

Tofacinix使用说明书

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：枸橼酸托法替布片

商品名称：Tofacinix[®]

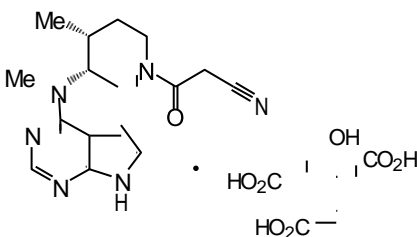
英文名称：Tofacitinib Citrate Tablets

【成份】

活性成份：枸橼酸托法替布。

化学名称：(3R,4R)-4-甲基-3-(甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-β-氧代-1-哌啶丙腈枸橼酸盐

化学结构式：



分子式：C₁₆H₂₀N₆O•C₆H₈O₇

分子量：504.5

【适应症】

Tofacinix适用于甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度至重度活动性类风湿关节炎（RA）成年患者，可与甲氨蝶呤或其他非生物改善病情抗风湿药（DMARD）联合使用。

使用限制：不建议将Tofacitinib与生物 DMARD 类药物或强效免疫抑制剂（如硫唑嘌呤和环孢霉素）联用。

【规格】

5mg（以Tofacitinib计）

【用法用量】

类风湿关节炎

Tofacitinib可与甲氨蝶呤或其他非生物 DMARD 药物联合使用。Tofacitinib的推荐剂量为5 mg，每天两次。口服给药，有无进食皆可。

因严重感染和血细胞减少进行剂量调整（见下表1、2和3）

- 不建议在淋巴细胞绝对计数低于500 细胞/mm³、中性粒细胞绝对计数(ANC) 低于 1000 细胞/mm³或血红蛋白水平低于 9 g/dL 的患者中开始Tofacitinib用药。
- 出现淋巴细胞减少症、中性粒细胞减少症和贫血症时，建议调整剂量或中断治疗[见注意事项和不良反应]
- 如果患者发生严重感染，应该避免Tofacitinib给药，直至感染得到控制。

因药物相互作用进行剂量调整

- 在下列患者中：
 - 同时接受细胞色素 P450 3A4（CYP3A4）的强效抑制剂（如酮康唑）治疗，或者
 - 接受一种或多种可同时导致CYP3A4中等抑制和CYP2C19 强效抑制的合并用药（如氟康唑），

Tofacitinib的推荐剂量应为 5 mg，每天一次。

- Tofacitinib与强效 CYP3A4 诱导剂（如利福平）合并用药可能导致临床缓解作用丧失或下降。不建议强效 CYP3A4 诱导剂与Tofacitinib合并用药。

对肾或肝功能损伤患者进行剂量调整

- 在下列患者中：
 - 中度或重度肾功能不全，或者
 - 中度肝功能损伤，

Tofacinix的推荐剂量应为 5 mg，每天一次。

不建议重度肝功能损伤患者使用Tofacinix。

表 1：针对淋巴细胞减少症进行的剂量调整

淋巴细胞计数低 (见注意事项)	
实验值 (细胞/mm ³)	建议
淋巴细胞计数大于或等于 500	维持剂量
淋巴细胞计数低于 500 (重复检测确认)	停药

表 2：针对中性粒细胞减少症进行的剂量调整

ANC 低 (见注意事项)	
实验值 (细胞/mm ³)	建议
ANC 大于 1000	维持剂量
ANC 500-1000	如果在此范围内的持续性下降，则中断给药，直至 ANC 大于 1000 ANC 大于 1000 时，重新开始给药Tofacinix 5 mg，每天两次
ANC 低于 500 (重复检测确认)	停药

表 3：针对贫血症进行的剂量调整

血红蛋白值低 (见注意事项)	
实验值 (g/dL)	建议
降幅小于或等于2 g/dL 且检测值大于或等于 9.0 g/dL	维持剂量
降幅大于2 g/dL 或检测值小于 8.0 g/dL (重复检测确认)	中断给药，直至血红蛋白值恢复正常

【不良反应】

临床试验经验

因为不同的临床研究是在不同的条件下进行的，所以一种药物在临床研究中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物在临床研究中的发生率进行直接比较，因而不能预测在患者群体更广泛的临床实践中观察到的发生率。

虽然已对其他剂量进行了研究，但Tofacitinib的推荐剂量为 5 mg，每天两次。

下面的数据包括两项 2 期和五项 3 期双盲、对照、多中心临床试验。在这些试验中，患者随机分组情况为Tofacitinib单药治疗：5 mg，每天两次（292 例患者）和 10 mg，每天两次（306 例患者）；联合用药：Tofacitinib 5 mg，每天两次（1044 例患者）和 10 mg，每天两次（1043 例患者）与 DMARD 类联用（包括甲氨蝶呤）；以及安慰剂组（809 例患者）。所有七项研究的方案都有这样一个前提，即服用安慰剂的患者要在第 3 个月或第 6 个月根据患者的缓解情况（疾病活动度未得到控制的）或研究设计接受Tofacitinib治疗，从而使不良事件不能总是准确的归因于一种指定的治疗。因此，某些分析遵循的是在给定的时间间隔，将安慰剂和Tofacitinib两组患者中根据研究设计或患者缓解情况而改变了治疗的患者从安慰剂组纳入Tofacitinib组。基于前 3 个月的药物暴露情况在安慰剂和Tofacitinib之间进行比较，基于前 12 个月的药物暴露情况在Tofacitinib 5 mg 每天两次和Tofacitinib 10 mg 每天两次之间进行比较。

长期安全性人群包括所有参加了一项双盲、对照试验（早期的开发阶段研究），然后参加了两项长期安全性研究之一的患者。长期安全性研究的研究设计允许根据临床判断结果来调整Tofacitinib的剂量。这限制了从剂量方面对长期安全性数据的解释。

最常见的严重不良反应是严重感染（见注意事项）。

一项双盲、安慰剂对照试验中，在 0 至 3 个月的药物暴露期间，因任何不良反应而停止治疗的患者比例Tofacitinib组为 4%，安慰剂组为 3%。

总体感染情况

这七项对照试验中，在 0 至 3 个月的药物暴露期间，5 mg 每天两次治疗组和 10 mg 每天两次治疗组内感染的总体发生率分别为 20% 和 22%，安慰剂组为 18%。

随Tofacitinib报告的最常见感染有上呼吸道感染、鼻咽炎、泌尿系统感染（分别为 4%，3% 和 2% 的患者）。

严重感染

这七项对照试验中，在 0 至 3 个月的药物暴露期间，安慰剂组患者报告了 1 例严重感染（0.5 次每 100 患者年），接受 Tofacitinix 5 mg 或 10 mg 每天两次的患者中报告了 11 例严重感染（1.7 次每 100 患者年）。5 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组和 10 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组合并后与安慰剂组相减，得到的治疗组之间的发生率差异（以及相应的 95% 置信区间）为 1.1（-0.4，2.5）次每 100 患者年。

这七项对照试验中，在 0 至 12 个月药物暴露期间，5 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组报告了 34 例严重感染（2.7 次每 100 患者年），10 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组报告了 33 例严重感染（2.7 次每 100 患者年）。10 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组减去 5 mg 每天两次治疗组，得到的治疗组之间的发生率差异（以及相应的 95% 置信区间）为 -0.1（-1.3，1.2）次每 100 患者年。

