

核准日期: 2017 年 08 月 24 日

修改日期: 2017 年 10 月 17 日

2018 年 01 月 29 日

2018 年 06 月 21 日

2018 年 10 月 29 日

2019 年 03 月 21 日

2020 年 06 月 03 日

2020 年 06 月 04 日

2021 年 03 月 02 日

2021 年 03 月 22 日

2021 年 12 月 20 日

2022 年 01 月 30 日

2022 年 06 月 27 日

2022 年 10 月 27 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

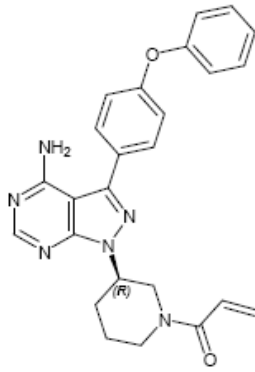
汉语拼音: Yibutini Jiaonang

【成份】

活性成份: 伊布替尼

化学名称: 1-{{(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯酚)-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：C₂₅H₂₄N₆O₂

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。

本品单药适用于慢性淋巴细胞白血病/小淋巴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华氏巨球蛋白血症患者的治疗，或者不适合接受化学免疫治疗的华氏巨球蛋白血症患者的一线治疗。

本品联用利妥昔单抗，适用于华氏巨球蛋白血症患者的治疗。

【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。本品不得与葡萄柚汁同服。

推荐用量

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）和华氏巨球蛋白血症（WM）

本品单药治疗 CLL/SLL 和 WM，或与利妥昔单抗联合治疗 WM 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。

本品与利妥昔单抗联合用药时，如果在同一天给药，建议在利妥昔单抗给药前给予本品。

出现不良反应时的剂量调整

当出现任何新发或加重的 2 级心力衰竭、≥3 级非血液学毒性、≥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，按下文表格推荐的剂量重新开始本品治疗。

对于非心脏事件，剂量调整建议描述如下：

事件	毒性发生	恢复后的 MCL 剂量调整	恢复后的 CLL/SLL 和 WM 剂量调整
3 级或 4 级非血液学毒性 3 级或 4 级中性粒细胞减少症伴感染或发热 4 级血液学毒性	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
* 重新开始治疗时，根据获益-风险评估，以相同或更低剂量重新起始给药。如果毒性反应再次发生，将每日剂量降低 140 mg。			

心力衰竭或心律失常事件的推荐剂量调整如下所述：

事件	毒性发生	对于MCL，毒性反应恢复后的剂量调整	对于CLL/SLL/WM，毒性反应恢复后的剂量调整
2级心力衰竭	第一次	以每日420 mg重新起始给药	以每日280 mg重新起始给药
	第二次	以每日280 mg重新起始给药	以每日140 mg重新起始给药
	第三次	停用本品	
3级心律失常	第一次	以每日420 mg重新起始给药 [†]	以每日280 mg重新起始给药 [†]

事件	毒性发生	对于MCL，毒性反应恢复后的剂量调整	对于CLL/SLL/WM，毒性反应恢复后的剂量调整
	第二次	停用本品	
3级或4级心力衰竭 4级心律失常	第一次	停用本品	
重新开始治疗前，评估获益-风险。			

与 P450 3A (CYP3A) 酶抑制剂同时给药时的剂量调整

与中效和强效 CYP3A 抑制剂同时使用时，伊布替尼的暴露量增加，需调整伊布替尼的剂量。

患者人群	合并用药	伊布替尼的推荐剂量 ^a
B 细胞恶性肿瘤	<ul style="list-style-type: none"> 弱效 CYP3A 抑制剂 	根据适应症，420 mg 或 560 mg 每日一次，无需剂量调整。
	<ul style="list-style-type: none"> 中效 CYP3A 抑制剂 	280 mg 每日一次。
	<ul style="list-style-type: none"> 伏立康唑 泊沙康唑少于或等于 200 mg 每日两次混悬剂 	140 mg 每日一次。
	<ul style="list-style-type: none"> 其他强效 CYP3A 抑制剂 更高剂量的泊沙康唑^b 	避免合并用药，可考虑使用 CYP3A 抑制作用较小的替代药物。 如果只是短期使用这些抑制剂（例如疗程是 7 天或以下的抗感染治疗），则中断伊布替尼治疗。

^a 监测伊布替尼的不良反应，根据建议中断治疗或调整剂量（参见【用法用量】中的出现不良反应时的剂量调整）。

^b 更高剂量的泊沙康唑（泊沙康唑混悬剂 200 mg 每日三次或 400 mg 每日两次，泊沙康唑静脉注射 300 mg 每日一次，泊沙康唑缓释片 300 mg 每日一次）。

停用 CYP3A 抑制剂后，恢复本品之前的给药剂量（参见【用法用量】和【药物相互作用】）。

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【临床药理】）。

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。

不建议中度或重度肝损伤患者（Child-Pugh B 级和 C 级）服用本品。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。

建议轻度肝损伤患者（Child-Pugh A 级）调整剂量。严密监测患者是否出现本品毒性体征，并且根据需要调整剂量。（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检查。

避孕

女性

妊娠期间不应使用本品。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。

血浆置换

本品治疗之前和治疗期间，华氏巨球蛋白血症患者可能通过血浆置换治疗高黏血症。不需要对本品进行剂量调整。

【不良反应】

以下具有临床意义的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
- 心律失常类疾病
- 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）中伊布替尼的暴露情况。

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

接受伊布替尼治疗的 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 中伊布替尼的暴露情况，该试验纳入 111 例既往至少接受过一种治疗的 MCL 患者，每日接受伊布替尼 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 ($\geq 20\%$) 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 ($\geq 5\%$) 是感染性肺炎、腹痛、房颤、腹泻、疲乏和皮肤感染。

使用伊布替尼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。

采用伊布替尼每日 560 mg 单药治疗 MCL 的试验 (N=111) 中发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应见表 1。

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

系统器官分类	不良反应	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)
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	8†
	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	5†
	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

† 包括一起结局为死亡的事件。

表 2: MCL 患者发生的治疗期间的*血液学实验室检查异常 (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

患者发生治疗期间 4 级血小板减少症 (6%) 和中性粒细胞减少症 (13%)。

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 中伊布替尼的暴露情况，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: 接受伊布替尼 560 mg 治疗的 MCL 受试者报告的不良反应 - 临床试验 MCL3001(N=139)

系统器官分类	不良反应	伊布替尼 (n=139)		Temsilolimus (N=139)	
		所有级别 (%)	3 或 4 级 (%)	所有级别 (%)	3 或 4 级 (%)
感染及侵染类疾病	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) 中伊布替尼的暴露情况 (总病例数=1278, 其中 668 例患者接受了伊布替尼治疗)。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 中接受伊布替尼治疗的 CLL 或 SLL 患者最常发生的不良反应 ($\geq 20\%$) 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% 的伊布替尼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 的患者接受伊布替尼每日 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)

系统器官分类	不良反应	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)
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	10	2†
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*血液学实验室检查异常 (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。

患者发生治疗期间 4 级血小板减少症（8%）和中性粒细胞减少症（12%）。

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 患者接受伊布替尼治疗后的不良反应和实验室检查异常，伊布替尼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 中伊布替尼治疗组≥ 10%的患者报告的不良反应

系统器官分类 不良反应	伊布替尼 (N = 195)		奥法木单抗 (N = 191)	
	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)
胃肠系统疾病				
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

系统器官分类 不良反应	伊布替尼 (N = 195)		奥法木单抗 (N = 191)	
	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应				
发热	24	2	15	2†
感染和侵染类疾病				
上呼吸道感染	16	1	11	2†
感染性肺炎*	15	12†	13	10†
鼻窦炎*	11	1	6	0
尿路感染	10	4	5	1
皮肤和皮下组织类疾病				
皮疹*	24	3	13	0
淤点	14	0	1	0
青肿*	12	0	1	0
各种肌肉骨骼和结缔组织疾病				
骨骼肌肉疼痛*	28	2	18	1
关节痛	17	1	7	0
肌痉挛	13	0	8	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽	19	0	23	1
呼吸困难	12	2	10	1
各类神经系统疾病				
头痛	14	1	6	0
头晕	11	0	5	0
各类损伤、中毒及手术并发症				
挫伤	11	0	3	0
眼器官疾病				
视物模糊	10	0	3	0

在伊布替尼组中，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。

† 包含各研究组中结局为死亡的 3 例肺炎事件，奥法木单抗组结局为死亡的 1 例发热和上呼吸道感染事件。

表 7：试验 PCYC-1112-CA 中发生的治疗期间的血液学实验室检查异常

	伊布替尼 (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

患者发生治疗期间 4 级血小板减少症（伊布替尼组 2% vs 奥法木单抗组 3%）和中性粒细胞减少症（伊布替尼组和奥法木单抗组均为 8%）。

试验 PCYC-1115-CA

下文表 8 和表 9 描述了试验 PCYC-1115-CA 中伊布替尼治疗的不良反应（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，伊布替尼治疗组 ≥10% 的患者报告的不良反应

