

核准日期:

修改日期:

洛布替尼片说明书

本品为附条件批准上市，请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：洛布替尼片

商品名称：麓可达

英文名称：Rocbrutinib Tablets

汉语拼音：Luobutini Pian

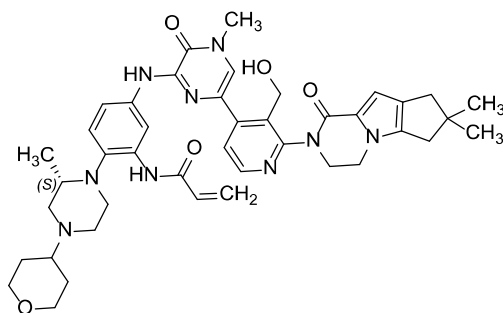
国家药品监督管理局
药品批准证明文件
附件骑缝章

【成份】

本品活性成份为洛布替尼。

化学名称：(S)-N-((5-((6-(2-(7,7-二甲基-1-氧代-1,3,4,6,7,8-六氢-2H-环戊烷[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(羟甲基)吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)-2-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺

化学结构式：



分子式：C₄₂H₅₁N₉O₅

分子量：761.93

辅料：微晶纤维素、预胶化淀粉、富马酸、交联羧甲纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】

本品为粉色椭圆形薄膜衣片，除去包衣后显类白色至淡黄色。

【适应症】

本品单药适用于既往接受过至少两种系统性治疗（含布鲁顿氏酪氨酸激酶[BTK]抑制剂）的复发或难治性套细胞淋巴瘤（MCL）成人患者。

基于一项单臂临床试验的总体缓解率和缓解持续时间结果附条件批准上述适应症，本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【规格】

（1）25 mg；（2）100 mg

【用法用量】

本品须在有肿瘤治疗经验的医师指导下使用。

推荐剂量

本品推荐剂量为 150mg（1 片 100 mg 和 2 片 25mg 的片剂），口服，每日一次，直到发生疾病进展或出现不可耐受的毒性。

本品应用水送服整片药片，不可掰开、压碎或咀嚼药片。可空腹或餐后服用（见【临床药理】）。

每天的服药时间尽量固定。如果漏服，请尽快补服；若漏服超过 12 小时，请勿补服，并在第二天正常计划时间服用下个剂量。

出现不良反应时的剂量调整

剂量调整建议见表 1。

表 1. 剂量调整建议

不良反应 ^a	需要调整剂量的事件	剂量调整建议
≥3 级中性粒细胞减少伴发热 ≥3 级血小板减少伴出血 ≥4 级血液学毒性 ≥3 级非血液学毒性	第一次	暂停本品治疗。 当毒性恢复至≤1 级或基线水平，以每次 150mg，每日一次的剂量重新开始用药。
	第二次	暂停本品治疗。 当毒性恢复至≤1 级或基线水平，以每次 125mg，每日一次的剂量重新开始用药。
	第三次	暂停本品治疗。

不良反应 ^a	需要调整剂量的事件	剂量调整建议
		当毒性恢复至≤1级或基线水平，以每次100mg，每日一次的剂量重新开始用药。
	第四次	终止本品治疗

^a 按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE 5.0版）。

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使用

本品尚未开展药物相互作用临床研究。

应避免同时使用强效 CYP3A 抑制剂，可考虑在医师指导下使用对 CYP3A 抑制作用较小的替代药物。如果不能避免使用强效 CYP3A 抑制剂，应中断本品治疗，并在医师指导下在该 CYP3A 抑制剂末次用药后 5 个消除相半衰期后再恢复本品治疗。

应避免同时使用强效 CYP3A 诱导剂，可考虑在医师指导下使用对 CYP3A 诱导作用较小的替代药物（参见【药物相互作用】和【临床药理】）。

特殊人群的使用

肝功能损伤

本品在肝功能损伤患者中的药代动力学、安全性和有效性尚未确立。轻度肝功能损伤患者不建议进行剂量调整。中度肝功能损伤患者须在医师指导下慎用本品并监测肝功能及相关不良反应。重度肝功能损伤患者禁用（参见【禁忌】和【临床药理】）。

肾功能损伤

经肾脏清除不是本品的主要清除途径，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）或需要透析的患者使用本品的安全性和有效性尚不明确，若使用，必须在医师指导下慎用本品并监测肾功能及相关不良反应（参见【临床药理】）。

