

核准日期：2020年06月02日

修改日期：XXXX年XX月XX日

## 泽布替尼胶囊说明书

本品为附条件批准上市，请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

### 【药品名称】

通用名称：泽布替尼胶囊

商品名称：百悦泽®/Brukinsa®

英文名称：Zanubrutinib Capsules

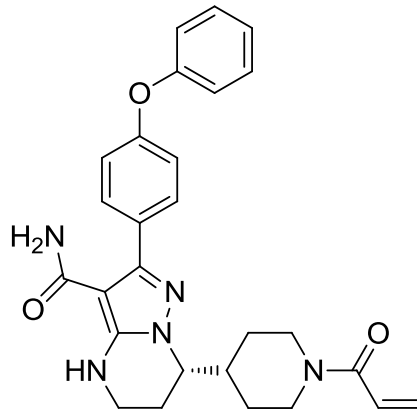
汉语拼音：Zebutini Jiaonang

### 【成份】

本品活性成份为泽布替尼。

化学名称：*(S)*-7-[4-(1-丙烯酰基哌啶基)]-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

化学结构式：



分子式：C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

分子量：471.55

### 【性状】

本品为白色至类白色硬胶囊，内容物为白色至类白色粉末。

### 【适应症】

本品适用于：

- 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。

分别基于一项单臂临床试验的客观缓解率结果附条件批准上述适应症，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。

- 3) 既往至少接受过一种治疗的成人华氏巨球蛋白血症（WM）患者。

基于一项单臂临床试验的主要缓解率结果附条件批准上述适应症，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】

80 mg。

### 【用法用量】

本品须在有血液系统肿瘤治疗经验医生的指导下用药。

应口服给药，每天的用药时间大致固定。应用水送服整粒胶囊，可在饭前或饭后服用。请勿打开、弄破或咀嚼胶囊。如果未在计划时间服用本品，患者应在当天尽快服用，并在第二天恢复正常用药计划。请勿额外服用本品以弥补漏服剂量。

推荐的泽布替尼每日口服总剂量为 320 mg。给药方案为每次 160 mg（2 粒 80 mg 胶囊），每日两次，直到发生疾病进展或出现不可耐受的毒性。

## 与 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合给药时的剂量调整

与 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合给药时建议的剂量调整见表 1（参见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

表 1：与 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合给药时的剂量调整

联合给药	推荐剂量
强效 CYP3A 抑制剂	每次 80 mg，每日一次 出现不良反应时根据剂量调整建议中断给药 <sup>1</sup>
中效 CYP3A 抑制剂	每次 80 mg，每日两次 出现不良反应时根据剂量调整建议调整剂量 <sup>1</sup>
强效或中效 CYP3A 诱导剂	避免同时使用

<sup>1</sup> 参见【用法用量】出现不良反应时的剂量调整部分

停止使用 CYP3A 抑制剂后，恢复本品剂量调整前用量（参见【用法用量】推荐剂量及肝功能损伤患者剂量调整部分和【药物相互作用】）。

## 出现不良反应时的剂量调整

剂量调整建议见表 2。

表 2：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 160 mg，每日两次
3 级及以上非血液学毒性 <sup>1</sup> 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	第 1 次	中断本品治疗。 当毒性恢复到 1 级或以下或基线水平，以每次 160 mg，每日两次的剂量重新开始用药。
	第 2 次	中断本品治疗。

出血		当毒性恢复到 1 级或以下或基线水平，以每次 80 mg，每日两次的剂量重新开始用药。
4 级中性粒细胞减少症(持续时间>10 天)		
4 级血小板减少症(持续时间>10 天)	第 3 次	中断本品治疗。 当毒性恢复到 1 级或以下或基线水平，以每次 80 mg，每日一次的剂量重新开始用药。
	第 4 次	终止本品治疗。

<sup>1</sup> 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不应视为不良反应，出现此事件的患者应继续服用本品。