系统器官分类 不良反应	伊布替尼 (N = 135)		苯丁酸氮芥 (N = 132)	
	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)
胃肠系统疾病				
腹泻	42	4	17	0
恶心	22	1	39	1
便秘	16	1	16	0
口腔黏膜炎*	14	1	4	1
呕吐	13	0	20	1
腹痛	13	3	11	1
消化不良	11	0	2	0
各种肌肉骨骼和结缔组织疾病				
骨骼肌肉疼痛*	36	4	20	0

系统器官分类 不良反应	伊布替尼 (N = 135)		苯丁酸氮芥 (N = 132)	
	所有级别 (%)	3级或以上 (%)	所有级别 (%)	3级或以上 (%)
关节痛	16	1	7	1
肌肉痉挛	11	0	5	0
眼器官疾病				
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
皮肤和皮下组织类疾病				
皮疹*	21	4	12	2
青肿*	19	0	7	0
感染和侵染类疾病				
上呼吸道感染	17	2	17	2
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
呼吸系统、胸和纵隔疾病				
咳嗽	22	0	15	0
呼吸困难	10	1	10	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲乏	30	1	38	5
外周水肿	19	1	9	0
发热	17	0	14	2
血管与淋巴管类疾病				
高血压*	14	4	1	0
各类神经系统疾病				
头痛	12	1	10	2

系统器官分类 不良反应	伊布替尼 (N = 135)		苯丁酸氮芥 (N = 132)	
	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)
头晕	11	0	12	1
各类检查				
体重降低	10	0	12	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。

在伊布替尼组中，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 9： 试验 PCYC-1115-CA 中 CLL/SLL 患者发生的治疗期间的血液学实验室检查异常

系统器官分类 不良反应	伊布替尼 (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 (%)
中性粒细胞减少	55	28	67	31
血小板减少	47	7	58	14
血红蛋白减少	36	0	39	2

患者发生治疗期间 4 级血小板减少症（伊布替尼组 1% vs 苯丁酸氮芥组 3%）和中性粒细胞减少症（伊布替尼组 1% vs 苯丁酸氮芥组 12%）

试验 CLL-3001

表 10 描述了试验 CLL-3001 中既往接受过治疗的 CLL 或 SLL 患者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后的不良反应，伊布替尼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 10： 试验 CLL-3001 中伊布替尼治疗组≥ 10%且至少高于对照组 2%患者报告的不良反应

系统器官分类 不良反应	伊布替尼+BR (N = 287)		安慰剂+BR (N = 287)	
	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)
血液和淋巴系统疾病				
中性粒细胞减少症	66	61	60	56†
血小板减少症	34	16	26	16
皮肤和皮下组织类疾病				
皮疹*	32	4	25	1

系统器官分类 不良反应	伊布替尼+BR (N = 287)		安慰剂+BR (N = 287)	
	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)
青肿*	20	<1	8	<1
胃肠系统疾病				
腹泻	36	2	23	1
腹痛	12	1	8	<1
各种肌肉骨骼和结缔组织疾病				
骨骼肌肉疼痛*	29	2	20	0
肌肉痉挛	12	<1	5	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
发热	25	4	22	2
血管与淋巴管类疾病				
出血*	19	2†	9	1
高血压*	11	5	5	2
感染和侵染类疾病				
支气管炎	13	2	10	3
皮肤感染*	10	3	6	2
代谢和营养类疾病				
高尿酸血症	10	2	6	0

BR: 苯达莫司汀和利妥昔单抗

伊布替尼治疗组中, 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。

† 包括伊布替尼组结局为死亡的 2 例出血事件, 和安慰剂组 1 例结局为死亡的中性粒细胞减少事件。

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治疗的患者分别有 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%。

华氏巨球蛋白血症 (WM)

下文所述数据反映了一项开放性临床研究 (PCYC-1118E) 中 63 例既往经治 WM 患

者和一项随机 III 期临床研究 (PCYC-1127-CA) 中 75 例初治或既往经治 WM 患者的伊布替尼暴露情况。研究 PCYC-1127-CA 还有一个额外的单药治疗组, 包含 31 例既往使用含利妥昔单抗的方案治疗失败的既往经治 WM 患者。

WM 研究 (PCYC-1118E 和 PCYC-1127-CA) 中最常发生的不良反应 ($\geq 20\%$) 为出血 (如青肿)、腹泻、骨骼肌肉疼痛、皮疹、恶心和中性粒细胞减少症。

最常见的 3/4 级不良反应 ($\geq 5\%$) 为中性粒细胞减少症、感染性肺炎、高血压、房颤和血小板减少症。

在 WM 研究 (PCYC-1118E 和 PCYC-1127-CA) 中, 接受伊布替尼治疗的患者中 4% 因不良反应中止治疗。11% 的患者因不良反应减少剂量。

研究 1118 和研究 1127 单药治疗组

下表 11 和表 12 描述的不良反应和实验室检查异常反映了伊布替尼在研究 1118 (中位暴露时间为 11.7 个月) 和研究 1127 单药治疗组 (中位暴露时间为 33 个月) 中暴露的情况。

表 11: 研究 1118 和研究 1127 单药治疗组中 ≥10% 的 WM 患者发生的非血液学不良反应 (N=94)

系统器官分类	不良反应	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)
胃肠系统疾病	腹泻	38	2
	恶心	21	0
	口腔粘膜炎*	15	0
	便秘	12	1
	胃食管反流病	12	0
皮肤及皮下组织类疾病	青肿*	28	1
	皮疹*	21	1
血管与淋巴管类疾病	出血*	28	0
	高血压*	14	4
全身性疾病及给药部位各种反应	疲乏	18	2
	发热	12	2
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨骼肌肉疼痛*	21	0
	肌痉挛*	19	0
感染及侵染类疾病	上呼吸道感染	19	0
	皮肤感染*	18	3
	鼻窦炎*	16	0
	感染性肺炎*	13	5
各类神经系统疾病	头痛	14	0
	头晕	13	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽	13	0

身体系统和各个 ADR 首选术语按照发生频率降序排列。

*包括多个 ADR 术语。

表 12: 研究 1118 和研究 1127 单药治疗组中 WM 患者发生的治疗期间血液学实验室检查异常 (N=94)

	患者百分比 (N=94)	
	所有级别 (%)	3/4 级 (%)
血小板减少	38	11
中性粒细胞减少	43	16
血红蛋白减少	21	6

患者发生治疗期间 4 级血小板减少症 (4%) 和中性粒细胞减少症 (7%)。

研究 1127

下文表 13 描述了研究 1127 中初治或既往经治 WM 患者暴露于伊布替尼+利妥昔单抗 (中位暴露时间为 25.8 个月) 和暴露于安慰剂+利妥昔单抗 (中位暴露时间为 15.5 个月) 发生的不良反应。

表 13: 研究 1127 的 WM 患者中, 至少 10% 的患者报告并且伊布替尼联合利妥昔单抗治疗组的发生率比对照组高至少 2% 的不良反应

系统器官分类 不良反应	伊布替尼+利妥昔单抗 (N=75)		安慰剂+利妥昔单抗 (N=75)	
	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)	所有级别 (%)	3 级或以上 (%)
皮肤及皮下组织类疾病				
青肿*	37	1	5	0
皮疹*	24	1	11	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
骨骼肌肉疼痛*	35	4	21	3
关节痛	24	3	11	1
肌痉挛	17	0	12	1
血管与淋巴管类疾病				
出血*	32	3	17	4†
高血压*	20	13	5	4
胃肠系统疾病				
腹泻	28	0	15	1
恶心	21	0	12	0
消化不良	16	0	1	0
便秘	13	1	11	1
感染及侵染类疾病				
感染性肺炎*	19	13	5	3
皮肤感染*	17	3	3	0
尿路感染	13	0	0	0
支气管炎	12	3	7	0
流感	12	0	7	1
上呼吸道病毒感染	11	0	7	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
外周水肿	17	0	12	1
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽	17	0	11	0
血液及淋巴系统疾病				
中性粒细胞减少症*	16	12	11	4
心脏器官疾病				
房颤	15	12	3	1
各类神经系统疾病				
头晕	11	0	7	0
精神病类				
失眠	11	0	4	0
代谢及营养类疾病				
低钾血症	11	0	1	1

身体系统和各个 ADR 首选术语按照发生频率降序排列。

*包括多个 ADR 术语。

† 包括一起结局为死亡的事件。

接受伊布替尼联合利妥昔单抗治疗的患者中有 1% 观察到 3 级或 4 级输液反应。在接受安慰剂联合利妥昔单抗治疗患者中有 16% 观察到 3 或 4 级输液反应。

其他重要不良反应

心律失常类疾病

在随机对照试验(n=1605; 805 例接受伊布替尼治疗患者的中位治疗持续时间为 14.8 个月, 800 例对照组患者为 5.6 个月)中, 伊布替尼组和对照组患者中任何级别的室性快速性心律失常(室性期外收缩, 室性心律失常, 室颤, 室扑和室性心动过速)的发生率分别是 1.0% 和 0.5%, 发生 3 级或以上事件的受试者比例为 0.2% 和 0%。此外, 伊布替尼治疗组和对照组患者任何级别房颤和房扑的发生率为 9% 和 1.4%, 3 级或以上事件的发生率为 4.1% 和 0.4%。

