

核准日期：2018 年 7 月 18 日

修改日期：2020 年 8 月 18 日

# 特立氟胺片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 警告：肝毒性和胚胎毒性

### 肝毒性

来氟米特用于治疗类风湿性关节炎，有报告称采用来氟米特治疗的患者出现重度肝损伤，包括致死性肝功能衰竭。由于特立氟胺和来氟米特的推荐剂量产生的特立氟胺的血药浓度范围类似，因此预期特立氟胺可能存在类似风险。特立氟胺片与其他具有潜在肝毒性的药物的伴随用药可能会导致重度肝损伤的风险升高。

在开始使用特立氟胺片治疗前，应获取 6 个月内的转氨酶和胆红素水平数据。在开始服用特立氟胺片后，应每月至少监测一次血清丙氨酸转氨酶（ALT）水平，持续 6 个月（见【注意事项】肝毒性）。如果出现疑似药物诱导的肝损伤，应停用特立氟胺片并开始使用考来烯胺和活性炭进行加速消除程序（见【注意事项】特立氟胺的加速消除程序）。重度肝损伤患者禁用特立氟胺片（见【禁忌】）。患有肝脏疾病的患者服用特立氟胺片时，出现血清转氨酶升高的风险可能会有所升高。

### 胚胎毒性

由于对胎儿存在潜在危害，因此已怀孕女性及未使用有效避孕措施的育龄女性禁用特立氟胺片。在动物实验中，动物血浆特立氟胺暴露量低于人类血浆暴露量时，发生动物致畸和胚胎死亡。育龄女性在开始特立氟胺片治疗前应排除怀孕。在特立氟胺片治疗期间，以及在特立氟胺片治疗后的药物加速消除程序期间，建议育龄女性使用有效的避孕措施。如患者怀孕，请停用特立氟胺片，并使用药物加速消除程序（见【禁忌】、【注意事项】、【孕妇及哺乳期妇女用药】及【药代动力学】）。

## 【药品名称】

通用名称：特立氟胺片

商品名称：奥巴捷®/Aubagio®

英文名称：Teriflunomide Tablets

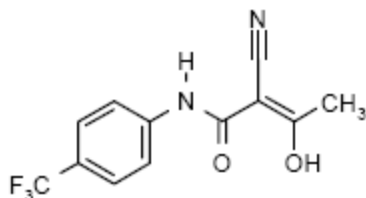
汉语拼音：Telifu'an Pian

## 【成份】

主要成份为特立氟胺。

化学名称：（Z）-2-氰基-3-羟基-2-丁烯-（4-三氟甲基-苯基）酰胺

化学结构式：



分子式：C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：270.21

## 【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

## 【规格】

7mg, 14mg

## 【适应症】

适用于治疗成人复发型多发性硬化，包括临床孤立综合征、复发缓解型多发性硬化和活动性的继发进展型多发性硬化。

## 【用法用量】

医生根据患者病情严重程度及耐受情况指导患者使用本品（具体请关注【药代动力学】相关内容）。建议每日口服一次，7 mg 或 14 mg。餐前、餐后服用或与餐同服均可。

## 安全性监测

- 在开始采用特立氟胺片治疗前，应获取 6 个月内的转氨酶和胆红素水平数据。在开始服用特立氟胺片后，应每月至少监测一次 ALT 水平，坚持 6 个月（见【注意事项】肝毒性）。
- 开始服用特立氟胺片前，应先获取 6 个月内的全血细胞计数（CBC）结果。进一步监测感染体征和症状（见【注意事项】骨髓效应/潜在免疫抑制/感染）。
- 开始服用特立氟胺片前，应采用结核菌素皮肤试验或血液试验筛选潜伏性结核病感染患者（见【注意事项】骨髓效应/潜在免疫抑制/感染）。
- 育龄女性在开始特立氟胺片治疗前应排除怀孕（见【注意事项】胚胎毒性）。
- 开始服用特立氟胺片前检查血压，并在此后定期检查（见【注意事项】血压升高）。

## 特殊人群

### 肝损伤

轻度和中度肝损伤患者无需调整剂量。尚未在重度肝损伤患者中评估特立氟胺的药代动力学。重度肝损伤患者禁用特立氟胺。（见【禁忌】、【注意事项】加速消除程序和【药代动力学】）

### 肾损伤

轻度、中度和重度肾损伤患者均无需调整剂量（见【药代动力学】）。

## 【不良反应】

在说明书的其他章节描述了以下严重不良反应：

- 肝毒性（见【禁忌】和【注意事项】肝毒性）
- 骨髓效应/潜在免疫抑制/感染（见【注意事项】骨髓效应/潜在免疫抑制/感染）
- 超敏反应和严重皮肤反应（见【禁忌】和【注意事项】超敏反应和严重皮肤反应）
- 周围神经病变（见【注意事项】周围神经病变）
- 血压升高（见【注意事项】血压升高）
- 对呼吸系统的影响（见【注意事项】对呼吸系统的影响）

采用下列 CIOMS 频率分级（如适用）：

非常常见 $\geq 10\%$ ；常见 $\geq 1\%$ 且 $< 10\%$ ；不常见 $\geq 0.1\%$ 且 $< 1\%$ ；罕见 $\geq 0.01\%$ 且 $< 0.1\%$ ；非常罕见 $< 0.01\%$ ，不详（无法通过可用数据估计）。

在安慰剂对照临床试验中，特立氟胺的最常见不良反应（发生率 $\geq 10\%$ 且比安慰剂组高 $\geq 2\%$ ）为头痛、丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高、腹泻、脱发、恶心。与停药相关的最常见不良反应是 ALT 升高（特立氟胺片 7mg，特立氟胺片 14mg 和安慰剂治疗组的所有患者分别为 3.3%、2.6%和 2.3%）。

## 临床试验经验

在对安慰剂对照试验汇总分析中，共有 2047 例服用特立氟胺片（每日一次，7 mg 或 14 mg）的患者和 997 例安慰剂组患者组成复发型多发性硬化症患者的安全性人群。

表 1 安慰剂对照试验中的不良反应（发生率  $\geq 1\%$ ，且特立氟胺 7 mg 或 14 mg 组发生率高于安慰剂组 $\geq 1\%$ ）

	特立氟胺片 7 mg (N=1045)	特立氟胺片 14 mg (N=1002)	安慰剂 (N=997)
不良反应			
头痛	18%	16%	15%

丙氨酸氨基转移酶升高	13%	15%	9%
腹泻	13%	14%	8%
脱发	10%	14%	5%
恶心	8%	11%	7%
感觉异常	8%	9%	7%
关节痛	8%	6%	5%
流行性感冒	7%	9%	7%
鼻窦炎	5%	5%	4%
上腹痛	5%	5%	4%
中性粒细胞减少症	4%	6%	2%
皮疹	4%	5%	3%
高血压	3%	4%	2%
骨骼肌肉疼痛	3%	3%	2%
牙疼	3%	3%	2%
天门冬氨酸氨基转移酶升高	3%	3%	2%
肌痛	3%	2%	2%
病毒性胃肠炎	2%	2%	1%
$\gamma$ -谷氨酰转移酶升高	2%	2%	1%
体重减轻	2%	2%	1%
嗜中性粒细胞计数降低	2%	2%	1%
血肌酸磷酸激酶升高	2%	2%	1%
白细胞计数降低	2%	1%	0%
心悸	2%	1%	1%
月经量过多	1%	2%	0%