### 特殊人群用药

#### 肝功能损伤

轻度至中度肝损伤患者不建议进行剂量调整。重度肝损伤患者推荐剂量是每次 80 mg（1 粒 80 mg 胶囊），口服，每日两次（参见【注意事项】特殊人群部分和【药代动力学】）。

#### 肾功能损伤

轻度至中度肾功能损伤患者不建议进行剂量调整。重度肾功能损伤（肌酐清除率 < 30 mL/min）或透析患者使用本品需监测相关不良反应（参见【注意事项】特殊人群部分和【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
- 乙肝病毒再激活
- 血细胞减少症
- 第二原发恶性肿瘤
- 心律失常
- 肿瘤溶解综合征
- 高血压

## 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，并且可能并不反映实践中观察到的发生率。

## 安全性特性总结

安全性特性基于六项单药临床试验中779例接受泽布替尼治疗的B细胞恶性肿瘤患者的汇总数据，这些临床试验包括一项1期临床研究（BGB-3111-1002）、一项1/2期临床研究（BGB-3111-AU-003）、三项2期研究（BGB-3111-205、BGB-3111-206、BGB-3111-210）以及一项3期临床研究（BGB-3111-302）。

根据六项研究的汇总数据，十分常见的不良反应（ $\geq 20\%$ ）为中性粒细胞减少症、血小板减少症、上呼吸道感染、贫血、皮疹、骨骼肌肉疼痛以及腹泻。常见的3级或以上不良反应（ $\geq 5\%$ ）为中性粒细胞减少症、血小板减少症、感染性肺炎以及贫血。严重不良反应的发生率为18.0%，常见为感染性肺炎（10.0%）。

779例接受泽布替尼治疗的患者中有47例（6.0%）患者因不良反应终止治疗，导致治疗终止的常见不良反应为感染性肺炎（1.3%）。236例（30.3%）的患者因

不良反应中断给药，导致中断给药的常见不良反应为感染性肺炎（5.9%）和中性粒细胞减少症（5.4%）。41例（5.3%）的患者出现导致剂量降低的不良反应，导致剂量降低的常见不良反应为腹泻（1.0%）。

下表3所示为六项临床研究中报告的泽布替尼单药治疗过程中出现的不良反应。

表3：接受泽布替尼治疗患者出现的不良反应<sup>&</sup>

身体系统 不良反应	泽布替尼 (N = 779)	
	所有级别* (%)	≥ 3 级 (%)
<b>血液及淋巴系统疾病</b>		
中性粒细胞减少症 <sup>†</sup>	53.6	27.4
血小板减少症 <sup>†</sup>	40.6	11.3
贫血 <sup>†</sup>	28.7	8.4
<b>感染及侵染类疾病</b>		
上呼吸道感染	36.2	2.3
感染性肺炎 <sup>^</sup>	18.6	10.1
尿路感染	14.2	1.8
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
皮疹 <sup>‡</sup>	26.2	0.4
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
骨骼肌肉疼痛 <sup>§</sup>	22.8	2.2
<b>胃肠系统疾病</b>		
腹泻	22.3	1.7
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
咳嗽	19.9	0.1
<b>各类损伤、中毒及手术并发症</b>		
青肿	19.8	0.0

身体系统 不良反应	泽布替尼 (N = 779)	
	所有级别* (%)	≥ 3 级 (%)
血管与淋巴管类疾病		
出血*	13.2	2.1
高血压#	10.1	4.0
肾脏及泌尿系统疾病		
血尿	13.2	0.4

