核准日期：2019年09月26日
修改日期：2021年03月29日
修改日期：2022年07月22日

枸橼酸托法替布片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：严重感染、死亡、恶性肿瘤、重大心血管不良事件和血栓形成

严重感染

使用托法替布治疗的患者发生可导致住院或死亡的严重感染的风险增加（见注意事项，不良反应）。发生这些感染的患者大多数都同时服用了免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或皮质类固醇。

如果发生严重感染，应该中断托法替布给药，直至感染得到控制。

报道的感染包括：

• 活动性结核，可能表现为肺部或肺外型。开始托法替布给药之前，应该进行潜伏性结核检测。如果检测结果呈阳性，则应该在开始托法替布用药之前开始结核的治疗。

• 侵袭性真菌感染，包括隐球菌病和肺囊虫病。侵袭性真菌感染的患者可能会表现为播散性疾病，而非局部性疾病。

• 细菌、病毒（包括带状疱疹）和其他机会性病原体引起的感染。

在慢性或复发性感染的患者中开始治疗之前，应仔细考虑使用托法替布治疗的风险和获益。

使用托法替布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，包括开始治疗前潜伏性结核检测结果呈阴性的患者仍可能发生结核感染（见注意事项）。

死亡

在50岁及以上具有至少一项心血管风险因素的类风湿关节炎(RA)患者中开展了一项大型、随机、上市后安全性研究，比较了托法替布5 mg每天两次或托法替布10mg每天两次与肿瘤坏死因子（TNF）阻滞剂的安全性，相较于TNF阻滞剂组，观察到托法替布5 mg每天两次或托法替布10mg每天两次治疗组患者的全因死亡（包括心源性猝死）发生率更高（见注意事项）。托法替布10mg每天两次的剂量不应用于类风湿关节炎或强直性脊柱炎。

恶性肿瘤

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，观察到产生了包括淋巴瘤和实体瘤在内的恶性肿瘤。在类风湿关节炎患者中，观察到托法替布5mg每天两次或托法替布10mg每天两次治疗组患者的恶性肿瘤（不包括非黑色素瘤皮肤癌[NMSC]）发生率高于TNF阻滞剂组（见注意事项）。

在类风湿关节炎患者中，观察到托法替布5mg每天两次或托法替布10mg每天两次治疗组患者的淋巴瘤和肺癌发生率高于TNF阻滞剂治疗组。吸烟患者或既往有吸烟经历的患者面临更高风险。

在使用托法替布和伴随免疫抑制药物治疗的肾移植患者中观察到EB病毒相关的移植后淋巴增生性疾病的发生率增加（见注意事项）。

重大心血管不良事件

对于50岁及以上的具有至少一项心血管风险因素的类风湿关节炎患者，在接受托法替布5mg每天两次或托法替布10mg每天两次治疗后，重大心血管不良事件（MACE）(定义为心源性死亡、心肌梗死和卒中）的发生率高于TNF阻滞剂治疗组。吸烟患者或既往有吸烟经历的患者面临更高风险。如果患者发生心肌梗死或卒中，应停用托法替布（见注意事项）。

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、深静脉血栓形成和动脉血栓形成）。大多数这些事件症状严重，部分导致死亡。50岁及以上的具有至少一个心血管风险因素的类风湿关节炎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，观察到这些事件的发生率高于接受TNF阻滞剂治疗的患者。避免在有风险的患者中使用托法替布。停用托法替布，并立即评估出现血栓形成症状的患者（见注意事项）。

【药品名称】

通用名称：枸橼酸托法替布片

英文名称：Tofacitinib Citrate Tablets

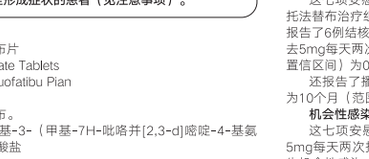
汉语拼音：Juyuansuan Tuofatibu Pian

【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：$C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$