腹泻

在随机对照试验(n=1605; 805 例接受伊布替尼治疗患者的中位治疗持续时间为 14.8 个月, 800 例对照组患者为 5.6 个月)中, 伊布替尼治疗组患者中任何级别腹泻的发生率为 39%, 而对照组为 18%。伊布替尼治疗组患者 3 级腹泻发生率为 3%, 而对照组是 1%。伊布替尼治疗组患者与对照组任何级别腹泻的至首次发作中位时间分别为 21 天(范围: 0-708)和 46 天(范围: 0-492), 3 级腹泻则分别是 117 天(范围: 3-414)和 194 天(范围: 11-325)。在报告腹泻的患者中, 伊布替尼治疗组与对照组分别有 85% 和 89% 的患者痊愈, 15% 和 11% 的患者在分析时没有报告痊愈。伊布替尼治疗组受试者与对照组任何级别腹泻从发作至痊愈的中位时间分别是 7 天(范围: 1-655)和 4 天(范围: 1-367), 3 级腹泻则是 7 天(范围: 1-78)和 19 天(范围: 1-56)。不到 1% 的受试者因腹泻终止伊布替尼治疗, 而对照组为 0%。

视觉障碍

在随机对照试验(n=1605; 805 例接受伊布替尼治疗患者的中位治疗持续时间为 14.8 个月, 800 例对照组患者为 5.6 个月)中, 伊布替尼治疗组中 11% 的患者出现任何级别的视物模糊和视力下降(1 级有 10%, 2 级有 2%, 无 \geq 3 级事件), 对照组为 6% (1 级有 6%, 2 级和 3 级 $<$ 1%)。伊布替尼治疗组患者与对照组至首次发作中位时间分别为 91 天(范围: 0-617)和 100 天(范围: 2-477)。在报告视觉障碍的患者中, 伊布替尼治疗组与对照组分别有 60% 和 71% 的患者痊愈, 40% 和 29% 的患者在分析时没有报告痊愈。伊布替尼治疗组受试者与对照组受试者相比, 从发作至痊愈的中位时间分别为 37 天(范围: 1-457)和 26 天(范围: 1-721 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)中进行了一项比较伊布替尼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伊布替尼或利妥昔单抗, 其中, 中国

入组的患者占 82%。

下文表 14 和 15 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，伊布替尼和利妥昔单抗的中位用药时长分别为 12.6 和 4.6 个月。

表 14: 试验 PCI-32765CLL3002 中伊布替尼治疗组≥10%且至少高于对照组 5%的中国受试者报告的不良反应

	伊布替尼 (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 (%)
胃肠系统疾病				
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
感染及侵染类疾病				
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)
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹*	20 (23.3)	1 (1.2)	4 (9.5)	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽	19 (22.1)	1 (1.2)	2 (4.8)	0
血液及淋巴系统疾病				
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
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲乏	13 (15.1)	0	3 (7.1)	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
骨骼肌肉疼痛*	13 (15.1)	0	0	0
各类检查				
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
耳及迷路类疾病				
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。

在伊布替尼组中，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 15: 试验 PCI-32765CLL3002 中中国受试者在治疗期间的*血液学实验室检查异常

	伊布替尼 (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

在伊布替尼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数量未知，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。

眼器官疾病：眼部出血

心脏疾病：室性快速性心律失常 (包括多个术语，包括致死性结局事件)、心力衰竭

肝胆系统疾病：肝衰竭，包括急性和/或致死性事件、肝硬化

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 综合征 (SJS)、脆甲、脂膜炎 (包括多个术语)、嗜中性皮肤病 (包括多个术语)

感染：乙型肝炎再激活

神经系统疾病：周围神经病、脑血管意外 (包括死亡结果的事件)、短暂性脑缺血性发作、缺血性卒中 (包括死亡结果的事件)

【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

使用伊布替尼治疗的患者曾发生致死性出血事件。3%的患者发生过 ≥ 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）。临床试验中 1124 例接受伊布替尼治疗的患者中 0.3%发生致死性出血事件。接受伊布替尼治疗的患者中 44%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。

伊布替尼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。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。伊布替尼与抗凝血或抗血小板药物合用会增加大出血的风险。观察到使用抗凝血药物后发生大出血的风险高于抗血小板药物。在与伊布替尼合并使用前，应考虑抗凝血或抗血小板治疗的风险和获益。治疗开始后应监测体征和症状。应避免使用补充剂（如鱼油和维生素 E 制剂）。

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

感染

使用伊布替尼治疗时曾发生致死性和非致死性感染（包括脓毒症、细菌、病毒和真菌感染）。临床试验中 1124 例接受伊布替尼治疗的患者中 24%发生 ≥ 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。接受伊布替尼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）。在接受本品治疗的患者中发生过戊型肝炎病例，这些病例可能是慢性的。监测并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，接受伊布替尼单药治疗的 B 细胞恶性肿瘤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（23%）、血小板减少症（8%）和贫血（3%）。

每月监测一次全血细胞计数。

间质性肺疾病

接受伊布替尼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。

心律失常和心力衰竭

在伊布替尼的临床试验和上市后观察中患者发生了致死性和严重的心律失常或心力衰竭。伴有显著心脏并发症的患者发生事件（包括突发致死性心血管事件）的风险可能更高。报告了房颤、房扑、室性快速性心律失常和心力衰竭，尤其是在有急性感染或心脏风险因素（包括高血压、糖尿病和既往心律失常病史）的患者中。开始本品治疗前应对心脏病史和心功能进行适当的临床评估。治疗期间应仔细监测患者的心脏功能是否出现临床恶化迹象，并进行相应临床管理。对于存在心脏问题的患者，应考虑对其进行进一步评价（例如：ECG、超声心动图）。应评估本品治疗的获益和风险，并按照剂量调整指南进行管理。

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伊布替尼之外的其他 CLL 治疗。应对伊布替尼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伊布替尼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

伊布替尼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（>400,000/mcL）可能增加风险。考虑暂停使用伊布替尼。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

临床试验中接受伊布替尼治疗的 1124 例患者中 12%曾发生过高血压，5%的患者发生 3 级或以上高血压，中位至发病时间为 5.9 个月（范围：0.03-24 个月）。对接受本品治疗的患者监测血压，并在本品治疗期间视情况开始使用或调整降压药。

继发恶性肿瘤

临床试验中接受伊布替尼治疗的 1124 例患者中 10%曾发生其他恶性肿瘤，包括非皮肤癌（4%）。最常见的继发恶性肿瘤是非黑色素瘤皮肤癌（6%）。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伊布替尼治疗组的发生率为 6%，在对照组的发生率为 3%。监测患者是否出现非黑色素瘤皮肤癌。

肿瘤溶解综合征

使用伊布替尼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，包括致死事件。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。应在开始伊布替尼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

使用伊布替尼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，伊布替尼作为一种激酶抑制剂，可对胎儿造成伤害。目前还没有伊布替尼在孕妇中使用的数据，无法告知是否存在重大出生缺陷和流产的药物相关风险。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，引起了包括结构畸形在内的胚胎-胎仔毒性（参见【药理毒理】）。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）。

所有妊娠均有出生缺陷、胚胎丢失或其他不良结局的背景风险。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产物是否会经人乳分泌,是否会对母乳喂养的儿童或乳汁生成造成影响。

因为很多药物都可分泌到乳汁中,且伊布替尼在哺乳婴儿中可能引发严重不良反应,所以伊布替尼治疗期间应停止哺乳。

【儿童用药】

尚未确立伊布替尼在儿童患者中的安全性和疗效。

【老年用药】

伊布替尼的临床研究共纳入 1200 例患者,其中 64%的患者 ≥ 65 岁。接受伊布替尼治疗的老年患者更常发生 ≥ 3 级感染性肺炎(≥ 65 岁的患者为 12%; < 65 岁的患者为 7%)。

【药物相互作用】

CYP3A 抑制剂

伊布替尼主要通过细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 酶代谢。

伊布替尼与强效或中效 CYP3A 抑制剂联合给药可能增加伊布替尼的血浆浓度 (参见【临床药理】)。伊布替尼浓度升高可能增加药物相关毒性的风险。

与泊沙康唑、伏立康唑和中效 CYP3A 抑制剂合用时,建议调整伊布替尼剂量 (参见【用法用量】)。

避免合并使用其他强效 CYP3A 抑制剂。如果只是短期使用这些抑制剂 (例如 7 天及以下抗感染治疗),可以中断伊布替尼治疗 (参见【用法用量】)。

伊布替尼治疗期间应避免摄入葡萄柚或塞维利亚橙,因为这些食物含有强效或中效 CYP3A 抑制剂。

强效 CYP3A 抑制剂

18 例健康受试者同时服用伊布替尼与强效 CYP3A 抑制剂酮康唑后,伊布替尼的暴露量升高, C_{max} 和 AUC_{0-last} 分别升高 29 和 24 倍。在 B 细胞恶性肿瘤患者中开展的专项药物间相互作用研究显示,与伏立康唑合并用药后,伊布替尼的 C_{max} 和 AUC 分别增加 6.7 倍和 5.7 倍。在临床研究中,合并使用弱效和/或中效 CYP3A 抑制剂的 37 例患者的伊布替尼最大观测暴露量 (AUC) 是 76 例未合用 CYP3A 抑制剂患者的 ≤ 2 倍。66 例

