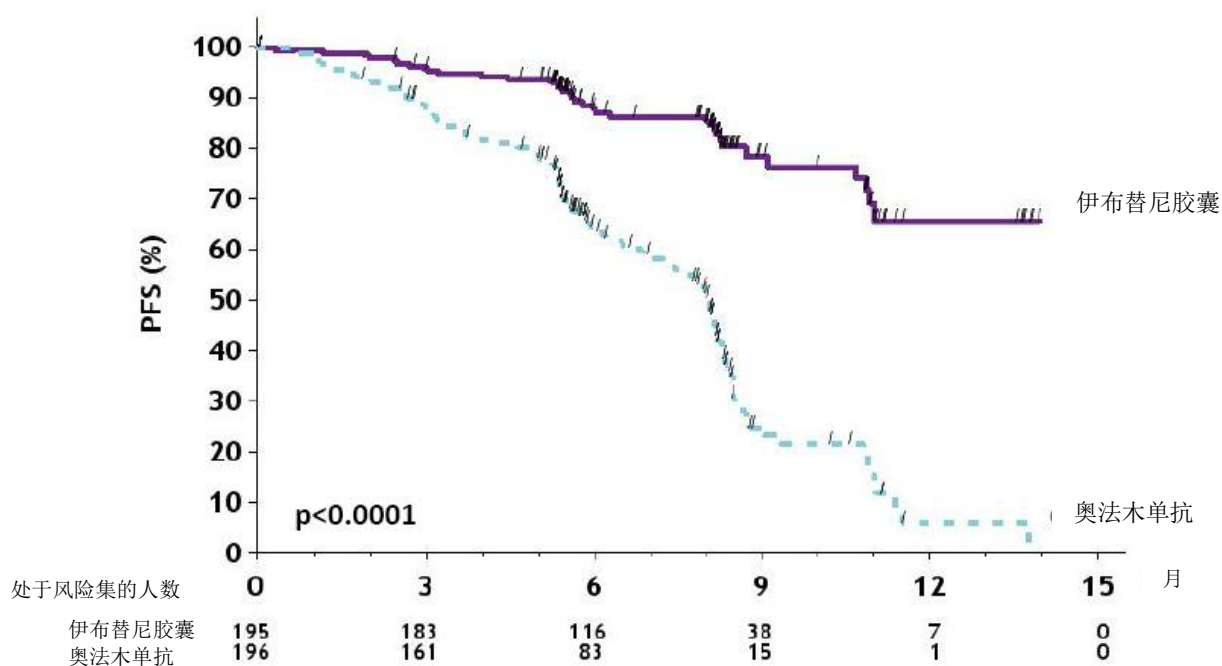
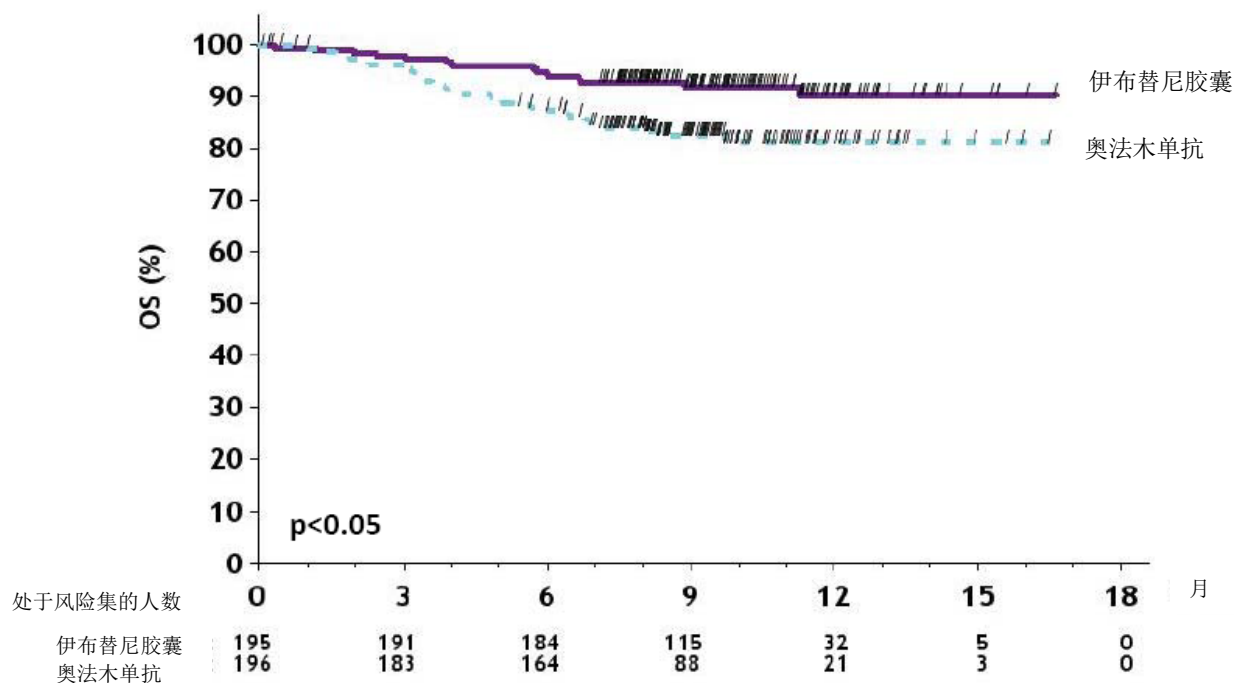