### 心血管疾病死亡

上市前数据库中，在大约 2600 例接受特立氟胺片暴露的患者中，发生 4 例心血管疾病死亡，包括 3 例猝死，1 例有高脂血症和高血压病史的患者心肌梗死。上述心血管疾病死亡发生在非对照延伸研究中，在治疗开始后 1 至 9 年。尚未明确特立氟胺片和心血管疾病死亡的关系。

### 急性肾衰竭

在安慰剂对照研究中，7 mg 特立氟胺片组的 8/1045（0.8%）患者和 14 mg 特立氟胺片组的 6/1002（0.6%）患者、安慰剂组的 4/997（0.4%）患者的肌酐值相对于基线值升高超过 100%。这些升高是一过性的。一些升高伴有高钾血症。由于特立氟胺片使肾脏尿酸清除率升高，因此特立氟胺片可能引起急性尿酸性肾病伴发一过性急性肾衰竭。

### 低磷血症

临床试验中，接受特立氟胺片治疗的受试者中，18% 出现血清磷水平至少为 0.6 mmol/L 的低磷血症，接受安慰剂治疗的受试者中该比例为 7%；接受特立氟胺片治疗的受试者中，4% 出现血清磷水平  $\geq 0.3$  mmol/L 但  $< 0.6$  mmol/L 的低磷血症，接受安慰剂治疗的受试者中该比例为 0.8%。没有任何治疗组的受试者血清磷水平  $< 0.3$  mmol/L。

## 上市后经验

在特立氟胺的上市后用药期间，已确定如下不良反应。因为这些不良反应来自不确定数量人群的自发报告，所以无法准确估计其频率或确定与药物暴露的相关性。

- 超敏反应，包括一些严重的超敏反应，如过敏反应、血管性水肿（见【注意事项】超敏反应和严重皮肤反应）
- 严重皮肤反应，包括中毒性表皮坏死松解症和 Steven-Johnson 综合征（见【注意事项】超敏反应和严重皮肤反应）
- 银屑病（包括脓疱性银屑病）
- 血小板减少（见【注意事项】骨髓效应/潜在免疫抑制/感染）
- 间质性肺病（见【注意事项】对呼吸系统的影响）
- 胰腺炎
- 口腔炎（如口疮或溃疡）

### 【禁忌】

以下患者/情况下禁用特立氟胺片：

- 重度肝损伤患者（见【注意事项】肝毒性）。
- 怀孕女性和未使用有效避孕措施的育龄女性。特立氟胺片可能导致胎儿危害（见【注意事项】胚胎毒性、加速消除程序和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。
- 对特立氟胺、来氟米特或特立氟胺片任意非活性成分有超敏反应史的患者。反应包括全身性过敏反应、血管性水肿和严重的皮肤反应（见【注意事项】超敏反应和严重皮肤反应）。
- 与来氟米特并用（见【药代动力学】）。

### 【注意事项】

#### 1. 肝毒性

来氟米特用于治疗类风湿性关节炎，有报告称采用来氟米特治疗的患者出现重度肝损伤，包括致死性肝功能衰竭。由于特立氟胺和来氟米特的推荐剂量产生的特立氟胺血药浓度范围类似，因此预期特立氟胺可能存在类似风险。已经罹患肝脏疾病的患者在服用特立氟胺片时，患者出现血清转氨酶升高的风险可能会有所升高。在开始治疗前，伴有急性或慢性肝脏疾病或血清丙氨酸转氨酶（ALT）水平高于正常值上限（ULN）2 倍的患者通常不宜接受特立氟胺治疗。重度肝损伤患者禁用特立氟胺（见【禁忌】）。

在安慰剂对照试验中，治疗期间接受特立氟胺片 7 mg 和 14 mg 给药的患者中，ALT 高于 ULN 3 倍的患者分别占 61/1045（5.8%）和 62/1002（6.2%），安慰剂组有 38/997（3.8%）。这些升高现象多数出现在治疗的第一年。半数病例在不停药情况下恢复到正常值。临床试验中，如果连续两次检查 ALT 均高于 ULN 的 3 倍，则停药并进入加速消

除程序（见【注意事项】加速消除程序）。在对照试验中经历停药和加速消除程序的患者，半数患者在两个月内恢复至正常值或接近正常值水平。

对照试验中的 1 例患者在开始使用特立氟胺片（14 mg）治疗后 5 个月出现 ALT 高达 ULN 32 倍的情况，并出现黄疸。患者住院治疗 5 周，在采用血浆置换以及考来烯胺加速消除程序后恢复正常。特立氟胺片诱导肝损伤在该患者中未能排除。

在开始采用特立氟胺片治疗前，应获取 6 个月内的血清转氨酶和胆红素水平数据。在开始服用特立氟胺片后，应每月至少监测一次 ALT 水平，持续 6 个月。特立氟胺片与其他潜在肝毒性药物伴随用药时，应考虑进行进一步监测。

如重复检查证实血清转氨酶升高（大于或等于 ULN 的 3 倍），应停用特立氟胺片。采用特立氟胺片治疗时，注意监测血清转氨酶和胆红素水平，尤其是患者出现肝功能不全症状时，例如不明原因的恶心、呕吐、腹痛、疲劳、厌食或黄疸和/或尿色黄赤等症状。如果疑似出现特立氟胺片诱导性肝损伤，应停用特立氟胺片并进入加速消除程序（见【注意事项】加速消除程序），并每周监测肝脏检验结果，直至恢复正常。如因为发现其他可能的致病原因，认为不太可能是特立氟胺片诱导性肝损伤，可以考虑恢复特立氟胺片治疗。

## 2. 胚胎毒性

孕妇接受特立氟胺片给药时，可能导致胎儿危害。在类似于或低于最高人用推荐剂量（MHRD）14 mg/日的血浆特立氟胺暴露量下，多个物种的动物生殖研究中发生致畸和胚胎-胎儿死亡（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

孕妇及未使用有效避孕措施的育龄女性禁用特立氟胺片（见【禁忌】和【注意事项】加速消除程序）。对于育龄女性，在开始特立氟胺片治疗之前应排除妊娠（见【用法用量】）。建议育龄女性在特立氟胺片治疗期间以及特立氟胺片治疗后的药物加速消除程序中采取有效的避孕措施（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。如果女性在服用特立氟胺片时怀孕，请停用特立氟胺片治疗，告知患者对胎儿的潜在风险，并执行药物加速消除程序，以使特立氟胺血浆浓度低于 0.02 mg/L（见【注意事项】加速消除程序）。

停用特立氟胺片后，建议所有育龄女性均接受药物加速消除程序。接受特立氟胺片治疗的女性患者如果受孕，则必须停用本品并接受药物加速消除程序，其中包括确认特立氟胺的血浆浓度低于 0.02 mg/L。希望生育的男性患者也应该停用本品，并接受加速消除程序，或者等到确认特立氟胺的血浆浓度低于 0.02 mg/L（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。根据动物数据，特立氟胺人体血浆浓度低于 0.02 mg/L 时，预计出现胎儿风险的可能性极小（见【禁忌】、【注意事项】加速消除程序、【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