使用中效 (n=47) 或强效 (n=19) CYP3A 抑制剂的患者的临床安全性数据显示毒性未出现有意义的增加。伊布替尼与伏立康唑和泊沙康唑合并用药时, 伊布替尼的剂量可参见【用法用量】列出的推荐剂量。应避免伊布替尼与所有其他强效 CYP3A 抑制剂 (如酮康唑、茛地那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、克拉霉素、泰利霉素、伊曲康唑、奈法唑酮和 cobicistat) 同时用药, 并应考虑换用 CYP3A 抑制作用较弱的药品。如果获益大于风险且必须使用强效 CYP3A 抑制剂, 参见【用法用量】的推荐剂量调整。

中效和弱效 CYP3A 抑制剂

对于 B 细胞恶性肿瘤的患者, 合并使用 CYP3A 抑制剂红霉素使伊布替尼的 C_{max} 和 AUC 分别增长 3.4 倍和 3.0 倍。如果同时使用中效 CYP3A 抑制剂 (如氟康唑、红霉素、安普那韦、阿瑞吡坦、阿扎那韦、环丙沙星、克唑替尼、地尔硫卓、福沙那韦、伊马替尼、维拉帕米、胺碘酮和决奈达隆), 应按照【用法用量】的建议降低伊布替尼的剂量。

伊布替尼与弱效 CYP3A 抑制剂联用时无需调整剂量。应密切监测患者的毒性反应, 必要时依从剂量调整指南进行调整。

CYP3A 诱导剂

伊布替尼与强效 CYP3A 诱导剂联合给药可能降低伊布替尼浓度达 90%。避免与强效 CYP3A 诱导剂合用 (参见【临床药理】)。考虑换用 CYP3A 诱导作用较弱的药品。

强效 CYP3A 诱导剂示例^a包括: 卡马西平、利福平、苯妥英、和贯叶连翘^b。

^a 这些示例仅用作指导, 不会将符合这个分类的所有药物列在一张全面列表内。医务人员应当查阅适当参考文献获得全面信息。

^b 贯叶连翘的诱导效力可能会因配制状态不同而有较大的差别。

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, 伊布替尼给药前后至少 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 介导肝脏外排药物的暴露量, 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 伊布替尼后出现可逆性 4 级肝酶升高 (AST 和 ALT)。对服用了超过推荐剂量的伊布替尼的患者进行密切监测, 给予适当的支持性治疗。

【临床药理】

作用机制

伊布替尼为小分子 BTK (Bruton 酪氨酸激酶) 抑制剂。(参见【药理毒理】中的药理作用)

药效学

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, ≥ 175 mg/天) 给药 24 小时内, 外周血单核细胞 BTK 活性位点的占有率在 90% 以上。(参见【药理毒理】中的药理作用)。

药代动力学

在 B 细胞恶性肿瘤患者中, 伊布替尼在 840 mg (最高批准剂量的 1.5 倍) 剂量范围内, 暴露量随剂量增加而增加。接受 560 mg 剂量的 MCL 患者实测的稳态 AUC 均值 (变异系数%) 为 865 (69%) ng·h/mL, 接受 420 mg 剂量的 CLL/SLL 患者为 708 (71%) ng·h/mL, 接受 420 mg 剂量的 WM 患者为 707 (72%) ng·h/mL。不与 CYP3A 抑制剂合用时, 伊布替尼 420 mg 或 560 mg 每日一次给药在 1 周后达到稳态浓度, 蓄积比为 1-1.6。

吸收

健康受试者空腹服用伊布替尼的绝对生物利用度为 2.9% (90% CI: 2.1, 3.9)。伊布替尼口服给药的吸收中位 T_{max} 是 1-2 小时。

食物影响

与整夜禁食后服用伊布替尼相比, 与高脂高热量膳食 (800 卡路里至 1,000 卡路里, 50% 的膳食总热量来自脂肪) 同服后伊布替尼的 C_{max} 增加 2-4 倍, AUC 增加约 2 倍。

体外研究表明伊布替尼不是 P 糖蛋白 (P-gp) 或者乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 的底物。

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 50-1,000 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 10,000 L。

消除

空腹状态下静脉清除率为 62 L/h, 进食状态下为 76 L/h。与高首过效应相一致, 空腹状态下和进食状态下的表观口服清除率分别是 2000 和 1000 L/h。伊布替尼的半衰期

为 4-6 小时。

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(CYP)3A 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。

排泄

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标记伊布替尼后，在 168 小时内排出 90%的放射活性，其中 80%经粪便排泄，不到 10%经尿液清除。粪便中的原形伊布替尼约占放射活性标记排泄量的 1%，尿液中没有原型伊布替尼，其余的排泄量为代谢产物。

特殊人群

年龄和性别

年龄和性别对伊布替尼的药代动力学没有具有临床意义的影响。

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，中国受试者中伊布替尼的暴露参数在其他人群的范围之内。

肾损伤患者

轻度和中度肾损伤（根据 Cockcroft-Gault 公式估算肌酐清除率[CLcr]>25 mL/min）对伊布替尼暴露量没有影响。没有关于重度肾脏损伤（CLcr<25 mL/min）患者或正进行透析患者的数据。

肝损伤患者

与肝功能正常受试者相比，轻度肝损伤受试者（Child-Pugh A 级）的伊布替尼 AUC 升高 2.7 倍，中度肝损伤受试者（Child-Pugh B 级）升高 8.2 倍，而重度肝损伤受试者（Child-Pugh C 级）升高 9.8 倍。与肝功能正常受试者相比，轻度肝损伤受试者的伊布

替尼 C_{max} 增加 5.2 倍，中度肝损伤受试者增加 8.8 倍，而重度肝损伤受试者增加 7 倍（参见【用法用量】中特殊人群用药）。

药物相互作用

CYP3A 抑制剂对伊布替尼的影响

多次给予酮康唑（强效 CYP3A 抑制剂）合并给药会使伊布替尼的 C_{max} 增加 29 倍，AUC 增加 24 倍。多次给予伏立康唑（强效 CYP3A 抑制剂）合并给药会使伊布替尼的稳态 C_{max} 增加 6.7 倍，AUC 增加 5.7 倍。进食状态的模拟显示泊沙康唑（强效 CYP3A 抑制剂）可使伊布替尼的 AUC 增加 3 倍至 10 倍。

多次给予红霉素（中效 CYP3A 抑制剂）合并给药会使伊布替尼稳态 C_{max} 增加 3.4 倍，AUC 增加 3 倍。

CYP3A 诱导剂对伊布替尼的影响

与利福平（强效 CYP3A 诱导剂）合用会使伊布替尼的 C_{max} 下降 13 倍以上，AUC 下降 10 倍以上。模拟结果显示，依法韦仑（中效 CYP3A 诱导剂）可使伊布替尼的 AUC 值下降 3 倍。

伊布替尼对 CYP 底物的影响

体外研究表明采用临床剂量时，伊布替尼和 PCI-45227 不太可能抑制 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 或 3A 的活性。采用临床剂量时，伊布替尼和 PCI-45227 不太可能诱导 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A 的活性。

伊布替尼对转运蛋白底物的影响

体外研究表明，采用临床剂量时伊布替尼可能抑制 BCRP 和 P-gp 转运。伊布替尼与治疗窗窄的口服 P-gp 或 BCRP 底物（例如地高辛、甲氨蝶呤）合用，可能会增加后者的浓度。

【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）中评价了伊布替尼治疗 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 伊布替尼，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）。服用伊布替尼后的缓解情况见表 16。

表 16：试验 PCYC-1104-CA 中研究者评估的 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。

试验 MCL-3001

一项随机、III 期、开放性、多中心临床试验 MCL-3001 评估了伊布替尼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，接受伊布替尼口服 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 (≥ 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 17，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 1。