最常见的严重感染包括肺炎、蜂窝组织炎、带状疱疹，泌尿系统感染（见注意事项）。

结核病

这七项对照试验中，在 0 至 3 个月的药物暴露期间，安慰剂组、5 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组和 10 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组患者均未报告结核病。

这七项对照试验中，在 0 至 12 个月药物暴露期间，5 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组患者报告了 0 例结核病，10 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组患者报告了 6 例结核病（0.5 次每 100 患者年）。10 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组减去 5 mg 每天两次治疗组，得到的治疗组之间的发生率差异（以及相应的 95% 置信区间）为 0.5（0.1，0.9）次每 100 患者年。

还报告了播散型结核病例。诊断出结核病之前的中位 Tofacitinix 暴露时间为 10 个月（152 天，960 天）（见注意事项）。

机会性感染（不包括结核病）

这七项对照试验中，在 0 至 3 个月的药物暴露期间，安慰剂组、5 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组和 10 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组患者均未报告机会性感染。

这七项对照试验中，在 0 至 12 个月药物暴露期间，5 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组患者报告了 4 例机会性感染（0.3 次每 100 患者年），10 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组患者报告了 4 例机会性感染（0.3 次每 100 患者年）。10 mg 每天两次 Tofacitinix 治疗组减去 5 mg 每天两次治疗组，得到的治疗组之间的发生率差异（以及相应的 95% 置信区间）为 0（-0.5，0.5）次每 100 患者年。

诊断出机会性感染之前的中位 Tofacitinix 暴露时间为 8 个月（范围从 41 至 698 天）（见

注意事项)。

恶性肿瘤

这七项对照试验中,在 0 至 3 个月的药物暴露期间,安慰剂组报告了 0 例恶性肿瘤(不包括 NMSC), 5 mg 每天两次Tofacinix治疗组和 10 mg 每天两次Tofacinix治疗组患者均报告了 2 例(0.3 次每 100 患者年)。5 mg 每天两次Tofacinix治疗组和 10 mg 每天两次Tofacinix治疗组合并后与安慰剂组相减,得到的治疗组之间的发生率差异(以及相应的 95% 置信区间)为0.3 (-0.1, 0.7) 次每 100 患者年。

这七项对照试验中,在 0 至 12 个月药物暴露期间, 5 mg 每天两次Tofacinix治疗组报告了 5 例恶性肿瘤(不包括 NMSC)(0.4 次每 100 患者年), 10 mg 每天两次Tofacinix 治疗组患者报告了 7 例(0.6 次每 100 患者年)。10 mg 每天两次Tofacinix治疗组减去 5 mg每天两次Tofacinix治疗组,得到的治疗组之间的发生率差异(以及相应的 95%置信区间)为 0.2 (-0.4, 0.7) 次每 100 患者年。这些恶性肿瘤之一是一例淋巴瘤,在 0 至 12 个月期间,出现于Tofacinix 10 mg 每天两次治疗组的 1 例患者。

最常见的恶性肿瘤,包括长期扩展研究期间观察到的恶性肿瘤,为肺癌和乳腺癌,其次为胃癌、结直肠癌、肾细胞癌、前列腺癌、淋巴瘤、恶性黑色素瘤(见注意事项)。

实验室检查异常

淋巴细胞减少症

在临床对照试验中已证实,在前 3 个月的药物暴露期间, 5 mg 每天两次Tofacinix治疗组和 10 mg 每天两次Tofacinix治疗组合并后,绝对淋巴细胞计数下降至低于 500 细胞/mm³的患者为 0.04%。

已证实,淋巴细胞计数低于 500 细胞/mm³ 与治疗 and 严重感染的发生率增加有关(见注意事项)。

中性粒细胞减少症

在临床对照试验中已证实,在前 3 个月的药物暴露期间, 5 mg 每天两次Tofacinix治疗组和 10 mg 每天两次Tofacinix治疗组合并后,ANC 下降至低于 1000 细胞/mm³ 的患者为 0.07%。

没有在任何治疗组中观察到 ANC 下降至低于 500 细胞/mm³。

中性粒细胞减少症和严重感染的发生之间没有明确关系。

在长期的安全性人群中,ANC 确定性下降的模式和发生率与在临床对照试验中观察

到的发生率保持一致（见注意事项）。

肝酶升高

在Tofacitinix治疗组患者中观察到了肝酶确定性增高至大于 3 倍正常上限（3xULN）。在出现肝酶增高的患者中，治疗方案调整后，如减少 DMARD 合并用药的剂量，中断Tofacitinix治疗或降低Tofacitinix剂量，可使肝酶降低或正常化。

在对照、单药治疗试验中（0-3个月），安慰剂组、5 mg 每天两次Tofacitinix治疗组和 10 mg 每天两次Tofacitinix治疗组中观察到的ALT 或AST 升高的发生率无显著差异。

在使用 DMARD 做背景治疗的对照试验中（0-3个月），在安慰剂组、5 mg 每天两次Tofacitinix治疗组和 10 mg 每天两次Tofacitinix治疗组中分别观察 1.0%、1.3%和 1.2%的患者

ALT 升高到 3 倍正常值上限之上。在这些试验中，在安慰剂组、5 mg 每天两次Tofacitinix治疗组和 10 mg 每天两次Tofacitinix治疗组中 AST 升高到 3 倍正常值上限之上的患者比例分别为 0.6%，0.5%和 0.4%。

10 mg 每天两次Tofacitinix治疗组报告了 1 例药源性肝损伤，治疗持续时间大约为 2.5 个月。该患者出现症状性 AST 和 ALT 值升高超过 3 倍 ULN，并且胆红素升高超过 2 倍 ULN，需要住院治疗和肝活检。

血脂升高

在临床对照试验中，在药物暴露一个月时观察到血脂参数（总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯）呈剂量相关性升高，其后保持稳定。在对照临床试验中，前 3 个月药物暴露期间的血脂参数变化总结如下：

- 5 mg 每天两次Tofacitinix治疗组的平均 LDL 胆固醇增加了 15%，10 mg 每天两次Tofacitinix治疗组的平均 LDL 胆固醇增加了 19%。
- 5 mg 每天两次Tofacitinix治疗组的平均 HDL 胆固醇增加了 10%，10 mg 每天两次Tofacitinix治疗组的平均 HDL 胆固醇增加了 12%。
- Tofacitinix治疗组患者中的平均 LDL/HDL 比值基本保持不变。

在对照临床试验中，升高的 LDL 胆固醇和 ApoB 随着他汀类药物治疗而相应缓解，下降至治疗前水平。

在长期安全性人群中，血脂参数的升高情况与临床对照试验中所观察到的结果保持一致。

血清肌酐升高

在对照临床试验中，在Tofacinix治疗组观察到了剂量相关性血清肌酐升高。在 12 个月的合并性安全性分析中血清肌酐的平均增幅为<0.1 mg/dL；然而，随着长期扩展研究中暴露时间的增加，高达 2%的患者因为研究方案规定的停药标准而停止Tofacinix治疗，即肌酐增高超过基线值的 50%。尚未明确所观察到的血清肌酐升高现象的临床意义。

其他不良反应

在联用或不联用DMARD 的情况下，5 mg 每天两次Tofacinix治疗组或 10 mg 每天两次Tofacinix治疗组患者中发生的不良反应为 2%或以上，比安慰剂组患者中观察到的发生率至少高 1%，如表 4 所示。

