

核准日期：2022 年 11 月 08 日  
修改日期：2022 年 11 月 21 日

# 林普利塞片说明书

本品为附件条件批准上市，请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

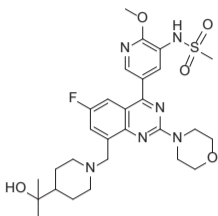
**【警示语】致死性和严重毒性：肺部感染和间质性肺炎**  
• 接受林普利塞片治疗的患者中 4% 发生了严重和 / 或致死性间质性肺炎。监测肺部症状和肺间质浸润情况。根据情况可适时暂停服用林普利塞片【见注意事项】。  
• 接受林普利塞片治疗的患者中 12% 发生了严重和 / 或致死性感染。1 例患者发生致死性肺孢子菌肺炎。监测感染症状和体征，若疑似肺孢子菌肺炎感染，则应停用林普利塞片治疗【见注意事项】。

## 【药品名称】

通用名称：林普利塞片  
商品名称：因他瑞  
英文名称：Linpertisib Tablets  
汉语拼音：Linpulisai Pian

## 【成份】

本品活性成份为林普利塞。  
化学名称：*N*-(5-(6-氟-8-((4-(2-羟基丙基-2-基)哌啶-1-基)甲基)-2-吗啡啉啉啉-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲磺酰胺。  
化学结构式：



分子式： $C_{28}H_{39}FN_6O_5S$   
分子量：588.69

辅料：微晶纤维素、甘露醇、交联羟甲基纤维素钠、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

## 【性状】

本品为黄色或类黄色薄膜衣片，除去包衣后显淡黄色或黄色。

## 【适应症】

本品适用于既往接受过至少两种系统性治疗的复发或难治滤泡性淋巴瘤成人患者。

基于单臂临床研究的客观缓解率和缓解持续时间附件条件批准上述适应症。本适应症的完全批准将取决于后期确定性随机对照临床试验的结果。

## 【规格】

20mg

## 【用法用量】

### 推荐剂量

应当由具有淋巴瘤诊疗经验的医师指导使用。  
推荐给药量为 80mg/次（4 片，每片含 20mg 林普利塞），每日服药 1 次，餐前餐后服药均可，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

### 预防措施

在接受林普利塞片治疗期间和治疗结束后，应预防肺孢子菌肺炎（PJP），直至 CD4+ T 淋巴细胞绝对计数大于 200 个细胞/μL，请参见【注意事项】。对于任何 PJP 疑似患者，应暂停服用林普利塞片；确诊为 PJP 的患者应终止服用林普利塞片。

在使用林普利塞片治疗期间，可考虑预防性使用抗病毒药物以防止巨细胞病毒（CMV）感染及再激活。

### 剂量调整

根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药、减少剂量或永久停药。林普利塞片剂量调整过程中每次减量对应的剂量水平见表 1。

表 1：剂量调整方案

剂量水平	剂量
起始剂量	80mg 每日 1 次
减量水平 -1	60mg 每日 1 次
减量水平 -2	40mg 每日 1 次 若患者不能耐受 40mg 每日 1 次，则终止林普利塞片治疗。