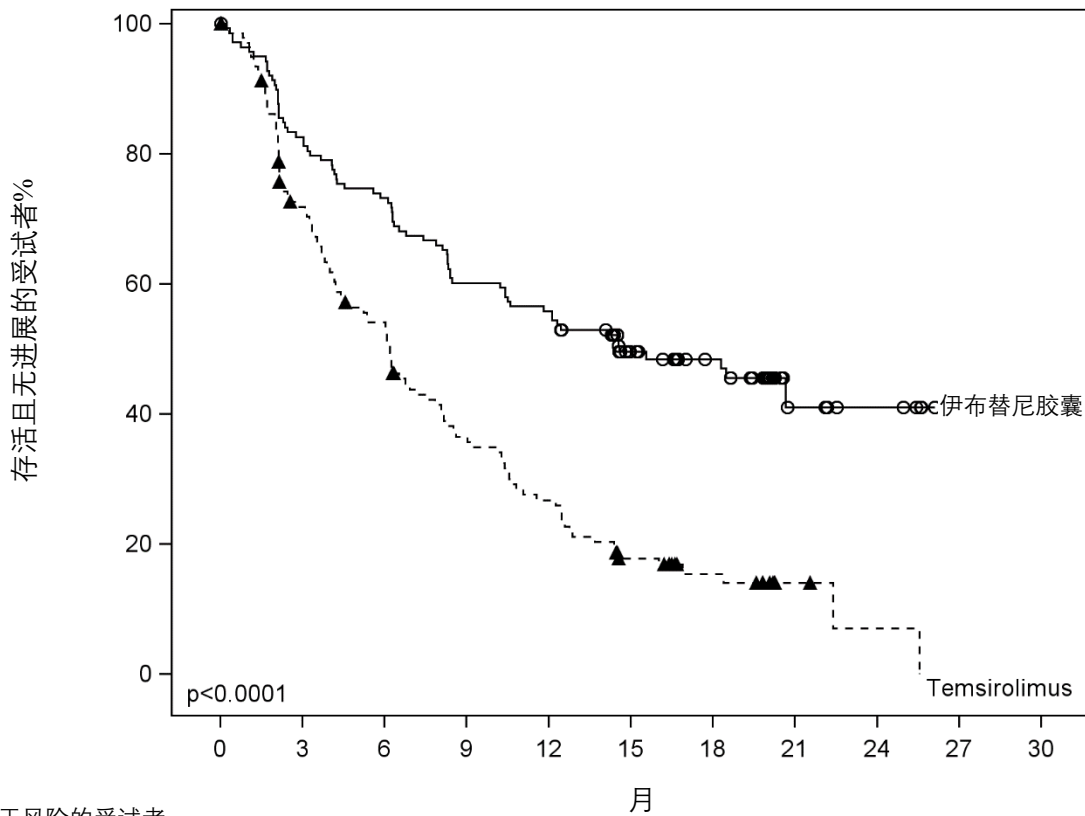
表 17：复发或难治性 MCL 受试者中的疗效结果（试验 MCL3001）

终点	伊布替尼 N = 139	Temsirolimus N = 141
无进展生存期 ^a		
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	

^a IRC 评估；

接受伊布替尼治疗的受试者中，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%），且伊布替尼较 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)



处于风险的受试者

伊布替尼胶囊	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0
Temsirrolimus	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0

慢性淋巴细胞白血病 (CLL) /小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)

一项非对照试验和四项随机、对照试验证实了伊布替尼治疗 CLL/SLL 患者的安全性和疗效。

试验 PCYC-1102-CA

在 51 例经治 CLL/SLL 患者中进行了一项开放性、多中心试验。患者的中位年龄为 68 岁 (范围: 37-82 岁) 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, 39.2% 的患者 Rai 分期为 IV 期, 45.1% 有至少一个肿瘤 ≥ 5 cm, 35.3% 的患者存在 17p 染色体缺失, 31.4% 存在 11q 缺失。

每日一次口服 420 mg 伊布替尼, 直到疾病进展或发生不耐受毒性。独立审查委员会会根据修订版国际工作组 CLL 标准评估 ORR 和 DOR。ORR 为 64.7%(95%CI: 50.1%; 77.6%), 均为部分缓解。无患者达到完全缓解。DOR 的范围为 3.9-24.2+个月。未达到

中位 DOR。

试验 PCYC-1112-CA

在经治 CLL 或 SLL 患者中进行了一项伊布替尼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，其中一组给予伊布替尼每日剂量为 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伊布替尼治疗。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。所有患者的基线美国东部肿瘤协作组 (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 18，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 18: 试验 PCYC-1112-CA 的疗效结果

终点	伊布替尼组 N=195	奥法木单抗组 N = 196
无进展生存期 ^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)	
总生存期 ^a		
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 ^b	42.6%	4.1%

^a 两组均未达到中位 OS

^b 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

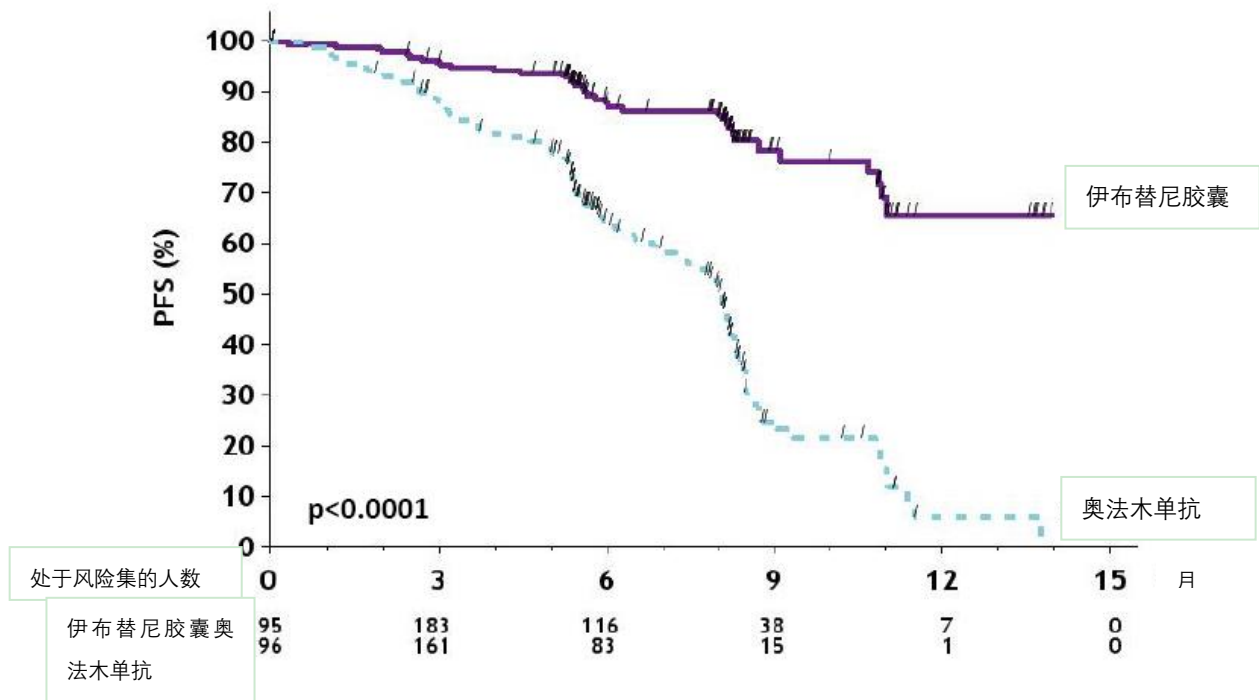
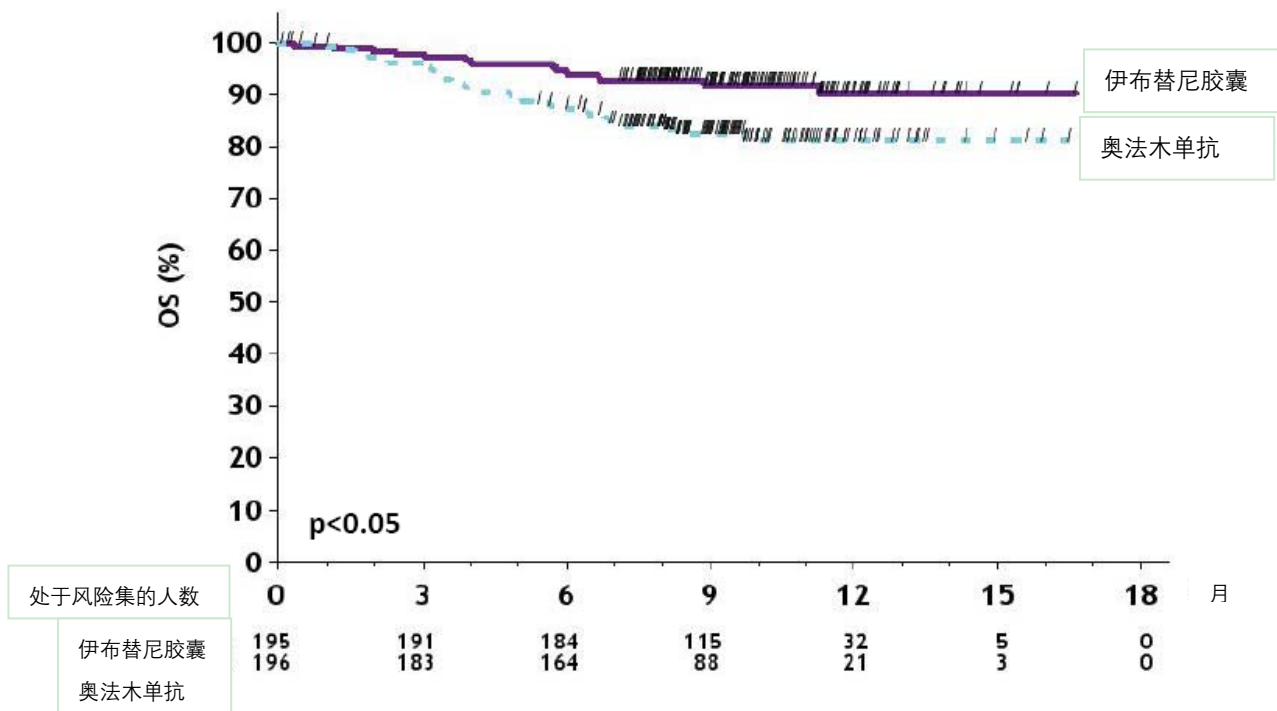


