

核准日期：2021年11月24日

# 奥雷巴替尼片说明书

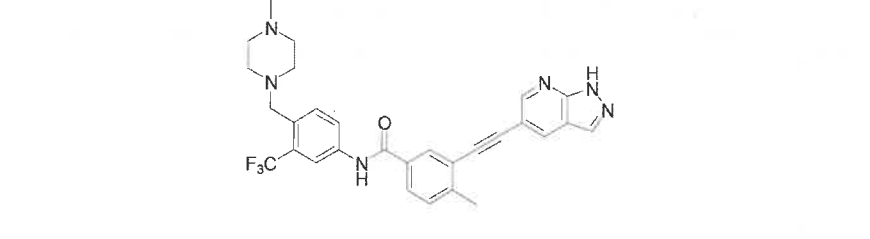
**本品为附条件批准上市，请仔细阅读说明书并在医生指导下使用。**

【药品名称】

通用名称：奥雷巴替尼片
商品名称：耐立克
英文名称：Olverembatinib Tablets
汉语拼音：Aoleibatini Pian

【成份】

本品主要成份为奥雷巴替尼。
化学名称：3-[(1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)乙炔基]-4-甲基-*N*-[4-[(4-甲基吡嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺
化学结构式：



分子式：C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O
分子量：532.57

【性状】

白色或类白色圆形片。

【适应症】

本品用于任何酪氨酸激酶抑制剂耐药，并采用经充分验证的检测方法诊断为伴有*T315I*突变的慢性髓细胞白血病慢性期或加速期的成年患者。

分别基于一项单臂临床试验的缓解率（慢性期基于主要细胞遗传学缓解率、加速期基于完全血液学缓解率）结果附条件批准。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】

10mg

【用法用量】

应当由具有白血病诊断和治疗经验的医师指导治疗。

在使用本品治疗慢性期或加速期慢性髓细胞白血病（CML）患者之前，必须确定患者具有*T315I*突变。应采用验证过的检测方法确定患者的*T315I*突变状态。经医院或实验室的*T315I*突变检测结果判断为携带*T315I*突变的患者能接受本品治疗，并且应在广州顺健生物医药科技有限公司验证的实验室对患者的*T315I*突变状态进行再次检测，检测结果证实患者确伴有*T315I*突变可继续用药。**推荐剂量**

推荐剂量为40mg，每两日一次（隔日一次），口服，随餐服用，持续至疾病进展或患者不再耐受该治疗。

可以在一日当中的任何时间服用，但建议大致固定在同一个时间。如果漏服本品一次，则应在4小时内补服本品，如超过4小时，则不再补服。如给药后出现呕吐，不应补服本品。片剂不得压碎或切割，必须整片吞服。对3个月内没有获得完全血液学缓解的慢性期患者或6个月内没有观察到血液学缓解的加速期患者，由处方医生决定是否继续使用本品。本品尚缺少足够的持续治疗超过2年的长期安全性数据。

尚未完全确定奥雷巴替尼是否具有光毒性，建议服用本品期间应尽量避免直接暴露在阳光下或采取相应的防晒措施。由于职业原因可能造成长时间大量阳光直接照射的患者，或对阳光有敏感性质的患者应慎用本品（参见【注意事项】）。

**不良反应发生时的剂量调整**

- 对血液学毒性的剂量调整：

在临床试验中，血液学毒性可以通过下列手段来处理：中断给药、剂量降低或终止研究治疗。必要时给予血小板和红细胞输注。发生血液学毒性时按表1进行剂量调整。

表 1：对血液学毒性的剂量调整

慢性期、加速期 CML	ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L 和 / 或 血红蛋白 <8.0g/dL 和 / 或血小板 <50×10 <sup>9</sup> /L	首次发生时，暂停治疗直至ANC≥1.5×109/L、血红蛋白≥10g/dL和血小板≥75×109/L，以40mg每2天1次重新开始治疗。暂停治疗时间最长6周（42天）。第二次发生时，暂停治疗并与首次发生时采用相同的恢复治疗标准，但重新开始治疗时需减量至30mg，每2天1次。第三次发生时，暂停治疗并与首次发生时采用相同的恢复治疗标准，但重新开始治疗时需减量至20mg，每2天1次。第四次发生时，应停止本品治疗。备注：最多只允许做出2次剂量减低。剂量降低后不再允许剂量提升。
-------------	--	--

ANC：中性粒细胞绝对计数

- 对非血液学不良反应的剂量调整：

在临床试验中，3级及以上非血液学不良反应可以通过下列手段来处理：中断给药、剂量降低或终止研究治疗。表2总结了进行剂量调整的指南。

表 2：3级及以上非血液学不良反应的剂量调整

慢性期、加速期 CML	3级及以上非血液学不良反应	首次发生时，暂停治疗直至恢复到0-1级或基线水平，以30mg每2天1次重新开始治疗。暂停治疗时间最长6周（42天）。相同3级及以上非血液学不良反应第二次发生时，暂停治疗直至恢复到0-1级或基线水平，但重新开始治疗时需减量至20mg，每2天1次。相同3级及以上非血液学不良反应第三次发生时，应停止本品治疗。备注：最多只允许做出2次剂量减低。剂量降低后不再允许剂量提升。
-------------	---------------	---

