

核准日期：XXXX 年 XX 月 XX 日

奥布替尼片说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

【药品名称】

通用名称：奥布替尼片

商品名称：宜诺凯

英文名称：Orelabrutinib Tablets

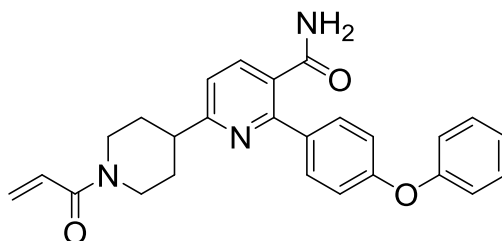
汉语拼音：Aobutini Pian

【成分】

本品活性成份为奥布替尼

化学名称：2-(4-苯氧基苯基)-6-[1-(丙-2-烯酰)哌啶-4-基]吡啶-3-甲酰胺

化学结构式：



分子式：C₂₆H₂₅N₃O₃

分子量：427.5

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

本品适用于治疗：

- 1) 既往至少接受过一种治疗的成人套细胞淋巴瘤（MCL）患者。
- 2) 既往至少接受过一种治疗的成人慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者。

上述适应症分别基于一项单臂临床试验的客观缓解率结果给予的附条件批准。本品的完全批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验结果。

【规格】

50 mg

【用法用量】

本品需在有肿瘤治疗经验的医生指导下使用。

本品应口服给药，每天的用药时间尽量固定。应用水送服整片药片，不可掰开、压碎或咀嚼药片。可在饭前或饭后服用。

推荐剂量为每次 150 mg（3 片 50 mg 的片剂），口服，每日一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

漏服剂量

如果未在计划时间服用本品，应在距下次用药至少 8 小时的前提下尽快服用，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。

出现不良反应时的剂量调整

剂量调整建议见表 1。

表 1：建议按如下所述进行剂量调整

不良反应	不良反 应发生 次数	剂量调整 (起始剂量 = 每次 150 mg，每日一次)
<ul style="list-style-type: none">3 级及以上非血液学毒性*3 级及以上发热性中性粒细胞减少症3 级血小板减少症伴显著出血4 级中性粒细胞减少症4 级血小板减少症	第 1 次	中断本品治疗 <ul style="list-style-type: none">当毒性在 14 天内恢复至 1 级或基线水平，以每次 150 mg，每日一次的剂量重新开始用药如 14 天之后恢复至 1 级或基线水平，建议在医师指导下确定继续 150 mg 或调整至 100 mg，每日一次的剂量
	第 2 次	中断本品治疗 <ul style="list-style-type: none">当毒性在 14 天内恢复至 1 级或基线水平，以每次 100 mg，每日一次的剂量重新开始用药如 14 天之后恢复至 1 级或基线水平，建议在医师指导下确定继续 100 mg 或调整至 50 mg，每日一次的剂量
	第 3 次	中断本品治疗

		<ul style="list-style-type: none"> 当毒性在 14 天内恢复至 1 级或基线水平，以每次 50 mg，每日一次的剂量重新开始用药 如 14 天之后恢复至 1 级或基线水平，建议在医师指导下确定继续 50 mg，每日一次的剂量或终止治疗
	第 4 次	终止本品治疗

*通过口服药物得到充分控制的高血压或无症状的实验室检查异常除外；提示存在肝或肾功能障碍的实验室检查异常不视为无症状的实验室检查异常。

无症状的淋巴细胞增多通常不应视为不良反应，出现此事件的患者可在医师指导下继续服用本品。

与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂联合使用

本品尚未开展药物相互作用临床研究。联用 CYP3A4 抑制剂或诱导剂时应当谨慎。应避免与强和中度 CYP3A4 抑制剂或诱导剂联用。

特殊人群用药

肝功能不全

轻度肝功能不全患者不建议进行剂量调整。中度肝功能不全患者需在医师指导下慎用本品并严密监测肝功能，重度肝功能不全患者禁用（参见【禁忌】、【注意事项】和【药代动力学】）。