## 3. 特立氟胺的加速消除程序

特立氟胺从血浆中消除速度缓慢（见【药代动力学】）。如不采用加速消除程序，平均需要 8 个月的时间血浆浓度才会降至 0.02 mg/L 以下，由于药物清除存在个体差异，有些个体可能需要长达 2 年的时间。停用特立氟胺片后的任意时间均可使用加速消除程序。可通过以下任意程序进行加速消除：

- 每 8 小时给予 8 g 考来烯胺，为期 11 天。如不能耐受每日 3 次每次 8 g 考来烯胺的剂量，可每日 3 次给予 4g 考来烯胺。
- 每 12 小时口服活性炭粉末 50 g，为期 11 天。

如以上所有消除程序均耐受性不佳，无需每日连续治疗，除非需要快速达到较低的特立氟胺血液浓度。

第 11 天结束时，两种方案均可成功加速消除特立氟胺，使特立氟胺的血药浓度下降 98% 以上。

如患者对特立氟胺片治疗有效，采用加速消除程序可能会激活疾病。

#### 4. 骨髓效应/潜在免疫抑制/感染

##### 骨髓效应

安慰剂对照试验中，接受 7 mg 和 14 mg 特立氟胺片治疗的患者，相对于基线，白细胞（WBC）计数大约平均减少 15%（主要是中性粒细胞和淋巴细胞），血小板计数大约平均减少 10%。WBC 平均计数的减少出现在前 6 周，在整个研究期间 WBC 计数持续较低。安慰剂对照研究中，接受 7 mg 和 14 mg 特立氟胺片治疗的患者中，分别有 12% 和 16% 的患者中性粒细胞计数  $< 1.5 \times 10^9/L$ ，而安慰剂组该比例为 7%；接受 7 mg 和 14 mg 特立氟胺片治疗的患者中，分别 10% 和 12% 的患者的淋巴细胞计数  $< 0.8 \times 10^9/L$ ，而安慰剂组该比例为 6%。在特立氟胺片的上市前研究中，未报告过严重的全血细胞减少症病例，但在来氟米特的上市后研究中，有极个别的全血细胞减少症和粒细胞缺乏症病例报告。推测特立氟胺片可能存在类似风险（见【药代动力学】）。据报告有上市后接受特立氟胺片治疗发生血小板减少症的病例，包括血小板计数小于  $50,000/mm^3$  的罕见病例。开始接受特立氟胺片治疗前，应获取 6 个月内的全血细胞计数（CBC）。应根据骨髓抑制的体征和症状做进一步监测。

##### 感染风险/结核病筛查

急性活动性或慢性感染患者在感染控制前不宜开始治疗。如果患者出现严重感染，应考虑暂停特立氟胺片治疗或使用加速消除程序。重新开始治疗前需重新评估获益和风险。应告知正在接受特立氟胺片的患者，及时向医师报告感染症状。

不建议罹患重度免疫缺陷、骨髓疾病或重度非控制感染的患者使用特立氟胺片。类似特立氟胺片的药物可能具有潜在免疫抑制性，会导致患者易受感染，包括机会性感染。

在特立氟胺片的安慰剂对照研究中，与安慰剂组（2.2%）相比，特立氟胺片 7 mg（2.2%）或 14 mg（2.7%）组的严重感染风险总体并未升高。

但是，1 例服用特立氟胺片 14 mg 达 1.7 年的患者出现肺炎克雷伯菌败血症致死。有报告称，在上市后研究中，接受来氟米特的患者出现过致死性感染，尤其是金罗维氏肺孢子虫肺炎与曲霉病。这些报告多数因为伴随免疫抑制剂治疗和/或导致了患者易受感染的共患疾病（除类风湿疾病外）而无法明确诱因。在使用特立氟胺片开展的临床研究中，曾观察到巨细胞病毒性肝炎的再激活。

使用特立氟胺片进行的临床研究中，已观察到结核病病例。开始接受特立氟胺片治疗前，通过结核菌素皮肤试验或血液试验筛查罹患潜伏性结核病感染的患者。尚未在结核病筛查结果呈阳性的患者中研究特立氟胺片，潜伏性结核病感染个体服用特立氟胺片的安全性不明。结核病筛查结果呈阳性的患者在接受特立氟胺片治疗前应按照标准医学实践接受治疗。

##### 疫苗接种

尚无关于活疫苗接种患者服用特立氟胺片的疗效和安全性的临床数据。然而，建议不要接种活疫苗。如果想在停用特立氟胺片后接种活疫苗，应考虑到特立氟胺的半衰期较长。

## 恶性疾病

当使用一些免疫抑制性药物时，会增加罹患恶性疾病，尤其是淋巴增生性疾病的风险。特立氟胺片可潜在诱发免疫抑制反应。在特立氟胺片的临床试验中，无恶性疾病和淋巴增生性疾病的发病率明显升高的报告，但是还需要大型长期研究确定特立氟胺片是否会导致恶性疾病和淋巴增生性疾病的发病率升高。

## **5. 超敏反应和严重皮肤反应**

特立氟胺片可引起全身性过敏反应和重度过敏反应（见【禁忌】）。体征和症状包括呼吸困难、荨麻疹和血管性水肿（包括嘴唇、眼睛、喉咙和舌头）。

曾有特立氟胺片严重皮肤反应病例的报告，包括史蒂文生-约翰逊综合征（SJS）病例和中毒性表皮坏死松解症（TEN）的致命病例。

在接受母体化合物来氟米特治疗的患者中，也曾报告过非常罕见的药物反应性嗜酸性粒细胞增多和系统性症状（DRESS）病例。

应告知患者全身性过敏反应和血管性水肿的体征和症状以及可能是严重皮肤反应信号的体征和症状。告知患者与其他器官系统受累（例如皮疹、淋巴结病或肝功能异常）有关的发烧可能与药物有关。如出现这些体征和症状，指导患者停用特立氟胺片，并立即寻求医疗护理。除非反应显然与药物不相关，否则停用特立氟胺片，并立即开始加速消除程序（见【注意事项】加速消除程序）。在这种情况下，患者不应重新暴露于特立氟胺（见【禁忌】）。

## **6. 周围神经病变**

安慰剂对照研究中，服用特立氟胺片的患者比服用安慰剂的患者周围神经病变的发病更多，包括多神经和单一神经病变（例如腕管综合征）。经神经传导检查确认的周围神经病变的发生率在 7 mg 和 14 mg 特立氟胺片组分别为 1.4%（13 例患者）和 1.9%（17 例患者），而安慰剂组为 0.4%（4 例患者）。0.7%（8 例患者）的确认患有周围神经病变的患者终止治疗（3 例患者接受 7 mg 特立氟胺片，5 例患者接受 14 mg 特立氟胺片）。其中 5 例患者在治疗终止后恢复。不是所有的周围神经病变病例在继续用药下仍能缓解。在接受来氟米特治疗的患者中也曾发生周围神经病变。