图 3: 试验 PCYC-1112-CA 中总生存期 (ITT 人群) 的 Kaplan-Meier 曲线



### 试验 PCYC-1112-CA 中有 17p 缺失的 CLL/SLL

试验 PCYC-1112-CA 入组了 127 例有 17p 缺失的 CLL/SLL 患者。患者的中位年龄为 67 岁 (范围: 30-84 岁), 其中 62% 是男性, 88% 是高加索人。所有患者的基线 ECOG 体能状态评分为 0 或 1。由 IRC 评估 PFS 和 ORR。17p 缺失的 CLL/SLL 患者的疗效结

果见表 15。

**表 15: 试验 PCYC-1112-CA 中 17p 缺失的 CLL/SLL 患者的疗效结果**

终点	本品组 N = 63	奥法木单抗组 N = 64
<b>无进展生存期</b>		
事件数量 (%)	16 (25.4)	38 (59.4)
疾病进展	12	31
死亡事件	4	7
中位数 (95% 置信区间), 月	未达到	5.8 (5.3, 7.9)
风险比 (95% 置信区间)	0.25 (0.14, 0.45)	
总体缓解率 <sup>a</sup>	47.6%	4.7%

<sup>a</sup> 由 IRC 评估。所有患者均达到部分缓解；尚无患者达到完全缓解。

### 试验 CLL-3001

在既往经治 CLL/SLL 患者中进行了本品联合苯达莫司汀和利妥昔单抗(BR)与安慰剂联合 BR 的一项随机、多中心、双盲的 3 期研究。患者(n = 578)按 1: 1 的比例随机接受本品(每天 420 mg)或安慰剂与 BR 联合给药,直到疾病进展,或出现不可接受的毒性。所有患者接受 BR 最多 6 个周期(每个周期 28 天)。苯达莫司汀以 70 mg / m<sup>2</sup> 的剂量静脉输注 30 分钟给药,第 1 个周期在第 2 和 3 天,第 2 – 6 个周期为第 1 天和第 2 天。利妥昔单抗在第一个周期第 1 天以 375 mg/m<sup>2</sup> 的剂量给药,在第 2 个到第 6 个周期的第 1 天以 500 mg / m<sup>2</sup> 的剂量给药。

患者的中位年龄是 64 岁(范围: 31 - 86 岁), 66%为男性, 91%为白人。所有患者的基线 ECOG 体能状态评分为 0 或 1。自诊断之日起的中位时间为 5.9 年,治疗前的中位治疗次数是 2(范围: 1 – 11 次)。在基线, 56%的患者至少有一个肿瘤 > 5 cm, 26%的患者有 11q 缺失。

试验 CLL-3001 的疗效结果见表 16。PFS 的 KAPLAN MEIER 曲线如图 4 所示。

**表 16: 试验 CLL-3001 的疗效结果**

终点	本品 + BR 组 N=289	安慰剂 + BR 组 N=289
<b>无进展生存期<sup>a</sup></b>		
事件数量 (%)	56 (19.4)	183 (63.3)
中位数 (95% CI)	未达到	13.3 (11.3, 13.9)