肾功能不全

轻度肾功能不全患者不建议进行剂量调整。中、重度肾功能不全患者必须在医师指导下慎用本品并严密监测肾功能（参见【注意事项】和【药代动力学】）。

老年用药

老年患者无需进行剂量调整（参见【老年用药】）。

儿童用药

本品在儿童患者中的安全性和有效性尚未确立。

【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
- 血细胞减少症
- 乙型肝炎再激活

- 第二原发恶性肿瘤
- 高血压
- 心律失常

临床试验经验

由于各项临床试验的实施条件不尽相同，因此在一项药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一项药物临床试验中观察到的不良反应发生率进行比较，并且可能并不反映实践中观察到的不良反应发生率。

安全性特征总结

奥布替尼的安全性总结来自五项单药治疗 B 细胞恶性肿瘤的临床试验：ICP-CL-00102，ICP-CL-00103，ICP-CL-00104，ICP-CL-00105，ICP-CL-00106，共有 304 例患者接受本品每日 150 mg 及以上剂量连续给药治疗。本品的中位治疗时间为 9.3 个月（范围：0.03-22.1 月）。上述五项试验中十分常见的不良反应（≥ 10%）为中性粒细胞减少症、血小板减少症、白细胞减少症、血尿、皮疹、贫血、感染性肺炎、上呼吸道感染和心律失常。3 级或以上不良反应发生率为 38.8%。常见不良反应和其中 3 级或以上不良反应参见表 2。

**表 2：接受奥布替尼治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中
常见不良反应（≥ 5%）和其中 ≥ 3 级不良反应**

身体系统/不良反应	接受奥布替尼治疗的患者（N = 304）	
	所有级别 n (%)	≥ 3 级 n (%)
各类检查		
丙氨酸氨基转移酶升高	27 (8.9)	2 (0.7)
血胆红素升高 ¹	23 (7.6)	1 (0.3)
淋巴细胞计数降低	18 (5.9)	5 (1.6)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	16 (5.3)	0
血液及淋巴系统疾病		
中性粒细胞减少症	79 (26.0)	36 (11.8)
血小板减少症	77 (25.3)	26 (8.6)
白细胞减少症	52 (17.1)	12 (3.9)
贫血 ²	45 (14.8)	17 (5.6)
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 ³	43 (14.1)	0
青肿 ⁴	23 (7.6)	0
紫癜	22 (7.2)	0
肾脏及泌尿系统疾病		
血尿 ⁵	50 (16.4)	0
感染及侵染类疾病		
上呼吸道感染 ⁶	39 (12.8)	7 (2.3)
感染性肺炎 ⁷	34 (11.2)	19 (6.3)
疱疹病毒感染 ⁸	18 (5.9)	5 (1.6)
循环系统疾病		
心律失常 ⁹	33 (10.9)	0

身体系统/不良反应	接受奥布替尼治疗的患者 (N = 304)	
	所有级别 n (%)	≥ 3 级 n (%)
出血 ¹⁰	29 (9.5)	5 (1.6)
高血压	26 (8.6)	8 (2.6)
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
肺部炎症 ¹¹	29 (9.5)	6 (2.0)
代谢及营养类疾病		
低钾血症	27 (8.9)	9 (3.0)
高血糖症	21 (6.9)	2 (0.7)

1. 血胆红素升高包括：血胆红素升高、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高
2. 贫血包括：贫血、血红蛋白降低、溶血性贫血
3. 皮疹包括：皮疹、斑丘疹、丘疹、斑疹
4. 青肿包括：瘀斑、瘀点、外伤后点状表皮内出血、挫伤
5. 血尿包括：尿中带血、尿红细胞阳性、血尿症
6. 上呼吸道感染包括：上呼吸道感染、鼻窦炎、副流感病毒感染、呼吸道感染、扁桃体炎、鼻咽炎、咽炎、流行性感冒
7. 感染性肺炎包括：感染性肺炎、支气管炎、气管炎
8. 疱疹病毒感染包括：带状疱疹、EB 病毒感染、单纯疱疹、口腔疱疹、疱疹病毒感染
9. 心律失常包括：心电图 QT 间期延长、心电图 PR 间期延长、室上性期外收缩、室性期外收缩、一度房室传导阻滞、房性心动过速、二度房室传导阻滞
10. 出血包括：皮下出血、皮肤出血、表皮下出血、黏膜与皮肤出血、鼻衄、咯血、支气管出血、口腔出血、牙龈出血、出血性水泡性咽峡炎、大脑出血、颅内出血、结膜出血、玻璃体出血
11. 肺部炎症包括：肺部炎症、间质性肺疾病、肉芽肿性肺炎