年龄超过 60 岁、伴随使用神经毒性药物以及罹患糖尿病都会增加周围神经病变的风险。如果服用特立氟胺片的患者出现周围神经病变症状，例如双侧麻木或手、脚麻木或刺痛感，应考虑停用特立氟胺片并采用加速消除程序（见【注意事项】加速消除程序）。

## **7. 血压升高**

安慰剂对照研究中，服用 7 mg 和 14 mg 特立氟胺片的患者其收缩压自基线至研究结束的平均变化分别为+2.3 mmHg 和+2.7 mmHg，安慰剂组为-0.6mmHg。服用 7 mg 和 14 mg 特立氟胺片的患者其舒张压自基线的变化分别+1.4 mmHg 和+1.9 mmHg，安慰剂组为-0.3 mmHg。服用 7 mg 和 14 mg 特立氟胺片的患者中分别有 3.1%和 4.3%的患者发



生了高血压这一不良事件，安慰剂组为 1.8%。在开始接受特立氟胺片治疗前检查血压，此后定期检查。接受特立氟胺片治疗期间应妥善处理血压升高情况。

## 8. 对呼吸系统的影响

曾有在上市后服用特立氟胺片发生间质性肺病（包括急性间质性肺炎）的报告。

接受来氟米特治疗期间，曾有间质性肺病和间质性肺病恶化的报告。间质性肺病可能会致死，治疗过程中可能在任何时间出现急性间质性肺病，并且临床表现不尽相同。新发肺部症状或恶化症状，例如咳嗽、呼吸困难，伴有或不伴有相关发热，都可能作为终止药物治疗的考量之一，并需酌情做进一步检查。如果必须停药，应考虑开始加速消除程序（见【注意事项】加速消除程序）。

## 9. 与免疫抑制或免疫调节疗法的伴随用药

尚未对与抗肿瘤药或免疫抑制疗法联用治疗多发性硬化症进行评估。在安全性研究中，特立氟胺片与其他免疫调节疗法伴随使用长达 1 年（干扰素  $\beta$ ，醋酸格拉替雷），并未发现任何特殊安全性考量。采用联合疗法治疗多发性硬化症的长期安全性尚未明确。

在任何情况下，当决定放弃特立氟胺片而改用其他已知具有血液抑制潜在性的药物时，必须谨慎监测其血液学毒性，因为两种化合物的系统暴露可能出现重叠。采用加速消除程序可以降低此类风险，但如患者已经对特立氟胺片治疗产生疗效的话，可能会导致疾病激活（见【注意事项】加速消除程序）。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 1. 孕妇

##### 妊娠暴露登记

妊娠暴露登记可以监测孕期暴露于特立氟胺的女性的妊娠结果。

##### 风险摘要

动物研究数据提示存在特立氟胺对胎儿的潜在危害，孕妇及未采取有效避孕措施的育龄女性禁用特立氟胺。

在大鼠和兔子的动物生殖研究中，在器官形成期间，低于最大人用推荐剂量（MHRD）14 mg/日的血浆暴露（AUC）时，特立氟胺口服给药可引起致畸和胚胎死亡（见【药理毒理】）。妊娠登记、临床试验、药物警戒病例和发表的文献中可用的人体数据非常有限，无法得出任何结论，但这些数据并未清楚地表明妊娠期中前三个月的早期无意暴露于特立氟胺随后接受加速消除程序会增加出生缺陷或流产事件（见【孕妇及哺乳期妇女用药】临床考虑和人体数据）。尚无妊娠期中前三个月的后期及之后人体暴露的数据。

在美国普通人群中，临床上认可的妊娠中的重大出生缺陷和流产的背景风险估计值分别为 2%-4% 和 15%-20%。尚不明确适应症人群中的重大出生缺陷和流产的背景风险。

##### 临床考虑

##### 胎儿/新生儿不良反应

降低特立氟胺的血浆浓度可能降低特立氟胺片对胎儿造成的风险，如果发现怀孕，应尽快进行药物加速消除程序。加速消除程序应确认特立氟胺的血浆浓度低于 0.02 mg/L（见【**注意事项**】加速消除程序和【**药代动力学**】）。

## 人体数据

可用的人体数据有限。包含特立氟胺治疗的孕妇>150 例妊娠和来氟米特治疗的孕妇>300 例妊娠的前瞻性报道的数据（来自临床试验和上市后报告）未显示妊娠早期暴露于特立氟胺后接受加速消除程序导致先天畸形或流产的发生率增加。尚未观察到人体重大先天畸形的特定模式。这些数据的局限性包括：报告的妊娠事件数有限无法从中得出结论、报告的妊娠事件中药物暴露时间短导致无法对胎儿风险进行全面评估、报告不完整以及无法控制混杂因素（例如母体基础疾病和合并药物的使用）。

使用人用推荐剂量时，特立氟胺和来氟米特产生的特立氟胺血药浓度类似。

## **2. 哺乳**

### 风险摘要

没有关于人乳中是否存在特立氟胺及其对乳儿或产奶量影响的数据。单次口服给予大鼠特立氟胺后，在大鼠乳汁中检测到特立氟胺。由于乳儿可能对本品产生不良反应，因此，女性患者在接受本品治疗期间应禁止哺乳。

## **3. 具备生育能力的女性和男性**

### 妊娠检测

育龄女性开始使用特立氟胺治疗之前应排除怀孕可能。如在治疗期间发生怀孕或怀疑怀孕，建议女性患者立即通知医务人员（见【**注意事项**】胚胎毒性、加速消除程序及【**孕妇及哺乳期妇女用药**】孕妇）。

### 避孕

#### 女性

育龄女性在服用特立氟胺片时应使用有效的避孕措施。如停止使用特立氟胺片，应继续使用避孕措施，直至证实特立氟胺血浆浓度低于 0.02 mg / L（0.02 mcg/mL）。

准备怀孕的育龄女性应进行加速消除程序。应使用有效的避孕措施，直至证实特立氟胺的血浆浓度低于 0.02 mg / L（0.02 mcg / mL）（见【**注意事项**】加速消除程序）。

#### 男性

在人类精液中检测到特立氟胺。尚未专门对雄性介导的胎儿毒性风险评估进行动物研究。为了尽可能减少任何可能的风险，尚不准备生育的男性及其女性伴侣应采取有效的避孕措施。准备生育的男性应停止使用特立氟胺，或者进行加速消除程序，或者等到证实特立氟胺的血浆浓度小于 0.02 mg / L（0.02 mcg / mL）（见【**注意事项**】加速消除程序）。

### 不孕不育

特立氟胺给药对雄性大鼠的生育能力没有负面影响。但观察到附睾精子计数减少（见【**药理毒理**】）。特立氟胺片对人类生殖能力的影响尚无评估。

## 【儿童用药】

尚未明确儿童患者用药的安全性和有效性。

## 【老年用药】

特立氟胺片的临床研究中未纳入 65 岁以上老人。

## 【药物相互作用】

### 特立氟胺片对 CYP2C8 底物的影响

特立氟胺是体内 CYP2C8 的抑制剂。在服用特立氟胺的患者中，经 CYP2C8 代谢的药物（例如紫杉醇、吡格列酮、瑞格列奈、罗格列酮）的暴露可能增加。对这些患者进行监测，并根据需要调整经 CYP2C8 代谢的伴随药物的剂量（见【药代动力学】）。