老年人

老年患者无需进行剂量调整（参见【老年用药】）。

儿童

本品在儿童患者中的安全性和有效性尚未确立。

【不良反应】

以下特定不良反应的详细内容请参见【注意事项】：

出血

感染

血细胞减少症

乙肝病毒再激活

心律失常

第二原发恶性肿瘤

临床试验经验

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由洛布替尼引起的不良反应及其近似的发生率。由于每项临床试验的条件各不相同，在一个临床试验中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床试验观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结

洛布替尼的总体安全性特征基于三项单药临床试验（I期研究 LP-168-CN101、I期研究 LP-168-US-I01 和II期研究 LP-168-CN201），共有 302 例 B 细胞恶性肿瘤患者至少接受一次本品每日 150mg 及以上剂量给药治疗。所有患者中位治疗持续时间为 5.78 个月（范围：0.03-37.29 个月）。49.3%的患者至少暴露 6 个月，30.8%的患者至少暴露 1 年。

发生率≥10%的不良反应包括：中性粒细胞减少症、血小板计数降低、青肿、贫血、白细胞计数降低、血肌酐升高、高尿酸血症、淋巴细胞计数降低、出血、淋巴细胞计数升高、感染性肺炎、白细胞计数升高、高甘油三酯血症。3 级及以上不良反应发生率为 31.1%，其中发生率≥5%的为中性粒细胞减少症（10.6%）、感染性肺炎（7.6%）、淋巴细胞计数升高（5.0%）。严重不良反应发生率为 12.3%，其中发生率≥2%的为感染性肺炎（5.6%）。

48 例（15.9%）患者因不良反应导致暂停给药，10 例（3.3%）患者因不良反应导致剂量下调，2 例（0.7%）患者因不良反应导致永久停药，1 例（0.3%）患者因不良反应导致死亡。

套细胞淋巴瘤

以下数据反映了中国Ⅱ期关键临床试验（LP-168-CN201）中本品的暴露情况，该试验的目标人群为既往接受过布鲁顿氏酪氨酸激酶（BTK）抑制剂及含抗 CD20 抗体治疗的复发/难治性套细胞淋巴瘤患者。共有 62 名患者在该研究接受了本品 150mg 每日一次单药治疗，中位治疗持续时间为 5.52 个月（范围：0.30-21.22 个月）。

发生率≥10%的不良反应包括：血小板计数降低（40.3%）、中性粒细胞计数降低（25.8%）、白细胞计数升高（24.2%）、淋巴细胞计数升高（24.2%）、贫血（24.2%）、血肌酐升高（16.1%）、白细胞计数降低（14.5%）、高尿酸血症（14.5%）、低白蛋白血症（14.5%）、感染性肺炎（12.9%）、瘀点（11.3%）、淋巴细胞计数降低（11.3%）和血胆红素升高（11.3%）。3-4 级不良反应发生率为 40.3%，其中发生率≥5%的为淋巴细胞计数升高（12.9%）、贫血（9.7%）、感染性肺炎（6.5%）、中性粒细胞计数降低（6.5%）、血小板计数降低（6.5%）。未发生 5 级不良反应。严重不良反应发生率为 17.7%，其中发生率≥2%的为感染性肺炎（8.1%）。

13 例（21.0%）患者因不良反应导致暂停给药，导致暂停给药最多见的不良反应为感染性肺炎（6.5%）、发热（3.2%）；2 例（3.2%）患者因不良反应导致剂量下调，导致剂量下调的不良反应为鼻衄（1.6%）、虚弱（1.6%）；未报道因不良反应导致永久停药和死亡的情况。

LP-168-CN201 研究中的常见（发生率≥10%）的不良反应见表 2。

表 2. 接受本品治疗的套细胞淋巴瘤患者发生的不良反应（发生率≥10%）

系统器官分类 首选术语	洛布替尼 150 mg，每日 1 次 N = 62	
	所有级别*（%）	3-4 级*（%）
各类检查		
血小板计数降低	40.3	6.5