分子量：504.5

本品所含辅料：微晶纤维素、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

类风湿关节炎

托法替布适用于一种或多种 TNF 阻滞剂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）成人患者。

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

强直性脊柱炎

托法替布适用于一种或多种 TNF 阻滞剂疗效不足或对其无法耐受的活动性强直性脊柱炎 (AS) 成人患者。

使用限制：不建议将托法替布与生物 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$C_{16}H_{20}N_6O$计）

【用法用量】

重要用药说明

• 请勿在淋巴细胞绝对计数低于500细胞/mm^3、中性粒细胞绝对计数（ANC）低于1000细胞/mm^{3}或血红蛋白水平低于9g/dL的患者中开始托法替布用药。

• 出现淋巴细胞减少症、中性粒细胞减少症和贫血症时，建议中断给药（见注意事项，不良反应）。

• 如果患者发生严重感染，在感染得到控制之前应该中断托法替布给药（见注意事项）。

• 托法替布与食物同服或不同服均可。

针对类风湿关节炎和强直性脊柱炎的推荐剂量

表1列出了托法替布的成人推荐日剂量和针对接受CYP2C19和/或 CYP3A4抑制剂治疗的；中度或重度肾功能损伤（包括但不限于正在接受血液透析的重度肾功能不全患者）或中度肝功能损伤；以及伴随有淋巴细胞减少症、中性粒细胞减少症或贫血症患者的剂量调整。

表 1： 针对类风湿关节炎[1]和强直性脊柱炎[1]患者的托法替布推荐剂量

	托法替布
成年患者	5mg每天两次
接受以下用药的患者： • 强效CYP3A4抑制剂（如酮康唑），或者一种中等CYP3A4抑制剂和一种强效CYP2C19抑制剂（如氟康唑） 【见药物相互作用】	5mg每天一次
下列患者： • 中度或重度肾功能损伤（见注意事项） • 中度肝功能损伤（见注意事项）*	5mg每天一次 对于正在接受血液透析的患者，应在透析日进行透析后给药。如果在透析操作前给药，不建议在患者透析后补充给药。
经重复检测确认淋巴细胞计数低于500细胞/mm^{3}的患者	停药
ANC介于500至1000细胞/mm^{3}之间的患者	中断给药 当ANC高于1000时，重新给药5mg每天两次
ANC低于500细胞/mm^{3}的患者	停药
血红蛋白水平低于8g/dL或降低超过2g/dL的患者	中断给药，直至血红蛋白数值恢复正常

[1]托法替布在类风湿关节炎和强直性脊柱炎患者中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。

*不建议重度肝功能损伤患者使用托法替布。

【不良反应】

据国外文献报道：

以下具有临床意义的不良反应在说明书中其他章节描述：

• 严重感染（见注意事项）

• 恶性肿瘤和淋巴增殖性疾病（见注意事项）

• 血栓形成（见注意事项）

• 胃肠道穿孔（见注意事项）

• 重大心血管不良事件（见注意事项）

• 超敏反应（见注意事项）

• 实验室检查异常（见注意事项）

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。

类风湿关节炎

虽然已对其他剂量进行了研究，但托法替布的推荐剂量为5mg，每天两次。托法替布10mg每天两次不应用于类风湿关节炎或强直性脊柱炎。在 RA 安全性研究1中，1455例患者接受托法替布5mg每天两次治疗，1456例患者接受托法替布10mg 每天两次治疗，1451例患者接受TNF阻滞剂治疗，中位治疗时间为4.0年(见临床试验)。

下面的数据包括两项2期和五项3期双盲、安慰剂对照、多中心临床试验。在这些试验中，患者随机分组情况为托法替布单药治疗：5mg，每天两次（292例患者）和10mg，每天两次（306例患者）；联合用药：托法替布5mg，每天两次（1044例患者）和10mg，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）。所有七项安慰剂对照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）或研究设计接受托法替布治疗，从而使不良事件不能总是准确的归因于—种指定的治疗。因此，某些分析遵循的是在给定的时间间隔，将安慰剂和托法替布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托法替布组。基于前3个月的药物暴露情况在安慰剂和托法替布之间进行比较，基于前12个月的药物暴露情况在托法替布5mg每天两次和托法替布10mg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、安慰剂对照试验（包括早期开发阶段的研究），然后被纳入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托法替布的剂量。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）。