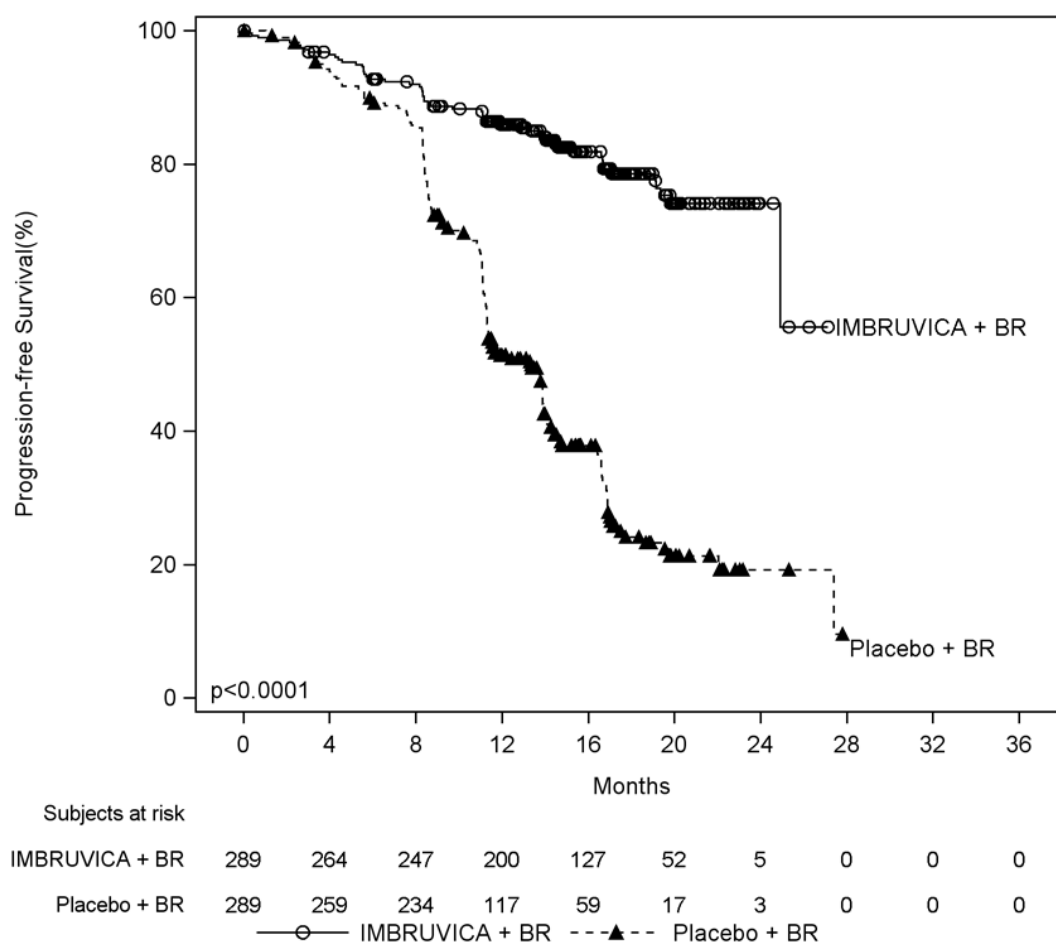


HR (95% CI)	0.20 (0.15, 0.28)	
总体缓解率 <sup>a</sup>	82.7%	67.8%

<sup>a</sup> 由 IRC 评估本品 + BR 组中的 24 例受试者 (8.3%) 和安慰剂 + BR 组中的 6 例受试者 (2.1%) 达到了完全缓解。