系统器官分类 首选术语	洛布替尼 150 mg，每日 1 次 N = 62	
	所有级别* (%)	3-4 级* (%)
中性粒细胞计数降低	25.8	6.5
白细胞计数升高	24.2	4.8
淋巴细胞计数升高	24.2	12.9
血肌酐升高	16.1	0
白细胞计数降低	14.5	1.6
淋巴细胞计数降低	11.3	1.6
血胆红素升高	11.3	0
血液及淋巴系统疾病		
贫血	24.2	9.7
代谢及营养类疾病		
低白蛋白血症	14.5	0
高尿酸血症	14.5	0
感染及侵染类疾病		
感染性肺炎	12.9	6.5
皮肤及皮下组织类疾病		
瘀点	11.3	0

* 按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE 5.0 版）。

发生率为 5%-10% 的不良反应包括低钾血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、肺部炎症、虚弱、 γ -谷氨酰转氨酶升高、单核细胞计数升高、体重降低、天门冬氨酸氨基转移酶升高、心电图 QT 间期延长、血尿素升高、血乳酸脱氢酶升高、高血糖症、皮下出血、室上性期外收缩和室性期外收缩。

【禁忌】

本品禁用于：

重度肝功能损伤患者；

对本品活性成份或任何一种辅料（参见【成份】）过敏者。

【注意事项】

出血

在接受同类产品和本品单药治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中，均曾发生严重出血和致死性出血事件。1.0%的患者发生过 ≥ 3 级出血事件，包括颅内出血 2 例（0.7%）、胃肠出血 1 例（0.3%）。32.8%的患者发生了不同级别的出血事件，发生率 $\geq 10\%$ 的为瘀点（17.2%）。

尚未充分了解出血事件的发生机制。

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，应监测患者的出血体征。本品临床研究排除了需要接受华法林或其他维生素 K 拮抗剂治疗的患者。华法林或其他维生素 K 拮抗剂不应与本品合并使用。

服药期间需要接受手术的患者，应根据手术类型和出血风险，进行风险获益评估，考虑在术前和术后暂停本品至少 3-7 天。

如发生与治疗有关的 ≥ 3 级的出血或任何级别的颅内出血时，应终止本品治疗。

感染

在接受本品单药治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中，最常见的感染是感染性肺炎（包括细菌、真菌或病毒感染）、上呼吸道感染和尿路感染，并有机会性感染（如疱疹病毒、曲霉感染）的报告。8.3%的患者发生过 ≥ 3 级的感染，其中最常见是感染性肺炎（7.6%）。

对于用药前有感染的情况，需在感染得到有效控制后才能开始本品治疗。对于机会性感染风险增加的患者，应考虑根据诊疗标准进行预防治疗。在治疗期间监测患者是否出现发热或其他感染的体征和症状，及时予以相应治疗；当发生 ≥ 3 级的感染时，根据严重程度，予以暂停给药、下调剂量或终止治疗（参见【用法用量】）。

血细胞减少症

接受本品治疗的 B 细胞恶性肿瘤中，血细胞减少十分常见。14.6%患者在治疗期间发生 3 级或 4 级血细胞减少症，包括中性粒细胞减少症（10.6%）、血小板计数降低（3.6%）和贫血（3.0%）。

在治疗期间建议密切监测血常规，如发生血细胞减少，应根据临床需求给予对症治疗，必要时暂停给药、下调剂量或终止治疗（参见【用法用量】）。

乙肝病毒再激活

在接受本品单药治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中，有乙型肝炎病毒（HBV）再激活的报道（1.7%）。在本品已开展临床试验中，活动性乙型病毒性肝炎患者被排除在外。建议在开始本品治疗前确定 HBV 感染的情况，若患者当下或既往有 HBV 感染，建议咨询肝炎专科医生，并根据当地诊疗情况常规监测管理，建议合并使用抗乙肝病毒药物以预防乙型肝炎病毒再激活。

心律失常

同类产品的临床试验和上市后观察中报道过房颤、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，7.6%的患者报告了心律失常，常见为心电图 QT 间期延长（4.6%），偶见房颤（0.3%）。其中 0.3%的患者出现 3 级的心电图 QT 间期延长。存在心脏风险因素（如高血压或既往心律失常史）以及急性感染的患者心律失常风险可能增加。

在接受本品治疗期间，应定期监测患者是否发生心律失常，对于出现心律失常症状或体征（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 间期延长药物合并使用；当平均 QTc 间期 > 500ms 时，根据严重程度，予以暂停给药、下调剂量或终止治疗（参见【用法用量】）。