- 合用中 / 强效 CYP3A4 抑制剂：

奥雷巴替尼与中 / 强效 CYP3A4 抑制剂合用可能增加奥雷巴替尼的血浆浓度。应避免合用中 / 强效 CYP3A4 抑制剂，比如：CYP3A4 强抑制剂（伊曲康唑）、CYP3A4 中等抑制剂（维拉帕米、氟康唑和红霉素）。建议选择无 CYP3A4 抑制潜能或有 CYP3A4 微弱抑制潜能的药物作为替代的合用药物（参见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

- 合用中 / 强效 CYP3A4 诱导剂：

奥雷巴替尼与中 / 强效 CYP3A4 诱导剂合用可能降低奥雷巴替尼的血浆浓度。建议选择无或仅有最低程度 CYP3A4 诱导可能性的药物作为替代的合用药物（参见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

**特殊人群用药**

肝功能不全

目前尚无肝功能不全患者的药代动力学研究数据，临床试验中纳入了部分轻度肝功能不全者并接受本品治疗。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【药代动力学】）。

肾功能不全

目前尚无肾功能不全患者的药代动力学研究数据，临床试验中纳入了部分轻度肾功能不全者并接受本品治疗。奥雷巴替尼及其代谢产物基本不通过肾脏清除。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【药代动力学】）。

老年患者

老年患者无需因为年龄因素进行剂量调整（参见【老年用药】）。尚未开展老年患者药代动力学研究。

儿童患者

尚无本品用于18岁以下患者的临床研究资料。

【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】。

- 血管阻塞
- 血细胞减少
- 肝功能异常
- 高血压
- 心律失常
- 体液潴留

**临床试验经验**

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，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的临床试验中的发生率进行比较，并且可能并不反映临床实践中观察到的发生率。

**安全性特性总结**

奥雷巴替尼的安全性总结来自八项单药研究的临床试验，共319例受试者接受了至少一次奥雷巴替尼的给药，中位给药时间为10.6月（范围：0.03-38.9月），其中192例患者接受本品每两日一次，每次40mg治疗，中位给药时间为10.2月（范围：0.2-19.6月）。在319例接受过本品的受试者中，常见的不良反应（发生率≥10%，MedDRA 23.0）为血小板计数降低、皮肤色素沉着、贫血、高甘油三酯血症、白细胞计数降低、蛋白尿、低钙血症、中性粒细胞计数降低、血胆红素升高、γ-谷氨酰转转移酶升高、低钠血症、发热、肌痛、高血糖症、低钾血症、皮疹、肢体疼痛及窦性心动过速。其中3级及以上不良反应发生率为60.5%，常见（发生率≥3%）为血小板计数降低、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、贫血、高甘油三酯血症、高血压及发热。

严重不良反应发生率为19.4%，常见（≥1%）为血小板计数降低（8.5%）、贫血（3.1%）及肺炎（1.6%）。22.9%的受试者出现导致剂量降低的不良反 应，常见（≥1%）为血小板计数降低（14.7%）、中性粒细胞计数降低（3.4%）、白细胞计数降低（2.2%）、贫血（1.6%）及肌酸磷酸激酶升高（1.3%）。38.6%的受试者因不良反应暂停给药，常见（≥1%）为血小板计数降低（26.3%）、中性粒细胞计数降低（6.3%）、白细胞计数降低（5.6%）、贫血（3.1%）、肌酸磷酸激酶升高（1.9%）、高甘油三酯血症（1.9%）、丙氨酸氨基转移酶升高（1.3%）和天门冬氨酸氨基转移酶升高（1.3%）。有8.5%受试者因不良反应永久终止本品治疗，常见（≥1%）为血小板计数降低（6.0%）。

**奥雷巴替尼在慢性髓细胞白血病（CML）人群中给推荐剂量40mg的临床研究中的不良反应**

支持奥雷巴替尼（HQP1351）在慢性髓细胞白血病（CML）人群中的安全性数据还来自于一项临床I期（SJ-0002）和两项关键性临床II期（HQP1351CC201和HQP1351CC202）的CML研究，共94例受试者按照40mg（推荐剂量）每两日给药一次方案接受治疗，接受奥雷巴替尼的治疗时间中位数为14.8个月（范围：1.2-19.6个月）。

治疗期间常见不良反应（发生率≥10%）包括血小板计数降低、白细胞计数降低、贫血、肝酶升高、血胆红素升高、皮肤色素沉着、高甘油三酯血症、蛋白尿、中性粒细胞计数降低等。发生率≥10%的3级及以上不良反应全部在血液系统，包括血小板计数降低、白细胞 / 中性粒细胞计数降低和贫血。有7例受试者（7.4%）因不良事件而终止治疗，没有导致死亡的不良事件。常见不良反应（发生率≥10%）和其级别3级及以上不良反应参见表3。