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托法替布组为4%，安慰剂组为3%。

总体感染情况

这七项安慰剂对照试验中，在0至3个月的药物暴露期间，5mg每天两次治疗组和10mg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%。

随托法替布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

这七项安慰剂对照试验中，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），接受托法替布5mg或10mg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）。5mg每天两次托法替布治疗组和10mg每天两次托法替布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。

这七项安慰剂对照试验中，在0至12个月药物暴露期间，5mg每天两次托法替布治疗组报告了34例严重感染（2.7次每100患者年），10mg每天两次托法替布治疗组报告了33例严重感染（2.7次每100患者年）。10mg每天两次托法替布治疗组减去5mg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

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

这七项安慰剂对照试验中，在0至12个月药物暴露期间，5mg每天两次托法替布治疗组患者报告了0例结核病，10mg每天两次托法替布治疗组患者报告了6例结核病（0.5次每100患者年）。10mg每天两次托法替布治疗组减去5mg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托法替布暴露时间为10个月（范围从152天至960天）（见注意事项）。

机会性感染（不包括结核病）

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

这七项安慰剂对照试验中，在0至12个月药物暴露期间，5mg每天两次托法替布治疗组患者报告了4例机会性感染（0.3次每100患者年），10mg每天两次托法替布治疗组患者报告了4例机会性感染（0.3次每100患者年）。10mg每天两次托法替布治疗组减去5mg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托法替布暴露时间为8个月（范围从41天至698天）（见注意事项）。

恶性肿瘤

这七项安慰剂对照试验中，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（不包括非黑色素瘤皮肤癌［NMSC］），5mg每天两次托法替布治疗组和10mg每天两次托法替布治疗组患者共报告了2例（0.3次每100患者年）。5mg每天两次托法替布治疗组和10mg每天两次托法替布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。

这七项安慰剂对照试验中，在0至12个月药物暴露期间，5mg每天两次托法替布治疗组报告了5例恶性肿瘤（不包括NMSC）（0.4次每100患者年），10mg每天两次托法替布治疗组患者报告了7例（0.6次每100患者年）。10mg每天两次托法替布治疗组减去5mg每天两次托法替布治疗组，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，出现于托法替布10mg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

在临床安慰剂对照试验中，在前3个月的药物暴露期间，5mg每天两次托法替布治疗组和10mg每天两次托法替布治疗组合并后，经检测确认的绝对淋巴细胞计数下降至低于500细胞/mm^{3}的患者为0.04%。

经检测确认的淋巴细胞计数低于500细胞/mm^{3}与治疗和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

在临床安慰剂对照试验中，在前3个月的药物暴露期间，5mg每天两次托法替布治疗组和10mg每天两次托法替布治疗组合并后，经检测确认的ANC下降至低于1000细胞/mm^{3}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/mm^3。

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安慰剂对照临床试验中观察到的发生率保持一致（见注意事项）。

肝酶升高

在托法替布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，中断托法替布治疗或降低托法替布剂量，可使肝酶降低或正常化。

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

在使用DMARD做背景治疗的安慰剂对照试验中（0-3个月），在安慰剂组、5mg每天两次托法替布治疗组和10mg每天两次托法替布治疗组中分别观察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、5mg每天两次托法替布治疗组和10mg每天两次托法替布治疗组中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%。

10mg每天两次托法替布治疗组报告了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

在安慰剂对照临床试验中，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。在安慰剂对照临床试验中，前3个月药物暴露期间的血脂参数变化总结如下：

• 5mg每天两次托法替布治疗组的平均LDL胆固醇增加了15%，10mg每天两次托法替布治疗组的平均LDL胆固醇增加了19%。

• 5mg每天两次托法替布治疗组的平均HDL胆固醇增加了10%，10mg每天两次托法替布治疗组的平均HDL胆固醇增加了12%。

• 托法替布治疗组患者中的平均LDL/HDL比值基本保持不变。

在安慰剂对照临床试验中，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安慰剂对照临床试验中所观察到的结果保持一致。