严重不良反应发生率为 23.4%，常见（≥ 1%）为感染性肺炎（5.9%）、血小板减少症（3.3%）、贫血（2.0%）、肺部炎症（2.0%）、疱疹病毒感染（1.0%）和出血（1.0%）。16.8%的患者因为不良反应暂停给药，常见（≥ 1%）为血小板减少症（3.0%）、感染性肺炎（2.0%）、肺部炎症（2.0%）、中性粒细胞减少症（1.6%）和发热（1.0%）。5.9%患者因为不良反应导致剂量降低，常见（≥ 1%）为中性粒细胞减少症（1.3%）、血小板减少症（1.3%）和出血（1.0%）。6.3%患者因不良反应永久终止本品治疗，常见（≥ 1%）为血小板减少症（1.0%）。

慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）

奥布替尼治疗既往至少接受过一种治疗的 CLL 或 SLL 患者的不良反应信息主要来自一项开放性、多中心的 II 期关键性临床试验（ICP-CL-00103）。本试验共纳入 80 例患者，中位年龄为 60 岁（范围：36-78 岁），基线 ECOG 评分主要为 0 或 1（分别为 57.5%和 36.3%）。患者接受本品每次 150 mg，每日一次治疗，中位治疗时间为 12.9 个月（范围：0.2-19.4 个月）。

CLL/SLL 临床试验（ICP-CL-00103）中十分常见的不良反应（≥ 10%）为：

中性粒细胞减少症（45.0%）、血小板减少症（40.0%）、血尿（36.3%）、上呼吸道感染（23.8%）、感染性肺炎（22.5%）、贫血（22.5%）、紫癜（18.8%）、白细胞减少症（17.5%）、皮疹（17.5%）、低钾血症（16.3%）、肺部炎症（16.3%）、出血（15.0%）、血胆红素升高（15.0%）、心律失常（15.0%）、青肿（13.8%）、丙氨酸氨基转移酶升高（12.5%）、疱疹病毒感染（12.5%）、低钙血症（12.5%）和尿路感染（10.0%）。

3 级或以上级别不良反应发生率为 53.8%，常见的包括中性粒细胞减少症（26.3%）、血小板减少症（12.5%）、感染性肺炎（12.5%）、贫血（8.8%）、上呼吸道感染（7.5%）、低钾血症（6.3%）、白细胞减少症（6.3%）、 γ -谷氨酰转移酶升高（5.0%）、淋巴细胞计数降低（3.8%）、疱疹病毒感染（3.8%）、出血（2.5%）、胆囊炎（2.5%）和淋巴结炎（2.5%）。严重不良反应发生率为 37.5%，常见为感染性肺炎（11.3%）、血小板减少症（3.8%）、疱疹病毒感染（2.5%）、上呼吸道感染（2.5%）、贫血（2.5%）、出血（2.5%）、胆囊炎（2.5%）、肺部炎症（2.5%）和淋巴结炎（2.5%）。

20.0%患者因不良反应暂停给药，常见为中性粒细胞减少症（3.8%）、感染性肺炎（3.8%）、血小板减少症（2.5%）和青肿（2.5%）。6.3%患者发生导致剂量降低的不良反应，常见为中性粒细胞减少症（3.8%）。7.5%患者因不良反应终止治疗。

套细胞淋巴瘤（MCL）

奥布替尼治疗既往至少接受过一种治疗的 MCL 患者的不良反应信息主要来自一项开放性、多中心的 II 期关键性临床试验（ICP-CL-00102），该试验共纳入 106 例患者，中位年龄为 62 岁（范围：37-73 岁），基线 ECOG 评分主要为 0 或 1（分别为 46.2%和 50.0%），中位治疗时间为 11.9 个月（范围：0.5-22.1 月）。其中 86 例患者接受本品每次 150 mg，每日一次，中位治疗时间为 11.1 个月（范围：0.5-22.1 个月）。

MCL 临床试验（ICP-CL-00102）中十分常见不良反应（ $\geq 10\%$ ）为血小板减少症（29.2%）、中性粒细胞减少症（23.6%）、白细胞减少症（18.9%）、高血压（17.9%）、贫血（17.0%）、皮疹（16.0%）、心律失常（16.0%）、上呼吸道感染（14.2%）、肺部炎症（12.3%）、高血糖症（11.3%）、血尿（11.3%）和感染性肺炎（11.3%）。