发生各种不良反应时暂停给药、减少剂量或永久停药的具体治疗调整方案请见表 2。需特别关注不良反应管理的详细指南，请参见【注意事项】。

表 2：发生不良反应时推荐的治疗调整方案

不良反应	毒性分类*	
<b>非血液学毒性</b>		
非感染性腹泻或结肠炎	1-2 级且止泻对症有效	• 维持原剂量 • 止泻对症
	1-2 级且止泻对症无效	• 暂停给药直至症状降至 0 或 1 级 • 降低剂量重新给药**
	3 级	• 暂停给药直至症状降至 0 或 1 级 • 降低剂量重新给药**
	3 级复发性腹泻或复发性结肠炎或 4 级	• 停止服用林普利塞片
皮肤反应	1-2 级	• 维持原剂量 • 对症治疗
	3 级	• 暂停给药直至皮疹恢复至 0 或 1 级 • 降低剂量重新给药**
	4 级或 3 级皮肤反应无好转、恶化或复发	• 停止服用林普利塞片
间质性肺炎	1 级	• 暂停给药直至恢复 • 初发原剂量重新给药，复发降低剂量重新给药**
	2 级	• 暂停给药 • 肺炎好转至 0 级或 1 级，降低剂量重新给药** • 如果肺炎复发或类固醇治疗无效，则停止服用林普利塞片。
	≥3 级	• 停止服用林普利塞片
感染	≥3 级	• 暂停给药直至恢复 • 降低剂量重新给药**
	巨细胞病毒（CMV）感染	• 暂停给药直至恢复 • 降低剂量重新给药** • 重新给药后至少每月监测 CMV 激活情况
	任何级别肺孢子菌肺炎	• 停止服用林普利塞片
丙氨酸氨基转氨酶（ALT）/天门冬氨酸氨基转氨酶（AST）升高	3-5 倍正常值上限（ULN）（2 级）	• 维持原剂量 • 护肝对症 • 每周至少一次检测直至恢复
	5-20 倍 ULN（3 级）	• 暂停给药，每周至少一次检测直至恢复 • 护肝对症 • 降低剂量重新给药**
	>20 倍 ULN（4 级）	• 停止服用林普利塞片
<b>血液学毒性</b>		
中性粒细胞计数（ANC）降低	0.5-1.0×10 <sup>9</sup> /L	• 维持原剂量给药 • 每周至少一次检测血常规
	ANC<0.5×10 <sup>9</sup> /L	• 暂停给药直至恢复至 0 或 1 级 • 每周至少一次检测血常规，直至 >0.5×10 <sup>9</sup> /L • 降低剂量重新给药**

血小板计数降低	血小板计数 25-<50×10 <sup>9</sup> /L（3 级） 伴 1 级出血	• 维持原剂量 • 每周复查血常规
	血小板计数 25-<50×10 <sup>9</sup> /L（3 级） 伴 2 级出血 或血小板计数 <25×10 <sup>9</sup> /L（4 级）	• 监测血小板计数直至 ≥25×10 <sup>9</sup> /L 且出血症状已控制（如适用） • 血小板计数直至 ≥25×10 <sup>9</sup> /L 且出血症状已控制后，降低剂量重新给药**
其他与药物相关的毒性	≥3 级	• 暂停给药直至恢复 • 降低剂量重新给药**

\* 不良反应严重程度依据美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准第 5.0 版（NCI-CTCAE v5.0）。  
\*\* 如果发生不良反应时给药剂量为 40mg 每日 1 次则终止林普利塞片治疗。

## 特殊人群

### 肝功能不全

轻度肝功能不全（丙氨酸氨基转移酶升高 2.5 倍 ULN 以内）对林普利塞的暴露没有显著的临床影响。患者使用本品不会增加风险，如需使用，无需剂量调整。建议临床医生结合患者情况判断。

目前本品尚无针对中重度肝功能不全患者的研究数据，中度或重度肝功能不全患者不推荐使用。

### 肾功能不全

轻度肾功能不全（肌酐清除率 60-90mL/min）患者使用本品不会增加风险，如需使用，无需剂量调整。建议临床医生结合患者情况判断。

目前本品尚无针对中重度肾功能不全患者的研究数据，中度或重度肾功能不全患者不推荐使用。

### 老年人

建议在医生的指导下慎用，如需使用，无需剂量调整，请参见【老年患者用药】和【临床药理】。

### 儿童

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】。

- 肺部感染
- 间质性肺炎
- 中性粒细胞减少症
- 肝毒性
- 皮肤反应
- 腹泻或结肠炎
- 乙型肝炎再激活

### 临床试验经验

由于临床研究是在不同条件下进行的，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。

### 安全性特征总结

在中国开展的林普利塞片临床研究中，共计有 322 例患者接受了林普利塞片的单药及联合治疗，其中 283 例患者接受林普利塞单药治疗，272 例按推荐用药剂量接受单药治疗。322 例接受林普利塞治疗的患者中，林普利塞中位给药时间 6 个月（范围：1 天-36 个月），39% 的患者接受林普利塞治疗超过 6 个月，16% 的患者接受林普利塞治疗超过 12 个月。283 例接受单药治疗的患者中，林普利塞中位给药时间 6 个月（范围：1 天-27 个月），47% 的患者接受林普利塞治疗超过 6 个月，20% 的患者接受林普利塞治疗超过 12 个月。

