

血脂升高

托法替布治疗与血脂参数的升高呈剂量依赖性，包括总胆固醇、低密度脂蛋白（LDL）胆固醇和高密度脂蛋白（HDL）胆固醇。一般在6周内观察到的最大影响。LDL/HDL胆固醇比值无临床相关变化。这些血脂参数升高对心血管疾病影响和死亡率的影响尚未确定。

应该在开始托法替布治疗约4-8周后进行血脂参数的评估。

根据临床指导原则对患者进行高脂血症管理。

疫苗接种

避免疫苗接种与托法替布给药同时进行。活疫苗接种和托法替布治疗开始之间的间隔应符合目前关于免疫抑制药物的疫苗接种指南。

一例患者在接种减毒带状疱疹疫苗（Zostavax）16天后，开始托法替布（5mg，每天两次）治疗2天后发生了水痘带状疱疹病毒感染。该患者未接触过水痘病毒，因为该患者在基线检查时没有既往水痘感染史和没有抗水痘抗体。患者在停用托法替布并使用标准剂量的抗病毒药物治疗后复发。

在开始托法替布治疗之前，要依照现行的免疫接种原则进行免疫接种。

糖尿病患者用药

糖尿病患者人群中感染发生率通常较高，因此治疗糖尿病患者时应谨慎。

肾功能损伤

中度和重度损伤

与接受托法替布治疗的肾功能正常患者相比，接受托法替布治疗的中度和重度肾功能损伤患者的托法替布血药浓度更高。因此在中度或重度肾功能损伤患者（包括但不限于正在接受血液透析的重度肾功能不全患者）中，建议调整托法替布剂量（见用法用量）。

轻度损伤

轻度肾功能损伤患者不需要调整剂量。

肝功能损伤

重度损伤

尚未在重度肝功能损伤患者中研究托法替布；因此，不建议重度肝功能损伤患者使用托法替布。

中度损伤

与接受托法替布治疗的肝功能正常患者相比，接受托法替布治疗的中度肝功能损伤患者的托法替布血药浓度更高（见药代动力学）。升高的血药浓度可能会增加某些不良反应的风险。因此，在中度肝功能损伤患者中，建议调整托法替布剂量（见用法用量）。

轻度损伤

轻度肝功能损伤患者不需要调整托法替布的剂量。

乙型或丙型肝炎血清学

尚未在乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒血清学检查结果呈阳性的患者中研究托法替布的安全性和有效性。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

风险总结

妊娠女性中托法替布用药的现有数据不足以确立与药物相关重大出生缺陷、流产或母体或胎儿不良结局风险。在妊娠期，母体和胎儿都面临着类似风湿关节炎相关风险（见临床注意事项）。

尚未在适用人群中估算出重大出生缺陷和流产的背景风险。所有妊娠女性均有发生出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国普通人群中，临床确诊妊娠发生重大出生缺陷和流产的背景风险分别为2-4%和15-20%。

临床注意事项

疾病相关母体和/或胚胎/胎儿风险

已发表数据表明，在患类风湿关节炎的女性中，疾病活动度增加与出现不良妊娠结局风险相关。不良妊娠结局包括早产（妊娠37周前分娩）、低出生体重儿（低于2500g）以及出生时相对于胎龄较小。

哺乳期

风险总结

尚无托法替布存在于人乳中、对母乳喂养有影响或乳汁生成有影响的数据。鉴于在接受托法替布治疗的人群中观察到严重不良反应，如严重感染风险增加，应告知患者，不建议在治疗期间和末次托法替布给药至少18小时内的（约6个消除半衰期）进行母乳喂养。

生育力

对于具有生育能力的女性，应计划生育和避孕。

【儿童用药】

托法替布在儿童患者中的安全性和有效性尚未建立。

【老年用药】

据国外文献报道：

在参加全球五项临床研究的3315例患者中，总计有505例类风湿关节炎患者为65岁及以上，包括71例75岁及以上的患者。托法替布治疗65岁及以上的受试者中，严重感染的发生率高于65岁以下的受试者。由于一般情况下老年人群中的感染发病率较高，故用于老年患者的治疗时应谨慎（见注意事项）。