血清肌酐升高

在安慰剂对照临床试验中，在托法替布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＜0.1mg/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托法替布治疗，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，5mg每天两次托法替布治疗组或10mg 每天两次托法替布治疗组患者中发生率≥2%并比安慰剂组的报告比例至少高出 1%的不良反应，如表 2所示。

表2：托法替布联用或不联用DMARD（0-3个月）治疗类风湿关节炎临床试验中的常见不良反应*

	托法替布 5mg每天两次	托法替布 10mg每天两次**	安慰剂
首选术语	N=1336(%)	N=1349(%)	N=809(%)
上呼吸道感染	4	4	3
鼻咽炎	4	3	3
腹泻	4	3	2
头痛	4	3	2
高血压	2	2	1

N代表来自七项安慰剂对照临床试验的随机分组和接受治疗的患者。

*接受任一托法替布剂量治疗的患者中≥2%患者报告且比安慰剂组报告的比例高出≥1%。

**用于类风湿关节炎治疗的托法替布推荐剂量为5mg，每天两次【见用法用量】。

发生在安慰剂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

代谢和营养异常：脱水

精神异常：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，间质性肺病（仅限于类风湿关节炎患者，并且某些是致命性的）

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

与接受5mg每天两次的患者相比，接受托法替布治疗10mg每天两次的患者中观察到剂量依赖性不良反应，包括以下各项：带状疱疹感染、严重感染和NMSC。

强直性脊柱炎

在一项确证性双盲安慰剂对照III期临床试验（研究AS-I）和一项剂量范围II期临床试验（研究 AS-II）中，在活动性强直性脊柱炎 (AS) 患者中对托法替布5mg每天两次给药进行了研究。

研究AS-I(NCT03502616)的持续时间为48周，入组了对至少2种NSAID疗效不足的患者。研究AS-I包括一个为期16周的双盲阶段，患者接受托法替布5mg或安慰剂每天两次给药，以及一个为期32周的开放性治疗阶段，所有患者均接受托法替布5mg每天两次给药。

研究AS-II(NCT01786668)的持续时间为16周，入组了对至少2种NSAID疗效不足的患者。该临床试验包括12周的治疗期，患者接受托法替布2mg、5mg、10mg或安慰剂每天两次给药。

在II期和III期合并临床试验中，共有420例患者接受了托法替布2mg、5mg或10mg每天两次治疗。其中，316例患者接受托法替布5mg每天两次治疗，最长持续48周。在合并后的双盲阶段，185例患者随机接受托法替布5mg每天两次治疗，187例接受安慰剂，最长持续16周。允许合并使用稳定剂量的非生物制剂DMARD、NSAID或皮质类固醇（≤10mg/天）进行治疗。随机分配并接受托法替布治疗的研究人群包括13例（3.1%）年龄≥65岁的患者和18例（4.3%）基线时患有糖尿病的患者。

在接受托法替布治疗的AS患者中观察到的安全性特征与在RA患者中观察到的安全性特征一致。

上市后经验

在托法替布的批准后使用期间已发现以下不良反应。由于这些不良反应由规模不确定的人群自发报告，因此并不总能可靠地估算其频率或确定与药物暴露的因果关系。

免疫系统异常：药物性超敏反应（观察到如血管性水肿和荨麻疹等事件）。

【禁忌】

无

【注意事项】

据国外文献报道：

严重感染

在接受托法替布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。随托法替布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、憩室炎和阑尾炎。在机会性感染中，随托法替布报告的有结核和其他分枝杆菌感染、隐球菌病、组织胞浆菌病、食道念珠菌感染、肺囊虫病、多发性皮肤带状疱疹、巨细胞病毒感染、BK病毒感染以及李氏杆菌病。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，球孢子菌病）。

避免在严重活动性感染患者，包括局部感染患者中开始托法替布用药。在以下患者中开始托法替布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

使用托法替布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，应该中断托法替布给药。使用托法替布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。