\* 本说明书不良反应的定义为：申办方判断为与研究药物相关的不良事件。

\* 根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI-CTCAE）4.03版进行分级。

† 基于实验室检测结果。

^ 感染性肺炎包括：肺部感染，感染性肺炎，下呼吸道感染，下呼吸道细菌感染，下呼吸道病毒感染，隐球菌性肺炎，真菌性肺炎，链球菌性肺炎，非典型性肺炎

‡ 皮疹包括：皮疹，斑丘疹，丘疹样皮疹，红斑性发疹，全身皮疹，皮疹瘙痒，斑状皮疹，脓疱疹，血管炎疹，剥脱性皮炎，眼睑发疹，滤泡样皮疹

§ 骨骼肌肉疼痛包括：关节痛，背痛，肌痛，骨骼肌肉疼痛，关节炎，肌肉骨骼不适

\* 出血包括：结膜出血，皮下出血，血肿，口腔出血，直肠出血，皮肤出血，上消化道出血，操作后出血，视网膜出血，胃肠出血，阴道出血，眼出血，痔疮出血，咽部出血，耳出血，眼眶周血肿，眼窝出血，自发性出血，硬膜下血肿，硬膜下出血，外伤性出血，肿瘤出血，伤口出血等

# 高血压包括：高血压和血压升高

## 【禁忌】

本品禁用于已知对泽布替尼或辅料超敏（如速发过敏和类速发过敏反应）的患者。

## 【注意事项】

### 出血

在接受本品单药治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，曾发生严重出血和致死性出血事件。3.1%的患者发生严重出血事件，其中包括血尿和上消化道出血（各0.4%）。3.5%的患者发生3级或更高级别的出血事件，其中包括血尿（0.4%）、

硬膜下出血（0.3%）、胃肠出血（0.3%）和胸腔积血（0.3%）。52.8%的患者发生任意级别的出血事件，以紫癜/瘀点/青肿和血尿常见（>10%）。分别有0.6%、4.6%和1.3%的患者因出血事件降低本品剂量、暂停给药和终止治疗。

出血事件的发生机制尚不清楚。

本品可能会增加接受抗血小板或抗凝治疗患者的出血风险，应监测患者的出血迹象。需接受手术的患者，应根据手术类型和出血的风险，进行风险获益评估，考虑在术前和术后暂停本品 3-7 天。

如发生与治疗有关的 3 级或 3 级以上的出血或任何级别的颅内出血时，应永久终止本品治疗。

### **感染**

在接受本品单药治疗的血液系统恶性肿瘤患者中有致死性严重感染（包括细菌、病毒或真菌）和机会性感染的报告。有 26.3% 患者发生 3 级或以上级别的感染事件，其中最常见的是感染性肺炎（10.1%）。分别有 1.5%、16.6% 和 2.7% 的患者发生导致降低本品剂量、暂停给药和治疗终止的感染事件。

对感染高危患者，应考虑对单纯疱疹病毒、耶氏肺孢子虫肺炎和其他感染进行预防治疗。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。

### **乙肝病毒（HBV）再激活**

在本品单药的临床试验中有乙型肝炎病毒再激活（1.2%）报告。在这些临床试验中，活动性乙型肝炎患者已除外。本品对于乙型肝炎病毒再激活的影响尚不清楚。应在使用本品前明确乙型肝炎病毒状态。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师，并依据当地诊疗常规监测管理，以防止乙型肝炎复发。在临床试验中乙型肝炎核心抗体阳性患者须接受预防性抗乙型肝炎病毒治疗。

### **血细胞减少症**



基于实验室检测结果，在接受本品单药治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，血细胞减少十分常见，表现为中性粒细胞减少、血小板减少和贫血，并常见有3级或4级血细胞减少症的报告（参见【不良反应】）。

常见（≥1%）患者因血细胞减少症，包括中性粒细胞减少症（8.2%）、血小板减少症（2.3%）和贫血（1.2%）中断治疗；分别有1.3%、0.3%和0.1%患者因中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血降低本品剂量；偶见（<1%）患者因血细胞减少终止治疗。

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（参见【用法用量】）。

## **第二原发恶性肿瘤**

同类产品有发生第二原发恶性肿瘤的报道。在接受本品单药治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，有12.1%发生第二原发恶性肿瘤，最常见的是皮肤癌（8.1%）（其中包括基底细胞癌[4.5%]和皮肤鳞状细胞癌[2.8%]）。建议患者做好防晒措施。

