

核准日期：2020年12月25日

修改日期：2021年07月26日

修改日期：2022年06月02日

修改日期：2023年04月17日

修改日期：2025年04月22日

修改日期：2025年05月19日

奥布替尼片说明书

本品为附条件批准上市。请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

【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

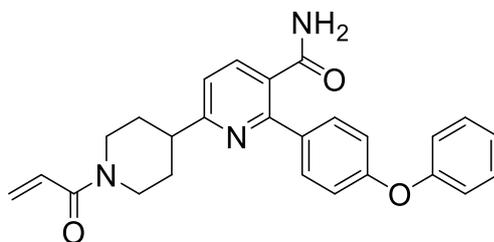
汉语拼音：Aobutini Pian

【成份】

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：427.50

辅料：醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、甘露醇、羟丙纤维素、交联羧甲纤维素钠、二氧化硅、硬脂酸镁。

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

本品适用于单药治疗：

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

分别基于一项单臂临床试验的总体缓解率结果附条件批准 MCL 和 MZL 适应症，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	剂量调整
------	------	------

	发生次数	(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 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合给药时的剂量调整

避免同时使用强效或中效 CYP3A 诱导剂。

与 CYP3A 抑制剂联合用药时会增加本品的暴露量, 应避免与强效或中效 CYP3A 抑制剂联用, 参见【药物相互作用】和【临床药理】。

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及相关不良反应，重度肝功能不全患者禁用（参见【禁忌】、【注意事项】和【临床药理】）。

肾功能不全

轻、中度肾功能不全患者不建议进行剂量调整。重度肾功能不全患者必须在医师指导下慎用本品并监测不良反应（参见【注意事项】和【临床药理】）。

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六项单药治疗 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, ICP-CL-00111 共有 496 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 17.2 个月（范围：0.1-40.3 月）。上述六项试验中常见的不良反应（≥ 10%）

为血小板减少症、中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血、血尿、出血、上呼吸道感染、皮疹、感染性肺炎和肺部炎症。3级或以上不良反应发生率为33.9%。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 = 496)	
	所有级别 n (%)	≥ 3 级 n (%)
血液及淋巴系统疾病		
血小板减少症	135 (27.2)	29 (5.8)
中性粒细胞减少症	127 (25.6)	60 (12.1)
白细胞减少症	83 (16.7)	15 (3.0)
贫血	83 (16.7)	21 (4.2)
肾脏及泌尿系统疾病		
血尿 ¹	75 (15.1)	0 (0)
感染及侵染类疾病		
上呼吸道感染 ²	71 (14.3)	6 (1.2)
感染性肺炎 ³	60 (12.1)	30 (6.0)
疱疹病毒感染 ⁴	31 (6.3)	2 (0.4)
尿路感染	26 (5.2)	3 (0.6)
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 ⁵	68 (13.7)	0 (0)
青肿 ⁶	38 (7.7)	0 (0)
紫癜 ⁷	31 (6.3)	0 (0)
循环系统疾病		
出血 ⁸	75 (15.1)	6 (1.2)
高血压	30 (6.0)	10 (2.0)
心律失常 ⁹	28 (5.6)	0 (0)
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
肺部炎症 ¹⁰	50 (10.1)	9 (1.8)
咳嗽	32 (6.5)	0 (0)
各类检查		
丙氨酸氨基转移酶升高	49 (9.9)	3 (0.6)
血胆红素升高 ¹¹	48 (9.7)	1 (0.2)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	36 (7.3)	1 (0.2)
淋巴细胞计数降低	31 (6.3)	7 (1.4)
代谢及营养类疾病		
高血糖症	40 (8.1)	1 (0.2)
高尿酸血症	35 (7.1)	1 (0.2)
低钾血症	34 (6.9)	6 (1.2)
高脂血症	32 (6.5)	0 (0)
胃肠系统疾病		
腹泻	27 (5.4)	2 (0.4)