### 特立氟胺片对华法林的影响

特立氟胺片与华法林联用时，由于特立氟胺片可能使峰值国际标准化比（INR）降低约 25%，因此进行密切监测 INR。

### 特立氟胺片对口服避孕药的影响

特立氟胺片可能使炔雌醇和左炔诺孕酮的全身暴露增加。对于与特立氟胺片联用的避孕药的类型或剂量，应进行考虑（见【药代动力学】）。

### 特立氟胺片对 CYP1A2 底物的影响

特立氟胺可能是体内 CYP1A2 的弱诱导物。在服用特立氟胺的患者中，经 CYP1A2 代谢的药物（例如阿洛司琼、度洛西汀、茶碱，替扎尼定）的暴露可能降低。对这些患者进行监测，并根据需要调整经 CYP1A2 代谢的伴随药物的剂量（见【药代动力学】）。

### 特立氟胺片对有机阴离子转运蛋白 3（OAT3）底物的影响

特立氟胺在体内抑制 OAT3 的活性。在服用特立氟胺的患者中，为 OAT3 底物的药物（例如头孢克洛、西咪替丁、环丙沙星、青霉素 G，酮洛芬、呋塞米、甲氨蝶呤、齐多夫定）的暴露可能增加。对这些患者进行监测，并根据需要调整为 OAT3 底物的伴随药物的剂量（见【药代动力学】）。

### 特立氟胺片对 BCRP 和有机阴离子转运多肽 B1 和 B3（OATP1B1/1B3）底物的影响

特立氟胺体内抑制 BCRP 和 OATP1B1/1B3 的活性。对于服用特立氟胺的患者，瑞舒伐他汀的剂量不应超过 10mg 每天一次。对于其他 BCRP 底物（如米托蒽醌）和 OATP 家族中的药物（例如，甲氨蝶呤、利福平），尤其是 HMG-Co 还原酶抑制剂（如阿托伐他汀、那格列奈、普伐他汀、瑞格列奈和辛伐他汀），应考虑降低这些药物的剂量，并且当患者服用特立氟胺时，密切监测药物暴露量增加的体征和症状（见【药代动力学】）。

## 【药物过量】

尚无关于人类特立氟胺用药过量或中毒的经验。健康受试者每日服用特立氟胺 70 mg 最长达 14 天时，耐受性良好。

如果出现具有临床意义的用药过量或毒性，推荐服用考来烯胺或活性炭，以便加速消除（见【禁忌】和【注意事项】加速消除程序）。

## 【临床试验】

四项随机、对照、双盲临床试验确定了特立氟胺片在复发型多发性硬化症患者中的疗效。

研究 1 是一项双盲安慰剂对照研究，在罹患复发型多发性硬化症的患者中评估了每日服用一次特立氟胺片 7 mg 和 14 mg 最长达 26 个月的情况。此研究要求患者被确诊为多发性硬化症，表现出临床复发过程，伴有或不伴有疾病进展，在试验的前 1 年中至少经历过 1 次复发，或者在试验前 2 年中至少经历 2 次复发。受试者至少 4 个月未接受过  $\beta$  干扰素治疗或在进入研究前的 6 个月内未接受过任何其他多发性硬化症的药物，在研究期间也不允许服用此类药物。在筛选期间、每 12 周直至第 108 周以及怀疑复发后进行了神经学评估。在筛选时、第 24、48、72 以及 108 周时进行了 MRI 检查。主要终点是年化复发率（ARR）。

在研究 1 中，1088 例患者被随机分配接受 7 mg（n=366）或 14 mg（n=359）的特立氟胺片或安慰剂（n=363）。入选时，受试者扩展残疾状况评分量表（EDSS）评分  $\leq 5.5$ 。患者的平均年龄为 38 岁，平均患病时长为 5 年，基线期的平均 EDSS 为 2.7。共计 91% 的患者经历过复发缓解型多发性硬化（RRMS），9% 的患者经历进展型多发性硬化伴复发。7 mg 特立氟胺片、14 mg 特立氟胺片和安慰剂的平均治疗时间分别为 635 天、627 天与 631 天。7 mg 特立氟胺片、14 mg 特立氟胺片和安慰剂组完成研究治疗期的患者百分比分别为 75%、73% 和 71%。

与接受安慰剂治疗的患者相比，接受 7 mg 或 14 mg 特立氟胺片治疗的患者其 ARR 在统计学上显著下降（见表 2）。在按照性别、年龄组、既往多发性硬化治疗以及基线疾病活动性划分的亚组中，均发现 ARR 出现一致性下降。

与安慰剂组相比，108 周时，特立氟胺片 14 mg 组患者连续 12 周残疾持续进展的相对风险（按照测量，基线期 EDSS  $\leq 5.5$  时相对于基线至少增加 1 个点或基线期 EDSS  $> 5.5$  时相对于基线增加 0.5 个点）有统计学意义的显著降低（见表 2 和图 1）。

研究 1 评估了特立氟胺片对多个磁共振成像（MRI）变量的影响，包括 T2 病灶总体积以及 T1 低信号病灶。与安慰剂组相比，7 mg 和 14 mg 特立氟胺片组病灶总体积自基线的变化明显更小。两个特立氟胺片剂量组的患者每个 T1 加权扫描的钆增强病灶数目明显更少（见表 2）。