## **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。在接受本品单药治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，有2.2%的患者发生房颤或房扑事件，其中0.6%的患者为3级或以上级别事件；0.6%的患者发生室性期外收缩或室性心律失常，其中0.1%的患者为3级或以上级别事件。存在心脏风险因素、患有高血压和急性感染患者的风险可能会增加。

在接受本品治疗期间，应定期监测患者是否发生心律失常，对出现心律不齐症状（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】）。

## **肿瘤溶解综合征**

使用本品单药治疗时，尤其是在接受治疗的慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者中，已有肿瘤溶解综合征个案报告。治疗前应评估风险（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。

## **高血压**

在接受本品单药治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，有10.1%的患者发生高血压事件，其中4.0%为3级或者以上级别。无患者因高血压导致降低本品剂量或终止治疗。仅有1例（0.1%）患者因高血压暂停给药。应定期监测接受本品治疗患者的血压，并酌情使用新的降压药或调整原有降压药治疗。

## **特殊人群**

### **肝功能损伤**

本品在重度肝损伤患者中的安全性尚未建立。重度肝损伤患者建议调整本品剂量（参见【用法用量】）。轻度至中度肝损伤患者不建议改变剂量。肝损伤患者接受本品治疗时应监测不良反应（参见【药代动力学】）。

### **肾功能损伤**

本品经肾消除量极少。临床试验中入组了轻度和中度肾损伤患者，尚未在严重肾损伤患者或需要透析的肾损伤患者中评估本品的药代动力学特征。

对于伴轻至中度肾功能损伤（肌酐清除率  $\geq 30$  mL/min，根据Cockcroft-Gault公式进行估算）的患者，不建议进行剂量调整。重度肾功能损伤（肌酐清除率  $< 30$  mL/min）或透析患者使用本品需监测相关不良反应。

### **育龄女性和男性**

#### *妊娠检测*

在本品治疗开始前，需对有生育能力的女性进行妊娠状态检查。

#### *避孕*

本品可能产生胚胎-胎儿毒性（参见【药理毒理】）。建议有生育能力的女性在本品治疗期间及治疗结束后 1 周内采取高效避孕措施。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。

建议男性在本品治疗期间以及治疗结束后 1 周内采取高效避孕措施。

### **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**

远离儿童放置。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

建议女性在服用本品期间应避免怀孕及母乳喂养。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【注意事项】）。

目前尚无关于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。母乳喂养可能会导致婴儿因本品产生严重不良反应，因此建议哺乳期女性在接受本品治疗期间以及末次给药后至少两周内不要进行母乳喂养。

### **【儿童用药】**

本品在儿童患者中的安全性和有效性尚未确立。

### **【老年用药】**

在本品MCL（BGB-3111-206）、CLL/SLL（BGB-3111-205）和WM（BGB-3111-210）的关键临床试验中，≥65岁的患者分别占25.6%、34.1%和52.3%。对老年患者无需因为年龄因素进行剂量调整。

### **【药物相互作用】**

CYP3A 抑制剂对泽布替尼的作用

<b>中效或强效 CYP3A 抑制剂</b>	
<b>临床影响</b>	泽布替尼与中效或强效 CYP3A 抑制剂联合给药会增加泽布替尼的暴露量（参见【药代动力学】）。 泽布替尼暴露量增加可能导致药物相关毒性增加。
<b>预防或管理</b>	当泽布替尼与中效或强效 CYP3A 抑制剂联合给药时，应降低泽布替尼的剂量（参见【用法用量】）。

#### CYP3A 诱导剂对泽布替尼的作用

<b>中效或强效 CYP3A 诱导剂</b>	
<b>临床影响</b>	泽布替尼与中效或强效 CYP3A 诱导剂联合给药会降低泽布替尼的暴露量（参见【药代动力学】）。 暴露量降低可能会降低泽布替尼的疗效。
<b>预防或管理</b>	泽布替尼应避免与中效或强效 CYP3A 诱导剂联合给药。考虑给予 CYP3A 诱导作用较弱的替代药物（参见【用法用量】）。