表 4: 在联用/不联用 DMARD 的情况下，5 mg 每天两次Tofacinix治疗组或 10 mg 每天两次Tofacinix治疗组患者中发生的不良反应为 2%或以上，比安慰剂组患者中观察到的发生率至少高 1%

	Tofacinix 5 mg 每天两次	Tofacinix 10 mg 每天两次*	安慰剂
首选术语	N = 1336 (%)	N = 1349 (%)	N = 809 (%)
腹泻	4.0	2.9	2.3
鼻咽炎	3.8	2.8	2.8
上呼吸道感染	4.5	3.8	3.3
头痛	4.3	3.4	2.1
高血压	1.6	2.3	1.1

N 反映的是来自七项临床试验的随机分组和接受治疗的患者。

*Tofacinix的推荐剂量为 5 mg，每天两次。

发生在对照和开放式扩展研究中的其他不良反应包括：

血液和淋巴系统异常：贫血

感染和侵染：憩室炎代

代谢和营养异常：脱水精

神经异常：失眠

神经系统异常：感觉异常

呼吸、胸和纵隔异常：呼吸困难，咳嗽，鼻窦充血

胃肠道异常：腹痛，消化不良，呕吐，胃炎，恶心

肝胆异常：肝脂肪变性

皮肤和皮下组织异常：皮疹，红斑，瘙痒

肌肉骨骼、结缔组织和骨异常：肌肉骨骼疼痛，关节痛，肌腱炎，关节肿胀

良性、恶性和性质不明的肿瘤（包括囊肿和息肉）：非黑色素瘤皮肤癌

全身性异常和给药部位症状：发热，疲劳，外周水肿

未经甲氨蝶呤治疗的患者中的临床经验

【禁忌】

无

【注意事项】

严重感染

在接受Tofacinix治疗的类风湿关节炎患者中曾报道过细菌、分枝杆菌、侵袭性真菌、病毒或其他机会致病菌引起的严重感染，偶有致死性感染。随Tofacinix报告的最常见严重感染包括肺炎、蜂窝组织炎、带状疱疹、泌尿道感染和憩室炎（见不良反应）。在机会性感染中，随Tofacinix报告的有结核和其他分枝杆菌感染、隐球菌、食道念珠菌感染、肺囊虫病、多发性皮肤带状疱疹、巨细胞病毒以及BK病毒。有些患者表现为播散性感染，而非局部性疾病，并且往往同时服用了免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或皮质类固醇。

也可能发生临床研究中没有报道的其他严重感染（例如，组织胞浆菌病、球孢子菌病和李氏杆菌病）。

避免在严重活动性感染患者，包括局部感染患者中开始Tofacinix用药。在以下患者中开始Tofacinix用药之前应该考虑治疗的风险和获益：

- 患有慢性或复发性感染
- 曾有结核病接触史
- 具有严重或机会性感染史
- 曾在结核病或分枝杆菌流行地区居住或旅游
- 患有可能使其易于受感染的基础病症

使用Tofacinix治疗期间和之后应该密切监测所有患者是否出现发生感染的症状和体征。如果患者出现严重感染、机会性感染或脓毒症，应该中断Tofacinix给药。使用Tofacinix

治疗期间发生新发感染的患者应该进行适用于免疫功能低下患者的及时和完整的诊断性检测；应该开始适当的抗菌治疗，并且对患者进行密切监测。

结核病

开始Tofacinix给药之前，应该对患者进行潜伏性或活动性感染的评价和检测。

在具有潜伏性或活动性结核病既往病史的患者中开始进行Tofacinix给药之前，还应该考虑进行抗结核治疗，在这些患者中，不能确认一个充分疗程，并且虽然患者的潜伏性结核病检测结果呈阴性，但仍存在结核病感染的风险因素。建议咨询结核病治疗专科医生，以便帮助决定针对某一患者个体开始抗结核治疗是否适当。

应该密切监测患者是否出现结核病的症状和体征，包括开始治疗前潜伏性结核感染检测结果呈阴性的患者。

在Tofacinix给药之前，应该使用标准的抗分枝杆菌疗法对潜伏性结核病患者进行治疗。

病毒再激活

在Tofacinix的临床研究中观察到了病毒再激活现象，包括疱疹病毒再激活病例（如带状疱疹）。尚未明确Tofacinix对慢性病毒性肝炎再激活的影响。临床试验中排除了乙型或丙型肝炎筛查结果呈阳性的患者。在开始Tofacinix治疗之前，应根据临床指导原则进行病毒性肝炎筛查。在接受Tofacinix治疗的患者中，带状疱疹风险会升高，且在接受Tofacinix治疗的日本患者中风险似乎更高。

恶性肿瘤及淋巴增生性疾病

在患有获得成功治疗的非黑色素瘤皮肤癌（NMSC）之外的某种已知恶性肿瘤的患者中开始治疗之前或者考虑在发生恶性肿瘤的患者中继续进行Tofacinix治疗时，要考虑Tofacinix治疗的风险和获益。在Tofacinix的临床研究中观察到了恶性肿瘤（见不良反应）。

在七项类风湿关节炎的临床对照研究中，前 12 个月药物暴露期间，在接受Tofacinix联用或不联用DMARD治疗的3328例患者中，诊断出了11例实体癌和1例淋巴瘤，相比之下，安慰剂联用或不联用DMARD治疗的809例患者中的实体癌和淋巴瘤病例均为0。在使用Tofacinix治疗类风湿关节炎患者的长期扩展研究中也观察到了淋巴瘤和实体癌。

2期B阶段，在首次进行肾移植的患者中展开了对照型剂量范围研究，所有患者都接受了巴利昔单抗诱导治疗、高剂量皮质激素以及霉酚酸类药品，在218例使用Tofacinix治疗的患者中观察到5例（2.3%）EB病毒相关性移植后淋巴增生性疾病，而111例环孢霉

素治疗组患者中为0例。

非黑色素瘤皮肤癌

在接受Tofacitinix治疗的患者中已有非黑色素瘤皮肤癌（NMSC）的报告。建议对皮肤癌风险增高的患者进行定期的皮肤检查。

胃肠道穿孔

在类风湿关节炎患者中进行的Tofacitinix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。

胃肠道穿孔风险可能增加的患者（例如，具有憩室炎病史的患者）应该慎用Tofacitinix。应该对新发腹部症状的患者及时进行评估，以便及早识别胃肠道穿孔（见不良反应）。

实验室检查异常

淋巴细胞异常

在 12 个月的治疗期间，在药物暴露一个月时，出现Tofacitinix治疗相关性初始淋巴细胞增多，随后逐渐下降，平均绝对淋巴细胞计数大约比基线低 10%。淋巴细胞计数低于 500 细胞/mm³ 时引起严重感染的发生率增加。

避免在淋巴细胞计数低（即低于 500 细胞/mm³）的患者中开始Tofacitinix治疗。在发生确定性淋巴细胞绝对计数低于 500 细胞/mm³ 的患者中，不建议使用Tofacitinix治疗。

在基线时以及之后每 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，Tofacitinix治疗与中性粒细胞减少症（低于 2000 细胞/mm³）的发生率增加有关。