第二原发恶性肿瘤

同类产品的临床试验和上市后观察中报道过第二原发肿瘤，最常见为皮肤癌。建议患者做好防晒措施。

肝功能损伤、肾功能损伤患者的用药注意事项（参见【用法用量】）

对驾驶和机器操作能力的影响

尚未进行研究评价本品对驾驶和机器操作能力的影响。

使用本品的部分患者报告过乏力和头晕，评估患者驾驶或机器操作能力时应考虑这些不良反应的影响。

其它

远离儿童放置。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

本品可能产生胚胎-胎儿毒性（参见【药理毒理】）。目前尚无本品在妊娠妇女中使用的数据。在本品开始治疗前，需对有生育能力的女性进行妊娠状态检查，并明确告知患者本品可能对胎儿造成危害。男性和有生育能力的女性应在本品治疗期间及治疗结束后至少 1 周内采取高效避孕措施。

孕妇

尚无妊娠女性使用本品的可用数据，因此无法评价药物相关风险。基于动物研究结果，如果在怀孕期间服用本品或服用本品期间怀孕（或男性患者的伴侣怀孕），应明确告知患者本品可能对胎儿造成危害（参见【药理毒理-生殖毒性】）。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，应告知妊娠女性本品对胎儿的潜在风险。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。

哺乳期妇女

尚无本品在哺乳期妇女中使用的研究数据，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。建议哺乳期女性在接受本品治疗期间以及治疗结束后至少 2 周停止母乳喂养。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在接受本品单药治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中，≥65 岁的患者占 44.7%，老年患者和年轻患者之间，未观察到明显的安全性差异。群体药代动力学研究显示，在洛布替尼的群体药代动力学研究中，纳入共 373 例受试者，中位年龄为 59 岁（范围：19-87 岁），未观察到年轻患者和老年患者之间在洛布替尼的暴露量方面存在具有临床意义的影响。

【药物相互作用】

尚未开展洛布替尼的临床药物相互作用研究。

CYP3A 抑制剂或诱导剂对洛布替尼的影响

体外代谢酶表型研究表明 CYP3A 对于洛布替尼代谢产物的生成具备一定贡献，合并使用强效 CYP3A 抑制剂或诱导剂可能升高或者降低洛布替尼的血浆暴露量。

洛布替尼对转运蛋白底物的影响

体外研究表明，在临床推荐剂量下，洛布替尼可能抑制 OATP1B3 转运体。因此合并使用 OATP1B3 转运体的底物（如阿托伐他汀、瑞舒伐他汀）时，可能会升高它们的血药浓度。但考虑到 OATP1B3 转运体的底物通常也是 OATP1B1 转运体底物，而体外研究显示洛布替尼在临床推荐剂量下对 OATP1B1 转运体无抑制作用，故上述合并使用的临床意义尚不明确。

【药物过量】

尚无针对本品用药过量的特定治疗方案，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。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

在复发或难治性 B 细胞血液系统恶性肿瘤患者中，洛布替尼在 100mg 每日一次剂量下，可达到接近完全且持续 24 小时以上的 BTK 占有率。

尚未开展洛布替尼对 QT 间期延长风险的临床研究。

药代动力学

在中国 B 细胞淋巴瘤患者中，洛布替尼在 100mg 至 200mg 的剂量范围内血浆暴露量（ C_{max} 和 AUC_{0-t} ）随剂量上升而提升，不成比例化线性关系，在剂量 200-300mg 范围内，洛布替尼的血浆药代动力学暴露参数随剂量提升不明显，暴露量有饱和趋势。中国 B 细胞恶性肿瘤患者（N=27）每日一次服用 150mg 洛布替尼片稳态下，洛布替尼口服给药吸收的中位达峰时间（ T_{max} ）为 2-3 小时，血浆药物峰浓度（ $C_{max,ss}$ ）和浓度-时间曲线下面积 AUC_{tau} 的几何均值（几何变异系数）分别为 4,265.2(38.0%) ng/mL 和 52,908.5(48.5%) ng/mL*h。重复给药后全身蓄积有限，药代动力学行为相比首次给药未见显著变化。

吸收

食物影响

与空腹状态服药相比，健康受试者食用高脂餐（1000 卡路里，脂肪占比约 50%）后服用洛布替尼，其 C_{max} 降低约 3.7%，AUC 升高约 2.3%，中位达峰时间（ T_{max} ）延迟约 1.25h。上述暴露量变化无显著临床意义（见【用法用量】）。

