



## 血栓形成

在接受托法替布和其他Janus激酶(JAK)抑制剂(用于治疗炎症状态)治疗的患者中,发生了血栓形成(包括肺栓塞(PE)、深静脉血栓形成(DVT)和动脉血栓形成)。大多数这些事件症状严重,部分导致死亡(见不良事件)。

在安全性研究中,50岁及以上的患者有至少一个心血管危险因素的治疗组患者中接受托法替布5mg每天两次或托法替布10mg每天两次治疗,观察到某些事件的发生率高于接受TNF阻滞剂治疗的患者,每100患者年的DVT发生率分别为0.22(托法替布5mg每天两次)、0.28(托法替布10mg每天两次)和0.16(TNF阻滞剂)。每100患者年的PE发生率分别为0.18(托法替布5mg每天两次)、0.49(托法替布10mg每天两次)和0.05(TNF阻滞剂)。

托法替布10mg每天两次不应用于类风湿关节炎。

应评估托法替布用于血栓形成症的症状,并出现血栓形成症的症状的患者中停用托法替布。

## 胃肠道道穿孔

在类风湿关节炎治疗中进行的托法替布临床研究中已报道了胃肠道穿孔事件,但JAK抑制作用在这些事件中所起的作用不明。在这些研究中,许多类风湿关节炎患者正在接受类风湿因子抗体药物(NSAID)治疗。

虽然存在可能增加患者(例如,具有既往史或疾病史正在接受NSAID的患者)应该停用托法替布。应该停用新发腹部症状的患者及时进行评估,以便早识别胃肠道穿孔(见不良反应)。

## 超敏反应

在接受托法替布治疗的患者中已观察到可能反映药物毒性超敏反应的血管性水肿和荨麻疹等反应,部分为严重事件。

如果发生严重超敏反应,应立即停用托法替布,同时评估可能的诱因或引起反应的原因(见不良反应)。

## 实验室异常

### 淋巴细胞减少症

与安慰剂相比,托法替布治疗与中性粒细胞减少症(低于2000细胞/mm<sup>3</sup>)的发生率增加。

避免在中性粒细胞计数低(即ANC低于500细胞/mm<sup>3</sup>)的患者中开始托法替布治疗。对于出现ANC持续低于500细胞/mm<sup>3</sup>的患者中,不建议使用托法替布治疗。

在治疗时以及之后每3个月对淋巴细胞计数监测一次。基于淋巴细胞计数建议的剂量调整参见用法用量。

**中性粒细胞减少症**

与安慰剂相比,托法替布治疗与中性粒细胞减少症(低于2000细胞/mm<sup>3</sup>)的发生率增加。

避免在中性粒细胞计数低(即ANC低于500细胞/mm<sup>3</sup>)的患者中开始托法替布治疗。对于出现ANC持续低于500-1000细胞/mm<sup>3</sup>的患者中,不建议使用托法替布治疗直至ANC大于或等于1000细胞/mm<sup>3</sup>,在出现ANC小于500细胞/mm<sup>3</sup>的患者中,不推荐使用托法替布治疗。

在基线时以及治疗4-8周后监测中性粒细胞计数,此后每3个月监测一次。基于ANC结果建议的剂量调整参见用法用量。

**贫血**

避免在血红蛋白水平低(即低于9/g/dL)的患者中开始托法替布治疗。在治疗时出现血红蛋白水平低于8g/dL或血红蛋白水平下降大于2/g/dL的患者中,应中断托法替布治疗。

在治疗时以及治疗4-8周后监测血红蛋白,此后每3个月监测一次。基于血红蛋白结果建议的剂量调整参见用法用量。

**肝酶升高**

与安慰剂相比,托法替布治疗与肝酶升高的发生率上升有关。这些异常大多数出现时使用DMARD(主要是甲氨蝶呤)为背景治疗的研究项目中。

建议对肝功能检测项目进行常规监测,迅速调查肝酶升高的原因,以识别潜在的药物性肝损伤病例。如果怀疑出现药物性肝损伤,则应中断托法替布给药直至排除此诊断结果。

**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。一般在周围内滴定到最大幅度。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发病率和死亡率的影响尚未确定。