避免在中性粒细胞计数低（即 ANC 低于 1000 细胞/mm³）的患者中开始Tofacitinix治疗。对于出现 ANC 持续处于 500-1000 细胞/mm³ 的患者，中断Tofacitinix给药直至 ANC 大于或等于 1000 细胞/mm³。在出现 ANC 小于 500 细胞/mm³ 的患者中，不推荐使用Tofacitinix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Tofacitinix治疗。在治疗时出现

血红蛋白水平低于 8 g/dL 或血红蛋白水平降幅大于 2g/dL 的患者中，应该中断 Tofacinix 治疗。

在基线时以及治疗 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

与安慰剂组相比，Tofacinix 治疗与肝酶升高的发生率上升有关。这些异常大多数出现于使用 DMARD（主要是甲氨蝶呤）做背景治疗的研究项目中。

建议对肝功能检查项目进行常规监测，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 Tofacinix 给药直至排除此诊断结果。

血脂升高

Tofacinix 治疗与血脂参数的升高有关，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 周内观察到最大影响。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。

应该在开始 Tofacinix 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

没有可用的关于接受 Tofacinix 治疗的患者接种疫苗后的应答或活疫苗感染的二次传播方面的数据。避免活疫苗接种与 Tofacinix 给药同时进行。

在开始 Tofacinix 治疗之前，要依照现行的免疫指导原则对免疫法进行更新。

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。

肝功能损伤

与接受 Tofacinix 治疗的肝功能正常患者相比，接受 Tofacinix 治疗的中度肝功能损伤患者的 Tofacinix 浓度更高。较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的患者中，Tofacinix 的推荐剂量为 5 mg，每天一次[见用法用量]。尚未在重度肝功能损伤患者中对 Tofacinix 进行研究，因此不建议重度肝功能损伤患者使用 Tofacinix。轻度肝功能损伤患者不需调整剂量。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 Tofacinix 的安全性和有效性。

肾功能损伤

与接受Tofacinix治疗的肾功能正常患者相比，接受Tofacinix治疗的中度和重度肾功能损伤患者的Tofacinix血药浓度更高；因此在中度和重度肾功能损伤的患者中，Tofacinix的推荐剂量为 5 mg，每天一次[见用法用量]。在临床试验中，没有在基线肌酐清除率值小于 40 mL/分钟的类风湿关节炎患者中对Tofacinix进行评价（使用 Cockcroft-Gault 公式估算）。轻度肾功能损伤患者不需调整剂量。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

致畸作用:

C 类妊娠。未在孕妇中展开充分且对照良好的研究。只有在可以证明潜在获益大于对胎儿的潜在风险的情况下，才可以在怀孕期间使用Tofacinix。在分别给予人最大推荐剂量（MRHD）146 倍和 13 倍的大鼠和家兔中，Tofacinix显示出致胎儿死亡和致畸的作用。

在大鼠胚胎 - 胎仔发育研究中，Tofacinix在约 146 倍 MRHD（在口服剂量为 100 mg/kg/天的 AUC 基础上）的药物暴露水平具有致畸作用。致畸作用包括外部和软组织分别畸形，全身水肿和室间隔膜部缺损以及骨骼畸形或变异（颈椎弓缺失；股骨、腓骨、肱骨、桡骨、肩胛骨、胫骨和尺骨弯曲；胸骨裂；肋骨缺失；股骨畸形；肋骨支；融合肋骨；融合胸骨节；半中心胸椎椎体）。此外，着床后失胎情况增加，包括早期和晚期再吸收，从而导致活胎数目减少。平均胎儿体重下降。在约 58 倍 MRHD 的暴露水平上没有在大鼠中观察到发育毒性（在口服剂量为 30 mg/kg/天的 AUC 基础上）。在家兔胚胎 - 胎仔发育研究中，Tofacinix在约 13 倍 MRHD（在口服剂量为 30 mg/kg/天的 AUC 基础上）的药物暴露水平具有致畸作用，没有母体毒性体征。致畸作用包括胸腹裂、脐膨出、室间隔膜部缺损、颅/骨骼畸形（小口，小眼球）、中线和尾部缺陷。此外，与晚期再吸收有关的着床后失胎情况增加。药物暴露水平约为 3 倍 MRHD（在口服剂量为 10 mg/kg/天的 AUC 基础上）时，未在家兔中观察到发育毒性。

非致畸作用:

在围产期和出生后大鼠的研究中，在大约 73 倍MRHD 的暴露水平（在口服剂量为 50 mg/kg/天的 AUC 基础上），每窝活仔数减少，出生后生存期缩短以及幼仔体重下降。在约 17 倍 MRHD（在口服剂量为 10 mg/kg/天的 AUC 基础上）的药物暴露水平对行为和学习方面的评估结果、F1 代大鼠性成熟以及交配并产生活 F2 代大鼠胎儿的能力没有影响。

哺乳期妇女

在哺乳期大鼠的乳汁中有Tofacinix分泌。尚未明了Tofacinix是否可以排泄到人乳中。因为许多药物都可以排泄到人乳中并且Tofacinix有可能引起哺乳期婴儿发生严重不良反应，所以应该决定是停止哺乳还是停止用药，要考虑药物对母亲的重要性。

【儿童用药】

Tofacinix在儿童患者中的安全性和有效性尚未建立。

【老年用药】

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岁以上的患者。Tofacinix治疗组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，故用于老年人的治疗时应谨慎。

【药物相互作用】

强效CYP3A4 抑制剂

Tofacinix与细胞色素P450（CYP）3A4 强效抑制剂（如酮康唑）合用时Tofacinix暴露量增加（见用法用量和图5）。

中效CYP3A4 和强效CYP2C19 抑制剂

Tofacinix与可导致中效CYP3A4 抑制作用且强效CYP2C19 抑制作用的药物合用时（如氟康唑）Tofacinix暴露量增加（见用法用量和图5）。

强效CYP3A4 诱导剂

Tofacinix与强效CYP3A4 诱导剂（如利福平）合用时，Tofacinix暴露量下降（见用法用量和图5）。

免疫抑制剂

Tofacinix与强效免疫抑制剂（如硫唑嘌呤，他克莫司，环孢霉素）合用时，具有增加免疫抑制作用的风险。尚未在类风湿关节炎中研究多剂量Tofacinix与强效免疫抑制剂的合并用药情况。不建议Tofacinix与生物性 DMARD 或强效免疫抑制剂（如硫唑嘌呤和环孢霉素）联用。

【药物过量】

人类急性药物过量情况下的症状、体征和实验室检查结果

没有Tofacinix药物过量的经验。

药物过量的处理或管理

在健康志愿者中，剂量最高达 100 mg 且包括 100 mg 的单剂量给药的药代动力学数据表明，超过 95% 的给药剂量预期在 24 小时之内被消除。

没有针对Tofacinix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。发生不良反应的患者应该接受适当治疗。