也建议有慢性肺部疾病史或患有间质性肺疾病的患者慎用，因为这些患者更容易发生感染。

感染风险可能随着淋巴细胞减少程度的增加而增加，在评估个体患者感染风险时应考虑淋巴细胞计数。针对淋巴细胞减少症，建议根据【用法用量】项下淋巴细胞计数标准停药和进行监测。

结核病

开始托法替布给药之前以及给药期间，应该根据适用的指南，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托法替布给药之前，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。

在托法替布给药之前，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

在托法替布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）。在接受托法替布治疗的患者中已报告乙型肝炎再激活的上市后病例。尚未明确托法替布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。在开始托法替布治疗之前，应根据临床指导原则进行病毒性肝炎筛查。在接受托法替布治疗的患者中，带状疱疹风险会升高，且在接受托法替布治疗的日本和韩国患者中风险似乎更高。

死亡

在一项大型、随机、上市后安全性研究（RA 安全性研究 1）中，观察到接受托法替布5mg每天两次或托法替布10mg每天两次治疗的50岁及以上的具有至少一个心血管风险因素的类风湿关节炎患者的全因死亡率（包括心源性猝死）高于接受TNF阻滞剂治疗的患者。在托法替布5mg每天两次、托法替布10mg每天两次和TNF阻滞剂治疗组中，每100患者年的全因死亡发生率分别为0.88、1.23和0.69（见临床试验）。在开始或继续使用托法替布治疗前，应考虑个体患者的获益与风险。

托法替布10mg每天两次不应用于类风湿关节炎或强直性脊柱炎。

恶性肿瘤及淋巴增生性疾病

在托法替布的临床研究中观察到了恶性肿瘤，包括淋巴瘤和实体瘤（见不良反应）。

在RA安全性研究1中，观察到托法替布5mg每天两次或托法替布10mg 每天两次治疗组患者的恶性肿瘤（不包括NMSC）发生率高于TNF阻滞剂组。在托法替布5mg每天两次、托法替布10mg每天两次和TNF阻滞剂治疗组中，每100患者年的恶性肿瘤（不包括 NMSC）发生率分别为1.13、1.13 和 0.77。吸烟患者或既往有吸烟经历的患者面临更高风险（见临床试验）。

在托法替布5mg 每天两次和托法替布10mg 每天两次治疗组患者中，观察到淋巴瘤和肺癌（RA安全性研究1中所有恶性肿瘤事件的子集）发生率高于TNF阻滞剂治疗组。每100患者年的淋巴瘤发生率分别为0.07（托法替布5mg每天两次）、0.11（托法替布10mg每天两次）和0.02（TNF阻滞剂）。吸烟患者或既往有吸烟经历的患者中，每100患者年的肺癌发生率分别为0.48（托法替布5mg每天两次）、0.59（托法替布10mg每天两次）和0.27（TNF 阻滞剂）(见临床试验)。

在开始或继续使用托法替布治疗前，应考虑个体患者的获益与风险，特别是在已知具有恶性肿瘤（不包括已成功治愈的NMSC）、在治疗期间发生恶性肿瘤以及吸烟患者或既往有吸烟经历的患者中。托法替布10mg每天两次不应用于类风湿关节炎或强直性脊柱炎。

在两项AS的安慰剂对照临床研究中，420例接受托法替布联用或不联用非生物制剂DMARD治疗长达48周的患者中有0例患恶性肿瘤（不包括NMSC），187例接受安慰剂联用或不联用非生物制剂DMARD治疗长达16周的患者中有0例患恶性肿瘤。

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例使用托法替布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。

在临床研究和上市后中观察到其他恶性肿瘤，包括但不限于肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、前列腺癌和胰腺癌。

非黑色素瘤皮肤癌

在接受托法替布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。

重大心血管不良事件

在 RA 安全性研究1中，50岁及以上的具有至少一项心血管风险因素的类风湿关节炎患者在接受托法替布5mg每天两次或托法替布10mg每天两次治疗后，重大心血管不良事件（MACE），(定义为心源性死亡、非致命性心肌梗死[MI]和非致命性卒中）的发生率高于 TNF 阻滞剂治疗组。每100患者年的MACE发生率分别为0.91（托法替布5mg每天两次）、1.11（托法替布10mg每天两次）和0.79（TNF阻滞剂）。每100患者年的致命性或非致命性心肌梗死发生率分别为0.36（托法替布5mg每天两次）、0.39（托法替布10mg每天两次）和0.20（TNF 阻滞剂）(见临床试验)。吸烟患者或既往有吸烟经历的患者面临更高风险。