表 3. 接受奥雷巴替尼治疗的患者中常见不良反应（≥10%）和其中3级及以上的不良反 应\*

	CML-CP（n=71）		CML-AP（n=23）		总计（n=94）	
	所有分级	3-4级	所有分级	3-4级	所有分级	3-4级
皮肤色素沉着	59 (83.1%)	0	18 (78.3%)	0	77 (81.9%)	0
血小板计数降低	47 (66.2%)	30 (42.3%)	17 (73.9%)	13 (56.5%)	64 (68.1%)	43 (45.7%)
贫血	35 (49.3%)	15 (21.1%)	15 (65.2%)	9 (39.1%)	50 (53.2%)	24 (25.5%)
高甘油三酯血症	29 (40.8%)	4 (5.6%)	13 (56.5%)	0	42 (44.7%)	4 (4.3%)
蛋白尿	27 (38.0%)	1 (1.4%)	11 (47.8%)	0	38 (40.4%)	1 (1.1%)
白细胞计数降低	23 (32.4%)	11 (15.5%)	13 (56.5%)	7 (30.4%)	36 (38.3%)	18 (19.1%)
低钙血症	22 (31.0%)	0	12 (52.2%)	0	34 (36.2%)	0
丙氨酸氨基转移酶升高	27 (38.0%)	2 (2.8%)	5 (21.7%)	0	32 (34.0%)	2 (2.1%)
血胆红素升高	27 (38.0%)	2 (2.8%)	5 (21.7%)	0	32 (34.0%)	2 (2.1%)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	25 (35.2%)	1 (1.4%)	3 (13.0%)	0	28 (29.8%)	1 (1.1%)
肌酸磷酸激酶升高	24 (33.8%)	6 (8.5%)	3 (13.0%)	1 (4.3%)	27 (28.7%)	7 (7.4%)
γ-谷氨酰转转移酶升高	20 (28.2%)	3 (4.2%)	4 (17.4%)	0	24 (25.5%)	3 (3.2%)
高磷酸血症	11 (15.5%)	0	11 (47.8%)	0	22 (23.4%)	0
中性粒细胞计数降低	16 (22.5%)	9 (12.7%)	6 (26.1%)	5 (21.7%)	22 (23.4%)	14 (14.9%)
低钠血症	13 (18.3%)	0	5 (21.7%)	0	18 (19.1%)	0
高血糖症	12 (16.9%)	1 (1.4%)	6 (26.1%)	0	18 (19.1%)	1 (1.1%)
肌痛	11 (15.5%)	0	5 (21.7%)	0	16 (17.0%)	0
肢体疼痛	9 (12.7%)	1 (1.4%)	7 (30.4%)	1 (4.3%)	16 (17.0%)	2 (2.1%)
关节痛	7 (9.9%)	0	8 (34.8%)	1 (4.3%)	15 (16.0%)	1 (1.1%)

发热	10 (14.1%)	3 (4.2%)	5 (21.7%)	2 (8.7%)	15 (16.0%)	5 (5.3%)
皮疹	9 (12.7%)	1 (1.4%)	6 (26.1%)	0	15 (16.0%)	1 (1.1%)
血碱性磷酸酶升高	12 (16.9%)	0	3 (13.0%)	0	15 (16.0%)	0
乏力	8 (11.3%)	0	6 (26.1%)	0	14 (14.9%)	0
低钾血症	9 (12.7%)	0	5 (21.7%)	0	14 (14.9%)	0
疼痛	9 (12.7%)	1 (1.4%)	4 (17.4%)	0	13 (13.8%)	1 (1.1%)
低磷酸血症	7 (9.9%)	0	4 (17.4%)	0	11 (11.7%)	0
便秘	6 (8.5%)	0	5 (21.7%)	0	11 (11.7%)	0
头痛	6 (8.5%)	0	5 (21.7%)	0	11 (11.7%)	0
窦性心动过速	8 (11.3%)	0	3 (13.0%)	0	11 (11.7%)	0
高胆固醇血症	8 (11.3%)	0	3 (13.0%)	0	11 (11.7%)	0
高血压	9 (12.7%)	4 (5.6%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)	11 (11.7%)	5 (5.3%)
高尿酸血症	5 (7.0%)	1 (1.4%)	5 (21.7%)	0	10 (10.6%)	1 (1.1%)

\* 本说明书不良反应定义为：研究者判断为与研究药物相关的不良事件

**【禁忌】**

对本品活性成份或任何辅料过敏者禁用。

**【注意事项】**

**血管阻塞**

同类产品的临床试验和上市后观察中报道过与治疗相关的动静脉血管阻塞性事件，包括致死性心肌梗死和卒中。在接受本品的319例受试者中出现了5例严重动脉阻塞事件，包括2例急性心肌梗死（0.6%）（发生时间分别为用药后第72天及第91天，2例均缓解）及3例大脑梗死 / 腔隙性脑梗死（0.9%）（发生时间分别为用药后第33天、第204天及第36天，2例好转，1例终止治疗）。2例受试者出现重视视膜中央静脉阻塞或视网膜静脉闭塞事件（0.6%）（发生时间分别为用药后第72天及第91天，2例均缓解）。

基于目前研究中出现的病例，受试者均有血管病变，如动脉内皮多发性斑块、动脉狭窄、动脉硬化，或有基础代谢性疾病史，如高血压、糖尿病。受试者的血管病变、基础代谢性疾病和CML固有的高血凝状态（血栓或栓塞）均是发生血管阻塞不可否定的风险因素。应关注监测以上风险因素，如果出现血管阻塞的临床症状或体征，需暂停本品治疗，密切监测患者并予以适当治疗，待相关不良反应缓解至用药条件后再恢复用药（参见【用法用量】）。

**血细胞减少**

临床试验中接受了至少一次本品治疗的319例受试者中，血细胞减少十分常见，表现为血小板计数降低、贫血和白细胞 / 中性粒细胞降低，并且常有3级或4级事件报告（参见【不良反应】）。至首次发生血细胞减少（任何级别）的中位时间为35.0天（范围：1-866天），血细胞减少（任何级别）的中位持续时间为43.0天（范围：1-785天）。部分受试者（≥3%）因为血小板计数降低（26.3%）、中性粒细胞计数降低（6.3%）、白细胞计数降低（5.6%）、贫血（3.1%）暂停治疗；亦有受试者（≥3%）因血小板计数降低（14.7%）、中性粒细胞计数降低（3.4%）降低本品剂量；6.0%的受试者因血小板减少终止治疗。可见在报告血细胞减少的受试者中，绝大多数经过辅助治疗、暂停用药或减量后痊愈 / 缓解。