表 2 研究 1 的临床和 MRI 结果

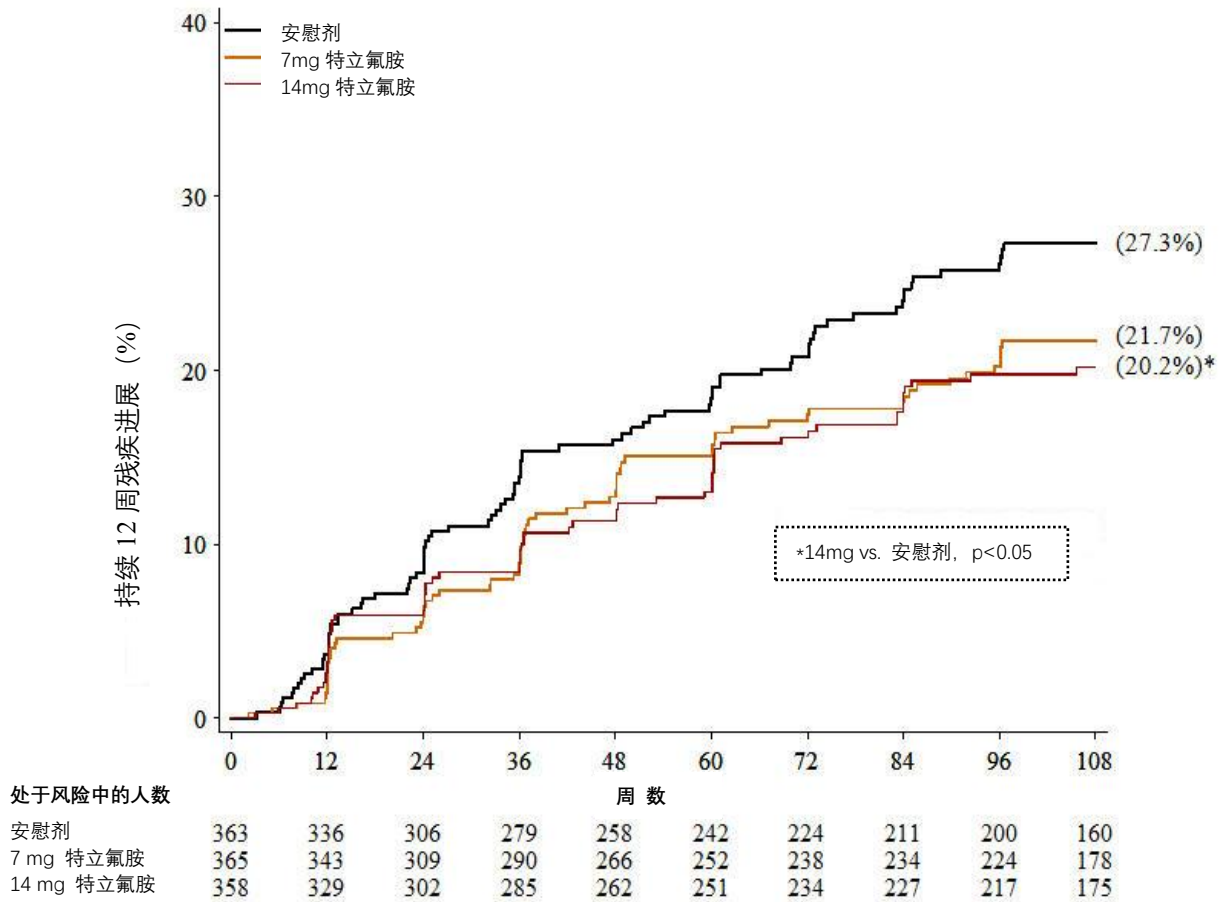
	特立氟胺片 7mg N=365	特立氟胺片 14 mg N=358	安慰剂 N=363
<b>临床终点</b>			
年化复发率	0.370 (p = 0.0002)	0.369 (p = 0.0005)	0.539
相对风险降低	31%	31%	
第 108 周时仍未复发的患者百分比	53.7%	56.5%	45.6%
第 108 周时残疾进展的患者百分比	21.7% (p = 0.084)	20.2% (p = 0.028)	27.3%
风险比	0.76	0.70	
<b>MRI 终点</b>			

第 108 周时病灶总体积 <sup>1</sup> (mL) 自基线的中位变化	0.755 (p= 0.0317)	0.345 (p = 0.0003) <sup>2</sup>	1.127
每次扫描中的钆增强的 T1 病灶平均数目	0.570 (p < 0.0001)	0.261 (p < 0.0001)	1.331

<sup>1</sup>病灶总体积：T2 和 T1 低信号病灶体积，单位 mL

<sup>2</sup> p 值基于病灶总体积的立方根转换数据

图 1- 至残疾进展时间持续 12 周的 Kaplan-Meier 曲线 (研究 1)



研究 2 是一项双盲、安慰剂对照临床试验，在复发型多发性硬化症患者中评估特立氟胺片 7 mg 和特立氟胺片 14 mg 每日一次剂量长达 40 个月的情况。要求患者被诊断为多发性硬化症，表现出复发型临床过程，在试验的前 1 年中至少经历过 1 次复发，或者在试验前 2 年中至少经历 2 次复发。要求患者在进入试验前至少三个月内没有接受任何多发性硬化症药物，试验期间也不允许使用此类药物。筛选时、每隔 12 周直至完成研究以及每次怀疑复发后进行神经学评估。主要终点是 ARR。

共有 1165 例患者接受了特立氟胺片 7 mg (n=407)、特立氟胺片 14 mg (n=370) 或安慰剂 (n=388)。患者平均年龄为 38 岁，平均病程 5 年，基线时平均 EDSS 为 2.7。总共 98% 的患者经历复发缓解型多发性硬化症，2% 的患者经历进展型多发性硬化伴复发。特立氟胺片 7 mg、特立氟胺片 14 mg 和安慰剂的平均治疗持续时间分别为 552、

567 和 571 天。特立氟胺片 7 mg、特立氟胺片 14 mg 和安慰剂组完成研究治疗期的患者百分比分别为 67%、66% 和 68%。

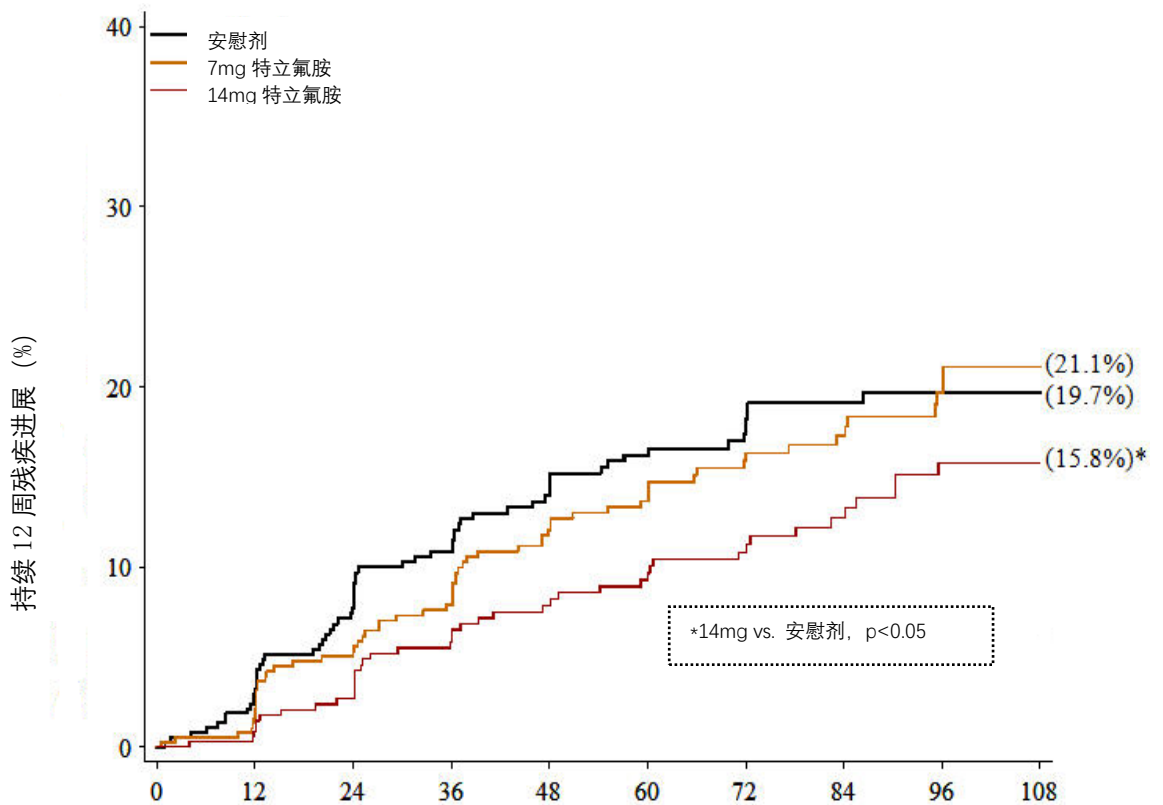
与接受安慰剂的患者相比，接受特立氟胺片 7 mg 或特立氟胺片 14 mg 的患者其 ARR 有统计学意义的显著降低（见表 3）。在按照性别、年龄组、既往多发性硬化治疗以及基线疾病活性划分的亚组中，均发现 ARR 出现一致性下降。