【药物相互作用】

列出了与托法替布会并用药时具有临床重要的药物相互作用的药物以及预防或管理药物相互作用的作用的说明。

表3：其他药物会并用药的影响托法替布的临床相关相互作用

临床影响	托法替布暴露量增加
强效CYP3A4 抑制剂（如酮康唑）	建议调整托法替布剂量（见用法用量，药代动力学图3）
干预	建议调整托法替布剂量（见用法用量，药代动力学图3）
中等CYP3A4 抑制剂与强效 CYP2C19 抑制剂（如奥美拉唑）会并用药	托法替布暴露量增加
临床影响	托法替布暴露量增加
干预	建议调整托法替布剂量（见用法用量，药代动力学图3）
强效CYP3A4 诱导剂（如利福平）	托法替布暴露量减少并可能导致临床反应缺失或减少
临床影响	托法替布暴露量减少并可能导致临床反应缺失或减少
干预	不建议与托法替布会并用药（见药代动力学图3）
免疫抑制剂药物（如硫唑嘌呤、他克莫司、环孢霉素）	免疫抑制风险增加；尚未在类风湿关节炎患者中研究与生物DMARD或强效免疫抑制剂的会并用药。
临床影响	免疫抑制风险增加；尚未在类风湿关节炎患者中研究与生物DMARD或强效免疫抑制剂的会并用药。
干预	不建议与托法替布会并用药（见适应症，药代动力学图3）

【药物过量】

没有针对托法替布过量的专用解毒剂。在药物过量的情况下，建议监测患者体征和不良反应症状。

在一项接受血液透析的终末期肾病（ESRD）受试者研究中，血浆托法替布浓度在血液透析后下降更为快速，并且通过透析清除/进入透析机的血流量总量计算的透析效率较高（平均值（标准差）=0.73（0.15））。但由于托法替布主要通过非肾脏途径清除，因此通过血液透析产生的总清除率较低，从而限制了托法替布在治疗托法替布过量患者的价值。

【药理学】

药理作用

托法替布是一种Janus激酶（JAK）抑制剂。JAK属于胞内酶，可传导细胞膜上的细胞因子或生长因子-受体相互作用所产生的信号，从而影响细胞造血过程和细胞免疫功能。在该信号传导通路内，JAK磷酸化并激活信号转导因子和转录激活因子（STAT），从而调节包括基因表达在内的细胞内活动。托法替布在JAK 这一点对该信号转导通路进行调节，防止STAT磷酸化和激活。JAK酶通过配对（JAK1、JAK1/JAK3、JAK1/JAK2、JAK1/TyK2、JAK2/JAK2）传递细胞因子信号。托法替布抑制JAK1/JAK2、JAK1/JAK3和JAK2/JAK2组成的胞外体活性。IC₅₀分别为406、56和1377nM。但特定JAK3组合与治疗的疗效的相关性尚未明确。

遗传性研究

托法替布在细菌回复突变试验中不致突变。在代谢酶的存在下，托法替布在人体淋巴细胞体外染色体畸变试验结果阴性。在没有代谢酶存在时结果阴性。托法替布Ames试验、CHO-HGPRT试验、大鼠微核试验和大鼠肝细胞程序外DNA合成试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠给予托法替布约为推荐剂量5mg每天两次17倍的暴露水平，和约为10mg每天2次剂量的8.3倍（以口服10mg/kg/天剂量的AUC计），可见雌性动物出生后丢失率增加，生育力降低。托法替布在等于推荐剂量5mg每天两次、和约为10mg每天两次剂量的0.5倍暴露水平（以口服1mg/kg/天剂量的AUC计），未见对雌性大鼠生育力的影响。托法替布在约133倍推荐剂量5mg每天两次的暴露水平、和约为10mg每天两次剂量的6倍倍的暴露水平（以口服100mg/kg/天剂量的AUC计），对雄性生育力、精子活力、精子浓度未见影响。