应在开始托法替布治疗约4-8周后进行血脂参数的评估。

根据指南指导原则对患者进行高脂血症管理。

**疫苗接种**

避免在疫苗接种时托法替布治疗期间进行。活疫苗接种和托法替布治疗之间的间隔应符合目前关于免疫抑制药物的接种指南。

**一例患者**在接受接种减毒活疫苗(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恢复。

在开始托法替布治疗时,应依照现行的免疫接种指导原则进行免疫接种。

**糖尿病患者用药**

由于糖尿病患者人群中的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**

中度至重度损伤

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**

中度损伤

尚不清楚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和重度肾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。

**乙型或丙型肝炎病毒感染**

尚未在乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染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**

妊娠风险等级

妊娠期中托法替布用药品的现有数据不足以确立与药物相关的重大出生缺陷、流产或母体或胎儿不良结局风险。

妊娠期,母体胎儿面部都有与类风湿关节炎相关的风险(见临床注意事项)。

尚不清楚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风险。

**临床注意事项**

妊娠期和哺乳期

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**

风险评估

尚无托法替布存在予人乳中,对母乳喂养婴儿有影响或对乳汁生成有影响的数据。鉴于在接受托法替布治疗的成人中观察到严重不良事件,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(约96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:

在参加全球主要临床研究的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岁以上的患者,托法替布治疗组65岁及以上的受试者中,严重感染的发病率高于65岁以下的受试者,由于一般情况下老年人群中的感染率较高,故适用于老年人的治疗时应谨慎(见注意事项)。

**[药物相互作用]**

表3列出了与托法替布合并用药的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说明。

**表3:与托法替布合并用药时影响托法替布的临床相关相互作用**

强效CYP3A4抑制剂(如酮康唑)

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)

中等CYP3A4抑制剂与强效CYP2C19抑制剂(如氟康唑)合并用药

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

干预 不建议与托法替布合用(见用法用量)

免疫抑制药物(如硫唑嘌呤,他克莫司、环孢素)

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或强效免疫抑制的合用药。

干预 不建议与托法替布合用(见用法用量)

**[药物过量]**

没有针对托法替布过量的解救剂。在药物过量的情况下,建议监测患者征象和不良反应症状。

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期间下降更为快速,并且通过透析清除率/进入透析机的血流量计算的透析效率平均值(标准差)-0.73(0.15),但由于托法替布主要经肾脏途径清除,因此通过透析产生的总消除分数较低,从而限制了血液透析在治疗托法替布过量方面的价值。

**[药理毒理]**

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,从而影响细胞内血流和组织免疫功能。在该信号传导通路中,JAK磷酸化并激活信号传导因子和转录激活因子(C-STAT),从而调节基因表达在细胞内活动。托法替布在JAK-1这一点对该信号传导通路进行调节,防止STAT磷酸化和激活。JAK酶通过配对JAK(即,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组合的体外活性,IC<sub>50</sub>分别为406, 56和1377nM,但特定JAK组合酶与治疗有效的相关性尚未明确。

**毒理研究**

遗传毒性

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阳性,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准推荐剂量5mg每天两次17倍的暴露水平,和约为10mg每天2次剂量的3.8倍(以口服10mg/kg/天的剂量的AUC),可见雌性动物在治疗后丢弃率增加,生育力降低。托法替布在母体给予剂量5mg每天两次,和约为10mg每天2次剂量的5倍后暴露水平(以口服10mg/kg/天剂量的AUC),未见对雌性生育能力的影响。托法替布在约13倍推剂量5mg每天两次的暴露水平,和约为10mg每天两次剂量的67倍的暴露水平(以口服100mg/kg/天剂量的AUC),对母体生育能力、精子活力、活动力和受孕率没有影响。

在一项大鼠致畸试验中,托法替布在治疗剂量5mg每天两次,和约为最大推荐剂量5mg每天两次的17倍(以口服100mg/kg/天的AUC)时,可见胚胎发育迟缓。

在一项大鼠致畸试验中,托法替布在治疗剂量5mg每天两次,和约为最大推荐剂量5mg每天两次的17倍(以口服100mg/kg/天的AUC)时,可见胚胎死亡率增加。

在一项大鼠致畸试验中,托法替布在治疗剂量5mg每天两次,和约为最大推荐剂量5mg每天两次