### 常见不良反应

表 3 汇总了 322 例接受林普利塞治疗的患者常见不良反应，最常见的不良反应（≥20% 的患者报告发生）白细胞计数减少、中性粒细胞减少症、转氨酶升高、血小板计数降低和贫血。

表 3 接受林普利塞治疗的患者治疗后中常见不良反应（发生率 ≥10%）及 ≥3 级不良反应

系统器官分类 首选术语	林普利塞 单药 + 联合 (N=322)	
	任何等级	≥3 级
	n(%)	n(%)
	290(90)	143(44)
各类检查	248(77)	95(30)
中性粒细胞计数降低	152(47)	65(20)
白细胞计数降低	116(36)	27(8)
丙氨酸氨基转移酶升高	84(26)	6(2)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	82(26)	5(2)
血小板计数降低	67(21)	20(6)
γ-谷氨酰转氨酶升高	38(12)	4(1)
血乳酸脱氢酶升高	37(11)	1(<1)
体重降低	33(10)	1(<1)
脂肪酶升高	32(10)	6(2)
代谢及营养类疾病	127(39)	14(4)
高甘油三酯血症	52(16)	7(2)
高胆固醇血症	44(14)	0
高尿酸血症	38(12)	4(1)
食欲减退	35(11)	0
胃肠系统疾病	99(31)	13(4)
腹泻	57(18)	8(3)
恶心	31(10)	0
血液及淋巴系统疾病	73(23)	5(2)
贫血	73(23)	5(2)
感染及侵袭类疾病	72(23)	36(11)
肺部感染	39(12)	31(10)
肾脏及泌尿系统疾病	34(11)	0
蛋白尿	34(11)	0

注：≥2% 接受林普利塞治疗的患者出现 4 级不良反应，包括中性粒细胞减少症（8%）、血小板减少症（2%）。

在 322 例接受林普利塞治疗的患者中，4 例患者（1%）在末次给药后 30 天内发生了致死性不良反应。97 例（30%）患者发生严重不良反应；最常见的严重不良反应为肺部感染（12%），间质性肺炎（4%）。128 例（40%）患者发生导致暂停用药的不良反应，31 例（10%）患者发生导致剂量下调的不良反应，59 例（18%）患者发生导致停止用药的不良反应。最主要的导致剂量暂停、剂量下调和导致停止用药的严重不良反应为肺部感染和间质性肺炎。

### 滤泡性淋巴瘤临床试验经验总结

以下数据反映了一项中国开展的 93 例复发 / 难治性滤泡性淋巴瘤患者接受林普利塞片 80mg 每日一次治疗的临床试验情况。这些患者也包括在上述 322 例患者的安全分析中。所有 93 例患者的中位治疗时间是 8 个月，其中 80 例（86%）受试者接受了 ≥3 个月的药物治疗，57 例（61%）受试者接受了 ≥6 个月的药物治疗，43 例（46%）受试者接受了 ≥9 个月的药物治疗，33 例（35%）受试者接受了 ≥12 个月的药物治疗。

最常见的不良反应（≥20% 的患者）为中性粒细胞计数降低（47%）、白细胞计数降低（35%）、高甘油三酯血症（25%）、丙氨酸氨基转移酶升高（24%）。严重不良反应发生率为 43%，以肺部感染（20%）、间质性肺炎（6%）最为常见。