在用药期间建议密切监测全血细胞计数，并密切关注因为血细胞减少引发的其他治疗风险，例如中性粒细胞计数减少增加感染风险，血小板计数减少增加出血风险等。如发生血细胞减少，应根据临床需求给予相应的支持治疗；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（参见【用法用量】）。

**肝功能异常**

同类产品的临床试验和 / 或上市后观察中报道过包括肝衰竭在内的严重甚至致死性肝脏毒性事件。在本品已有临床试验中尚未观察到与治疗相关的严重肝毒性事件，但肝功能检测指标异常十分常见，包括丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高、血胆红素升高及γ-谷氨酰转转移酶（γ-GGT）升高。这些异常多为1-2级，3级异常的情况为γ-GGT升高与AST升高各5例（1.6%）及ALT升高与血胆红素升高各4例（1.3%）。至首次发生肝功能异常（任何级别）的中位时间为43.0天（范围：1-1084天），肝功能异常（任何级别）的中位持续时间为26.0天（范围：1-547天）。这些受试者中共2例（1例急性胆囊炎导致，与研究药物可能无关；1例入组基线存在异常，治疗中持续存在但未加重，研究者评估与研究药物可能无关）发生与药物相关的ALT/AST升高至≥3倍正常上限，同时合并胆红素升高≥2倍正常上限的不良事件。没有受试者因为药物引起的肝功能异常而退出研究。

考虑到本品临床试验中的暴露人数和暴露时长均十分有限，谨慎起见，在服用本品前，如果患者γ-GGT、ALT或AST>正常上限2.5倍，建议暂缓用药，待相关指标降至正常值时再进行首次药物服用。在用药过程中至少每四周检测一次肝功能相关指标，如果出现≥3级肝功能指标异常，需暂停用药，进行对症治疗，增加肝功能指标检查频率，直至不良反应缓解至≤1级或用药前水平（参见【用法用量】）。

**高血压**

同类产品可能引起高血压危象等严重高血压不良反应。临床试验中接受本品治疗的受试者中高血压的发生率为8.2%，≥3级高血压发生率为3.8%，无严重不良反应报告。至首次发生高血压（任何级别）的中位时间为113.0天（范围：1-587天），高血压（任何级别）的中位持续时间为103.0天（范围：1-746天）。

谨慎起见，在接受本品治疗期间，应定期监测血压，对出现高血压症状（如头痛、头胀或眩晕）的患者进行临床评价，及时治疗，并增加血压监测频率。若发生3级或4级高血压，需暂停本品治疗直至恢复（参见【用法用量】）。

**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。在接受本品的319例受试者中，有4例受试者发生房颤的不良反应（1.3%），其中3例为严重不良反应，3例导致暂时停药。至首次发生房颤的中位时间为251.5天（范围：83-504天），房颤的中位持续时间为11.0天（范围：8-143天）。截至分析时，所有报告房颤的受试者均痊愈。存在心脏风险因素、患有高血压和急性感染的患者发生心律失常的风险可能会增加。

在接受本品治疗期间，应定期监测患者是否发生心律失常，对出现心律失常症状（如心悸、头晕、昏厥、胸部不适或新发呼吸困难）的患者进行临床评价，根据指征要求患者接受心电图（ECG）检查。出现心律失常时应及时调整治疗（参见【用法用量】）。

**体液潴留**

在所有接受过至少一次奥雷巴替尼的319例受试者中，有12例心包积液（3.8%），其中一例为严重不良事件（0.3%）。至首次发生心包积液（任何级别）的中位时间为431.0天（范围：86-879天），心包积液（任何级别）的中位持续时间为87.5天（范围：1-421天）。有8例受试者发生外周水肿（2.5%）。至首次发生外周水肿的中位时间为50.5天（范围：3-524天），外周水肿的中位持续时间为8.5天（范围：2-118天）。有2例受试者发生胸腔积液（0.6%），无严重不良事件。建议用药期间密切监测患者是否出现体液潴留的症状体征并及时治疗。若发生≥3级体液潴留不良反应时应采取适当的剂量调整措施（参见【用法用量】）。

**光毒性**

本品未开展非临床光毒性研究，但是在大鼠组织分布研究显示可在皮肤、眼睛中检测到且浓度与同期血液 / 血浆中相近，提示本品具有潜在光毒性。在319例奥雷巴替尼受试者中，有182例（57%）

发生轻度皮肤色素沉着，无皮肤和眼睛相关的严重不良事件报告。目前缺乏皮肤色素沉着与光照之间相关性的研究。谨慎起见，建议服用本品期间尽量避免日晒或采取恰当的防晒措施，无法避免长时间暴露于日晒或对阳光敏感的患者慎用本品（参见【用法用量】）。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

**避孕**

在使用本品治疗期间以及末次给药后（4个月）内有生育能力的女性应采取有效的避孕措施。有生育能力的男性在本品治疗期间以及末次给药后（4个月）内本人或性伴侣也应该采取有效的避孕措施。