与安慰剂组相比，108 周时，特立氟胺片 14 mg 组患者连续 12 周残疾持续进展的相对风险（按照测量，基线期 EDSS ≤ 5.5 时相对于基线至少增加 1 个点或基线期 EDSS > 5.5 时相对于基线增加 0.5 个点）有统计学意义的显著降低（见表 3 和图 2）。

**表 3. 研究 2 的临床结果**

	特立氟胺片 7mg N=407	特立氟胺片 14 mg N=370	安慰剂 N=388
<b>临床终点</b>			
年化复发率	0.389 (p = 0.0183)	0.319 (p = 0.0001)	0.501
相对风险降低	22%	36%	
第 108 周时仍未复发的患者百分比	58.2%	57.1%	46.8%
第 108 周时残疾进展的患者百分比	21.1% (p = 0.762)	15.8% (p = 0.044)	19.7%
风险比	0.96	0.69	

**图 2- 至残疾进展时间持续 12 周的 Kaplan-Meier 曲线（研究 2）**



处于风险中的人数	周数									
安慰剂	388	354	325	295	271	241	195	156	128	83
7 mg 特立氟胺	406	375	337	314	286	248	202	163	114	77
14 mg 特立氟胺	370	340	310	286	267	245	211	162	124	87

研究 3 是一项双盲、安慰剂对照临床试验，在罹患复发型多发性硬化症的患者中评估了每日服用一次特立氟胺片 7 mg 或 14 mg 最长达 108 周的情况。要求患者在随机化的 90 天内发生与急性脱髓鞘一致的第一起临床事件，并有为多发性硬化症特征的 2 个或更多个直径至少 3mm 的 T2 病灶。共有 614 例患者接受了特立氟胺片 7 mg (n = 203)、特立氟胺片 14 mg (n = 214) 或安慰剂 (n = 197)。患者平均年龄为 32 岁，EDSS 基线时为 1.7，平均病程 2 个月。与安慰剂组(61.7%)相比，在特立氟胺片 7mg 组(70.5%， $p < 0.05$ )和特立氟胺片 14mg 组(72.2%， $p < 0.05$ )中，无复发患者的比例更高。

特立氟胺片对 MRI 活动的影响也在研究 4 (即患有复发型多发性硬化症患者的随机、双盲、安慰剂对照临床试验)中得到体现。在研究 4 中，在基线、治疗开始后 6 周、12 周、18 周、24 周、30 周和 36 周进行 MRI。共有 179 例患者被随机分配到特立氟胺片 7 mg (n = 61)、特立氟胺片 14 mg (n = 57) 或安慰剂 (n = 61)。基线人口统计学在各治疗组中是一致的。主要终点是治疗期间独特的活动性病灶/MRI 扫描的平均数。在 36 周的治疗期间，与安慰剂组相比(2.69)，特立氟胺片 7mg 组(1.06)和特立氟胺片 14mg 组(0.98)其独特活动性病灶的平均数均较低，且均具有统计学显著性差异(分别为  $p = 0.0234$  和  $p = 0.0052$ )。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

特立氟胺是一种具有抗炎作用的免疫调节剂，可抑制二氢乳清酸脱氢酶，该酶是一种参与嘧啶从头合成的线粒体酶。特立氟胺治疗多发性硬化症的确切机制尚不清楚，但可能涉及到中枢神经系统中活化淋巴细胞数量的减少。

## 毒理研究

### 遗传毒性:

特立氟胺的 Ames 试验、体外 HPRT 试验、体内微核和染色体畸变试验结果均为阴性。特立氟胺的人淋巴细胞体外染色体畸变试验（有或无代谢活化时）结果为阳性；添加尿苷以补充嘧啶后可减轻染色体断裂程度，但是即使在添加尿苷的情况下试验结果仍为阳性。

特立氟胺的微量代谢产物 4-三氟甲基苯胺(4-TFMA)的 Ames 试验、体外 HPRT 试验、体外哺乳动物细胞染色体畸变试验结果均为阳性；体内微核和染色体畸变试验结果为阴性。

### 生殖毒性:

雄性大鼠在交配前及交配期间经口给予特立氟胺 1、3、10 mg/kg/日，与未给药的雌性大鼠交配，未见对生育力的不良影响，但是中、高剂量组可见附睾精子计数降低。按体表面积( $\text{mg}/\text{m}^2$ )计，雄性大鼠生殖毒性的未见反应剂量(1 mg/kg)低于人体最大推荐剂量(MRHD, 14 mg/日)。

雌性大鼠于交配前、交配期间至妊娠第 6 天经口给予特立氟胺 0.84、2.6、8.6 mg/kg/日，与未给药的雄性大鼠交配，所有剂量均可引起胚胎致死性、胎仔重量降低和/或畸形。高剂量组由于出现明显的胚胎致死性，未获得可用于评价的胎仔。按体表面积( $\text{mg}/\text{m}^2$ )计，该试验的低剂量低于 MRHD。

妊娠大鼠于器官发生期经口给予特立氟胺 1、3、10 mg/kg/日，在未见母体毒性剂量水平时，可见高发生率的胎仔畸形（主要为颅面、中轴和四肢骨骼缺陷）和胚胎-胎仔死亡。在器官形成期的不同阶段给药可见对胚胎-胎仔发育的不良影响。大鼠胚胎-胎仔发育毒性的未见反应剂量（1 mg/kg/日）时的母体血浆暴露量低于 MRHD 时的暴露量。

妊娠兔于器官发生期经口给予特立氟胺 1、3.5、12 mg/kg/日，在最小母体毒性的剂量水平时，可见高发生率的胎仔畸形（主要为颅面、中轴和四肢骨骼缺陷）和胚胎-胎仔死亡。兔胚胎-胎仔发育毒性的未见反应剂量（1 mg/kg/日）时母体血浆暴露量低于 MRHD 时的暴露量。

大鼠于妊娠期和哺乳期经口给予特立氟胺 0.05、0.1、0.3、0.6、1.0 mg/kg/日，在未见母体毒性剂量水平时，可见子代大鼠生长迟缓、眼睛和皮肤异常、高发生率的畸形（四肢缺陷）和出生后死亡。大鼠围产期发育毒性的未见反应剂量（0.1 mg/kg/日）时母体血浆暴露量低于 MRHD 时的暴露量。