因不良反应终止林普利塞片治疗的患者占 23%，以肺部感染和间质性肺炎最为常见。26 例（28%）受试者进行了剂量下调，因不良反应而减量服用林普利塞片治疗的患者占 17%，其中以肺部感染、间质性肺炎最为常见。55 例（59%）受试者曾经暂停给药，其中的 41 例（75%）受试者恢复了给药。

### 特别关注不良反应

感染：在接受林普利塞治疗的 322 例患者中，73 例（23%）发生感染，59 例（18%）发生 ≥3 级的感染。59 例（18%）发生肺部相关不良反应，其中 ≥3 级 51 例（16%）。肺部感染 47 例（14%），其中 ≥3 级 45 例（12%）。非感染性肺炎 12 例（4%），其中 ≥3 级为 9 例（3%）。26 例（8%）患者导致剂量终止，31 例（9%）患者导致剂量调整。

## 【禁忌】

对本说明书【成份】项下的活性成份过敏的患者禁用。

【**注意事项**】

**肺部感染**

接受林普利塞片治疗的患者（N=322）中12%发生了严重肺部感染，包括致死性感染（2/322，0.6%）。肺部感染发生的中位时间为5个月（范围：1-14个月）。

在开始林普利塞片治疗前应先治疗感染。建议患者报告任何新发或恶化的感染体征和症状。对于≥3级的感染，暂停服用林普利塞片直至感染恢复，感染恢复后原剂量或减量恢复服用林普利塞片。见【用法用量】。

接受林普利塞片治疗的患者中1%发生了严重的包括致死性孢子菌肺炎。在接受林普利塞片治疗期间须进行预防性用复方新诺明（500mg/片，每次2片，即磺胺甲噁唑800mg+ 甲氧苄啶160mg，每日1次、或每周3次），预防孢子菌肺炎。在林普利塞片治疗结束后，继续预防孢子菌肺炎，直至CD4+ T淋巴细胞绝对计数大于200个细胞/μL。对于任何等级的孢子菌肺炎疑似患者，暂停服用林普利塞片；若确诊为孢子菌肺炎患者，则终止服用林普利塞片。

接受林普利塞片治疗的患者中1例患者发生了巨细胞病毒再激活/感染。在接受林普利塞片治疗期间，可考虑预防性使用抗病毒药物以防止巨细胞病毒感染和再激活。对于中度间质性肺炎（2级），可使用全身性类固醇激素治疗，并在恢复后减量服用林普利塞片。若感染或病毒血症恢复后原剂量或减量服用林普利塞片，并且至少每月一次通过PCR或抗原检测监测患者的巨细胞病毒是否再激活。见【用法用量】。

**非感染性肺炎**

包括肺部炎症、间质性肺炎、肺纤维化事件的汇总，研究中将术语统一为**间质性肺病**。接受林普利塞片治疗的患者（N=322）中4%发生了严重的间质性肺病，包括致死性的（3/322；1%）。任何等级间质性肺病的中位发病时间为7个月（范围：4-12个月）。

在用药过程中定期检查肺部影像，如影像提示有新发的间质性改变，排除感染因素后，不管是否有临床症状，可暂停林普利塞片，必要时给予糖皮质激素等积极治疗，恢复后减量服用林普利塞片。治疗过程中需观察临床症状体征，若患者表现为新发或进展性肺部体征和症状，如咳嗽、呼吸困难、缺氧、影像学检查显示的间质浸润，或氧饱和度下降超过5%并进行病因学评估时需暂停服用林普利塞片。对于中度间质性肺炎（2级），可使用全身性类固醇激素治疗，并在恢复后减量服用林普利塞片。若间质性肺炎复发或类固醇激素治疗无效，则终止林普利塞片治疗。对于重度或危及生命的间质性肺病，应终止林普利塞片治疗并使用全身性类固醇激素治疗。见【用法用量】。

**中性粒细胞减少症**

接受林普利塞片治疗的患者（322例）中，21%发生了3级或4级中性粒细胞计数减少症，6%发生了4级中性粒细胞计数减少症，至中性粒细胞计数减少发生的中位时间为2个月（范围：2天 -28个月），持续的中位时间是0.5个月（范围：1天 -8个月）。