3 级或以上级别不良反应发生率为 45.3%，其中常见为血小板减少症（12.3%）、中性粒细胞减少症（8.5%）、贫血（7.5%）、感染性肺炎（4.7%）、高血压（4.7%）、淋巴细胞计数升高（3.8%）、肺部炎症（3.8%）、皮肤和软组织感染（2.8%）和白细胞计数升高（2.8%）。严重不良反应发生率为 26.4%，常见为血小板减少症

(5.7%)、感染性肺炎 (5.7%) 和肺部炎症 (2.8%)。

20.8%患者因不良反应暂停给药，常见为血小板减少症 (5.7%)、感染性肺炎 (2.8%) 和肺部炎症 (2.8%)。6.6%患者发生导致剂量降低的不良反应，常见为血小板减少症 (2.8%)。4.7%患者因不良反应终止治疗。

【禁忌】

本品禁用于：

- 重度肝功能不全患者；
- 已知对奥布替尼或辅料（参见【成份】）超敏（如速发过敏或类速发过敏反应）的患者。

【注意事项】

出血

在接受同类产品和本品治疗的患者中，均报道过致死性出血事件。1.6%的患者发生了≥3 级的出血事件，包括皮下出血 (0.7%)、玻璃体出血 (0.3%) 和颅内出血 (0.6%)。31.6%的患者发生了不同级别的出血事件，以血尿、青肿、紫癜常见。分别有 1.3%、1.3%和 1.0%的患者因出血导致剂量降低、暂停和终止治疗。

临床医生用药时应密切关注出血风险，存在严重活动性出血的患者不建议使用本品。在治疗期间需要接受抗凝治疗和抗血小板治疗的患者，应监测患者出血症状。出现≥3 级的出血或任何级别的颅内出血，应终止治疗。

服药期间需要手术的患者，应根据手术类型和出血风险对风险获益进行评估；应在术前至少 3 天和术后至少 7 天暂停本品。

感染

临床研究中观察到本品在 B 细胞恶性肿瘤患者长期治疗过程中可能增加感染的风险，最常见的是上呼吸道感染和感染性肺炎，并有机会性感染的报告。12.8%的患者发生了 3 级或以上级别的感染，其中常见的是感染性肺炎 (6.3%)。

对于本品用药前有严重感染的患者，需在感染得到有效控制后才能开始服用本品。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。在治疗期间应监测和评估患者是否出现发热或其他感染的症状和体征，并给予相应治疗。当发生 3 级及以上的感染时，应暂停本品直至感染得到有效控制。

血细胞减少症

在接受本品治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中，血细胞减少十分常见。治疗期间 18.4%的患者曾发生≥3 级的血细胞减少症，其中常见的是中性粒细胞减少症

(11.8%)、血小板减少症(8.6%)、贫血(5.6%)和白细胞减少症(3.9%)。分别有2.6%、4.9%、1.0%的患者因血细胞减少症而导致剂量降低、暂停和终止治疗。

在治疗期间建议密切监测全血细胞计数，如发生血细胞减少，应根据临床需求给予对症治疗；必要时暂停用药，待相关血液学不良反应缓解至用药条件后再恢复用药（详见【用法用量】）。

乙型肝炎再激活

接受本品治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中，1.0%的患者发生乙型肝炎(HBV)再激活。在临床试验中，活动性乙型肝炎患者被排除在外。应在开始本品治疗前确定 HBV 的状态。若患者目前或既往有乙型肝炎病毒感染，建议在开始本品治疗前咨询肝炎专科医生，并依据当地医疗常规进行监测，防止乙型肝炎复发。

第二原发恶性肿瘤

在同类产品中观察到该类事件。接受本品治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中，有0.7%的患者发生第二原发恶性肿瘤，包括急性髓系白血病(0.3%)和直肠癌复发(0.3%)。

高血压

同类产品的临床试验和上市后观察中报道过高血压的不良事件。接受本品治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中，8.6%的患者报道了高血压，2.6%的患者发生 3 级及以上的高血压。发生高血压的患者中，34.8%既往有高血压病史，30.4%的患者未经药物治疗，在 3 天内血压恢复正常，未发生高血压相关的严重不良事件。

接受本品治疗期间，如果患者出现血压升高，建议密切监测，并咨询治疗领域具有专业经验的医生。对于合并有高血压病史的患者，在接受本品治疗时，应密切监测血压，严格遵医嘱接受或调整抗高血压治疗。