服用本药物的男性患者的性伴侣也应采取有效的避孕措施。

**孕妇**

尚无妊娠女性使用本品的数据。根据非临床研究，本品具有生殖毒性（参见【药理毒理】）。奥雷巴替尼对胎儿的毒性尚不明确。如果在使用本品治疗期间发生妊娠，必须对个体进行风险/获益评估，并充分告知有关药物对胎儿的潜在危害。除非经医生评估获益大于风险，否则妊娠期间不应使用本品。

**哺乳**

目前尚无本品用于哺乳期女性的资料，尚无奥雷巴替尼或其代谢产物是否会分泌入人乳，或是否会对母乳喂养的婴儿或乳汁生成造成影响的数据。母乳喂养可能会导致婴儿因本品产生严重不良反应，因此建议哺乳母亲停止母乳喂养，在接受本品治疗期间以及末次给药后至少（7天）内不进行母乳喂养。

**生育力**

尚无本品对人类生育力影响的相关数据。非临床相关数据参见【药理毒理】。

**【儿童用药】**

尚未确定本品在18岁以下患者中的安全性和有效性。

**【老年用药】**

本品关键临床试验中，≥60岁的患者占15.6%。在整体患者人群和老年患者之间未观察到安全性或有效性的总体差异。在老年患者中未观察到具有临床意义的与年龄相关的药代动力学差异。对老年患者无需因为年龄因素进行剂量调整。由于老年患者用药情况比较复杂，建议用药过程中谨慎观察导致不良反应的高危因素。

**【药物相互作用】**

奥雷巴替尼与 CYP3A4 抑制剂合用

临床药物相互作用研究表明，与 CYP3A4 强效抑制剂伊曲康唑合并用药后，奥雷巴替尼的暴露量与单药相比，其 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-inf</sub> 分别升高 76% 和 159%。基于 PBPK 模型预测结果显示，奥雷巴替尼与 CYP3A4 强效抑制剂联用后 AUC 增加 139%，与 CYP3A4 中效抑制剂联用后 AUC 增加 80%-139%，与 CYP3A4 弱效抑制剂联用后 AUC 增加 8%。因此，临床实践中奥雷巴替尼应尽量避免与 CYP3A4 中效或强效抑制剂同时使用。

奥雷巴替尼与 CYP3A4 诱导剂合用

临床药物相互作用研究表明，与 CYP3A4 强效诱导剂利福平合并用药后，奥雷巴替尼的暴露量与单药相比，其 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-inf</sub> 分别降低 61% 和 75%。基于 PBPK 模型预测结果显示，与 CYP3A4 中效或强效诱导剂联用后，奥雷巴替尼 AUC 降低 44% -71%。因此，在接受奥雷巴替尼治疗的患者中，应避免联用 CYP3A4 中效或强效诱导剂。

奥雷巴替尼与转运体抑制剂合用

体外转运体研究表明，奥雷巴替尼是 P-gp 和 BCRP 的底物，不是 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 和 MATE2-K 等摄取转运体的底物，也不是 BSEP 的底物。与 P-gp 或 BCRP 抑制剂联用可能会影响奥雷巴替尼吸收。

奥雷巴替尼与转运体底物合用

体外转运体研究表明，在临床治疗浓度下，奥雷巴替尼对 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K、P-gp 或 BCRP 无明显抑制作用。

抑制胃酸药物对奥雷巴替尼的影响

奥雷巴替尼呈现 pH 依赖的溶解特性，因此与抑制胃酸药物联用可能影响奥雷巴替尼暴露量。在接受奥雷巴替尼治疗的患者中，应避免合用抑制胃酸药物。

**【药物过量】**

目前对奥雷巴替尼过量（即超过 40mg 隔日一次的剂量）的经验仅限于 I 期 SJ-0002 试验中的剂量爬坡研究。其中有 18 例受试者接受了 50mg 隔日一次的起始剂量。安全性上血液学不良事件的发生率较 40mg 起始剂量略高，白细胞 / 中性粒细胞计数降低和贫血的发生率也相似。奥雷巴替尼的剂量爬坡最高达到 60mg 隔日一次，在 3 例患者中，除了一例 4 级血小板降低的剂量限制性毒性外，未见其他的意外不良反应的报告。

由于奥雷巴替尼可能会发生血液学毒性（参见【注意事项】），摄入超过推荐剂量药物的患者应当密切监测其血象，医师可根据临床情况调整监测频率，并按需要给予适当的支持性治疗。

**【临床试验】**

**慢性髓细胞白血病——慢性期**

**HQP1351CC201 研究**

在一项开放、多中心、单臂设计的 II 期临床试验中，对奥雷巴替尼治疗任何靶向 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗后出现 *T315I* 突变的慢性髓细胞白血病慢性期（CML-CP）患者的安全性和有效性进行了评价。主要疗效终点为主要细胞遗传学缓解（MCyR），定义为：骨髓费成染色体阳性（Ph<sup>+</sup>）细胞 ≤35%；若入组时 Ph<sup>+</sup> 细胞水平在 1%-35%，则要求 Ph<sup>+</sup> 细胞 <1%，方计为 MCyR。患者持续按 40mg/ 次、每两日一次的方案接受奥雷巴替尼口服治疗，直至疾病进展或治疗失败。疾病进展的定义：死亡；疾病进展为 CML-AP 或 CML-BP；丧失已获得的完全血液学反应（CHR）（在没有获得细胞遗传学反应的情况下），并在间隔至少 4 周后确认；丧失已获得的 vCyR、CCyR。治疗失败的定义：基线未达 CHR，治疗中亦未获得 CHR 的患者。