#### 【药物过量】

在泽布替尼用药过量的处理方面尚无具体经验。本品无特定解毒剂。对于服用过量的患者，应进行密切监测并提供适当的支持性治疗。

#### 【临床试验】

#### 套细胞淋巴瘤（MCL）

##### **BGB-3111-206**

一项在中国开展的开放、多中心、单臂、2 期临床试验（BGB-3111-206）中，对泽布替尼治疗既往至少接受过一种治疗的 MCL 患者的安全性和有效性进行了评价。共纳入 86 例复发/难治性 MCL 中国患者，中位年龄为 61 岁（范围：34-75

岁），77.9%为男性。自确定诊断后的平均时间为36月，接受既往治疗的中位线数为2线（范围：1-4线）。大多数患者疾病分期为III/IV期（16.3%为III期，74.4%为IV期）；83.7%的患者具有中/高风险MIPI-b评分，52.3%的患者为难治性疾病，45.3%的患者伴有骨髓受累，70.9%的患者有结外病灶。

入组患者接受本品每次160 mg，每日两次口服。中位随访时间为18.4个月（范围：0.3 - 23.5个月）。由独立审查委员会（IRC）基于PET-CT根据修订的恶性淋巴瘤缓解标准评估的疗效结果参见表4。

**表 4：复发/难治性 MCL 患者疗效结果（试验 BGB-3111-206）**

终点	总计（n=86）
总体缓解率 [95%CI]（%）	83.7 [74.2, 90.8]
完全缓解率（%）	68.6
部分缓解率（%）	15.1
中位缓解持续时间 [95% CI]（月）	19.5 [16.6, 未达到]

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证性试验证实本品的临床获益。

### 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）

#### **BGB-3111-205**

一项在中国开展的开放、多中心、单臂、2期临床试验（BGB-3111-205）中，对泽布替尼治疗既往至少接受过一种治疗的CLL/SLL患者的安全性和有效性进行了评价。共纳入91例确诊为复发/难治性CLL/SLL中国患者，90.1%为CLL患者，9.9%为SLL患者；中位年龄为61岁（范围：35-87岁），57.1%为男性；44.0%的患者存在至少1个最长径≥5cm的病灶，9.9%的患者存在长径≥10cm的病灶。22.0%的患者存在11q缺失，24.2%存在17p缺失或TP53突变，56.0%伴有未突变的IGHV。接受既往治疗的中位线数为1线（范围：1-9线），79.1%的患者末次治疗评估为难治。

入组患者接受本品每次 160 mg，每日两次口服。中位随访时间为 15.1 个月（范围：0.8 - 21.2 个月）。由独立审查委员会（IRC）根据修订的 IWCLL 指导原则（2008）和恶性淋巴瘤缓解标准修订版对 CLL 患者和 SLL 患者进行肿瘤缓解评估的疗效结果见表 5。

**表 5：复发/难治性 CLL/SLL 患者疗效结果（试验 BGB-3111-205）**

终点	总计（n=91）
总体缓解率 [95% CI]（%）	62.6 [51.9, 72.6]
完全缓解率（%）	3.3
部分缓解率（%）	59.3
中位缓解持续时间 [95% CI]（月）	未达到

另有 22.0% 患者获得伴有淋巴细胞增多的部分缓解。

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证性试验证实本品的临床获益。

### 华氏巨球蛋白血症（WM）

#### **BGB-3111-210**

一项在中国开展的开放、多中心、单臂 2 期临床试验（BGB-3111-210）对泽布替尼治疗既往至少接受过一种治疗的 WM 患者的安全性和有效性进行了评价。共入组了 44 例中国患者且均至少接受过一次本品治疗。本研究患者的中位年龄为 65 岁（范围：41-83 岁）。43.2% 的总人群 >65 岁。27 例患者（61.4%）为男性。自疾病进展至首次研究药物治疗的中位时间相对较短，为 1.22 年。根据 WM 国际预后评分系统，20 例患者（45.5%）在研究入组时被评估为高危患者。患者有贫血倾向，中位血红蛋白水平为 98 g/L 并且 72.7% 的患者在基线时患有髓外疾病。既往全身治疗中位方案数为 2。70.5% 的患者在既往最后一次全身治疗中未能实现轻微缓解或更好的缓解。