分布

体外研究中洛布替尼与人血浆蛋白的结合率为 96.1%-98.9%，在 0.2-20 μ M 的范围内未见浓度依赖性变化。洛布替尼及其代谢物在人全血和血浆中分布比值范围为 0.396~0.950，在红细胞中有低等至中等程度的分布。在 150mg 每天一次剂量下，洛布替尼的稳态表观口服分布容积（ V_z/F ）的几何平均值（CV%）为 60.2 (38.9%) L。

代谢

代谢是洛布替尼的主要消除途径。洛布替尼在人体广泛代谢，主要通过原型结合谷胱甘肽或半胱氨酸结合物途径代谢，其次通过单氧化、双氧化或 N-脱烷基代谢，其中单氧化、双氧化和 N-脱烷基途径主要通过细胞色素 P450（CYP）3A 代谢。体循环中没有主要活性代谢物。

消除

B 细胞恶性肿瘤患者首次口服 150 mg 洛布替尼后，其平均终末消除相半衰期（ $t_{1/2}$ ）平均值 $\pm$ 标准差为 14.0 $\pm$ 6.0 小时，平均表观口服清除率（CL/F）几何均值为 2.1 L/h。150mg 稳态下终末消除相半衰期没有明显变化。

排泄

洛布替尼主要通过粪便排泄，健康受试者单次口服放射性标记的洛布替尼后，平均 91.07%的总剂量在 312 小时内排泄，其中有 85.58%通过粪便排泄，5.49%通过尿液排泄。在粪便和尿液中洛布替尼主要以半胱氨酸结合物形式排泄，占比分别为总剂量的 29.87%和 1.26%，而以原型药物形式排泄的占比分别为 1.71%和 0.74%。

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（范围 19~87 岁，中位年龄 59 岁），性别和种族因素对洛布替尼药动学参数没有显著影响。本品在中国受试者中的药代动力

学特征与其他区域受试者没有显著差异。

肝功能损伤患者

洛布替尼在肝脏中代谢。尚未针对肝功能损伤患者进行独立的药代动力学研究。群体药代动力学分析结果显示，洛布替尼在轻度肝功能损伤患者（38 例）中的药代动力学特征与肝功能正常（256 例）患者没有显著差异。中度肝功能损伤患者（2 例）例数较少。尚无重度肝功能损伤患者服用本品的临床试验数据。

肾功能损伤患者

洛布替尼经肾消除量较少（约 5.49%经尿液排泄）。尚未针对肾功能损伤患者进行独立的药代动力学研究。群体药代动力学分析结果显示，洛布替尼在轻度肾功能损伤（123 例）和中度肾功能损伤患者（19 例）中的药代动力学特征与肾功能正常（152 例）的患者没有显著差异。尚无重度肾功能损伤或需要透析患者服用本品的临床试验数据。

遗传药理学

尚无本品遗传药理学相关数据。

【临床试验】

套细胞淋巴瘤（MCL）

LP-168-CN201

一项单臂、开放、多中心的 II 期临床研究（LP-168-CN201）评价了洛布替尼单药治疗复发或难治性套细胞淋巴瘤（MCL）患者的有效性和安全性。入组患者既往接受过含抗 CD20 单抗治疗方案和至少一种 BTK 抑制剂治疗失败或治疗后复发或不耐受；或使用 BTK 抑制剂治疗失败或复发或不耐受，且不适合含抗 CD20 单抗治疗方案。患者每日一次口服 150mg 本品，直至疾病进展或发生不可耐受的毒性。主要研究终点为独立评审委员会（IRC）根据 2014 版 Lugano 疗效标准评估的总体缓解率（ORR）。

研究共纳入 61 例复发或难治性 MCL 患者，中位年龄为 61 岁（范围：37-79 岁），73.8%为男性，90.2%的患者基线美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态为 0-1。62.3%基于基线 MIPI 评分被评估为中/高危。19.7%的病理亚型为母细胞型或多形性 MCL。85.2%有结外受累，63.9%累及骨髓。中位治疗线数为 3 线（范围：1-10 线），其中 55.7%的患者既往接受过 3 线及以上治疗。接受过抗 CD20 抗