接受林普利塞片治疗的前2个月，应至少每2周监测一次中性粒细胞计数，对于中性粒细胞计数<1.0×10<sup>9</sup>/L（3-4级）的患者，至少每周监测一次。患者的中性粒细胞计数<0.5×10<sup>9</sup>/L（4级）时，需暂停林普利塞片治疗。对于首次发生者，监测至ANC>0.5×10<sup>9</sup>/L时，原剂量恢复服用林普利塞片；对于后续再次发生时应减量服用。见【用法用量】。

**肝毒性**

接受林普利塞片治疗的患者中（322例），发生3级或4级ALT或/和AST异常的患者分别为3%和1%，任何等级转氨酶升高的中位时间为1个月（范围：3天 -26个月），持续的中位时间是1个月（范围：3天 -6个月）。1例（<1%）患者永久停止本品治疗，10例（3%）患者暂停本品治疗。

接受林普利塞片治疗期间应监测肝功能。对于2级ALT/AST升高（3-5倍ULN）的患者，维持原剂量服用林普利塞片并且至少每周监测一次，直到恢复至<3倍ULN。对于3级ALT/AST升高（5-20倍ULN）的患者，暂停服用林普利塞片并且至少每周监测一次，直到恢复至<3倍ULN。恢复至<3倍ULN后，原剂量服用林普利塞片（首次发生时）或后续再次发生时减量服用。4级ALT/AST升高（>20倍ULN）的患者应终止林普利塞片治疗。见【用法用量】。

**皮肤反应**

接受林普利塞片治疗的患者中（322例），3例（1%）患者发生了3级皮肤反应，1例患者（<1%）发生了4级皮肤反应。至皮肤不良反应发生的中位时间为2个月（范围：2天 -14个月），持续的中位时间是10天（范围：3天 -10个月）。

严重皮肤反应的常见表现为瘙痒、红斑或斑丘疹。较不常见的表现包括皮疹、脱屑、红皮病、表皮剥脱、角质形成细胞坏死和丘疹。建议患者报告任何新发的或恶化的皮肤反应。检查所有伴随用药并停用可能导致该事件的药物。对于轻度或中度（1-2级）皮肤反应的患者，以当前剂量继续接受林普利塞片治疗，并使用润肤剂、抗组胺药物（针对瘙痒）或局部类固醇激素进行支持性治疗，并密切监测患者。对于重度（3级）皮肤反应的患者，需暂停服用林普利塞片直至恢复，并开始使用类固醇激素（局部或全身）或抗组胺药（针对瘙痒）进行支持性治疗。至少每周监测一次，直至恢复。事件恢复后，可重新开始减量服用林普利塞片。若重度皮肤反应无好转、恶化或复发，则终止林普利塞片治疗。对于4级皮肤反应，应终止林普利塞片治疗。见【用法用量】。

**乙肝病毒再激活**

同类产品有发生乙肝病毒再激活的报道。在接受本品单药治疗的患者中，未发生乙肝病毒再激活。建议乙肝病病毒携带者每月检查HBV-DNA拷贝数并监测肝功能。

**腹泻或结肠炎**

同类产品的临床试验和上市后观察中均报道过腹泻或结肠炎，包括致死性事件。在接受本品治疗的患者中（322例），共59例（18%）发生腹泻/结肠炎，其中3级为10例（3%）。至腹泻/肠炎不良反应发生的中位时间为2.0个月（范围：0.03-11.7个月），持续的中位时间是0.3个月（范围：0.03-15.5个月）。

建议患者报告任何新发或恶化的腹泻。对于非感染性腹泻/结肠炎，请遵循以下指南：

应监测患者是否有肠炎相关症状和体征，如腹痛、腹泻、粘液便或血样便，并排除感染和疾病相关性病因。2级或3级腹泻/肠炎，应暂停本品治疗，4级或复发性3级免疫相关性腹泻或结肠炎应永久停药。见【用法用量】。