入组患者接受本品每次 160 mg，每日两次口服。中位随访时间为 14.9 个月（范围：3.2 - 20.2 个月）。由 IRC 根据修订的 Owen 2013 评估的有效性结果见表 6。

**表 6：WM 患者的有效性结果（试验 BGB-3111-210）**

终点	总计 (n=43)
主要缓解率 [95% CI] (%)	72.1 [56.3, 84.7]
非常好的部分缓解或完全缓解 (%)	34.9
部分缓解 (%)	37.2
主要缓解的中位持续时间[95% CI] (月)	未达到

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证性试验证实本品的临床获益。

### **【药理毒理】**

#### **药理作用**

泽布替尼是布鲁顿氏酪氨酸激酶（BTK）选择性抑制剂，通过共价结合 BTK 蛋白 481 位点半胱氨酸从而抑制其 223 位点酪氨酸磷酸化，进而抑制 BTK 活性。BTK 是 B 细胞受体（BCR）信号通路的关键调节因子，在 B 细胞增殖、凋亡、分化和发育过程中发挥重要作用。体内试验显示，泽布替尼呈剂量依赖性地抑制 Rec-1 套细胞淋巴瘤细胞、TMD-8 弥漫大 B 淋巴瘤细胞的生长。

#### **毒理研究**

##### **一般毒性**

大鼠 1 个月重复给药毒性试验中，主要毒性靶器官为胰腺、皮肤、脾脏、前列腺、子宫和大肠，最大耐受剂量（MTD）为 500 mg/kg/d（以 AUC 计，约为人推荐剂量 160 mg/次[BID]的 61 倍[雌]和 34 倍[雄]）；大鼠 13 周重复给药毒性试验中，主要毒性靶器官为胰腺、肺脏，MTD 为 300 mg/kg/d（以 AUC

计，约为人推荐剂量 160 mg/次[BID]的 46 倍[雌]和 16 倍[雄]；大鼠 26 周重复给药毒性试验中，主要毒性靶器官为胰腺、肺脏、骨骼肌，MTD 为 300 mg/kg/d（以 AUC 计，约为人推荐剂量 160 mg/次[BID]的 42 倍[雌]和 25 倍[雄]）。犬 1 个月重复给药毒性试验中，可见脾脏淋巴细胞减少，MTD 为 100 mg/kg/d（以 AUC 计，约为人推荐剂量 160 mg/次[BID]的 18 倍）；犬 13 周重复给药毒性试验中，可见脾脏、肠系膜淋巴结、下颌淋巴结的淋巴细胞减少，MTD 为 100 mg/kg/d（以 AUC 计，约为人推荐剂量 160 mg/次[BID]的 15.5 倍）；犬 39 周重复给药毒性试验中，可见粪便异常、眼结膜充血、胃肠道相关淋巴组织的淋巴细胞减少或噬红细胞增多，MTD 为 100 mg/kg/d（以 AUC 计，约为人推荐剂量 160mg/次[BID]的 19 倍）。

### 遗传毒性

泽布替尼 Ames 试验、哺乳动物（CHO）细胞染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

### 生殖毒性

SD 大鼠经口给予泽布替尼 30、100、300 mg/kg/d，高剂量组（以体表面积计，约为人推荐剂量 160 mg/次[BID]的 9 倍）畸形精子发生率以及着床后丢失率高于对照组。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官形成期经口给予泽布替尼 30、75、150 mg/kg/d（以 AUC 计，分别约为人推荐剂量 160 mg/次[BID]的 5、16、21 倍），各剂量组均可见心脏畸形（2 或 3 腔）；妊娠兔于器官形成期经口给予泽布替尼 30、70、150 mg/kg/d，低、中剂量剂量组流产发生率高于对照组（以 AUC 计，低剂量约为人推荐剂量 160 mg/次[BID]的 10 倍），高剂量组（以 AUC 计，高剂量约为人推荐剂量 160 mg/次[BID]的 32 倍）着床后丢失率高于对照组。