1. 血尿包括：尿中带血、尿红细胞阳性、血尿症
2. 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
3. 感染性肺炎包括：感染性肺炎、支气管炎、气管炎、细菌性肺炎、气管支气管炎、支气管肺曲霉病
4. 疱疹病毒感染包括：带状疱疹、疱疹病毒感染、单纯疱疹、口腔疱疹
5. 皮疹包括：皮疹、斑丘疹、丘疹、斑状皮疹、斑疹
6. 青肿包括：瘀点、外伤后点状表皮内出血、挫伤、瘀癍
7. 紫癜包括：紫癜、过敏性紫癜
8. 出血包括：皮下出血、皮肤出血、表皮下出血、黏膜与皮肤出血、尿道出血、鼻衄、咯血、支气管出血、口腔出血、咽部出血、齿龈出血、出血性水泡性咽峡炎、大脑出血、小脑出血、耳出血、胃肠出血、结膜出血、血肿、皮下血肿、出血
9. 心律失常包括：室性期外收缩、一度房室传导阻滞、二度房室阻滞、右束支阻滞、传导障碍、房室阻滞、房扑、房颤、室性心律失常、左束支阻滞
10. 肺部炎症包括：肺部炎症、间质性肺疾病、肉芽肿性肺炎
11. 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

严重不良反应发生率为 16.7%，常见（ $\geq 2\%$ ）为感染性肺炎（6.0%）。17.5%的患者因为不良反应暂停给药，常见（ $\geq 2\%$ ）为感染性肺炎（3.2%）、中性粒细胞减少症（2.8%）和血小板减少症（2.0%）。6.3%患者因为不良反应导致剂量降低。3.0%患者因不良反应永久终止本品治疗。

【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。在接受奥布替尼治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中，1.2%的患者发生了 ≥ 3 级的出血事件，包括皮下出血 3 例（0.6%）、鼻衄 1 例（0.2%）、大脑出血 1 例（0.2%）和小脑出血 1 例（0.2%）。34.3%的患者发生了不同级别的出血事件，以出血、血尿、青肿和紫癜常

见 ($\geq 5\%$)。分别有 1.2%、1.8%和 0.4%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。11.5%的患者发生了 3 级或以上级别的感染，其中最常见的是感染性肺炎 (6.0%)。分别有 1.2%、5.4%和 1.0%的患者因感染导致剂量降低、暂停和终止治疗。

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 18.3%的患者曾发生 ≥ 3 级的血细胞减少症，其中常见 ($\geq 2\%$) 的是中性粒细胞减少症 (12.1%)、血小板减少症 (5.8%)、贫血 (4.2%) 和白细胞减少症 (3.0%) (参见【不良反应】)。分别有 2.2%、5.2%、0.4%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，0.8%的患者发生乙型肝炎再激活，0.4%患者曾发生 ≥ 3 级的乙型肝炎再激活。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乙型肝炎的状态。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 0.6% 的患者发生第二原发恶性肿瘤，包括胃腺癌（0.2%）、膀胱癌（0.2%）和急性髓系白血病（0.2%）。

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，6.6% 的患者报道了高血压，2.0% 的患者发生 3 级及以上的高血压。

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，5.6% 的患者报告了心律失常（见【不良反应】），常见为室性期外收缩和一度房室传导阻滞，未报道 3 级及以上房颤、房扑及其他心律失常的不良反应。

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。

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（总胆红素 \leq ULN 且 AST $>$ ULN 或者总胆红素介于正常值上限[ULN]的 1~1.5 倍之间，且 AST 为任何数值）不

建议进行剂量调整。中、重度肝功能不全患者的临床数据参见【临床药理】。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及相关不良反应，重度肝功能不全患者禁用（参见【用法用量】、【禁忌】、【临床药理】）。

肾功能不全

肾脏不是奥布替尼原形药清除的主要途径（参见【临床药理】）。基于群体药代动力学分析结果，奥布替尼在轻度和中度肾功能不全患者（基线肌酐清除率 ≥ 30 mL/min）的药代动力学特征与肾功能正常患者没有显著临床差异。未在重度肾功能不全患者或需要透析的肾功能不全患者中评估奥布替尼的药代动力学特征。因此，轻、中度肾功能不全患者不建议进行剂量调整（参见【用法用量】）。重度肾功能不全患者需在医师指导下慎用本品并监测不良反应（参见【临床药理】）。

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

目前，尚无哺乳期妇女服用本品的研究资料，也缺乏本品及其代谢物是否会经人乳分泌，以及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】

接受本品治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中，年龄 \geq 65 岁的患者占 39.9%。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】

奥布替尼在人体内主要由 CYP3A 代谢。

CYP3A 抑制剂对奥布替尼的影响

奥布替尼与强效 CYP3A 抑制剂伊曲康唑联合用药时，可导致奥布替尼血浆暴露量显著增加， C_{max} 升高约 1.6 倍，AUC 升高约 2 倍。应避免奥布替尼与强效或中效 CYP3A 抑制剂联合用药。