【**妊娠期及哺乳期妇女用药**】

**避孕**

育龄女性在接受本品治疗期间，以及最后一次用药后6个月内采取高效有效避孕措施。有生育能力的男性在本品治疗期间以及末次给药后6个月内采取有效避孕措施。

**孕妇**

尚无妊娠女性使用本品，动物研究显示林普利塞具有胚胎胎儿毒性及致畸胎性（参见【药理学毒理】）。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，否则妊娠期不应使用本品。

**生育力**

尚无本品对人类生育力影响的相关数据。动物研究显示林普利塞可能会损害雄性或雌性生育力（参见【药理学毒理】）。除非临床获益大于风险，不建议在备孕期间使用本品治疗。

**哺乳期妇女**

目前尚不清楚林普利塞片是否会经人乳分泌，以及本品对母乳喂养的婴幼儿及母乳产量的影响。不能排除本品对母乳喂养的婴幼儿可能存在潜在的风险，故建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少2个月内停止哺乳。

【**儿童用药**】

尚未确立林普利塞在18岁以下患者中的安全性与有效性。

【**老年患者用药**】

本品目前临床试验中>60岁老年患者占所有患者数的34%（109/322）。在<60岁患者与≥60岁患者之间，其疗效和安全性未见较大差异。

【**药物相互作用**】

**其他药物对林普利塞的影响**

目前尚无本品药物相互作用的临床资料。林普利塞主要以原形的形式从尿液排出，少部分通过肝脏CYP3A4酶代谢，其次是CYP2C8，评估了CYP3A4抑制剂或诱导剂对林普利塞的体内暴露量影响有限。林普利塞均不是BCRP、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1和MATE2K的底物，转运体抑制剂和诱导剂对其影响可忽略。

**林普利塞对其他药物的影响**

体外代谢试验未见林普利塞对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4的抑制作用，未见林普利塞对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4的诱导作用。林普利塞对外排转运体P-糖蛋白（P-gp）和多药及毒性化合物外排转运体MATE1和MATE2K具有浓度依赖性抑制作用，对外排转运体乳腺癌耐药蛋白（BCRP）、有机阴离子转运多肽（OATP1B1和OATP1B3）、有机阴离子转运体（OAT1和OAT3）、有机阳离子转运体OCT2无抑制作用，在临床上林普利塞与P-gp、MATE1和MATE2K底物药物合用时，应当仔细评估联合治疗的获益与风险，并密切监测不良反应，必要时适当调整合并用药剂量。

【**药物过量**】

本品在临床研究中应用的最高剂量为200mg/天，尚未报告过药物过量的病例。若出现药物过量，必须密切监测患者不良反应的体征和体征，并进行适当的对症治疗。

【**临床药理**】

**作用机制**

林普利塞是PI3Kδ小分子抑制剂。PI3Kδ是PI3Ks蛋白家族中的一员，仅存在于白细胞中，在B细胞的活化、增殖和迁移中扮演关键角色。PI3Kδ信号在多种B细胞淋巴瘤中处于活化状态，林普利塞通过抑制PI3Kδ可以阻断驱动B细胞繁殖和存活的B-细胞受体（BCR）信号通路。

**药效学**

**心脏电生理学**

在80mg每日一次的推荐剂量下，在服用林普利塞的肿瘤患者中，尚未出现临床相关的QT间期延长。

**药代动力学**

**吸收**

单次给予80mg林普利塞后，林普利塞的中位达峰时间约为2.73h，平均达峰浓度为346.77±90.16ng/mL，每日1次连续服药15天，平均达峰浓度为529.00±170.54ng/mL。多次给药后，根据C<sub>max</sub>计算的平均稳态蓄积比在1.40~3.09之间，以AUC<sub>0-24h</sub>计算的平均稳态蓄积比在1.66~3.37之间。高脂高热饮食条件下，未显著影响林普利塞的药代动力学。