围产期毒性试验中，妊娠大鼠于围产期经口给予泽布替尼 30、75、150 mg/kg/d（以体表面积计，分别约为人推荐剂量 160 mg/次[BID]的 0.9、2.4、4.8 倍），中、高剂量组的 F1 代离乳前体重偏低；各剂量组 F1 代均可见药物相关的眼异常改变，包括：散瞳后瞳孔未散开或未完全散开，多伴有中等大及以上核性白内障、眼内结构无法检查或眼底不清楚、小的多点状角膜浑浊，提示眼内有炎症反应，并影响眼内多个组织；F1 代少数动物可见发生率较低（单眼发病）的虹膜粘连、瞳孔残膜、前房积血、角膜新生血管、眼睛变大或变小、晶体脱位、视网膜出血、虹膜充血、角膜色素沉积，不能排除与药物不相关；≥75 mg/kg/d 组的 F0 代出现与药物相关的短暂的、轻度的流涎、嘴唇肿胀及红/棕色鼻周围异物。

### 致癌性

泽布替尼尚未开展致癌性研究。

### 【药代动力学】

本品在 40 至 320 mg 的剂量范围内血浆暴露量（ $C_{max}$  和 AUC）与剂量基本成比例。160 mg 每日两次给药后泽布替尼的稳态 AUC（ $AUC_{0-24h}$ ）和稳态  $C_{max}$  的几何平均值（%CV）分别为 2099（42%）ng·h/mL 和 299（56%）ng/mL。重复给药后全身蓄积有限。

### 吸收

泽布替尼口服吸收的中位  $T_{max}$  为 2 小时。健康人服用高脂餐（约 1000 卡路里，其中 50%来源于脂肪）对泽布替尼的 AUC 或  $C_{max}$  没有显著临床影响。

### 分布

泽布替尼与人血浆蛋白的结合率约为 94%，全血-血浆浓度比为 0.7-0.8。160 mg 每日两次给药后，泽布替尼的稳态终末期表观分布容积（ $V_z/F$ ）的几何平均值（%CV）为 522（71%）L。

## 代谢

代谢是泽布替尼的主要消除途径。它主要通过细胞色素 P450 (CYP) 3A 被代谢为几种代谢物。体循环中没有主要活性代谢物。

## 消除

单次口服 160 mg 泽布替尼后，泽布替尼的平均终末消除半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 约为 2 至 4 小时。160 mg 每日两次给药后，泽布替尼的表观口服清除率 (CL/F) 的几何平均值 (%CV) 为 128 (61%) L/h。

泽布替尼主要通过粪便排泄。健康人单次口服放射性标记的泽布替尼后，95% 的放射活性在 264 小时内排泄，其中有大约 87% 通过粪便排泄，8% 通过尿液排泄。在尿液中泽布替尼原型药占总剂量的 1% 以下，其余的排泄形式为代谢物。在粪便中泽布替尼原型药为主要药物相关成份，约占总剂量的 38%。

## 特殊人群

### 年龄、性别和种族因素

年龄、性别和种族因素对泽布替尼药代动力学的影响不具有临床意义。在中国受试者中泽布替尼的药代动力学特征与非中国受试者没有显著临床差异。

### 肾损伤患者

泽布替尼的经肾消除量较少（约 8% 经尿液排泄）。基于群体药代动力学分析结果，泽布替尼在轻度和中度肾损伤患者（肌酐清除率  $\geq 30$  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。未在重度肾损伤患者或需要透析的肾损伤患者中评估泽布替尼的药代动力学特征。

### 肝损伤患者

泽布替尼在肝脏中代谢。与肝功能正常的受试者相比，轻度（Child-Pugh A 级）、中度（Child-Pugh B 级）和重度（Child-Pugh C 级）肝损伤患者中血浆总

泽布替尼暴露量 (AUC) 分别升高 11%、21% 和 60%，游离泽布替尼暴露量分别升高 23%、43% 和 194%。肝损伤患者用药剂量调整参见【用法用量】。