【临床试验】

Tofacinix临床开发项目包括两项剂量范围探索试验和五项验证性试验。虽然已对其他剂量进行了研究，但Tofacinix的推荐剂量为 5 mg，每天两次。

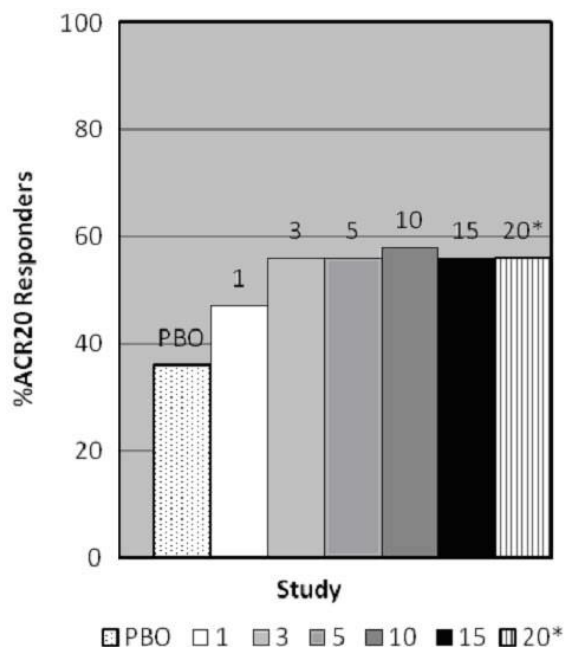
剂量范围试验

Tofacinix的剂量选定基于两项关键剂量范围试验。

其中一项剂量范围研究是在 507 例对单用 MTX 疗效不足的活动性类风湿关节炎患者展开的一项为期 6 个月的试验，在背景 MTX 治疗的基础上联合 6 种Tofacinix给药方案（20 mg，每天一次，1、3、5、10 或 15 mg，每天两次）或安慰剂。

研究中达到 ACR20 疗效反应的Tofacinix治疗组患者的结果如图 1 所示。在研究中，与使用其他Tofacinix剂量治疗的患者相比，安慰剂组和Tofacinix 1 mg 组的一小部分患者实现了ACR20 疗效反应。然而，Tofacinix 3、5、10、15 mg 每天两次或 20 mg 每天一次给药治疗的患者中，反应疗效应答比例无显著差异。

图 1：剂量范围研究第 3 个月出现 ACR20 疗效反应的患者比例



*Tofacinix每天给药两次，单位：mg，例外情况是 20 mg，为每天给药一次，单位：mg

PBO 是安慰剂

验证性试验

研究 I 是一项为期 12 个月的试验，其中 792 例非生物制剂 DMARD 疗效不足的中度至重度活动性类风湿关节炎患者在背景DMARD 治疗（不包括强效免疫抑制治疗，如硫唑嘌呤或环孢菌素）的基础上联合Tofacinix 5 或 10 mg 每天两次给药，或安慰剂给药。在第

3 个月的访视中，所有无应答反应的患者都以双盲方式进入到第二阶段的预定治疗，即托法替布 5 或 10 mg，每天两次。在第 6 个月结束时的主要终点是在第 6 个月达到 ACR20疗效反应、第 3 个月时 HAQ-DI 变化以及第 6 个月 DAS28-4（ESR）比率小于 2.6 的患者比例。

研究II 是一项在 717 例 MTX 治疗效应不足的中度至重度活动性类风湿关节炎患者中进行的为期 12 个月的试验。患者在背景 MTX 治疗的基础上联合Tofacinix 5 或 10 mg 给药，每天两次，阿达木单抗 40 mg 皮下注射，每隔一周一次，或安慰剂。安慰剂组患者按研究 II 的方式进行。主要终点是第 6 个月时达到 ACR20疗效反应、第 3 个月时 HAQ-DI，第 6 个月时 DAS28-4（ESR）低于 2.6 的患者比例。

研究 III 是一项为期 2 年，在第 1 年进行了一次计划性分析，其中 797 例 MTX 疗效不足的中度至重度活动性类风湿关节炎患者在背景 MTX 治疗的基础上添加接受 Tofacinix 5或 10 mg，每天两次，或安慰剂给药。安慰剂组患者按研究 II 的方式推进。主要终点是第

6 个月达到 ACR20 疗效反应、第 6 个月 van der Heijde 改良的总 Sharp 评分 (mTSS) 自基线平均值发生变化、第 3 个月的 HAQ-DI 以及第 6 个月 DAS28-4 (ESR) 低于 2.6 的患者比例。

研究 IV 是一项为期 6 个月的试验，其中 399 例对至少一种批准上市的 TNF-抑制性生物制剂反应不足的中度至重度活动性类风湿关节炎患者在背景 MTX 治疗的基础上联合 Tofacinix 5 或 10 mg，每天两次，或安慰剂给药。在第 3 个月的访视中，所有随机接受安慰

剂治疗的患者都以双盲方式进入到第二阶段的预定治疗，即 Tofacinix 5 或 10 mg，每天两次。主要终点是第 3 个月达到 ACR20 疗效反应、HAQ-DI 以及 DAS28-4 (ESR) 低于 2.6 的患者比例。

临床缓解率

研究 III 和 IV 中实现 ACR20、ACR50、ACR70 缓解的 Tofacinix 治疗组患者百分比如表 5 所示。研究 I 和 II 的结果相似。在 I-IV 试验中，患者使用 Tofacinix 5 或 10 mg 每天两次治疗，在联用/不联用背景 DMARD 治疗的情况下，第 3 个月和第 6 个月时，与安慰剂相比，具有更高的 ACR20、ACR50、ACR70 缓解率。在 2 周内即观察到了高于安慰剂组的 ACR20 反应率。在为期 12 个月的试验中，在 6 个月和 12 个月时，Tofacinix 治疗组患者的 ACR 反应率一致。

表 5：出现 ACR 疗效反应的患者比例

	患者百分比					
	MTX 反应不足者 ^c			TNF 抑制剂反应不足者 ^d		
	研究 III			研究 IV		
N ^a	PBO+MTX	Tofacinix 5 mg, 每天两次+MTX	Tofacinix 10 mg, 每天两次+MTX ^e	PBO+MTX	Tofacinix 5 mg, 每天两次+MTX	Tofacinix 10 mg, 每天两次+MTX ^e
	160	321	316	132	133	134
ACR20						
第 3 个月	27%	55%	67%	24%	41%	48%
第 6 个月	25%	50%	62%	NA ^b	51%	54%
ACR50						
第 3 个月	8%	29%	37%	8%	26%	28%
第 6 个月	9%	32%	44%	NA	37%	30%
ACR70						
第 3 个月	3%	11%	17%	2%	14%	10%

第 6 个月	1%	14%	23%	NA	16%	16%
--------	----	-----	-----	----	-----	-----

^aN 是随机分组接受治疗的患者人数。

^bNA: 不适用, 研究 IV 中因为安慰剂组的推进, 导致没有 3 个月之后的安慰剂治疗的数据。

^cMTX 反应不足, 定义为存在的剩余疾病活动性足以满足入选标准。

^d至少一种肿瘤坏死因子抑制剂因为缺乏有效性和/或不能耐受而反应不足。

^eTofacinix 的推荐剂量为 5 mg, 每天两次。

在研究 III 中, 第 6 个月时, 与单独 MTX 治疗相比, 使用 Tofacinix 5 mg 或 10 mg 每天两次加 MTX 治疗的患者实现疾病缓解的比例更大, 指标为 DAS28-4 (ESR) 小于 2.6

(表 6)。

表 6: DAS28-4 (ESR) 小于 2.6 的患者比例和剩余活动性关节数

研究 III	安慰剂 + MTX	Tofacinix 5 mg 每天两次 + MTX	Tofacinix 10 mg 每天两次 + MTX*
	160	321	316
第 6 个月的缓解者比例 (n)	1% (2)	6% (19)	13% (42)
缓解者, 0 个活动性关节的比例 (n)	50% (1)	42% (8)	36% (15)
缓解者, 1 个活动性关节的比例 (n)	0	5% (1)	17% (7)
缓解者, 2 个活动性关节的比例 (n)	0	32% (6)	7% (3)
缓解者, 3 个活动性关节的比例 (n)	50% (1)	21% (4)	40% (17)