BR=苯达莫司汀与利妥昔单抗；CI=置信区间；HR=风险比。

图 4：试验 CLL-3001 中无进展生存期 (ITT 人群) 的 Kaplan-Meier 曲线



### 淋巴细胞增多症

在 CLL 研究中，66% 的患者服用本品后出现淋巴细胞计数升高（即，较基线升高 ≥ 50% 且高于绝对淋巴细胞计数 5,000/mcL）。患者接受本品治疗的第 1 个月内仅发生淋巴细胞增多症，中位消退时间是 14 周（范围：0.1-104 周）。当本品与化疗联合给药时，本品联合苯达莫司汀和利妥昔单抗与安慰剂联合苯达莫司汀和利妥昔单抗的淋巴细胞增多症的发生率分别为 7% 和 6%。

### 亚太临床研究 PCI-32765CLL3002

在既往经治 CLL 或 SLL 患者中进行了一项比较本品与利妥昔单抗的随机、多中心、

开放性、III 期研究。患者（N = 160）按 2:1 的比例随机分配接受本品（420 mg，每日 1 次，直至疾病进展或出现不耐受的毒性）或利妥昔单抗（起始剂量为 375 mg/m<sup>2</sup>，给药 1 周后剂量调整为 500 mg/m<sup>2</sup>，每 2 周 1 次，给药 3 次，之后每 4 周 1 次，给药 4 次）。利妥昔单抗组 16 例（30%）患者出现疾病进展后交叉接受了本品治疗。中位年龄为 66 岁（范围：21-87 岁），男性占 71%，中国患者占 85%。所有患者的基线 ECOG 体能状态评分均为 0 或 1。试验总计入组了 151 例 CLL 患者和 9 例 SLL 患者。距诊断后的中位时间为 41 个月，既往治疗的中位数为 2（范围：1-14 次）。基线时，43.8% 的患者有至少 1 处肿瘤 ≥ 5 cm。22.5% 的患者（36 例，其中中国患者 26 例）有 17p 缺失。

研究者根据 IWCLL 标准对无进展生存期（PFS）进行了评估，结果显示死亡或进展风险降低了约 80%。尽管进行了交叉治疗，但总生存期（OS）分析仍显示出本品组较优的趋势（风险比[HR] = 0.45）。该研究的疗效结果参见表 17。

**表 17: PCI32765CLL3002 中的疗效结果**

终点	本品 N = 106	利妥昔单抗 N = 54
<b>无进展生存期</b>		
事件数 (%)	20 (18.9)	28 (51.9)
风险比 (95% 置信区间)	0.197 (0.107, 0.364)	
<b>总生存期</b>		
死亡数 (%)	12 (11.3)	9 (16.7)
HR (95% 置信区间)	0.453 (0.183, 1.124)	
总体缓解率	45.3%	5.6%
总体缓解率(包括伴淋巴细胞增多症的部分缓解)	56.6%	5.6%

PFS 结果显示所有亚组分析中（包括年龄、性别、筛选时 Rai 分期、嘌呤类治疗耐药、17p 缺失、基线 ECOG 评分、既往治疗线数和 11q 缺失）均得出与整体人群分析一致的结果：伊布替尼治疗组相比于利妥昔单抗组 PFS 延长。

## 【药理毒理】

### 药理作用

伊布替尼为小分子 BTK（Bruton 酪氨酸激酶）抑制剂。伊布替尼与 BTK 活性位点的半胱氨酸残基形成共价键，从而抑制 BTK 的酶活性。BTK 是 B 细胞抗原受体(BCR)和细胞因子受体通路的信号分子。BTK 通过 B 细胞表面受体活化的信号通路为 B 细胞

迁徙、趋化和黏附的必需途径。非临床研究结果显示，伊布替尼抑制了恶性 B 细胞的体内增殖和存活以及体外细胞迁徙和基底黏附。

在复发性 B 细胞淋巴瘤患者中，伊布替尼 2.5mg/kg/天以上剂量（平均体重 70kg 以上时， $\geq 175\text{mg/天}$ ）给药 24 小时内，外周血单核细胞 BTK 活性位点的结合率在 90% 以上。

在健康受试者，给予 3 倍的最大推荐剂量（1680mg），伊布替尼未引起临床相关的 QT 延长。

## 毒理研究

尚未进行伊布替尼的致癌性研究。

### 遗传毒性

伊布替尼 Ames 试验、CHO 细胞染色体畸变试验和小鼠骨髓微核试验（剂量达 2000mg/kg）结果均为阴性。

### 生殖毒性

伊布替尼（100mg/kg/天）在雄性大鼠交配前和交配期经口连续给药 4 周，在雌性大鼠交配前和交配期间经口连续给药 2 周，雄性大鼠给药至试验结束，雌性大鼠给药至受孕第 7 天（GD7），结果显示给药剂量达 100mg/kg（相当于人体剂量 16mg/kg）时，未见对雄性和雌性大鼠的生育力或生殖能力有影响。