在开始或继续使用托法替布治疗前，应考虑个体患者的获益与风险，特别是在吸烟患者或既往有吸烟经历的患者中，以及具有其他心血管风险因素患者中。应告知患者严重心血管事件的症状及其应对措施。如果患者发生心肌梗死或卒中，应停用托法替布。托法替布10mg每天两次不应用于类风湿关节炎或强直性脊柱炎。

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（见注意事项）。

在RA安全性研究1中，50岁及以上的具有至少一个心血管风险因素的类风湿关节炎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，观察到这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）(见临床试验)。

托法替布10mg 每天两次不应用于类风湿关节炎或强直性脊柱炎。

立即评估有血栓形成症状的患者，并在出现血栓形成症状的患者中停用托法替布。

应避免将托法替布用于血栓形成风险可能增加的患者。

胃肠道穿孔

在类风湿关节炎患者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非甾体类抗炎药物（NSAID）背景治疗。

胃肠道穿孔风险可能增加的患者（例如，具有憩室炎病史或正在接受NSAID 的患者）应该慎用托法替布。应该对新发腹部症状的患者及时进行评价，以便及早识别胃肠道穿孔（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，出现托法替布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/mm^{3}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/mm^3）的患者中开始托法替布治疗。对于出现ANC持续处于500-1000细胞/mm^{3}的患者，中断托法替布给药直至ANC大于或等于1000细胞/mm^3。在出现ANC小于500细胞/mm^{3}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9g/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或血红蛋白水平降幅大于2g/dL的患者中，应该中断托法替布治疗。

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，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于使用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6周内观察到最大影响。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发病率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

避免活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疫苗株感染。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之前，要依照现行的免疫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】

据国外文献报道：

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的重大出生缺陷、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与类风湿关节炎相关的风险（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、对母乳喂养婴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（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】

据国外文献报道：

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（见注意事项）。

【药物相互作用】

据国外文献报道：

表3列出了与托法替布合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说明。

表 3：与其他药物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）	
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）
中等 CYP3A4抑制剂与强效CYP2C19 抑制剂（如氟康唑）合并用药	
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）	
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	不建议与托法替布合并用药 （见**药代动力学**图 3）
免疫抑制药物（如硫唑嘌呤、他克莫司、环孢霉素）	
临床影响	免疫抑制风险增加；尚未在类风湿关节炎或强直性脊柱炎患者中研究与生物DMARD或强效免疫抑制的合并用药。
干预	不建议与托法替布合并用药 （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期内下降更为快速，并且通过透析机清除量/进入透析机的血流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经非肾脏途径清除，因此通过血液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】

据国外文献报道：

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。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JAK（比如，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组合酶的体外活性，IC$_{50}$分别为406、56和1377nM。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

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），可见雌性动物着床后丢失率增加，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67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。致畸作用包括外部畸形和软组织畸形，分别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；分叉肋；融合肋骨；融合胸骨节；胸椎半椎体畸形）。此外，着床后丢失增加，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）时，未在兔中观察到发育毒性。

妊娠大鼠在妊娠期第6天至哺乳期第20天接受托法替布的围产期和产后研究中，在约为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、出生后生存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。

致癌性

在rasH2转基因小鼠6个月致癌性试验和大鼠2年致癌性试验中评价了托法替布的致癌性。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，在小鼠中未见致癌性。

SD大鼠经口给药2年致癌性试验中， 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体的相关性风险尚未明确。

猴39周毒理学试验中，托法替布暴露水平约为推荐剂量5mg每天两次的6倍时，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】