*Tofacinix 的推荐剂量为 5 mg, 每天两次。

研究 III 的 ACR 反应标准组成要素的结果如表 7 所示。在研究 I、II 和 IV 中观察到的 Tofacinix 结果类似。

表 7: 第 3 个月时的 ACR 反应组成要素

	研究 III					
	Tofacinix 5 mg 每天 两次 + MTX		Tofacinix 10 mg ^d 每天 两次 + MTX		安慰剂 + MTX	
组成要素 (平均值) ^a	基线	第 3 个月 ^a	基线	第 3 个月 ^a	基线	第 3 个月 ^a
压痛关节数 (0-68)	24 (14)	13 (14)	23 (15)	10 (12)	23 (13)	18 (14)
肿胀关节数 (0-66)	14 (8)	6 (8)	14 (8)	6 (7)	14 (9)	10 (9)

疼痛 ^b	58 (23)	34 (23)	58 (24)	29 (22)	55 (24)	47 (24)
患者总体评估 ^b	58 (24)	35 (23)	57 (23)	29 (20)	54 (23)	47 (24)
残疾指数 (HAQ-DI) ^c	1.41 (0.68)	0.99 (0.65)	1.40 (0.66)	0.84 (0.64)	1.32 (0.67)	1.19 (0.68)
医生总体评估 ^b	59 (16)	30 (19)	58 (17)	24 (17)	56 (18)	43 (22)
CRP (mg/L)	15.3 (19.0)	7.1 (19.1)	17.1 (26.9)	4.4 (8.6)	13.7 (14.9)	14.6 (18.7)

^a所示数据为第 3 个月时的平均值 (标准偏差)。

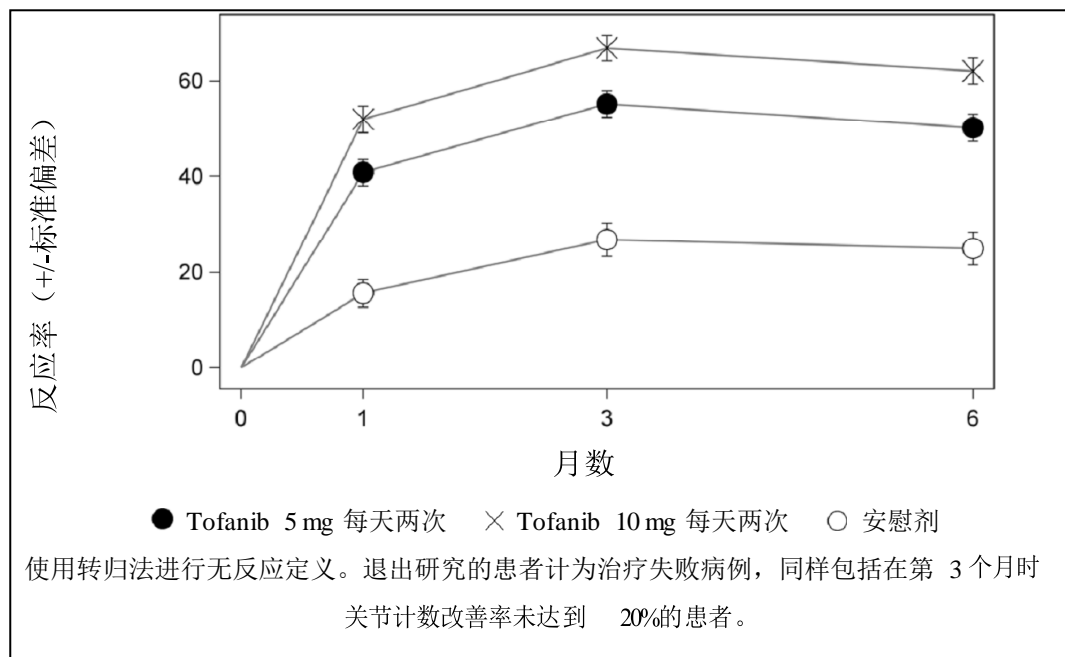
^b 视觉模拟评分: 0=最好, 100=最差。

^c 健康评估问卷残疾指数: 0=最好, 3=最差; 20 个问题; 类别: 穿衣和梳洗, 起立, 吃饭, 走路, 卫生, 达到, 抓握和活动。

^d Tofacinix的推荐剂量为 5 mg, 每天两次。

按访视次数给出的研究 III 中的 ACR20 反应的百分比如图 2 所示。在研究 I、II 和 IV 中观察到的 Tofacinix 反应情况类似。

图 2: 按访视次数给出的研究 III 中的 ACR20 反应的百分比



放射影像反应

两项研究评估了Tofacinix对关节结构性损伤的作用。在研究 III 中，关节结构性损伤的进展采用放射影像评估，并以第 6 和 12 个月时 mTSS 及其组成部分（即侵蚀评分和关节间隙狭窄评分）相对于基线的变化表示。研究还对无放射影像进展（mTSS 变化小于或等于 0）的患者比例进行了评估。

在研究 III 中，第 6 个月时，与安慰剂加 MTX 相比，Tofacinix（10 mg，每天两次）加背景 MTX 降低了结构性损伤的进展。以 5 mg 每天两次的剂量给药时，Tofacinix在结构性损伤平均进展方面表现出类似的效果（没有统计学意义）。这些结果见表 8。侵蚀评分和关节间隙狭窄评分分析结果与总体结果一致。

在安慰剂加MTX 组中，74%的患者在第 6 个月时无放射影像进展，与之相比，Tofacinix 5 mg 每天两次加MTX 组和Tofacinix 10 mg 每天两次加MTX 组中分别有84%和79%的患者放射影像无进展。

表 8：第 6 和 12 个月时的放射影像变化

	研究 III				
	安慰剂 N=139 平均值 (SD) a	Tofacinix 5 mg, 每天两次 N=277 平均值 (SD) a	Tofacinix 5 mg, 每天两次 与安慰剂的平均 差 ^b (CI)	Tofacinix 10 mg, 每天两次 ^d N=290 平均值 (SD) a	Tofacinix 10 mg, 每天两次 与安慰剂的平均 差 ^b (CI)
mTSS ^c 基线	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
第 6 个月	0.5 (2.0)	0.1 (1.7)	-0.3 (-0.7, 0.0)	0.1 (2.0)	-0.4 (-0.8, 0.0)

^aSD = 标准差

^bTofacinix减安慰剂或MTX 最小二乘均数差值（95% CI = 95%置信区间）

^c第 6 和 12 个月的数据为相对于基线的平均变化。

^dTofacinix的推荐剂量为 5 mg，每天两次。

身体功能缓解

通过 HAQ-DI 衡量的身体功能改善情况。接受 5 和 10 mg 每天两次Tofacinix的患者证明第 3 个月时，与安慰剂相比，身体功能自基线的改善程度较大。

研究 II 中，第 3 个月时 HAQ-DI 自基线的改善与安慰剂组的平均差异（95%CI），在每天两次 5 mg Tofacinix治疗组患者中为-0.22（-0.35， -0.10），在每天两次 10 mg Tofacinix治疗组患者中为-0.32（-0.44， -0.19）。研究 I、III 和 IV 中得到的结果相似。在 12 个月的试验中，第 6 和 12 个月时，Tofacinix治疗组患者中的 HAQ-DI 结果一致。