共 41 例出现 *T315I* 突变的 CML 慢性期患者进入研究并接受至少一次治疗，中位年龄为 47 岁（范围：22-70 岁），男性占 51.2%，ECOG 评分均为 0-1 分。患者自诊断至开始奥雷巴替尼治疗的中位时间为 5.31 年，所有患者之前均接受过至少 1 种 TKI 治疗，中位 TKI 治疗线数为 2 线（范围：1-3 线）；例患者在进入研究时为部分细胞遗传学反应状态（骨髓 Ph<sup>+</sup> 细胞 ≤35%）。

截至 2020 年 8 月 25 日，奥雷巴替尼的平均治疗时间为 12.6 个月，中位持续治疗时间为 13.0 个月（范围：3.1-16.3），中位随访时间 13.0 个月（范围：7.2- 16.3）。末例 CML-CP 患者进入研究至少 6 个月或 12 个月的治疗反应率详见表 4。

表 4：HQP1351 CC201 研究反应率—完全分析集

伴有 <i>T315I</i> 突变	奥雷巴替尼治疗	
	6 个月 + *	12 个月 + **
<b>接受治疗患者数</b>	<b>41</b>	<b>41</b>
血液学反应可评估患者（n）	31	31
完全血液学反应率（95%CI）	96.8%（83.3%，99.9%）	100.0%（88.8%，100.0%）
中位达反应时间，月	1.0	1.0
<b>细胞遗传学反应可评估患者（n）</b>	<b>41</b>	<b>41</b>
主要细胞遗传学反应率（95%CI）	75.6%（59.7%，87.6%）	75.6%（59.7%，87.6%）
中位达反应时间，月	2.8	2.8

完全细胞遗传学反应率（95%CI）	65.9%（49.4%，79.9%）	68.3%（51.9%，81.9%）
<b>主要分子学反应可评估患者（n）</b>	<b>41</b>	<b>41</b>
主要分子学反应率（95%CI）	48.8%（32.9%，64.9%）	56.1%（39.7%，71.5%）
中位达反应时间，月	2.8	2.8
* 截止日期 2020 年 3 月 23 日		
** 截止日期 2020 年 8 月 25 日		

截至 2020 年 8 月 25 日，31 例获得 MCyR 的患者中 5 例丢失已经获得的 MCyR；28 例获得完全细胞遗传学反应（CCyR）的患者中 4 例丢失已经获得的 CCyR；20 例获得主要分子学反应（MMR）的患者中 2 例丢失 MMR。12 个月的 PFS 率为 85.7%（95% CI：[63.6% - 94.9%]）。12 个月总体生存率为 100%（95% CI：[100.0%-100.0%]）。无死亡病例。

基于上述 II 期单臂临床试验的结果附条件批准本适应症。该适应症的完全批准将取决于正在进行的确定性试验证实本品的临床获益。

**慢性髓细胞白血病——加速期**

**HQP1351CC202 研究**

在一项开放、多中心、单臂设计的 II 期临床试验中，对奥雷巴替尼治疗任何靶向 BCR-ABL1 的酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗后出现针对 TKI 耐药伴有 *T315I* 突变的慢性髓细胞白血病加速期（CML-AP）患者的安全性和有效性进行了评价，这项试验的主要疗效终点为主要血液学反应率（MaHR），定义为：完全血液学反应率和无白血病证据即为主要血液学反应率。

17 例确诊为 CML 加速期患者在本研究中接受了至少 1 次治疗，中位年龄为 35 岁（范围 21-74 岁），男性占 82.4%，ECOG 评分均为 0-1 分。自诊断 CML 至开始奥雷巴替尼治疗的中位时间为 4.37 年，所有患者之前均接受过至少 1 种 TKI 治疗，中位 TKI 治疗线数为 2 线（范围：1-3 线）。

截至 2020 年 7 月 27 日，奥雷巴替尼治疗的平均持续时间为 11.31 个月，中位治疗持续时间为 11.7 个月（范围：3.3-15.2），中位随访时间 14.3 个月（范围：6.6-15.2）。最后 1 例 CML-AP 患者进入研究至少 6 个月或 12 个月的治疗反应率详见表 5。

表 5：HQP1351CC202 研究反应率—完全分析集

伴有 <i>T315I</i> 突变	奥雷巴替尼治疗	
	6 个月 + *	12 个月 + **
<b>接受治疗患者数</b>	<b>17</b>	<b>17</b>
血液学反应可评估患者（n）	17	17
主要血液学反应率（95%CI）	70.6%（44.0%，89.7%）	70.6%（44.0%，89.7%）
完全血液学反应率（95%CI）	52.9%（27.8%，77.0%）	64.7%（38.3%，85.8%）
中位达反应时间，月	1.9	1.9
<b>细胞遗传学反应可评估患者（n）</b>	<b>17</b>	<b>17</b>
主要细胞遗传学反应率（95%CI）	47.1%（23.0%，72.2%）	47.1%（23.0%，72.2%）
中位达反应时间，月	2.0	2.0
完全细胞遗传学反应率（95%CI）	35.3%（14.2%，61.7%）	47.1%（23.0%，72.2%）
<b>主要分子学反应可评估患者（n）</b>	<b>17</b>	<b>17</b>
主要分子学反应率（95%CI）	29.4%（10.3%，56.0%）	41.2%（18.4%，67.1%）
中位达反应时间，月	5.6	5.6
* 截止日期 2020 年 2 月 11 日		
** 截止日期 2020 年 7 月 27 日		