在一项大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠在胎仔器官形成期接受托法替布约146倍推荐剂量5mg每天两次，和约为最大推荐剂量10mg每天2次的73倍（以大鼠口服剂量100mg/kg/天的AUC计）的药物暴露水平具有致畸作用。致畸作用包括外颌畸形和软组织畸形，分别为全身水肿和间隔膜缺损，以及骨骼畸形或变异（颈椎骨缺失；股骨、腓骨、胫骨、桡骨、肩胛骨、胫骨和尺骨弯曲；胸骨裂；肋骨缺失；股骨畸形；叉分叉；融合胸骨节；胸椎半椎体畸形）。此外，还观察到丢失胚胎，包括早期和晚期再吸收，由此导致活胎数减少，平均胎仔体重下降。在约58倍推荐剂量5mg每天两次剂量的暴露水平、和约为最大推荐剂量10mg每天2次的29倍（以妊娠大鼠口服剂量30mg/kg/天的AUC计）在大鼠中未观察到发育毒性。

在一项兔胚胎-胎仔发育研究中，妊娠兔在胎仔器官形成期接受托法替布约13倍推荐剂量5mg每天两次，和约为最大推荐剂量10mg每天2次的6.3倍（以兔口服剂量30mg/kg/天的AUC计）的药物暴露水平具有致畸作用，没有母体毒性。致畸作用包括四肢联合、脐膨出、室间隔膜缺损、颅/骨格畸形（小口、小眼窝）、中线和尾部缺陷。此外，与晚期再吸收有关的着床后失败情况增加。药物暴露水平约为3倍于推荐剂量5mg每天两次，和约为最大推荐剂量10mg每天2次的1.5倍（以妊娠兔口服剂量10mg/kg/天的AUC计），未在兔中观察到发育毒性。

妊娠大鼠在妊娠期每天在哺乳期间20天接受托法替布的药物暴露-胎仔和产后研究中，在大鼠73倍推荐剂量5mg每天两次的暴露水平、和约为最大推荐剂量10mg每天2次的36倍（以大鼠口服剂量为50mg/kg/天的AUC计），窝仔数减少、出生后生产率减少以及幼仔体重下降。在约17倍推荐剂量5mg每天两次，和约为最大推荐剂量10mg每天2次的8.3倍（以大鼠口服剂量为10mg/kg/天的AUC计）的暴露水平、对行为和习方面的评估结果、F1代大鼠性成熟以及交配并产生后代大鼠生育力能力没有影响。

致毒性

在rsh2转基因小鼠6个月致毒性试验和大鼠2年致毒性试验中评价了托法替布的致毒性。托法替布约34倍推荐剂量5mg每天两次和约为最大推荐剂量10mg每天2次的17倍（以口服200mg/kg/天的剂量的AUC计）水平时，在小鼠中未见致毒性。

SD大鼠经口给药2年致毒性试验中，托法替布在大于或等于30mg/kg/天的剂量下（暴露水平以推荐剂量5mg每天两次的AUC计约42倍，和约为剂量10mg每天2次的AUC计约21倍），可见良性睾丸间质瘤、冬眠瘤（褐色脂肪组织恶性肿瘤）和良性卵巢癌。良性睾丸间质瘤肿瘤与人体相关性风险尚不明确。

按39周毒理学试验中，托法替布暴露水平与体的相关性风险尚不明确。和约为剂量10mg每天两次的3倍（以口服5mg/kg剂量每天两次的AUC计）可见淋巴瘤。托法替布暴露水平为1倍推荐剂量5mg每天两次，和约为剂量10mg每天两次的0.5倍（以口服1mg/kg剂量每天两次的AUC计）未观察到淋巴瘤。