其他健康相关结果

总体健康状况采用健康调查简表（SF-36）进行评估。在研究 III 和 IV 中，与安慰剂组相比，接受Tofacinix 5 mg 每天两次或Tofacinix 10 mg 每天两次的患者在第 3 个月时的躯体健康总评（PCS）、精神健康总评（MCS）以及 SF-36 的所有 8 个领域相对于基线均表现出较大的改善。

【药理毒理】

药理作用

Tofacinix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。在该信号转导通路内，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。Tofacinix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 JAK（比如，JAK1/JAK3，JAK1/JAK2，JAK1/TyK2，JAK2/JAK2）传递细胞因子信号。Tofacinix 抑制 JAK1/JAK2，JAK1/JAK3和 JAK2/JAK2 组合酶的体外活性，IC₅₀分别为 406、56 和 1377 nM。但特定 JAK 组合酶与治疗有效性的相关性尚未明确。

毒理研究

遗传毒性

在代谢酶的存在下，Tofacinix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。Tofacinix 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

大鼠中给予Tofacinix约人体最大推荐剂量（MRHD）17 倍的暴露水平（以口服 10 mg/kg/天剂量的 AUC 计），可见雌性动物着床后丢失率增加，生育力降低。在等于 MRHD 的暴露水平上（以口服 1 mg/kg/天剂量的 AUC 计），未见对雌性大鼠生育力的影响。在约 133 倍 MRHD 的暴露水平（以口服 100 mg/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。

在大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，Tofacinix在约 146 倍 MRHD（以口服 100mg/kg/天剂量的 AUC 计）的药物暴露水平时出现致畸作用，外观畸形和软组织畸形分别表现为

全身水肿和室间隔膜部缺损，以及骨骼畸形或变异（颈椎弓缺失；股骨、腓骨、肱骨、桡骨、肩胛骨、胫骨和尺骨弯曲；胸骨裂；肋骨缺失；股骨畸形；肋骨支；融合肋骨；融合胸骨节；半中心胸椎椎体）。此外，着床后丢失增加，包括早期和晚期吸收，活胎数减少；平均胎仔体重下降。在约 58 倍 MRHD 的暴露水平上（以口服 30 mg/kg/天剂量的 AUC 计）未见发育毒性。

在兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，Tofacinix 在约 13 倍 MRHD（以口服 30mg/kg/天剂量的 AUC 计）的药物暴露水平可见致畸作用，包括胸腹裂、脐膨出、室间隔膜部缺损、颅/骨骼畸形（小口，小眼球）、中线和尾部缺陷。此外，着床后丢失增加。药物暴露水平约为 3 倍 MRHD（以口服 10 mg/kg/天剂量的 AUC 计）时，未见发育毒性。

在大鼠围产期毒性试验中，在大约 73 倍 MRHD 的暴露水平（以口服 50mg/kg/天剂量的 AUC 计），可见窝仔数减少，出生后生存期缩短以及幼仔体重下降。在约 17 倍 MRHD

（以口服 10mg/kg /天的 AUC 计）的药物暴露水平，未见 F1 代大鼠行为和学习、成熟以及交配并产生活 F2 代大鼠胎仔数的影响。

rasH2 转基因小鼠 6 个月致癌性试验中，Tofacinix 约 34 倍 MRHD（以口服 200 mg/kg/天的剂量的 AUC 计）水平时未见致癌性。

SD 大鼠经口给药 2 年致癌性试验中，Tofacinix 在大于或等于 30 mg/kg/天的剂量下（暴露水平以 MRHD 的 AUC 计约 42 倍），可见良性睾丸间质细胞瘤、冬眠瘤（褐色脂肪组织恶性肿瘤）和良性胸腺瘤。良性睾丸间质细胞瘤与人的相关性风险尚未明确。

猴 39 周毒理学试验中，Tofacinix 暴露水平约为 MRHD 的 6 倍时（以口服 5 mg/kg 剂量每天两次的 AUC 计）可见淋巴瘤。1 倍 MRHD 的暴露水平（以口服 1 mg/kg 剂量每天两次的 AUC 计）未观察到淋巴瘤。

【药代动力学】

Tofacinix 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

Tofacinix 的绝对口服生物利用度为 74%。Tofacinix 与高脂肪饮食合用时，AUC 没有变化，而 C_{max} 降低了 32%。在临床试验中，Tofacinix 给药不受食物影响。

分布

静脉给药后的分布容积为 87 L。Tofacinix 的蛋白结合率约为 40%。Tofacinix 主要与白蛋白结合，看起来不与 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白结合。Tofacinix 在红细胞和血浆之间均匀分布。**代谢和排泄**

Tofacinix 的清除机制为，约 70% 肝脏代谢，30% 的母体药物经肾脏排泄。Tofacinix 的代谢主要由 CYP3A4 介导，同时 CYP2C19 有少量贡献。在人体放射性标记研究中，原型 Tofacinix 占总循环放射性的 65% 以上，余下的 35% 归因于 8 个代谢产物，各占不到 8% 的总放射性。Tofacinix 的药理活性是母体分子引起的。

类风湿关节炎患者中药代动力学特点

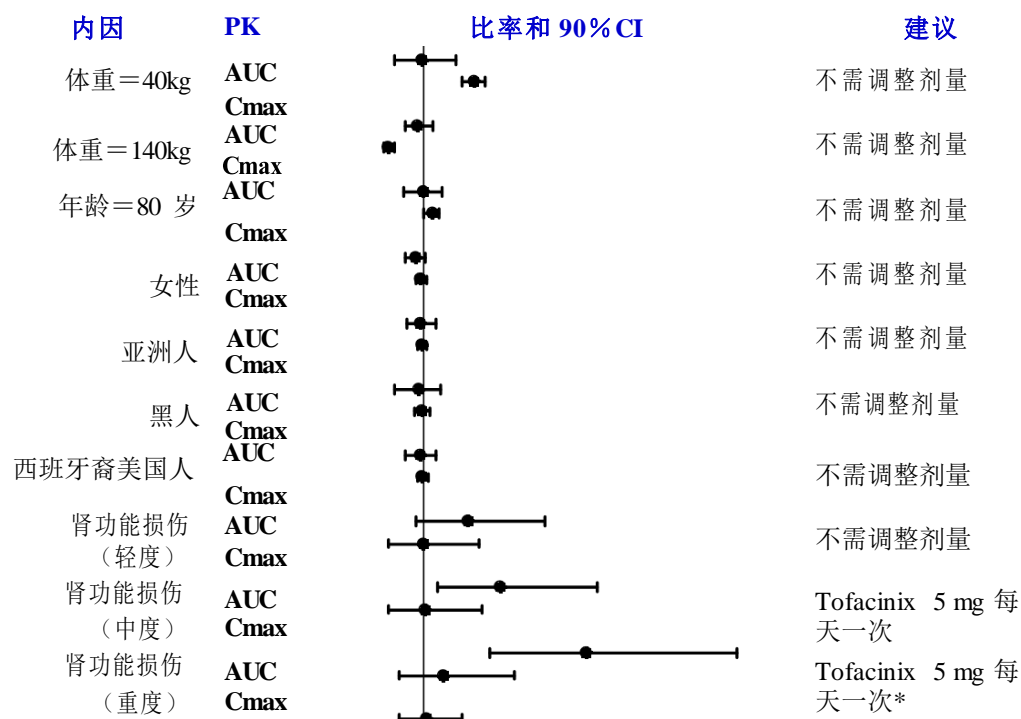
考虑到患者之间的肾功能差异（即，肌酐清除率），根据年龄、体重、性别和种族在类风湿关节炎患者中进行的群体药代分析显示，没有临床相关性 Tofacinix 暴露量变化（图 3）。观察到体重和分布容积之间的关系大致呈线性，导致体重较轻的患者中的浓度峰值（ C_{max} ）较高而浓度谷值（ C_{min} ）较低。然而，这种差异不认为具有临床相关性。