CYP3A 诱导剂对奥布替尼的影响

奥布替尼与强效 CYP3A 诱导剂利福平联合用药时，可导致奥布替尼血浆暴露量明显降低， C_{max} 几何均数降低约 75%，AUC 几何均数降低约 87%。应避免奥布替尼与强效或中效 CYP3A 诱导剂联合用药。

奥布替尼对 CYP 底物和转运蛋白底物的影响

奥布替尼是 CYP2D6 和 CYP2C19 的弱抑制剂，与 CYP2D6 或 CYP2C19 的敏感底物联合用药时会增加这些底物的暴露量和相关不良反应的风险。

与多次给药的奥布替尼联合使用时，地高辛（P-gp 底物）的 C_{max} 升高 52%，AUC 未观察到显著差异。奥布替尼与 P-gp 敏感底物联合用药时可能会增加这些底物相关不良反应的风险。

【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。

【临床药理】

作用机制：

奥布替尼为选择性 Bruton 酪氨酸激酶（BTK）抑制剂，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。

药效学：

在复发或难治 MCL 患者中，奥布替尼在 150 mg QD 和 100 mg BID 剂量下，均可达到接近完全且持续 24 小时的 BTK 占有率。

奥布替尼 400 mg（2.7 倍临床推荐剂量）单次给药后，未引起具有临床意义的 QT 间期延长（即 ≥ 10 msec）。

药代动力学：

奥布替尼在健康受试者和 B 细胞恶性肿瘤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，每日一次剂量下，CLL/SLL、MCL、MZL 患者连续多次服药达稳态后的平均 AUC_{0-t} 分别为 7280 ± 1750 、 7970 ± 1850 和 7690 ± 2250 h·ng/mL（平均值 \pm 标准差），平均 C_{max} 分别为 1580 ± 376 、 1330 ± 384 和 1510 ± 460 ng/mL（平均值 \pm 标准差），平均半衰期（ $t_{1/2}$ ）分别为 4.04 ± 0.313 、 4.41 ± 0.663 和 3.95 ± 0.432 小时（平均值 \pm 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、MCL、MZL 患者的表观分布容积（ V_z/F ）分别为 123 ± 23.1 、 122 ± 27.7 和 118 ± 32.7 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、MCL、MZL 患者中的平均终末消除半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 4.04 ± 0.313 、 4.41 ± 0.663 、 3.95 ± 0.432 小时 (平均值 \pm 标准差)，表观清除率 (CL/F) 分别为 21.3 ± 4.76 、 19.7 ± 6.53 、 20.9 ± 5.99 L/h (平均值 \pm 标准差)。

代谢

代谢是奥布替尼消除的主要途径。奥布替尼主要通过 CYP3A 代谢。

排泄

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

年龄、性别和种族因素

群体药代动力学研究显示，年龄 (19~84 岁)、性别和人种 (亚洲人和白人) 对奥布替尼暴露量的影响无显著临床意义。

肝功能不全患者

奥布替尼在肝脏中代谢。依据 Child-Pugh 分级，与肝功能正常受试者相比，轻度 (Child-Pugh A 级) 和 中度 (Child-Pugh B 级) 肝功能不全受试者的血浆总奥布替尼暴露量有所增加， C_{\max} 分别增加 27% 和 50%，AUC 分别增加 65% 和 93%；血浆游离奥布替尼的 C_{\max} 分别增加 35% 和 105%，AUC 分别增加 71% 和 162%。依据 NCI-ODWG 分级，与肝功能正常受试者相比，轻度 (总胆红素 \leq ULN 且 AST $>$ ULN 或者总胆红素介于 ULN 的 1 ~ 1.5 倍之间，且 AST 为任何数值) 肝功能不全受试者的血浆总奥布替尼 C_{\max} 和 AUC 均无明显变化，中度 (总胆红素介于 ULN 的 1.5 ~ 3 倍之间，且 AST 为任何数值) 和 重度 (总胆红素 $>$ 3 倍 ULN，且 AST 为任何数值) 肝功能不全受试者的血浆总奥布替尼 C_{\max} 分别增加 34% 和 38%，AUC 分别增加 50% 和 83%；轻度、中度和重度肝功能不全受试者的血浆游离奥布替尼 C_{\max} 分别增加 14%、79% 和 122%，AUC 分别增加 21%、102% 和 199%。肝功能不全患者用药剂量调整参见【用法用量】。