【药代动力学】

托法替布口服给药后，在0.5-1小时内达到血浆药物浓度峰值。清除半衰期约为3小时。在治疗剂量范围内观察到全身暴露量与剂量成比例增加。每天两次给药后，在24-48小时内达到稳态浓度，药物蓄积可以忽略不计。

吸收

托法替布的绝对口服生物利用度为74%。托法替布与高脂肪饮食合用时，AUC没有变化，而C_{max}降低了32%。在临床研究中，托法替布给药不受食物影响（见用法用量）。

分布

静脉给药后的分布容积为87L。托法替布的蛋白结合率约为40%。托法替布主要与白蛋白结合，看起来不与α1酸性糖蛋白结合。托法替布在红细胞和血浆之间均匀分布。

代谢和排泄

托法替布的清除机制为：约70%肝代谢，30%的母体药物经肾脏排泄。托法替布的代谢主要由CYP3A4介导，同时CYP2C19有少量贡献。在人体放射性标记剂研究中，原型托法替布占总循环放射性的65%以上，余下的35%用于两个代谢产物，各占不到8%的总放射性。托法替布的药物活性是母体分子引起的。

患者人群中药代动力学特点

群体药代动力学表明，患者间的药代动力学特点相似。托法替布 AUC 的变异系数（%）在患不同疾病的患者间整体相似，范围为 22%至 34%（表4）。

表4：接受 5 mg 每天两次剂量的患者人群中托法替布的暴露量

药代动力学参数* 几何平均数 (CV%)	托法替布 5 mg 每天两次
类风湿关节炎	
AUC ₀₋₂₄ ,ss (ng·h/mL)	504 (22.0%)

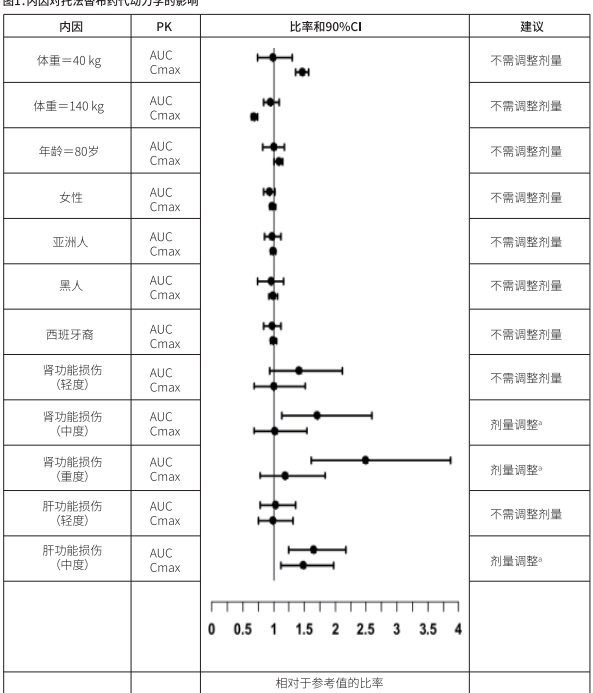
缩写语：AUC₀₋₂₄,ss 是稳态时 24 小时内血药浓度时间曲线下面积；CV=变异系数。

*药代动力学参数基于群体药代动力学分析估算。

特殊人群

考虑到患者之间的药功能差异（即，肝清除率），根据年龄、体重、性别和种族，患者人群中作为群体药代一部分的协变量评价表明，没有临床相关性托法替布暴露量变化（图1）。观察到体重和分布容积之间的关系大致呈线性，导致体重较轻的患者中的浓度峰值（C_{max}）较高而浓度谷值（C_{min}）较低。然而，这种差异并不认为具有临床相关性。