Tofacinix AUC 的受试者个体间变异率（% 变异系数）估计值约为 27%。

特殊人群

肾和肝功能损伤及其他内在因素对 Tofacinix 药代动力学的影响如图 3 所示。

图 3：内因对 Tofacinix 药代动力学的影响



肝功能损伤 (轻度)	AUC Cmax	不需调整剂量
肝功能损伤 (中度)	AUC Cmax	Tofacinix 5 mg 每天一次

相对于参考值的比率

*透析后的患者没有必要补充给药。

体重、年龄、性别和种族的参考比较值分别为 70kg、55 岁、男性和白种人；肾功能和肝功能损伤数据的参考组是肾和肝功能正常的受试者。

药物相互作用

Tofacinix 影响其他药物药代的可能性

体外研究表明，在 5 mg 每天给药两次的剂量下，浓度超过 160 倍稳态 C_{max} 时，Tofacinix 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,

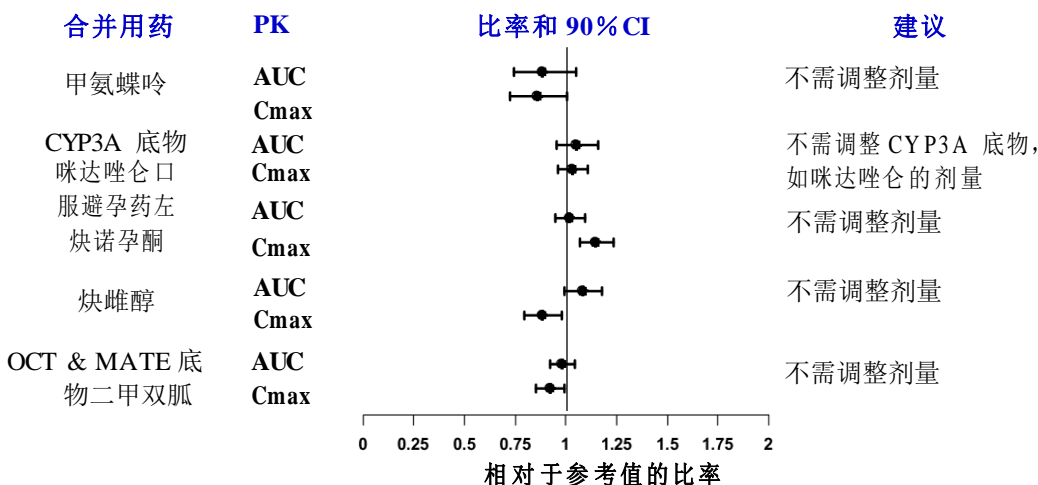
CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 和 CYP3A4）的活性。这些体外实验结果通过一项人体药物相互作用研究得到了证实，该项研究显示，与 Tofacinix 合用时，咪达唑仑（一种高度敏感的 CYP3A4 底物）的药代动力学没有变化。

在类风湿关节炎患者中，Tofacinix 的口服清除率不随时间变化，表明 Tofacinix 不会使类风湿关节炎患者中的 CYP 酶活性正常化。因此，与 Tofacinix 联合用药预期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，Tofacinix 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低。

Tofacinix 给药后，合并用药的推荐药物如图 4 所示。

图 4. Tofacinix 对其他药物药代的影响

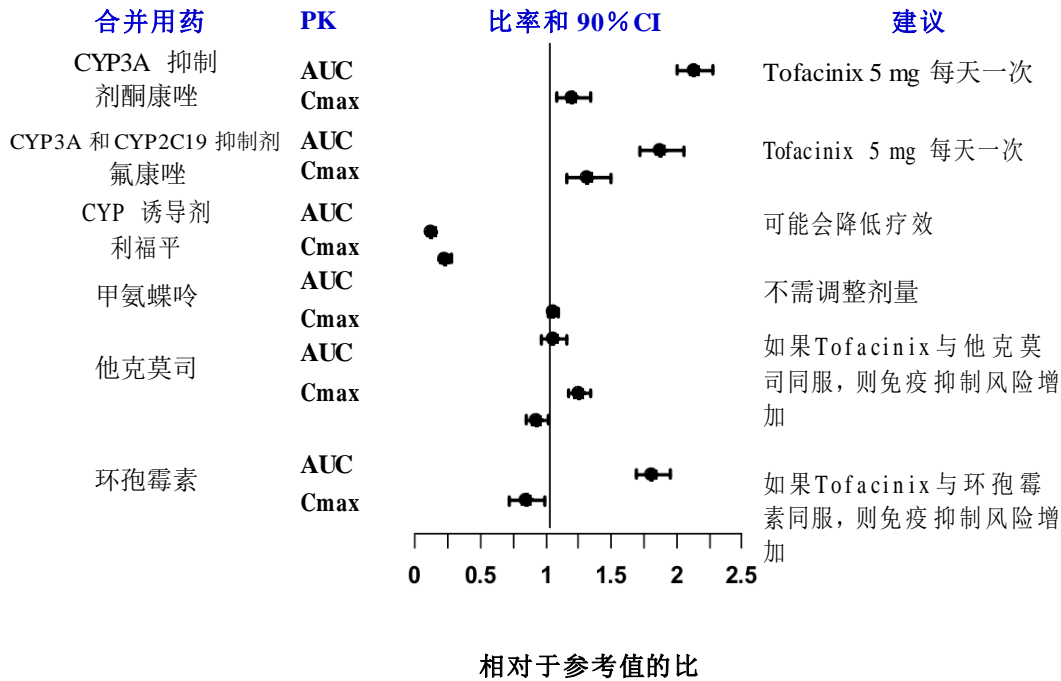


注：参考组是单独合并用药给药；OCT = 有机阳离子转运体；

其他药物影响Tofacinix药代的可能性

由于Tofacinix由 CYP3A4 代谢，故而可能与抑制或诱导 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Tofacinix的药代。Tofacinix与CYP 抑制剂或诱导剂合并用药的推荐药物如图 5 所示。

图 5. 其他药物对Tofacinix药代的影响



注：参考组是Tofacinix单独用药

【贮藏】

贮存在阴凉干燥处，不超过 30° C 。避光保护，避免儿童接触。

【包装】

铝膜条状泡罩包装。

30 片/盒

【有效期】

24 个月

【生产许可证号】

258 & 477

【生产企业】

生产企业: BEACON PHARMACEUTICALS LTD.

碧康制药股份有限公司

地 址: 9/B/2, Toyenbee Circular Road, Motijheel, Dhaka-1223, Bangladesh

产品网站: www.tofacinix.com