肾功能不全患者

奥布替尼原形经肾消除量较少，约占给药量的 1%。基于群体药代动力学分析结果，奥布替尼在轻度和中度肾功能不全患者 (基线肌酐清除率 ≥ 30 mL/min) 的药代动力学特征与肾功能正常患者未表现出显著临床差异。尚无重度肾功能不全患者或需要透析的肾功能不全患者中奥布替尼的药代动力学特征。

药代动力学相互作用

CYP3A 抑制剂对奥布替尼的影响

奥布替尼与多次给药的强效 CYP3A 抑制剂伊曲康唑联用时，可导致奥布替尼血浆暴露量显著增加，奥布替尼 C_{max} 升高约 1.6 倍，AUC 升高约 2 倍。

CYP3A 诱导剂对奥布替尼的影响

奥布替尼与多次给药的强效 CYP3A 诱导剂利福平联用时，可导致奥布替尼血浆暴露量显著降低，奥布替尼 C_{max} 降低约 75%，AUC 降低约 87%。

奥布替尼对 CYP 底物的影响

与多次给药的奥布替尼联合使用时，右美沙芬（CYP2D6 底物）的 C_{max} 和 AUC 分别升高 37% 和 29%，奥美拉唑（CYP2C19 底物）的 AUC 升高 27%，未观察到其 C_{max} 有显著差异。与奥布替尼联合使用时，未观察到咖啡因（CYP1A2 底物）、S-华法林（CYP2C9 底物）和咪达唑仑（CYP3A4 底物）的药代动力学有显著差异。

奥布替尼对转运蛋白底物的影响

与多次给药的奥布替尼联合使用时，地高辛（P-gp 底物）的 C_{max} 升高 52%，未观察到 AUC 有显著差异。与奥布替尼联合使用时，未观察到瑞舒伐他汀（BCRP 底物）的药代动力学有显著差异。

遗传药理学：

尚无本品的遗传药理学相关数据。

【临床试验】

慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）

一项单臂和一项随机对照试验证实了奥布替尼治疗 CLL/SLL 患者的疗效。

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。

ICP-CL-00111

一项在中国开展的随机、开放、多中心 III 期临床试验 (ICP-CL-00111) 中，对奥布替尼对比苯丁酸氮芥联合利妥昔单抗治疗初治的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 患者的有效性和安全性进行了对比。共纳入 192 例初治 CLL/SLL 患者 (CLL=165 例, SLL=27 例)，按照 1:1 比例随机分配接受奥布替尼 (n=91, 其中 79 例为 CLL) 或苯丁酸氮芥联合利妥昔单抗 (n=101, 其中 86 例为 CLL) 的治疗。

入组患者中位年龄为 67 岁 (范围: 41-80 岁)，64.6% 为男性。基线时，94.8% 患者的 ECOG 体能状态评分为 0 或 1，47.4% 的患者 IGHV 未突变，60.4% 的患者 Rai 分期为 III/IV 期。

入组患者接受本品每次 150 mg，每日一次口服。对照组苯丁酸氮芥为口服，0.5 mg/kg，第 1 和第 15 天，每 28 天重复；利妥昔单抗为静脉输液，第一周期剂量为 375 mg/m²，2-6 周期每周第 1 天剂量为 500 mg/m²，每 28 天重复一次。疗效结果由独立审查委员会 (IRC) 根据 IWCLL (国际慢性淋巴细胞白血病工作组) 2018 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。数据截止日期 2024 年 5 月 17 日，中位随访时间为 21.4 个月 (范围: 0.03-40.28 个月)。奥布替尼中位无进展生存期未达到，苯丁酸氮芥联合利妥昔单抗组为 19.4 个月。无进展生存期的风险比 (奥布替尼组 vs 苯丁酸氮芥联合利妥昔单抗组) 为 0.32 (95% 置信区间: 0.18-0.58)，具有统计学意义。疗效结果见表 4，无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线见图 1。