据国外文献报道：

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%。在临床试验中，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%肝脏代谢，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。在人体放射性标记研究中，原型托法替布占总循环放射性的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。托法替布的药理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，类风湿关节炎和强直性脊柱炎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5mg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[a] 几何平均数 (CV%)	托法替布5mg每天两次	
	类风湿关节炎	强直性脊柱炎
AUC$_{0\text{-}24,SS}$ (ng・h/mL)	504 (22.0%)	382 (25.4%)

缩略语：AUC$_{0\text{-}24,SS}$=稳态时24小时内血药浓度时间曲线下面积；CV=变异系数。

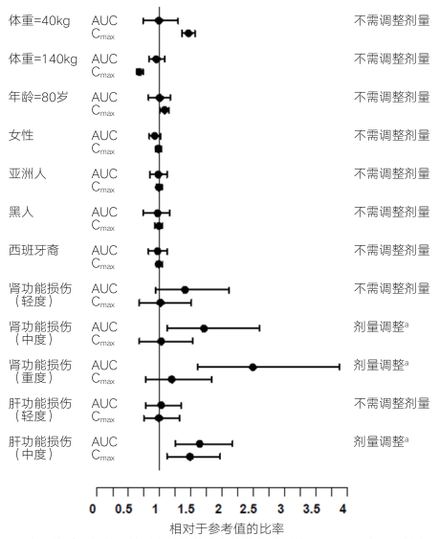
[a] 药代动力学参数基于群体药代动力学分析估算。

特殊人群

考虑到患者之间的肾功能差异（即，肌酐清除率），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，这种差异不认为具有临床相关性。

托法替布的肾和肝功能损伤及其他内在因素对托法替布药代动力学的影响如图1 所示。

图1，内因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。

[a] RA和AS中的剂量调整(见用法用量)。

在通过血液透析维持的ESRD受试者中，平均AUC较既往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总清除率的30%的情况相符。在通过血液透析维持的ESRD患者中推荐剂量调整（关于RA和AS患者的剂量调整，参见**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，该项研究显示，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。

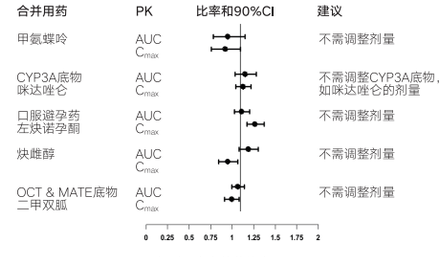
体外研究表明，在10mg每天给药两次的剂量下，浓度超过250倍稳态C$_{max}$时，托法替布不能显著性抑制主要的人体药物代谢尿苷5'-二磷酸葡糖醛酸转移酶（UGT）[UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 和 UGT2B7]的活性。

在类风湿关节炎患者中，托法替布的口服清除率不随时间变化，表明托法替布不会使类风湿关节炎患者中的CYP酶活性正常化。因此，与托法替布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，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低。

托法替布给药后，合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

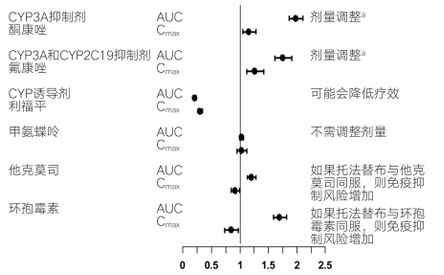


注：参考组是单独合并用药给药；OCT=有机阳离子转运体；MATE=多药和有毒化合物排泄

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用药

[a]（见用法用量，药物相互作用）。

【贮藏】密封，不超过30℃保存。

【包装】

双铝（药用铝箔、聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片）包装。

7片/板、10片/板、14片/板；1板/盒、2板/盒、4板/盒或8板/盒。

【有效期】24个月。

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH02122019。

【批准文号】国药准字H20193281。

【药品上市许可持有人】

名　　称：正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司
注册地址：南京市江宁区福英路1099号（江宁高新园）

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司
生产地址：南京市江宁区福英路1099号（江宁高新园）
邮政编码：211100
电话号码：025-69065558
传真号码：025-69065559
网　　址：http://www.cttq.com
健康咨询热线：400-788-5028

天晴®