妊娠大鼠在胎仔器官形成期经口给予伊布替尼（10、40、80mg/kg/天），结果显示，伊布替尼（80mg/kg/天）引起大鼠心脏和主要血管畸形，胚胎再吸收和着床后丢失率增加。伊布替尼（80mg/kg/天）在大鼠体内的暴露量大约相当于套细胞淋巴瘤(MCL)患者 560mg/天剂量下体内暴露量的 14 倍，相当于慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)患者或华氏巨球蛋白血症（WM）患者 420mg/天剂量下体内暴露量的 20 倍。伊布替尼（40mg/kg/天及以上剂量）引起大鼠胎仔体重减轻。伊布替尼（40mg/kg/天）在大鼠体内的暴露量大约相当于套细胞淋巴瘤(MCL)患者 560mg/天剂量下体内暴露量的 6 倍。妊娠兔在胎仔器官形成期经口给予伊布替尼（5、15、45mg/kg/天）。伊布替尼（15mg/kg/天及以上剂量）引起兔胎仔胸骨融合。伊布替尼（45mg/kg/天）引起兔胚胎再吸收和着床后丢失率增加。伊布替尼（15mg/kg/天）在兔体内的暴露量大约相当于套细胞淋巴瘤(MCL)患者 560mg/天剂量下体内暴露量的 2 倍，相当于慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)患者或华氏巨球蛋白血症（WM）患者 420mg/天剂量下体内暴露量的 2.8 倍。

## 【药代动力学】

### 吸收

伊布替尼口服吸收的中位  $T_{max}$  是 1-2 小时。随着剂量升高到 840 mg，暴露量增加。给药剂量为 560 mg 时，患者的稳态 AUC（均值  $\pm$  标准差）为  $953 \pm 705$  ng·h/mL；给药剂量为 420 mg 时，患者的稳态 AUC（均值  $\pm$  标准差）为  $680 \pm 517$  ng·h/mL。空腹状态下患者（n=8）口服吸收的绝对生物利用度为 2.9%（90% CI=2.1-3.9），进食状态下吸收加倍。和禁食过夜后给药相比，与食物同服时伊布替尼的最大血药浓度（ $C_{max}$ ）增加约 2-4 倍，AUC 值增加约 2 倍。

### 分布

伊布替尼在体外与人血浆蛋白的可逆结合率为 97.3%，在 50-1000 ng/mL 范围内没有浓度依赖性。分布容积（ $V_d$ ）为 683 L，稳态表观分布容积（ $V_{d,ss}/F$ ）约为 10000 L。

### 代谢

代谢是伊布替尼消除的主要途径。伊布替尼主要通过细胞色素 P450 CYP3A 代谢成多种代谢产物，一小部分通过 CYP2D6 代谢。活性代谢产物 PCI-45227 是一种二氢二醇类化合物，对 BTK 的抑制活性约为伊布替尼的 1/15。稳态时主要代谢产物 PCI-45227 与原型药物的比值范围是 1-2.8。

### 消除

空腹和进食状态下的静脉清除率分别为 62 L/h 和 76 L/h。在空腹和进食状态下，表观口服清除率分别约为 2000 L/h 和 1000 L/h，这与较高的首过效应相符。伊布替尼的药物半衰期为 4-6 小时。

伊布替尼（大多以代谢产物的形式）主要经粪便消除。健康受试者单次口服放射性标记的 [ $^{14}C$ ]-伊布替尼后，大约 90% 的放射性剂量在 168 小时内排泄，其中大部分（80%）经粪便排泄，不到 10% 经尿液排泄。粪便中的原型伊布替尼约占放射性标记排泄物的 1%，尿液中没有原型伊布替尼，其余均为代谢产物。