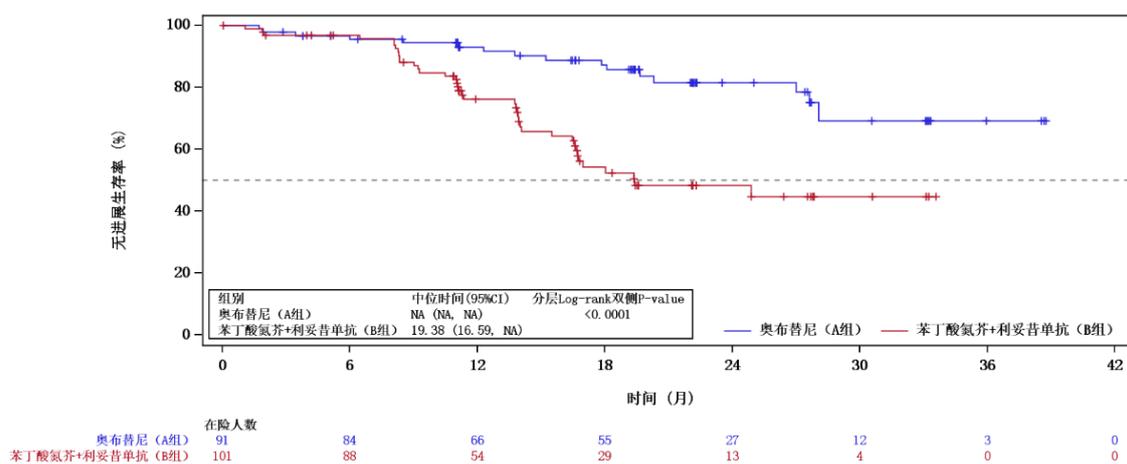
表 4：试验 ICP-CL-00111 中初治 CLL/SLL 患者疗效结果

研究终点	奥布替尼 (N=91)	苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗 (N=101)
无进展生存期		
事件数量 (%)	16 (17.6%)	39 (38.6%)

疾病进展	12 (13.2%)	38 (37.6%)
死亡	4 (4.4%)	1 (1.0%)
中位无进展生存期[95%置信区间] (月)	NA (NA, NA)	19.38 (16.59, NA)
风险比[95%置信区间]	0.32 (0.18, 0.58) P<0.0001	
总体缓解率[95%置信区间] (%)	90.1% (82.1%, 95.4%)	79.2% (70.0%, 86.6%)

总体缓解率：对于 CLL，缓解包含完全缓解（CR）、完全缓解伴骨髓恢复不完全（CRi）、部分缓解（PR）、伴淋巴增多的部分缓解（PR-L）、结节性部分缓解（nPR）。对于 SLL，缓解包含 CR+PR。

图 1：初治 CLL/SLL 患者经 IRC 评估的无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



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 5。

表 5： 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。

边缘区淋巴瘤 (MZL)

ICP-CL-00104

一项在中国开展的开放性、多中心 II 期临床试验 (ICP-CL-00104) 中评价了奥布替尼治疗既往至少接受过一种治疗的 MZL 患者的安全性和疗效。本试验共纳入 83 例经中心病理复核确诊且既往接受过抗 CD20 单抗充分治疗的复发或难治性边缘区淋巴瘤患者，接受临床推荐剂量 (150 mg，每日一次)，中位随访时间为 22.3 个月 (范围：1.0-39.4 个月)。

患者的中位年龄为 63 岁 (范围：23-77 岁)，其中 55.4% 是男性，43.4% 的患者 ≥65 岁。初次诊断 MZL 至首次使用奥布替尼治疗的中位时间为 40.6 个月 (范围：3.3-194.1 个月)。75.9% 患者淋巴瘤分期为 IV 期，中位既往末线治疗线数为 1 (范围：1-3)。

IRC 根据非霍奇金淋巴瘤 2014 年国际工作组标准 (LUGANO 2014)，对 MZL 患者进行疗效缓解评估的疗效结果见表 6。

表 6： 试验 ICP-CL-00104 中复发或难治性 MZL 患者的疗效结果

终点	总计 (N=83)
总体缓解率 (%)	57.8
95%置信区间 (%)	(46.5, 68.6)
完全缓解 (%)	12.0
部分缓解 (%)	45.8

终点	总计 (N=83)
中位缓解持续时间 (月)	34.3

基于上述单臂研究获得的结果附条件批准本品用于治疗既往至少接受过一种治疗的 MZL 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。

【贮藏】

避光，密封，不超过 30℃ 保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【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】

36个月。

【执行标准】 YBH14432020**【批准文号】 国药准字 H20200016**

附条件批准上市

【上市许可持有人】

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

咨询电话：400 635 1999，周一至周五 9：00-17：00（节假日除外）

网址：<https://www.innocarepharma.com>

【生产企业 1】

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

邮政编码：214028

网址：<https://www.stapharma.com.cn/>

【生产企业 2】

企业名称：广州诺诚健华医药科技有限公司

生产地址：广州市黄埔区康兆三路18号

邮政编码：510555

网址：<https://www.innocarepharma.com>