体和传统细胞毒药物化疗治疗的患者均占 95.1%。31.1%接受过免疫调节剂治疗。6.6%接受过自体造血干细胞移植治疗，1.6%接受过嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法。68.9%、27.9%和 3.3%的患者分别接受过 1 种、2 种和≥3 种共价 BTK 抑制剂治疗，其中 67.2%和 4.9%分别因疾病进展/复发和疾病未缓解而终止末线 BTK 抑制剂治疗，6.6%明确因对 BTK 抑制剂不耐受而终止治疗。

当中位治疗时间为 168 天（范围：9，646）时，由独立审查委员会（IRC）基于 2014 版 Lugano 疗效标准评估的有效性结果见表 3。

表 3. 复发/难治性 MCL 患者疗效结果（试验 LP-168-CN201）

	总数（N=61）
总体缓解率 [95%置信区间]（%）	63.9 [50.6, 75.8]
完全缓解率（%）	23.0
部分缓解率（%）	41.0
中位缓解持续时间 [95%置信区间] （月）	16.46（95%CI: 8.25, 不可评 估）

注：数据截止日期：2025 年 6 月 5 日。缓解持续时间的中位随访时间为 11.27 个月（范围：0.99-19.35）。

基于一项单臂临床试验的总体缓解率和缓解持续时间结果附条件批准上述适应症，本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【药理毒理】

药理作用

洛布替尼为选择性的共价兼非共价 Bruton 酪氨酸激酶（BTK）抑制剂。BTK 是 B 细胞抗原受体（BCR）和细胞因子受体通路的信号转导蛋白。在 B 细胞中，BTK 信号转导可诱导激活 B 细胞增殖、转运、趋化和粘附所必需的通路。洛布替尼可抑制野生型 BTK 和多种突变 BTK 酶学活性，如 BTK C481S、C481F、C481R、T474S、T474I，抑制 BTK 介导的 B 细胞 CD69 的表达，抑制恶性 B 细胞增殖，在 B 细胞淋巴瘤小鼠异种移植瘤模型中显示剂量依赖性的抗肿瘤作用。

毒理研究

遗传毒性

洛布替尼 Ames 试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验和小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，雄性小鼠于交配前 4 周至交配期间至终末处死、雌性小鼠于交配前 2 周至妊娠第 7 天每日经口给予洛布替尼 30、100、300mg/kg（以体表面积计，分别相当于人推荐剂量 150 mg/天的 1.07、3.58、10.7 倍），雌性小鼠可见死亡、摄食量和体重下降以及异常临床症状（如活动减少、毛发蓬乱、呼吸声异常或消瘦、腹部膨大、俯卧、皮肤弹性下降等），妊娠子宫重量下降，动物合笼时长和畸形精子发生率增加，雌雄小鼠生育力参数（包括雄性生育力指数、雌性生育力指数和繁殖力指数）下降、黄体数、着床数和存活胚胎数下降，≥100 mg/kg 剂量下还可见着床后丢失率升高、死亡胚胎数增加。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，小鼠于妊娠第 6 天至第 15 天每日经口给予洛布替尼 40、120、360mg/kg（以 AUC 计，分别相当于人推荐剂量 150 mg/天的 0.51、0.88、1.61 倍），360mg/kg 剂量下可见动物死亡、异常临床症状（包括身体发凉、背部弓起、消瘦、活动减少、皮肤弹性降低、毛发蓬乱、皮肤变色和呼吸声异常等）、体重和妊娠子宫重量降低及胸腺变小，可引起胚胎-胎仔发育毒性，包括活胎数、胎仔体重、胎仔冠臀长降低，胚胎-胎仔死亡总数、早期吸收胎数、着床后丢失率升高及外观畸形增多。对母体毒性和胚胎-胎仔发育毒性的未见明显毒性反应剂量（NOAEL）为 120mg/kg。

致癌性

洛布替尼未开展致癌性研究。

【贮藏】

密封，不超过 25℃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。内置 2 个口服固体药用高密度聚乙烯干燥剂罐。30 片/瓶。

【有效期】

12 个月

【执行标准】

YBH14552026

【批准文号】

附条件批准上市

【上市许可持有人】

名 称：广州麓鹏制药有限公司

注册地址：广州市黄埔区科学大道 33 号 B 座 616 房

邮政编码：510700

电话号码：020-31605119

网 址：<https://www.lupengbio.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

邮政编码：214028

网 址：<https://sta.wuxiapptec.com/cn/>