### 年龄

在老年患者中（67-81 岁），预期伊布替尼暴露量高 14%。不需要根据年龄对剂量进行调整。

## 性别

性别对伊布替尼的全身清除率无影响。

## 种族

对亚太研究 PCI-32765CLL3002 中 20 例复发或难治性 CLL 或 SLL 中国受试者的药代动力学特性进行了评估。与其他人群相比，中国受试者中本品的暴露参数在其他人群的范围之内。

## 肾脏损害

伊布替尼并非主要经肾脏清除；代谢产物经尿排泄量低于剂量的 10%。肌酐清除率（CrCL）> 25 mL/min 对本品的暴露量没有影响。没有关于重度肾脏损害（CrCL < 25 mL/min）患者或透析患者的数据。

## 肝损伤

伊布替尼在肝脏中代谢。在肝损伤试验中，非癌症受试者接受 140 mg 本品单次给药。与肝功能正常的受试者相比，轻度（n=6）、中度（n=10）和重度（n=8）肝损伤患者接受本品后的 AUC 值分别增加了 2.7 倍、8.2 倍和 9.8 倍。与肝功能正常的受试者相比，轻度、中度和重度肝损伤患者接受本品后的 C<sub>max</sub> 分别增加了 5.2 倍、8.8 倍和 7.0 倍（参见【用法用量】中特殊人群用药）。

## 药物相互作用

### 伊布替尼与 CYP3A 抑制剂同时给药

18 例健康志愿者在空腹条件下进行了一项序贯设计试验，第 1 天单次给予伊布替尼 120 mg，第 7 天单次给予伊布替尼 40 mg 和 酮康唑 400 mg（第 4-9 天每天一次）。酮康唑使伊布替尼剂量归一化后的 C<sub>max</sub> 和 AUC 分别升高了 29 倍和 24 倍。仿真结果表明，空腹状态下服用中效 CYP3A 抑制剂（地尔硫卓和红霉素），将导致伊布替尼的 AUC 升高 5-8 倍。

### 伊布替尼与 CYP3A 诱导剂同时给药

在一项药物相互作用的研究中，PK 数据显示利福平（一种强效 CYP3A 诱导剂）导致伊布替尼的 C<sub>max</sub> 和 AUC 值分别降低 13 倍和 10 倍以上。PBPK 的仿真结果显示，中效 CYP3A 诱导剂（依法韦仑）导致伊布替尼的 AUC 值降低 3 倍。

### 伊布替尼与 CYP 底物同时给药

体外研究表明，临床剂量下的伊布替尼 ( $I/K_i < 0.07$ ，利用给药 560 mg 时的平均  $C_{max}$  计算得到) 和 PCI-45227 ( $I/K_i < 0.03$ ) 不太可能是任何一种主要的 CYP 的抑制剂。伊布替尼和 PCI-45227 是 CYP450 同工酶在体外的弱效诱导剂。

### **伊布替尼与转运体底物同时给药**

体外研究表明，伊布替尼虽然不是 p-糖蛋白 (P-gp) 或乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 转运体的底物，却是二者的体外抑制剂。临床剂量下的全身用伊布替尼不太可能是 P-gp 的抑制剂 ( $[I]_i/K_i < 0.1$ )，但可能抑制 BCRP。口服用药后局部浓度相对较高，因此伊布替尼可能对胃肠道中的 P-gp 或 BCRP 底物有影响。治疗指数窄的 P-gp 或 BCRP 底物类口服药物（例如，地高辛和甲氨蝶呤）与本品同时给药可能会使这类药物的血液浓度升高。

### **【贮藏】**

30℃ 以下保存。

### **【包装】**

白色 HDPE 瓶装，带儿童安全盖。

90 粒/瓶/盒。

120 粒/瓶/盒。

### **【有效期】**

24 个月

### **【执行标准】**

进口药品注册标准 JX20160135

### **【进口药品注册证号】**

XXXXXXXXX

### **【生产企业】**

企业名称: Catalent CTS, LLC.

生产地址: 10245 Hickman Mills Drive, Kansas City, MO 64137, USA

### **国内联系方式:**

名称: 西安杨森制药有限公司

地址: 陕西省西安市新城区万寿北路 34 号

邮政编码：710043

电话号码：400 888 9988

传真号码：(029) 82576616