心律失常

同类产品的临床试验和上市后观察中均报道过房颤、房扑及室性心动过速。接受本品治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中，10.9%的患者报告了心律失常（见【不良反应】），常见为心电图 QT 间期延长(3.9%)、室上性期外收缩(3.0%)、室性期外收缩(3.0%)、一度房室传导阻滞(1.3%)和房性心动过速(1.3%)。未报道 3 级及以上心律失常，未报道房颤或房扑的不良反应。

在接受本品治疗期间，对于有心脏风险因素、高血压、急性感染和既往心律失常病史的患者，应根据临床表现监测患者是否发生心律失常。如果患者有心律失常的症状或体征（如心悸、头晕、昏厥、胸部不适、新发呼吸困难等），应根据指征进行心电图（ECG）检查，并咨询治疗领域具有专业经验的医生。对于发

生 QT 间期延长的患者，应加强心电图监测，并避免与可能导致 QT/QTc 间期延长药物合并使用；当 QTc 间期 ≥ 500 ms 时，应及时暂停和调整剂量（见【用法用量】）。

肿瘤溶解综合征

同类产品有报道“肿瘤溶解综合征”。在奥布替尼各项临床试验中尚未报道该不良反应。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。

特殊人群

肝功能不全

奥布替尼主要在肝脏中代谢。轻度肝功能不全患者不建议进行剂量调整。临床研究中排除了中、重度肝功能不全的患者，因此尚无本品中、重度肝功能不全患者用药的临床数据。中度肝功能不全患者必须在医师指导下慎用本品并严密监测肝功能，重度肝功能不全患者禁用（参见【用法用量】、【禁忌】、【药代动力学】）。

肾功能不全

肾脏不是奥布替尼原型药清除的主要途径（参见【药代动力学】）。轻度肾功能不全患者不建议进行剂量调整（参见【用法用量】）。临床研究中排除了中、重度肾功能不全（血清肌酐 >1.5 倍 ULN）患者，因此本品尚无中、重度肾功能不全患者用药的临床数据。中、重度肾功能不全患者需在医师指导下慎用本品并严密监测肾功能（参见【药代动力学】）。

育龄女性和男性

妊娠试验

开始本品治疗前，应对有生育能力的女性进行妊娠状态检查。

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至少 1 个月内避免怀孕。

尚无妊娠妇女服用本品的研究数据。有生育能力的女性使用本品期间及治疗结束后 1 个月内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。

男性：建议男性在服用本品期间以及结束治疗后至少 3 个月内采取高效的避孕措施。

对驾驶及操作机械能力的影响

尚未进行研究来评价本品对驾驶和操作机械能力的影响。

其他

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

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至少 1 个月内避免妊娠。如果在妊娠期间服用本品或服用本品期间妊娠，应明确告知患者本品对胎儿的潜在危害（见【注意事项】）。

哺乳

围产期毒理实验尚未开展，也无哺乳期妇女服用本品的研究资料，缺乏本品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的数据。建议在使用本品的过程中及末次给药后两周内停止母乳喂养。

【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 CLL/SLL (ICP-CL-00103) 和 MCL (ICP-CL-00102) 关键临床试验中，≥65 岁的患者分别占 27.5% 和 28.3%。在年轻患者和老年患者之间，未观察到安全性或有效性的总体差异。

【药物相互作用】

本品目前尚未开展药物相互作用临床研究。体外研究提示，本品主要通过 CYP3A4 代谢。联用 CYP3A4 抑制剂或诱导剂时应当谨慎。应避免与强和中度 CYP3A4 抑制剂或诱导剂联用。

【药物过量】

在本品用药过量的处理方面尚无具体经验。本品无特定解毒剂。如疑似药物过量，应对患者进行密切观察并提供适当的支持治疗。

在本品的早期耐受性研究中健康受试者单次用药 400 mg 未观察到剂量限制性毒性。在临床研究中 1 例患者连续 8 天意外服用本品 450 mg/天的剂量，复查肝肾功能等指标，未发现异常。