**分布**

本品在人体内具有较大的表现分布容积（V<sub>d</sub>/F），提示药物在体内具有较广泛的分布。连续给药后，稳态下的平均表现分布容积（V<sub>d</sub>/F）为387.95±391.75L。

**代谢**

80mg单次口服林普利塞后，B细胞淋巴瘤患者的稳态时平均清除率为12.17±2.60L/hr，平均末端消除半衰期为17.22±1.78h。

单次口服80mg放射性标记的林普利塞后，在血浆中，林普利塞原形药物占药物相关物质总暴露量的68.37%，M504是含量最高的代谢物，占药物相关物质总暴露量的6.39%，所有单个代谢产物的放射性量均低于血浆总放射性的10% 尿液中，林普利塞原形药物占给药量的52.29%，M462是含量最高的代谢物，占给药量的1.41%；粪便中，林普利塞原形药物占给药量的14.19%，M462是含量最高的代谢物，占给药量的6.34%。

**排泄**

单次口服80mg放射性标记的林普利塞后，服药后264 h内，尿液和粪便中放射性物质累计排泄量占给药量的92.08±2.79%，其中在尿液中回收到的放射性物质占给药量的58.07±6.13%，在粪便中回收到的放射性物质占给药量的34.01±5.46%，表明经肾通过尿液排泄是药物的主要排泄途径，粪便是次要排泄途径。

**特殊人群**

基于一项包含112例患者和14例健康受试者的群体药代动力学分析评估中，肌酐清除率（CrCL）在51–70mL/min 范围内林普利塞的暴露未见显著差异。目前尚无中重度和终末期肾功能不全（有或无透析）患者接受林普利塞治疗的研究数据。

轻度肝损伤（肝酶或胆红素2.5倍ULN以内）对林普利塞的暴露没有显著的临床影响。目前尚无中重度肝功能功能不全患者接受林普利塞治疗的研究数据。

年龄（19 - 78岁）、体重（49.3 - 115kg）、体表面积（1.4-2.44m<sup>2</sup>）、BMI指数（16.7-37.9kg/m<sup>2</sup>）对林普利塞的暴露没有显著的临床影响。

**潜在影响药动力学参数的因素**

基于一项包含112例患者和14例健康受试者的群体药代动力学分析，肌酐清除率以及性别对林普利塞的表现清除率有影响。表现清除率随着肌酐清除率的增加而增加。男性受试者的表现清除率较女性受试者稍高。

上述影响是否具有临床意义尚待进一步验证。

**遗传药理学**

尚无临床遗传学数据。

【**临床试验**】

林普利塞 YY-20394 -002 研究为一项在既往至少二线系统性化疗治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤患者中开展的开放、多中心、单臂、II期中临床前研究。入组的患者为病理证实的滤泡性淋巴瘤成年患者，至少有一个可测量病灶（淋巴结病灶长径大于15mm 或者结外病灶最长径大于10mm）。研究排除了病理为3b级、已知向弥漫大B细胞淋巴瘤转化、有中枢神经系统侵犯、有免疫缺陷病史、已知或高度怀疑间质性肺病的患者，既往使用过PI3Kδ抑制剂、首次给药前90天内接受过自体造血干细胞移植（ASCT）、首次给药前4周内接受过任何其他抗肿瘤治疗（放疗、化疗、激素治疗、手术或分子靶向治疗）的患者， HIV感染及未经治疗的活性乙肝及 HCV 感染的患者。

研究共入组93例患者。84例被纳入疗效分析集的患者中位年龄是51岁（范围：29-78岁），男性54例，女性30例；98%的的患者ECOG评分为0或1，94%的患者入组时疾病的临床分期为III - IV期。患者中位治疗线数为2（范围：2-7），34.5%患者接受过≥3线化疗。49%的患者单个病灶大于5cm，11%的患者单个病灶大于10cm。末次难治的患者比例为68%。

所有进行有效性分析的84例患者的中位治疗时间是8个月（0.6-27个月），中位随访时间9个月（0.9-27个月）。53例（63%）患者接受了≥6个月的药物治疗，32例（38%）受试者接受了≥12个月的治疗药物。