图 3: 试验 PCYC-1112-CA 中总生存期 (ITT 人群) 的 Kaplan-Meier 曲线



65 个月随访的最终分析

研究 PCYC-1112-CA 中位研究时间为 65 个月时，根据研究者评估，观察到伊布替尼组患者的死亡或进展风险降低 85%。根据 IWCLL 标准，研究者评估的中位 PFS 在伊布替尼组和奥法木单抗组分别为 44.1 个月[95% CI(38.47, 56.18)]

和 8.1 个月[95% CI (7.79, 8.25)]；HR=0.15[95% CI (0.11, 0.20)]。伊布替尼治疗组中研究者评估的 ORR 为 87.7%，奥法木单抗组为 22.4%。最终分析时，最初随机分配至奥法木单抗治疗组的 196 例受试者中有 133 例（67.9%）交叉至接受伊布替尼治疗。根据 IWCLL 标准，伊布替尼组研究者评估的中位 PFS2（随机化至首次抗肿瘤治疗后 PFS 事件的时间）为 65.4 个月[95% CI (51.61,不可估计)]，奥法木单抗组为 38.5 个月 [95% CI(19.98, 47.24)]；HR=0.54 [95% CI(0.41, 0.71)]。伊布替尼组的中位 OS 为 67.7 个月 [95% CI (61.0, 不可估计)]。

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 19。

表 19：试验 PCYC-1112-CA 中 17p 缺失的 CLL/SLL 患者的疗效结果

终点	伊布替尼组 N=63	奥法木单抗组 N = 64
无进展生存期		
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 ^a	47.6%	4.7%

^a 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。

63 个月随访期

在总随访期为 63 个月时，研究者根据 IWCLL 标准评估的携带 del 17p 患者的中位 PFS 为：伊布替尼组 40.6 个月[95% CI (25.4, 44.6)]和奥法木单抗组 6.2 个月[95% CI (4.6, 8.1)]。研究者评估的携带 del 17p 患者的总缓解率分别为伊布替尼组 88.9%和奥法木单抗组 18.8%。

试验 PCYC-1115-CA

在年龄≥65 岁的 CLL 或 SLL 初治患者中进行了一项随机、多中心、开放性研究，比较伊布替尼与苯丁酸氮芥。患者（n=269）按 1:1 的比例随机接受伊布替尼（每日 420 mg，直至疾病进展或不耐受毒性）或苯丁酸氮芥（起始剂量为 0.5 mg/kg，在各 28 天周期的第 1 和 15 天给药，最多治疗 12 个周期，可根据患者个人的耐受程度将剂量增至 0.8 mg/kg）。

入组患者的中位年龄为 73 岁（范围：65-90 岁），63%为男性，91%为白人。91%的患者基线 ECOG 体能状态评分为 0 或 1，9%的患者评分为 2。试验入组了 249 例 CLL 患者和 20 例 SLL 患者。基线时，20%的患者有 11q 缺失。开始 CLL 治疗的最常见原因包括：进行性骨髓衰竭（38%）；表现为贫血和/或血小板减少症、进行性或有症状的淋巴结病（37%）、进行性或有症状的脾肿大（30%）、疲乏（27%）和盗汗（25%）。

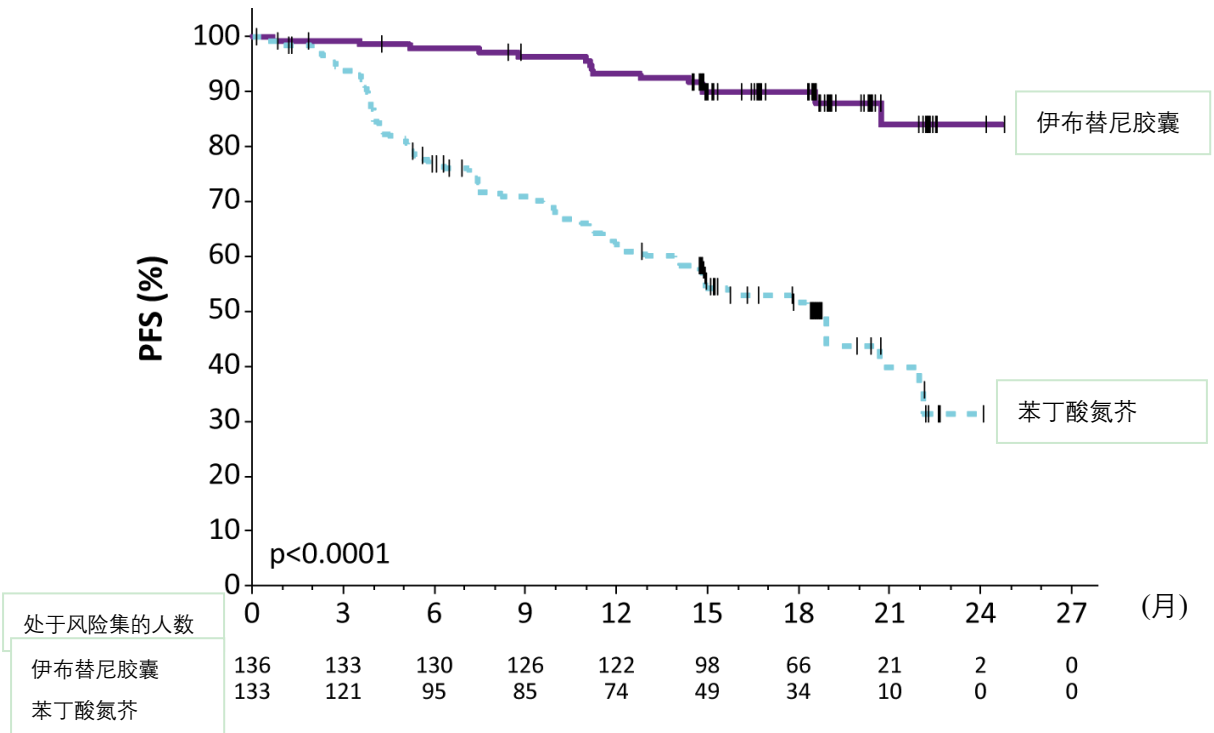
中位随访时间 28.1 个月中，观察到 32 例死亡事件（伊布替尼和苯丁酸氮芥治疗组中分别为 11 例(8.1%)和 21 例(15.8%)）。41%的患者从苯丁酸氮芥组转到伊布替尼治疗组，ITT 人群（意向治疗人群）的总体生存分析获得具有统计学意义的 HR0.44（95% CI (0.21, 0.92)），预计伊布替尼治疗组和苯丁酸氮芥组 2 年生存率分别为 94.7%（95% CI(89.1, 97.4)）和 84.3%（95% CI(76.7, 89.6)）。试验 PCYC-1115-CA 的疗效结果见表 20。IRC 根据 IWCLL 标准评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 4。

表 20：试验 PCYC-1115-CA 的疗效结果

终点	伊布替尼组 N = 136	苯丁酸氮芥组 N = 133
无进展生存期^a		
事件数量 (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
疾病进展	12	57
死亡事件	3	7
中位数 (95% 置信区间), 月	未达到	18.9 (14.1, 22.0)
风险比 (95% 置信区间)	0.161 (0.091, 0.283)	
总体缓解率^a (CR+PR)	82.4%	35.3%
p 值	<0.0001	

^a 由 IRC 评估。伊布替尼组中的 5 例受试者 (3.7%) 和苯丁酸氮芥组中的 2 例受试者 (1.5%) 达到了完全缓解。

图 4: 试验 PCYC-1115-CA 中无进展生存期 (ITT 人群) 的 Kaplan-Meier 曲线



55 个月随访期

在 55 个月的总随访期内，伊布替尼组未达到中位 PFS。

试验 CLL-3001

在既往经治 CLL/SLL 患者中进行了伊布替尼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 的比例随机接受伊布替尼 (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 / m² 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/m² 的剂量给药，在第 2 个到第 6 个周期的第 1 天以 500 mg / m² 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 21。PFS 的 Kaplan-Meier 曲线如图 5 所示。