【临床试验】

慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）

ICP-CL-00103

在一项开放性、多中心 II 期临床试验（ICP-CL-00103）中评价了奥布替尼治疗既往至少接受过一种治疗的 CLL/SLL 患者的安全性和疗效。共纳入 80 例复发或难治 CLL/SLL 患者（70 例 CLL/10 例 SLL），中位年龄为 60 岁（范围：36-78 岁），63.8% 是男性。87.5% 患者被诊断为 CLL，12.5% 为 SLL，46.3% 的受试者接受过二线及二线以上治疗。CLL 患者均为 Binet B 或 C 期，70% 为 Rai III/IV 期；SLL 患者均为 Ann-Arbor III/IV 期。42.5% 患者淋巴结长径超过 5 cm，13.8% 患者超过 10 cm。23.8% 的患者存在 11q 缺失，15.0% 的患者存在 17p 缺失，22.5% 的患者存在 TP53 突变，41.3% 的患者伴有未突变的 IGHV。

入组患者接受本品每次 150 mg，每日一次口服。中位随访时间为 14.3 个月（范围：0.4-21.6 个月）。由独立审查委员会（IRC）根据 IWCLL（国际慢性淋巴细胞白血病工作组）2008 标准和非霍奇金淋巴瘤 2014 国际工作组标准评估 CLL 和 SLL 患者的肿瘤缓解。服用奥布替尼后的缓解情况见表 3。

表 3：试验 ICP-CL-00103 中复发或难治性 CLL/SLL 患者的疗效结果

终点	总计（N = 80）
总体缓解率（%）	73.8
95% 置信区间（%）	(62.7, 83.0)
完全缓解（%）	10.0
部分缓解（%）	63.8
中位缓解持续时间（月）	未达到

另有 17.5% 的患者获得伴有淋巴细胞增多的部分缓解。

基于上述单臂研究获得的总体缓解率附条件批准本品用于治疗既往至少接受过一种治疗的 CLL/SLL 患者，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

套细胞淋巴瘤（MCL）

ICP-CL-00102

一项在中国开展的开放性、多中心 II 期临床试验（ICP-CL-00102）中评价了奥布替尼治疗既往至少接受过一种治疗的 MCL 患者的安全性和疗效。本试验共纳入 86 例患者接受临床推荐剂量（150 mg，每日一次）。中位随访时间为 15.0 个

月（范围：0.5-24.3 个月）。

患者的中位年龄为 62 岁（范围：37-73 岁），其中 79.1%是男性。18.6%的患者为III期，75.6%为IV期； 30.2%的患者淋巴结最长直径 ≥ 5 cm 但 < 10 cm，10.5%的患者 ≥ 10 cm，41.9%的患者为骨髓侵犯阳性。53.5%的患者接受过二线及以上治疗。

IRC 基于 CT/MRI 根据非霍奇金淋巴瘤 2014 国际工作组标准对 MCL 患者进行肿瘤缓解评估的疗效结果见表 4。

表 4： 试验 ICP-CL-00102 中复发或难治性 MCL 患者的疗效结果

终点	总计（N=86）
总体缓解率（%）	77.9
95%置信区间（%）	（67.7, 86.1）
完全缓解（%）	25.6
部分缓解（%）	52.3
中位缓解持续时间（月）	未达到

基于上述单臂研究获得的总体缓解率附条件批准本品用于治疗既往至少接受过一种治疗的 MCL 患者，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

【药理毒理】

药理作用

奥布替尼为选择性 Bruton 酪氨酸激酶（BTK）抑制剂，对 BTK 抑制作用的 IC₅₀ 为 1.6 nM。BTK 为 B 细胞抗原受体（BCR）和细胞因子受体通路的信号分子，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。本品可抑制 BTK 相关信号通路的激活，抑制 B 细胞的过度活化和增殖。

毒理研究

遗传毒性

奥布替尼 Ames 试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验和大鼠体内微核试验的结果均为阴性。

生殖毒性

生育力和早期胚胎发育毒性试验中，大鼠经口给予奥布替尼 25(雌)/50(雄)、100、400 mg/kg（以体表面积计，分别相当于人推荐剂量 150 mg/天的 1.6/3.2、6.5、26 倍），对雄性和雌性大鼠的生育力及早期胚胎发育均未见明显不良影响。

胚胎/胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期经口给予奥布替尼 50、150、400 mg/kg（以 AUC 计，分别相当于人推荐剂量 150 mg/天暴露量的 5、15、37 倍），未见明显的母体和胚胎-胎仔发育毒性；妊娠兔于器官发生期经口给予奥布替尼 10、30、100 mg/kg，100 mg/kg 剂量组可见母体摄食量减少，兔母体和胚胎-胎仔的未见明显影响剂量分别为 30 mg/kg 和 100 mg/kg（以 AUC 计，分别相当于人推荐剂量 150 mg/天暴露量的 3 倍和 13 倍）。