来氟米特的动物生殖毒性试验中，妊娠大鼠和兔在接近或低于特立氟胺临床血浆暴露量（AUC）时，可见胚胎致死性和致畸性。在发表的妊娠小鼠生殖毒性试验中，来氟米特具有胚胎致死性，并且导致畸形（颅面、中轴骨骼、心脏和大血管）发生率升高。补充外源性尿苷可减轻对妊娠小鼠的致畸作用，提示治疗作用与发育毒性的作用机制相同（抑制线粒体酶二氢乳清酸脱氢酶）。

人体在推荐剂量下，特立氟胺和来氟米特所产生的特立氟胺血药浓度范围相似。

### 致癌性:

小鼠和大鼠的终生致癌性试验中均未见致癌性。小鼠经口给予特立氟胺 95~104 周，剂量最高达 12 mg/kg/日，在最高剂量时血浆中特立氟胺暴露量（AUC）约相当于 MRHD 时暴露量的 3 倍。大鼠经口给予特立氟胺 97~104 周，剂量最高达 4 mg/kg/日，在最高剂量时血浆中特立氟胺暴露量（AUC）低于 MRHD 时的暴露量。

### 【药代动力学】

特立氟胺是来氟米特的主要活性代谢物，来氟米特在体内的活性来源于特立氟胺。在推荐剂量，特立氟胺片和来氟米特产生的特立氟胺血药浓度范围类似。



在健康志愿者和多发性硬化症患者中，基于特立氟胺的群体分析得出，给予重复剂量的 7 mg 和 14 mg 片剂时，中位  $t_{1/2}$  分别约为 18 天和 19 天。需要约 3 个月的时间分别达到稳态浓度。给予重复剂量的 7 mg 和 14 mg 片剂时，AUC 蓄积率估计值约为 30。

### 吸收

口服特立氟胺时最大血药浓度的中位时间是服药后 1-4 小时。

食物对特立氟胺的药代动力学无临床相关效应。

### 分布

特立氟胺与血浆蛋白广泛结合 (>99%)，并且主要分布在血浆中。单次静脉 (IV) 给药后的分布容积是 11 L。

### 代谢

特立氟胺是血浆中检测到的主要循环部分。特立氟胺的微量代谢物的主要生物转化途径是水解，次要途径是氧化。次要代谢途径涉及氧化、N-乙酰化以及硫酸盐结合。

### 消除

特立氟胺的消除主要通过直接胆汁排泄原型药以及肾排泄代谢物完成。21 天期间，服用的药物中 60.1% 通过粪便 (37.5%) 和尿 (22.6%) 排泄。使用考来烯胺进入加速消除程序后，可多回收 23.1% (多数通过粪便)。单次静脉给药后，特立氟胺的全身清除率为 30.5 mL/h。

### 药物相互作用研究

特立氟胺不能被细胞色素 P450 或含黄素单胺氧化酶代谢。

特立氟胺片对其他药物的潜在影响：

- **CYP2C8 底物**

服用重复剂量的特立氟胺和单剂量 0.25 mg 瑞格列奈后，平均瑞格列奈  $C_{max}$  和 AUC 有所增加 (分别升至原来的 1.7 和 2.4 倍)，表明特立氟胺在体内是 CYP2C8 的抑制剂。相互作用的程度在瑞格列奈的推荐剂量时更高 (见【药物相互作用】)。

- **CYP1A2 底物**

特立氟胺重复剂量给药后，咖啡因的平均  $C_{max}$  和 AUC 分别减少 18% 和 55%，表明特立氟胺在体内可能是 CYP1A2 的弱诱导物 (见【药物相互作用】)。

- **OAT3 底物**

特立氟胺重复给药后，头孢克洛的平均  $C_{max}$  和 AUC 增加 (分别升至原来的 1.43 倍和 1.54 倍)，表明特立氟胺在体内是有机阴离子转运蛋白 3 (OAT3) 的抑制剂 (见【药物相互作用】)。

- **BCRP 和 OATP1B1/1B3 底物**

特立氟胺重复给药后，瑞舒伐他汀的平均  $C_{max}$  和 AUC 增加 (分别升至原来的 2.65 倍和 2.51 倍)，表明特立氟胺是 BCRP 转运蛋白和有机阴离子转运多肽 1B1 和 1B3 (OATP1B1/1B3) 的抑制剂 (见【药物相互作用】)。

- **口服避孕药**

特立氟胺重复给药后，炔雌醇的平均  $C_{max}$  和  $AUC_{0-24}$  (分别升至原来的 1.58 和 1.54 倍) 和左炔诺孕酮的平均  $C_{max}$  和  $AUC_{0-24}$  (分别升至原来的 1.33 和 1.41 倍) 增加 (见【药物相互作用】)。

- 特立氟胺不影响安非他酮（CYP2B6 底物）、咪达唑仑（CYP3A4 底物）、S-华法林（CYP2C9 底物）、奥美拉唑（CYP2C19 底物）和美托洛尔（CYP2D6 底物）的药代动力学。

其他药物对特立氟胺片的潜在影响：

- 强效 CYP 和转运蛋白诱导物：利福平对特立氟胺的药代动力学没有影响。

#### 特殊人群

- *肝损伤*

轻度和中度肝损伤对特立氟胺的药代动力学没有影响。尚未在重度肝损伤患者中评估特立氟胺的药代动力学（见【禁忌】、【注意事项】肝毒性和【肝肾损伤患者用药】）。

- *肾损伤*

重度肾损伤对特立氟胺的药代动力学没有影响（见【肝肾损伤患者用药】）。

- *性别*

在群体分析中，与男性相比，女性的清除率下降 23%。

- *人种*

基于群体药代动力学分析，以亚洲人（90/121 人为中国人）和非亚洲人（1,648 / 1,687 人为高加索人）患者的数据为基础，模型预测的中国患者的  $AUC_{(0-24)ss}$  中值比高加索人患者的观测值高 51.5%。特立氟胺在一些亚洲和中国人中暴露量增高，可能是由于外排转运体 BCRP 的基因多态性造成的。与高加索人相比，中国受试者具有更高频率的等位基因（ABCG2 SNP rs2231142），使得 BCRP 的存在形态活性较低。来自多发性硬化患者的特立氟胺 2 期和 3 期研究的汇总数据显示，ABCG2 SNP rs2231142 与特立氟胺稳态血浆浓度（ $C_{trough}$ ）之间存在显著相关性，从而导致了与高加索患者相比，中国患者的暴露水平更高。

#### **【贮藏】**

30°C 以下保存

#### **【包装】**

28 片/盒

#### **【有效期】**

36 个月

#### **【执行标准】**

JX20180089

#### **【批准文号】**

进口药品注册证号：

H20180038 （7mg）

H20180039 (14mg)

**【上市许可持有人】**

名称: Sanofi-aventis U.S. LLC

注册地址: 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 United States of America

**【生产企业】**

企业名称: Sanofi Winthrop Industrie

生产地址: 56 route de Choisy au Bac, 60205 Compiègne France

**【境内联系机构】**

名称: 赛诺菲(中国)投资有限公司

地址: 北京市朝阳区建国路 112 号 7 层

产品咨询电话: 800(400)-820-8884