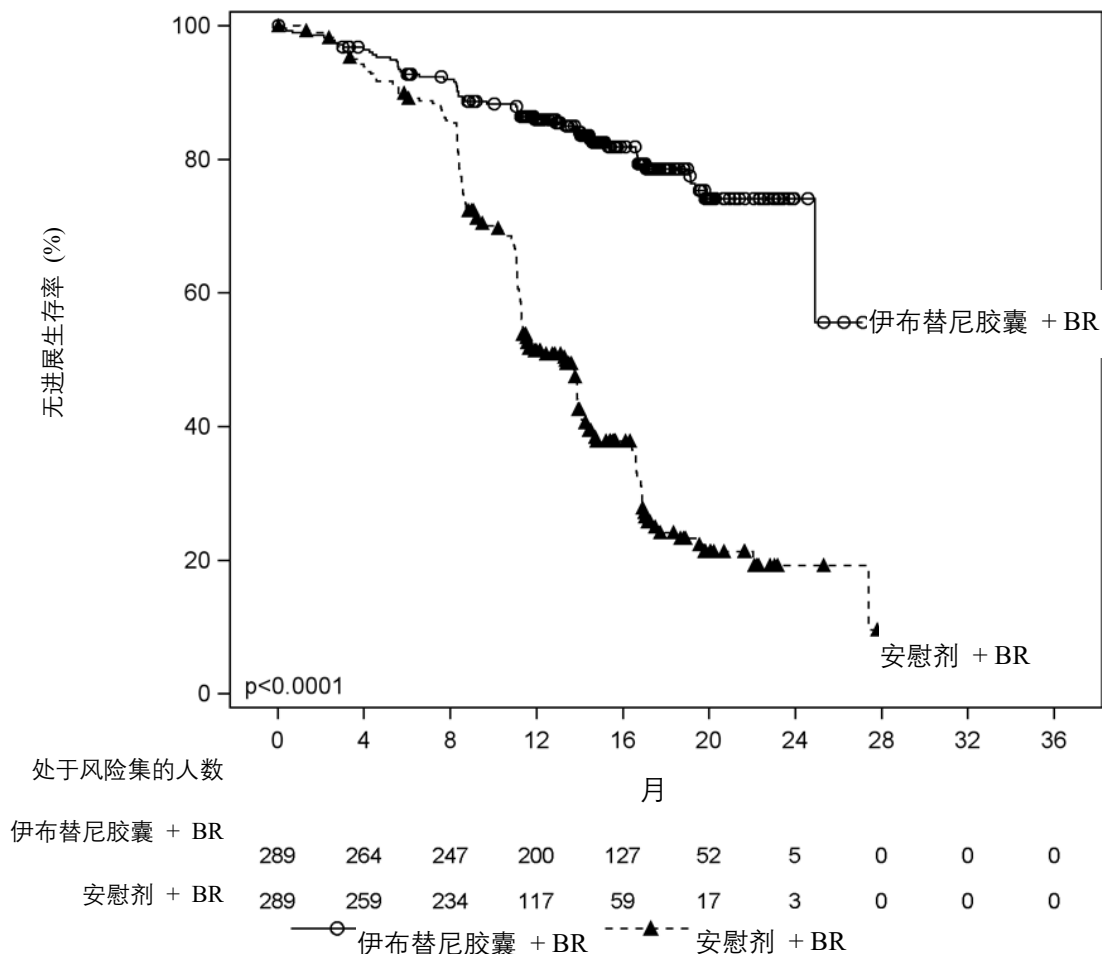
表 21: 试验 CLL-3001 的疗效结果

终点	伊布替尼+BR 组 N=289	安慰剂+BR 组 N=289
无进展生存期 ^a		
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 ^a	82.7%	67.8%

^a 由 IRC 评估伊布替尼+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 5: 试验 CLL-3001 中无进展生存期 (ITT 人群) 的 Kaplan-Meier 曲线



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伊布替尼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伊布替尼 (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/m², 给药 1 周后剂量调整为 500 mg/m², 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 26/54 例 (48.1%) 患者出现疾病进展后交叉接受了伊布替尼治疗。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 82%。尽管进行了交叉治疗, 但总生存期 (OS) 分析仍显示出伊布替尼组较优的趋势 (风险比[HR] = 0.38)。该研究的疗效结果参见表 22。

表 22: PCI32765CLL3002 中的疗效结果

终点	伊布替尼 N = 106	利妥昔单抗 N = 54
无进展生存期		
事件数 (%)	34 (32.1)	42 (77.8)
风险比 (95% 置信区间)	0.178 (0.109, 0.291)	
总生存期		
死亡数 (%)	21 (19.8)	20 (37.0)
HR (95% 置信区间)	0.381 (0.204, 0.713)	
总体缓解率	62.3%	7.4%
总体缓解率 (包括伴淋巴细胞增多症的部分缓解)	68.9%	7.4%

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。

华氏巨球蛋白血症（WM）

两项单臂试验和一项随机对照试验证实了伊布替尼治疗 WM 患者的安全性和疗效。

研究 1118 和研究 1127 单药治疗组

研究 PCYC-1118E-CA（即研究 1118）是一项开放性、多中心的单臂试验，在 63 例既往经治 WM 患者中评估了伊布替尼的安全性和疗效。入组患者的中位年龄为 63 岁（范围：44-86 岁），其中 76% 是男性，95% 是高加索人。所有患者的基线 ECOG 体能状态评分为 0 或 1。自诊断至入组的中位时间为 74 个月，既往治疗的中位数为 2 次（范围：1-11 次）。基线时，中位血清 IgM 值为 3.5 g/dL（范围：0.7-8.4 g/dL）。

受试者每日一次口服伊布替尼 420 mg，直至疾病进展或出现不耐受毒性。研究者和独立评估委员会（IRC）使用 WM 国际工作组标准评估缓解。IRC 评估的缓解（定义为部分缓解或更佳的缓解）结果见表 23。

表 23：研究 1118 中 IRC 评估的 WM 患者的缓解率和缓解持续时间

	总计 (N = 63)
缓解率 (CR+VGPR+PR) (%)	61.9
95% CI (%)	(48.8, 73.9)
完全缓解 (CR)	0
非常好的部分缓解 (VGPR) (%)	11.1
部分缓解 (PR) (%)	50.8
中位缓解持续时间, 月 (范围)	NE (2.8+, 18.8+)

CI = 置信区间；NE = 无法评价

中位至缓解时间为 1.2 个月（范围：0.7-13.4 个月）。

研究 1127 单药治疗组包括 31 例既往接受含利妥昔单抗方案治疗失败的 WM 患者，均接受了伊布替尼单药治疗。中位年龄为 67 岁（范围：47-90 岁）。81% 的患者基线 ECOG 体能状态评分为 0 或 1，19% 的患者 ECOG 体能状态评分为

2. 既往治疗的中位数为 4（范围：1-7 种治疗）。研究 1127 单药治疗组的缓解率为 71%（CR 是 0%，VGPR 是 29%，PR 是 42%）。研究的中位随访时间为 34 个月（范围：8.6+至 37.7 个月），尚未达到中位缓解持续时间。

61 个月随访（最终分析）

在总体随访 61 个月时，研究 PCYC-1127-CA 中 IRC 评估的单药治疗组缓解率为 77%（CR 0%，VGPR 29%，PR 48%）。中位缓解持续时间为 33 个月（范围：2.4-60.2+个月）。

研究 1127

在初治或经治 WM 患者中开展了研究 1127（一项在华氏巨球蛋白血症受试者中评价伊布替尼或安慰剂联合利妥昔单抗的随机、双盲、安慰剂对照、III 期研究）。患者（n=150）按 1:1 的比例随机接受伊布替尼（每天 420 mg）或安慰剂与利妥昔单抗联合给药，直到疾病进展或出现不可接受的毒性。第 1 至 4 周利妥昔单抗 375 mg/m² 每周一次，连续 4 周；之后第 17 至第 20 周给予第二个疗程利妥昔单抗，每周一次，连续 4 周。主要疗效结果指标是由 IRC 评估的无进展生存期（PFS），其他疗效结果指标包括缓解率。

患者的中位年龄为 69 岁（范围：36-89 岁），66%为男性，79%为高加索人。91%的患者基线 ECOG 体能状态评分为 0 或 1，7%的患者中 ECOG 体能状态评分为 2。45%是初治患者，55%是经治患者。在经治患者中，既往治疗的中位数为 2（范围：1-6 种治疗）。基线时血清 IgM 中位值为 3.2 g/dL（范围：0.6-8.3 g/dL），77%的患者存在 MYD88 L265P 突变，13%的患者无此项突变，9%的患者无法评估突变状态。

研究 1127 的 IRC 评估疗效结果见表 24，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 6。

表 24：研究 1127 中 WM 患者的疗效结果

终点	伊布替尼+利妥昔单抗 N=75	安慰剂+利妥昔单抗 N=75
无进展生存期		
事件数量 (%)	14 (19)	42 (56)
中位数 (95% CI)，月	NE	20.3 (13.7, 27.6)
HR (95% CI)	0.20 (0.11, 0.38)	
p 值 ^a	<0.0001	
缓解率 (CR+VGPR+PR)^b	72%	32%

95% CI	(0.62, 0.82)	(0.21, 0.43)
完全缓解 (CR)	3%	1%
非常好的部分缓解 (VGPR)	23%	4%
部分缓解 (PR)	47%	27%
中位缓解持续时间, 月 (范围)	NE (1.9+, 36.4+)	21.2 (4.6, 25.8)