致癌性

尚未开展奥布替尼致癌性研究。

【药代动力学】

奥布替尼在健康受试者、CLL/SLL 和 MCL 患者中药代动力学行为未见明显差异，在 20 - 400 mg 剂量范围，血浆暴露量[血药浓度-时间曲线下面积（AUC）和峰浓度（ C_{max} ）]基本随剂量等比例增加。在 150 mg，每天一次剂量下，CLL/SLL 及 MCL 患者连续多次服药达稳态后的平均 AUC_{0-t} 分别为 7280 ± 1750 h·ng/mL 和 7970 ± 1850 h·ng/mL（平均值±标准差），平均 C_{max} 分别为 1580 ± 376 ng/mL 和 1330 ± 384 ng/mL（平均值±标准差），平均半衰期（ $t_{1/2}$ ）分别为 4.04 ± 0.313 小时和 4.41 ± 0.663 小时（平均值±标准差）。每天一次连续服药无明显药物蓄积，药代动力学行为未见显著变化。

吸收

奥布替尼口服给药吸收的中位达峰时间（ t_{max} ）约为 2 小时。在高脂高热饮食（约 1000 卡路里热量，脂肪提供约 50%的热量）后服用奥布替尼， C_{max} 平均值约为空腹服药的 74.8%，AUC 平均值约为空腹服药的 110%，未观察到具有临床意义的食物效应。

分布

奥布替尼在体外与人血浆蛋白的可逆结合率为 93.5%，在 0.1-10 μ M 范围内没有浓度依赖性。体外研究显示，奥布替尼在人全血和血浆中的比值约为 0.9。在 150 mg 每天一次剂量下，在 CLL/SLL 及 MCL 患者中的表观分布容积（ V_z/F ）

分别为 123 ± 23.1 L 和 122 ± 27.7 L (平均值 \pm 标准差)。

消除

连续多次口服 150 mg，每天一次后，奥布替尼在 CLL/SLL 及 MCL 受试者中的平均终末消除半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 4.04 ± 0.313 小时和 4.41 ± 0.663 小时 (平均值 \pm 标准差)，表观清除率 (CL/F) 分别为 21.3 ± 4.76 L/h 和 19.7 ± 6.53 L/h (平均值 \pm 标准差)。

代谢是奥布替尼消除的主要途径。体外研究提示，奥布替尼主要通过 CYP3A4 代谢。

奥布替尼主要以代谢产物的形式经粪便和尿液消除。健康受试者单次口服放射性 ^{14}C 标记的奥布替尼后，大约 83.6% 的放射性剂量在 336 小时内排泄，其中 49.4% 经粪便排泄，34.3% 经尿液排泄。粪便中的原形药奥布替尼低于给药量的 1.0%，尿液中的原形药奥布替尼约占给药量的 1.0%。

特殊人群药代动力学

本品尚无肝功能不全患者、肾功能不全患者、老年人和儿科人群的药代动力学试验数据。

药代动力学相互作用

本品目前尚未开展药物相互作用临床研究。

体外研究提示，在临床推荐剂量下，奥布替尼不太可能抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及 CYP3A4 的活性；临床剂量下的奥布替尼不太可能诱导 CYP1A2、CYP2B6 及 CYP3A4 的活性及其基因表达。

【贮藏】

避光，密封，30℃ 以下保存。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶及聚丙烯儿童安全组合瓶盖系统 (内置固体药用高密度聚乙烯筒装硅胶干燥剂) 包装。30 片/瓶/盒。

【有效期】

18 个月。

【执行标准】 YBH14432020

【批准文号】

附条件批准上市

【药品上市许可持有人】

企业名称：北京诺诚健华医药科技有限公司

注册地址：北京市昌平区科技园区生命园路 8 号院一区 8 号楼

邮政编码：102206

电话号码：010-66609999

传真号码：010-60702992

网址：<https://www.innocarepharma.com>

【生产企业】

企业名称：无锡合全药业有限公司

生产地址：无锡市新吴区新瑞路 8 号

【医学咨询电话】

400 635 1999，周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）