截至 2020 年 7 月 27 日，12 例获得 MaHR 的患者中 2 例丢失已经获得的 MaHR；8 例获得 MCyR 的患者中，无疗效丢失患者。8 例获得完全细胞遗传学反应（CCyR）的患者中有 2 例转变为 PCyR；7 例获得主要分子学反应（MMR）的患者中 1 例丢失 MMR。12 个月的 PFS 率为 73.3%（95% CI：[43.3% - 89.1%]）。12 个月总体生存率 88.2%（95% CI：[60.6% -96.9%]）。3 例病例由于疾病进展退出研究后死亡。

基于上述关键性单臂 II 期临床试验的结果附条件批准本适应症。该适应症的完全批准将取决于正在进行的确定性试验证实本品的临床获益。

**【药理毒理】**

**药理作用**

奥雷巴替尼为小分子蛋白酪氨酸激酶抑制剂，可有效抑制 Bcr-Abl 酪氨酸激酶野生型及多种突变型（T315I、E255K、G250E、H396P、M351T、Q252H、Y253F）的活性，IC<sub>50</sub> 介于 0.25 nM-0.71 nM。机制研究显示，奥雷巴替尼可抑制 Bcr-Abl 及下游蛋白 STAT5 和 Crkl 的磷酸化，阻断下游通路活化，诱导 Bcr-Abl 阳性、Bcr-Abl *T315I* 突变型细胞株的细胞周期阻滞和调亡。体外研究显示，奥雷巴替尼可抑制携带 Bcr-Abl 野生型及以上突变的肿瘤细胞株的增殖，对 *T315I* 突变型的抑制作用较野生型 Bcr-Abl 弱。动物移植瘤模型中，奥雷巴替尼可有效抑制 Bcr-Abl 野生型及 *T315I* 突变型的慢性髓细胞白血病肿瘤细胞的生长，延长原位移植瘤模型动物的生存期。

**毒理研究**

**遗传毒性：**

奥雷巴替尼 Ames 试验、中国仓肺鼠成纤维细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性：**

大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雌雄大鼠每天一次经口给予奥雷巴替尼 0.25、0.75 和 1.5 mg/kg，雄鼠自交配前 4 周开始给药，雌鼠自交配前 2 周至妊娠第 6 天（GD6）给药。给药剂量为 1.5 mg/kg（药物暴露量 AUC 为 9.89 h\*ng/mL 时，雄鼠、雌鼠暴露量约为人推荐剂量 40mg/ 天的 0.68 倍、0.62 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 40mg/ 天的 0.36 倍）时，可见雄鼠精囊腺带凝固隙重量降低，精子无尾畸形率、总畸形率升高以及胸腺皮质细胞数目减少，前列腺被膜下水肿和炎细胞浸润以及急性炎症，附睾和精囊腺被膜下水肿，睾丸生精小管上皮细胞变性和 / 或生精小管萎缩；可见雌雄鼠同笼天数增多，雌鼠妊娠期体重增长缓慢、食量降低，着床数、活胎数减少，吸收胎数 / 率、着床前丢失率、着床后丢失率升高，活胎率、子宫连胎重降低。给药剂量为 0.75 mg/kg（以 AUC 计，雄鼠、雌鼠暴露量约为人推荐剂量 40mg/ 天的 0.27 倍、0.16 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 40mg/ 天的 0.18 倍）时，可见雄鼠睾丸生精小管上皮细胞变性和 / 或生精小管萎缩，雌鼠妊娠期体重增长缓慢；未见对早期胚胎发育产生不良影响。给药剂量为 0.25 mg/kg（以 AUC 计，雄鼠、雌鼠暴露量约为人推荐剂量 40mg/ 天的 0.03 倍、0.01 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 40mg/ 天的 0.06 倍）时，未见对雌雄大鼠生育力及早期胚胎发育产生不良影响。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于 GD6-GD15 每天一次经口给予奥雷巴替尼 0.5、1 和 2 mg/kg，GD20 剖检。给药剂量 2 mg/kg（在妊娠大鼠 AUC 为 312 ng\*hr/mL，约为人推荐剂量 40mg/ 天的 1.17 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 40mg/ 天的 0.48 倍）时，可见母体毒性及死亡，体重增长缓慢，食量下降；可见活胎率降低，吸收胎数 / 率、早期吸收胎数 / 率、着床后丢失率、胎盘异常（胎盘变色）数 / 率升高，胎仔体重降低、身长和尾长减少，胎盘重增加，胎仔氩尾

骨数减少，第 1 胸骨骨化率降低，颈椎椎弓骨化不全率、胸椎椎体骨化不全呈哑铃状率、盆带骨骨化不全率、颅骨骨化不全率、骨骼变异胎仔率、胸骨融合率、骨骼异常胎仔率升高；未见胎仔外观或内脏畸形。给药剂量 1 mg/kg（以 AUC 计，约为人推荐剂量 40mg/ 天的 0.34 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 40mg/ 天的 0.24 倍）时，可见母体毒性，体重增长缓慢，食量下降；可见胎盘重增加，胎仔颅骨骨化不全率、骨骼变异胎仔率升高；未见胎仔外观或内脏畸形。给药剂量 0.5 mg/kg（以 AUC 计，约为人推荐剂量 40mg/ 天的 0.12 倍；以体表面积计，约为人推荐剂量 40mg/ 天的 0.12 倍）时，未见母体毒性；未见对胚胎-胎仔发育产生不良影响。胎仔血浆中可检测到一定水平奥雷巴替尼。