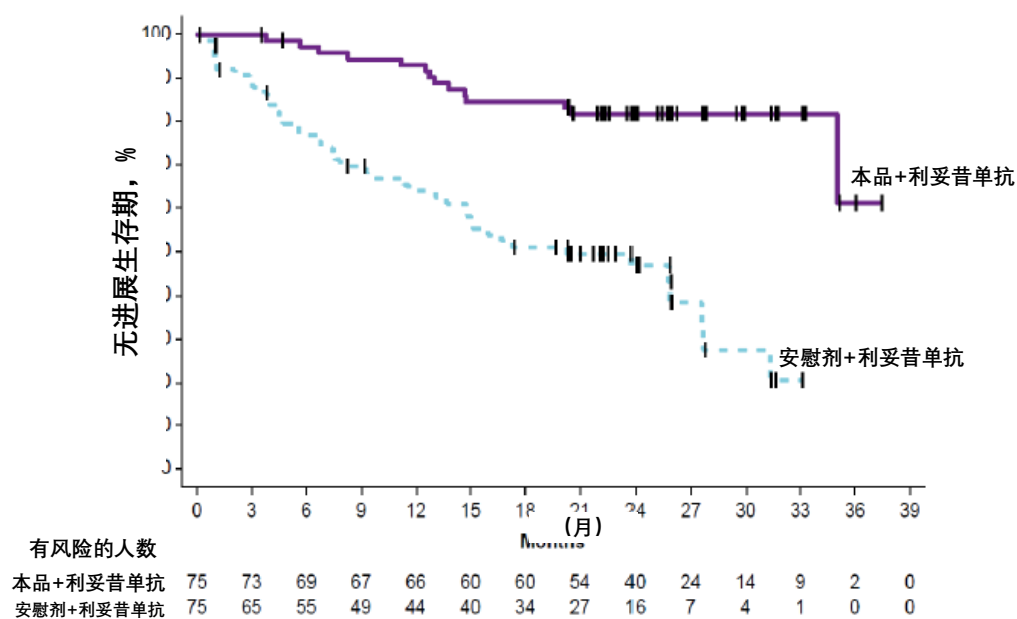
CI = 置信区间; HR = 风险比; NE = 无法评价; R = 利妥昔单抗

^a p 值来自按照 WM IPSS (低, 中, 高) 和既往系统性治疗方案数量 (0, ≥1) 分层的对数秩检验

^b 与缓解率相关的 p 值 < 0.0001。

中位随访时间为 26.5 个月。

图 6: 研究 1127 中 WM 患者无进展生存期 (ITT 人群) 的 Kaplan-Meier 曲线



一项探索性分析显示, 伊布替尼+利妥昔单抗组 65% 的患者和安慰剂+利妥昔单抗组 39% 的患者获得血红蛋白持续改善 (定义为在未输血或采用生长因子支持治疗的情况下, 较基线时增加 ≥ 2 g/dL 且至少持续 8 周)。

63 个月随访 (最终分析)

总随访期为 63 个月, PCYC-1127-CA 最终分析时 IRC 评估的疗效结果见表 25。初治患者 (0.31 [95%CI (0.14, 0.69)]) 和既往经治患者 (0.22 [95%CI (0.11, 0.43)]) 的 PFS 风险比与 ITT 人群的 PFS 风险比一致。

表 25: 研究 PCYC-1127CA 的疗效结果 (最终分析*)

终点	本品 + 利妥昔单抗 N=75	安慰剂 + 利妥昔单抗 N=75
----	--------------------	---------------------

无进展生存期^{a, b}		
事件数量 (%)	22 (29)	50 (67)
中位数 (95% CI), 月	未达到	20.3 (13.0, 27.6)
HR (95% CI)	0.25 (0.15, 0.42)	
p 值	<0.0001	
TTnT		
中位数 (95% CI), 月	未达到	18.1 (11.1, 33.1)
HR (95% CI)	0.1 (0.05, 0.21)	
最佳总体缓解 (%)		
CR	1.3	1.3
VGPR	29.3	4.0
PR	45.3	25.3
MR	16.0	13.3
总体缓解率^c (CR、VGPR、PR、MR) (%)	69 (92.0)	33 (44.0)
总体缓解的中位持续时间, 月 (范围)	未达到 (2.7, 58.9+)	27.6 (1.9, 55.9+)
缓解率 (CR, VGPR, PR)^{e, d} (%)	57 (76.0)	23 (30.7)
缓解的中位持续时间, 月 (范围)	未达到 (1.9+, 58.9+)	未达到 (4.6, 49.7+)
血红蛋白持续改善率^{e, e} (%)	77.3	42.7

CI = 置信区间; CR = 完全缓解; HR = 风险比; MR = 微小缓解; PR = 部分缓解; TTnT = 至下次治疗时间; VGPR = 非常好的部分缓解

* 研究期间中位随访时间 = 49.7 个月。

^a IRC 评价。

^b 本品+利妥昔单抗组 4 年 PFS 估计值为 70.6% [95%CI (58.1, 80.0)], 安慰剂+利妥昔单抗组为 25.3% [95%CI (15.3, 36.6)]。

^c 缓解率相关的 p 值 <0.0001。

^d 本品+利妥昔单抗组和安慰剂+利妥昔单抗组初治患者的缓解率分别为 76%与 41%，既往经治患者的缓解率分别为 76%和 22%。

^e 定义为相对于基线增加 ≥ 2 g/dL, 不管基线值是多少, 或者如果基线 ≤ 11 g/dL, 则增加至 >11 g/dL 且改善 ≥ 0.5 g/dL。

淋巴细胞增多症

伊布替尼单药治疗后, 会出现可逆的淋巴细胞计数升高 (即, 较基线增加 $\geq 50\%$, 绝对计数高于 5000/mcL), 常伴有肿大淋巴结的缩小, 这一症状见于伊布替尼单药治疗的大多数 (66%) CLL/SLL 患者。在伊布替尼治疗的部分 MCL 患者 (35%) 中也观察到了这一作用。所观察到的这一淋巴细胞增多症是伊布替尼的药理作用之一, 在无其他临床发现的情况下, 不应视为疾病进展。使用伊布替尼治疗这两种类型的疾病时, 淋巴细胞增多症通常发生于治疗的最初 1 个月内, MCL 患者通常在 8 周 (中位值) 内恢复, CLL/SLL 患者通常在 14 周 (中位值);

范围：0.1-104 周）内恢复。

在伊布替尼治疗的 WM 患者中未见淋巴细胞增多症。

伊布替尼联合苯达莫司汀+利妥昔单抗治疗时，引起淋巴细胞增多症较为罕见（伊布替尼联合苯达莫司汀+利妥昔单抗治疗组为 7% vs. 安慰剂联合苯达莫司汀+利妥昔单抗治疗组为 6%）。

对 QT/QTc 间期和心脏电生理学的作用

单次给予伊布替尼的 3 倍剂量最大推荐剂量（1680mg）未出现具有临床意义的 QT 间期延长。

【药理毒理】

药理作用

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 细胞表面受体信号激活 B 细胞迁徙、趋化和黏附所必需的通路。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。

伊布替尼可抑制胶原诱导的血小板聚集，健康供者、使用华法林的供者和重度肾功能不全供者的血液样本的 IC₅₀ 分别是 4.6 μM (2026 ng/mL)、0.8 μM (352ng/mL)、3 μM (1321ng/mL)。伊布替尼不能有效抑制 ADP、花生四烯酸、利托霉素和 TRAP-6 诱导的血小板聚集。

毒理研究

遗传毒性

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

生殖毒性

雄性大鼠于交配前 4 周、交配期间直至试验结束，雌性大鼠于交配前 2 周直至妊娠第 7 天（GD7），每日经口给予伊布替尼，剂量达 100mg/kg（相当于人体等效剂量 16mg/kg）时，未见对雄性和雌性大鼠的生育力或生殖能力的影响。

妊娠大鼠在器官形成期经口给予伊布替尼 10、40、80mg/kg/天，伊布替尼 80mg/kg/天引起大鼠内脏畸形（心脏和大血管），胚胎吸收和着床后丢失增加，

该剂量在大鼠体内的暴露量（AUC）大约相当于 MCL 患者 560mg/天剂量时体内暴露量的 14 倍，相当于 CLL/SLL 或 WM 患者 420mg/天剂量时体内暴露量的 20 倍；伊布替尼 40mg/kg/天及以上剂量引起大鼠胎仔体重减轻，该剂量在大鼠体内的暴露量（AUC）大约相当于 MCL 患者 560mg/天剂量时体内暴露量的 6 倍。妊娠兔在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骨骼变异（胸骨融合），45mg/kg/天引起胚胎吸收和着床后丢失增加。伊布替尼 15mg/kg/天在兔体内的暴露量（AUC）大约相当于 MCL 患者 560mg/天剂量时体内暴露量的 2.0 倍，相当于 CLL/SLL 或 WM 患者 420mg/天剂量时体内暴露量的 2.8 倍。

致癌性

在为期 6 个月的 Tg.rasH2 转基因小鼠致癌性试验中，经口给予伊布替尼达 2000mg/kg/天，未见致癌性。在此剂量下雄性和雌性动物体内的暴露量分别约为 560mg/天剂量下暴露量的 23 倍和 37 倍。

【贮藏】

30°C 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】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准：JX20160135 和补充申请 JYHB2001826 批件

【批准文号】 国药准字 HJ20181066

【药品上市许可持有人】

名称：Janssen-Cilag International NV

注册地址：Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

【生产企业】

企业名称: Catalent CTS LLC

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

【包装厂】

名称: AndersonBrecon Inc.

包装厂地址: 4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA

【境内联系机构】

名称: 西安杨森制药有限公司

地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码: 710304

电话号码: 400 888 9988

传真号码: (029) 82576616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

*****END OF DOCUMENT*****