其中，进行疗效分析的受试者84例，基于IRC评估的关键有效性结果总结见表4。

<b>表 4：YY-20394 -002 研究关键有效性结果（IRC 评估，参照IWG2007疗效评价标准）</b>	
有效性结果	全分析人群（N=84）
客观缓解率（ORR）n（%）	67（79.8）
（95%CI）	（69.6， 87.8）
完全缓解 n（%）	13（15.5）
部分缓解 n（%）	54（64.3）
缓解持续时间（DOR）*	
中位值（月）（95% CI）	12.3（9.3,15.9）
6个月的持续缓解率（%）（95% CI）	80.0%（67.4， 88.1）
12个月的持续缓解率（%）（95% CI）	55.3%（40.6， 67.8）
无进展生存期（PFS)	
中位值（月）（95% CI）	13.4（11.1， 167）
6个月 PFS 率	78.7%（67.5， 86.3）
12个月 PFS 率	53.1%（40.3， 64.3）

\* 基于Kaplan-Meier方法估计中位值和生存率。

基于单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间附件表批准上述适应症。本适应症的完全批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【**药理学毒理**】

**药理作用**

林普利塞为磷脂酰肌醇-3-激酶的δ亚型（PI3Kδ）选择性抑制剂。林普利塞片可抑制PI3Kδ蛋白的表达，降低AKT蛋白磷酸化水平，从而诱导细胞凋亡以及抑制恶性B细胞和原发肿瘤细胞的增殖。

**毒理研究**

**遗传毒性**

林普利塞 Ames 试验、CHL 细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阳性。生殖毒性大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雄鼠于交配前9周至交配15天，雌鼠于交配前2周至GD7，经口给予林普利司3、10和30mg/kg后，对雌、雄性大鼠的生育能力与早期胚胎发育未见明显影响；30 mg/kg 剂量组（按体表面积计算，约为临床推荐剂量的3.75倍）可见睾丸生精小管上皮轻微变性/萎缩；3 mg/kg（按体表面积计算，约为临床推荐剂量的0.375倍）及以上剂量组可见睾丸和附睾重量降低。

在大鼠胚胎 -胎仔发育毒性试验中，妊娠SD大鼠从GD6至GD15经口给予林普利塞 15、30和100 mg/kg后，100 mg/kg组（按体表面积计算，约为临床推荐剂量的12.5倍）可见吸收胎增加，活胎率降低，胎盘重量和胎仔重量明显减轻，顶骨长和尾长明显减轻，出现短尾和无尾畸形，胎仔脑室扩大的发生率增加，骨化点减少，骨骼发育迟缓、变异或畸形的发生率增加；30 mg/kg 组（按体表面积计算，约为临床推荐剂量的3.75倍）胎盘重量略有减轻，胚胎发育和胎仔体格发育未见明显改变，胎仔脑室扩大发生率增加，骨骼变异或畸形的发生率略增加；15 mg/kg 组（按体表面积计算，约为临床推荐剂量的1.875倍）胚胎发育和胎仔发育未见明显改变，胎仔外观、内脏和骨骼检查未见明显异常。

**致癌性**

尚未进行林普利塞致癌性试验。

【**贮藏**】

密封，不超过30°C干燥处保存。

【**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。120片/瓶。

【**有效期**】

24个月

【**执行标准**】

YBH12692022

【**批准文号**】

国药准字 H20220030

附件表批准上市

【**上市许可持有人**】

企业名称：上海瓊黎药业有限公司
注册地址：中国（上海）自由贸易试验区金科路2829号1幢A区4层01室A014房间
邮政编码：201203
电话号码：021-68081800
传真号码：021-58328805
网    址：http://www.yl-pharma.com

【**生产企业**】

生产企业：江苏宣泰药业有限公司
生产地址：南通市海门区滨江街道珠海路163号
邮政编码：226100
电话号码：0513-82213870