图1：因内对托法替布药代动力学的影响



注：体重、年龄、性别和种族的参考比值分别为70kg、55岁、男性和白种人；肾功能和不良功能损伤数据的参考值是肾和不良功能正常的受试者。

*剂量调整（见用法用量）。

在通过血液透析维持的ESRD受试者中，平均AUC较既性的健康受试者数据高出约40%，这与托法替布的肾脏清除率约占清除率的30%的情况相符。E通过血液透析维持的ESRD患者中推荐剂量调整（见用法用量）。

药物相互作用

托法替布影响其他药物药代的可能性

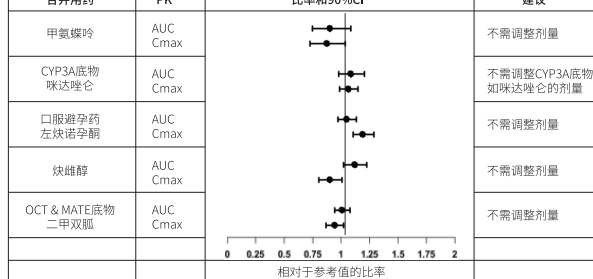
体外研究表明，在10mg每天给药两次的剂量下，浓度相当于稳态C_{max}时，托法替布不能显著性抑制或诱导主要的人体药物代谢CYP酶类（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4）的活性。这些体外实验结果通过一项人体药物相互作用研究得到了证实，该研究显示，与托法替布合用时，咪达唑仑（一种高度敏感的CYP3A4底物）的药代动力学没有变化。

体外研究表明，在10mg每天给药两次的剂量下，浓度超过250倍稳态C_{max}时，托法替布不能显著性抑制主要的人体药物代谢CYP酶类（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4）的活性。这些体外实验结果通过一项人体药物相互作用研究得到了证实，该研究显示，与托法替布合用时，咪达唑仑（一种高度敏感的CYP3A4底物）的药代动力学没有变化。

在类风湿关节炎患者中，表明托法替布不会使类风湿关节炎患者中的CYP4A活性正常化。因此，与托法替布联合用药期间不会在类风湿关节炎患者中导致CYP底物的代谢出现临床相关性增加。

体外数据表明，在治疗浓度下，托法替布抑制转运体，如P-糖蛋白、有机阴离子或阳离子转运体的可能性很低。托法替布给药后，会并用药的推荐药物如图2所示。

图2：托法替布对其他药物药代动力学的影响

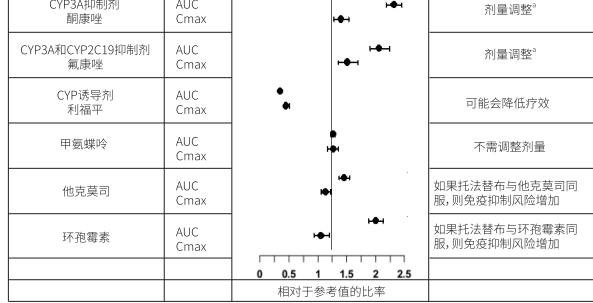


注：参考组是单独会并用药给药；OCT=有机阳离子转运体；MATE=多药和有毒化合物排泄。

其他药物影响托法替布药代动力学的可能性

由于托法替布由CYP3A4代谢，故可能与抑制或诱导CYP3A4的药物发生相互作用。单独CYP2C19抑制剂或P-糖蛋白抑制剂不太可能大幅改变托法替布的药代动力学（见图3）。

图3：其他药物对托法替布药代动力学的影响



注：参考组是托法替布单独给药（“见用法用量，药物相互作用”）。

【贮藏】密封，不超过30°C保存。

【包装】口服固体制剂用高密度聚乙烯瓶包装，28片/瓶。

【有效期】

18个月

【执行标准】YBH020442020

【批准文号】国药准字H20023348

【上市许可持有人及生产企业名称】

南京正大天晴制药有限公司

【上市许可持有人及生产企业地址】

南京经济技术开发区盛欣路9号

邮政编码：210038

电话号码：025-85109999

传真号码：025-85803122

网 址：www.njctq.com