**致癌性：**

尚未开展奥雷巴替尼的致癌性研究。

**【药代动力学】**

在健康受试者和慢性髓细胞白血病患者中评价了奥雷巴替尼的药代动力学特征。

**吸收**

慢性髓细胞白血病患者单次或多次口服奥雷巴替尼后，血浆浓度中位达峰时间为 4 -8 h。奥雷巴替尼隔天给药一次，血药浓度在连续给药的第 7 天即可达稳态。在 1 mg - 60 mg 剂量范围内，隔天给药一次，多次给药后无明显蓄积。在 1 mg - 60 mg 剂量范围内，血浆暴露量增加与剂量增加基本成正比，呈现线性动力学特征。

食物影响研究显示，慢性髓细胞白血病患者单次口服 30mg 奥雷巴替尼，与空腹给药相比，高脂餐后给药的血浆峰浓度升高 105.7%，AUC<sub>0-∞</sub> 增加 69.7%。

**分布**

奥雷巴替尼在人的全血 / 血浆分配比为 0.98 -1.58，提示奥雷巴替尼可分配进入红细胞。在 0.15 - 7.5 μM（80 - 4000 ng/ml）浓度范围内，奥雷巴替尼与人血浆蛋白结合率为 ≥ 99.93%。奥雷巴替尼在慢性髓细胞白血病患者口服给药后的表观分布容积为 4580-23100 L，提示其在人体分布广泛。

**代谢**

体外代谢研究证实，奥雷巴替尼主要由 CYP3A4 和 CYP2C9 催化代谢。口服给药后，奥雷巴替尼在人体体内经历广泛代谢。奥雷巴替尼在人体的主要代谢途径为单氧化和脱甲基。

**排泄**

慢性髓细胞白血病患者口服 40mg 奥雷巴替尼后的血浆消除半衰期平均约为 25 小时。健康男性受试者单次口服 [<sup>14</sup>C] 奥雷巴替尼后，0-264 小时内的总放射性累积排泄率为 95.7%。其中，尿液的平均总排泄量占给药量的 1.84%，粪便的平均总排泄量占给药量的 93.9%。原形药在粪便中的累积排泄率为给药剂量的 24%，在尿液的累积排泄量占给药剂量的 0.02%。奥雷巴替尼主要通过粪便排泄清除。

**药物相互作用**

在健康受试者中与 CYP3A4 强效抑制剂伊曲康唑合并用药后，奥雷巴替尼的暴露量明显提高，与单药相比，其 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-inf</sub> 分别升高 76% 和 159%。

在健康受试者中与 CYP3A4 强效诱导剂利福平合并用药后，奥雷巴替尼的暴露量下降明显，与单药相比，其 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-inf</sub> 分别降低 61% 和 75%。

体外研究显示，奥雷巴替尼对 CYP2C9 和 CYP2C19 具有一定的抑制作用，IC50 值分别为 2.43 μM 和 4.71 μM，对 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2D6 无明显抑制作用；在 0.1- 1.0 μM 浓度范围内，奥雷巴替尼对 CYP3A4 和 CYP2B6 酶活性具有诱导作用，对 CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、CY-P2C8 和 CYP2C9 酶 mRNA 表达均具有潜在诱导作用。

体外研究表明，奥雷巴替尼是 P-gp 和 BCRP 的底物，不是 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 和 MATE2-K 等摄取转运体的底物，也不是 BSEP 的底物（参见【物相互作用】）。

体外研究表明，奥雷巴替尼对 OCT2 无抑制作用，对 OATP1B1、OATP1B3、OAT1 和 OAT3 的抑制 IC50 值 >10 μM，对 MATE1 和 MATE2-K 的抑制 IC50 值分别为 0.725 μM 和 1.79 μM；奥雷巴替尼对 BSEP 活性无抑制作用，对 P-gp 和 BCRP 具有一定的抑制作用，IC50 值分别为 2.36 μM 和 1.33 μM。

**特殊人群**

群体药代动力学分析显示，年龄、体重、性别以及疾病亚型 CML-CP 和 CML-AP 对奥雷巴替尼药代动力学无具有临床意义的影响。

**肝功能不全**

尚未在肝功能不全受试者中进行药代动力学研究。奥雷巴替尼主要经过肝脏代谢清除。因此，肝功能不全患者服用本品后的暴露量可能增加。肝功能不全患者服药建议参见【用法用量】。

**肾功能不全**

尚未在肾功能不全受试者中进行药代动力学研究。奥雷巴替尼及其代谢产物基本不通过肾脏清除。肾功能不全患者服药建议参见【用法用量】。

**【贮藏】**

遮光，密封，不超过 25℃ 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包装。

60 片 / 瓶。

**【有效期】**

24 个月。

**【执行标准】**

YBH14522021

**【批准文号】**

国药准字 H20210048

**【药品上市许可持有人】**

企业名称：广州顺健生物医药科技有限公司  
注册地址：广东省广州市黄埔区揽月路 3 号 F 栋 515 房  
邮政编码：510095  
电话号码：86-20-2806 8500  
传真号码：86-20-2806 8525

**【生产企业】**

企业名称：江苏宜泰药业有限公司  
生产地址：南通市海门区滨江街道珠海路 163 号

**【医学咨询电话】**

400-168-1351，周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）。