## 药物相互作用

### CYP3A 抑制剂对泽布替尼的影响

当泽布替尼与多次给药的强效 CYP3A 抑制剂伊曲康唑 (200 mg) 联合使用时，泽布替尼的  $C_{max}$  升高 2.6 倍， $AUC_{0-\infty}$  升高 3.8 倍。基于生理药代动力学模型 (PBPK) 模拟结果，当泽布替尼与多次给药的中效 CYP3A 抑制剂氟康唑 (200 mg)、氟康唑 (400 mg)、硫氮卓酮 (60 mg)、红霉素 (500 mg) 联合使用时，泽布替尼的  $C_{max}$  分别升高 1.8 倍、2.7 倍、1.5 倍和 2.8 倍，AUC 分别升高 1.8 倍、2.8 倍、1.6 倍和 3.2 倍。泽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 CYP3A 抑制剂。

### CYP3A 诱导剂对泽布替尼的影响

当泽布替尼与多次给药的强效 CYP3A 诱导剂利福平 (600 mg) 联合使用时，泽布替尼的  $C_{max}$  降低约 92%，AUC 降低约 93%。PBPK 模拟结果表明当泽布替尼与多次给药的中效 CYP3A 诱导剂依非韦伦 (600 mg) 联合使用时，泽布替尼的  $C_{max}$  降低约 58%，AUC 降低约 60%。

### 抑制胃酸分泌药物对泽布替尼的影响

与抑制胃酸分泌药物 (质子泵抑制剂、H<sub>2</sub> 受体拮抗剂) 联合使用时未观察到泽布替尼药代动力学有显著临床差异。

### 泽布替尼对 CYP 底物的影响

与多次给药的泽布替尼联合使用时，咪达唑仑 (CYP3A 底物) 的  $C_{max}$  降低 30%、AUC 降低 47%，奥美拉唑 (CYP2C19 底物) 的  $C_{max}$  降低 20%、AUC 降低 36%。与泽布替尼联合使用时，未观察到华法林 (CYP2C9 底物) 或罗格列酮 (CYP2C8 底物) 的药代动力学有显著临床差异。体外数据表明，泽布替尼是

CYP2B6 的弱诱导剂。基于体外数据和 PBPK 模拟结果，在泽布替尼临床相关浓度下预计不会与 CYP2B6 底物发生相互作用。

#### 泽布替尼对转运蛋白底物的影响

与多次给药的泽布替尼联合使用时，地高辛（P-gp 底物）的  $C_{max}$  升高 34%、AUC 升高 11%。与泽布替尼联合使用时，未观察到瑞舒伐他汀（BCRP 底物）的药代动力学有显著临床差异。体外数据表明，泽布替尼不会抑制肝摄取转运蛋白（OATP1B1 和 OATP1B3）或肾摄取转运蛋白（OAT1、OAT3 和 OCT2）。

#### 【贮藏】

密封，30℃以下保存。

#### 【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶及高密度聚乙烯/聚丙烯儿童安全组合瓶盖系统。

60 粒/瓶/盒；64 粒/瓶/盒；120 粒/瓶/盒。

#### 【有效期】

24 个月。

#### 【执行标准】

YBH07572021

#### 【批准文号】

国药准字 H20200005

附条件批准上市

#### 【药品上市许可持有人】

企业名称：百济神州（苏州）生物科技有限公司

注册地址：中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区桑田街 218 号生物产业园 9 栋

邮政编码：215123

联系方式：0512-85886000

传真：0512-85886040

网址：<https://www.beigene.com.cn>

**【生产企业】**

企业名称：百济神州（苏州）生物科技有限公司

生产地址：中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区桑田街 218 号生物产业园 9 栋

邮政编码：215123

联系方式：0512-85886000

传真：0512-85886040

网址：<https://www.beigene.com.cn>

**【医学咨询电话】**

电话：400 820 3159，周一至周五 9:00~17:00（节假日除外）