附件

托法替布制剂说明书修订要求

（包括枸橼酸托法替布片、枸橼酸托法替布缓释片）

一、黑框警告，应包含

|  |
| --- |
| 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。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。**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10 mg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10 mg每天两次剂量组的全因死亡（包括心源性猝死）发生率更高。**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5 mg每天两次或托法替布10 mg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。在类风湿关节炎患者中，观察到托法替布5 mg每天两次或托法替布10 mg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。**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5 mg每天两次或托法替布10 mg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。**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5 mg每天两次或托法替布10 mg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。 |

二、【注意事项】应包含：

**严重感染**

在接受托法替布治疗的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。

**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）中，观察到接受托法替布5 mg每天两次或托法替布10 mg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5 mg每天两次、托法替布10 mg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。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。

**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。

在RA安全性研究中，观察到托法替布5 mg每天两次或托法替布10 mg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5 mg每天两次、托法替布10 mg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。

在托法替布5 mg每天两次和托法替布10 mg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5 mg每天两次）、0.11（托法替布10 mg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5 mg每天两次）、0.59（托法替布10 mg每天两次）和0.27（TNF阻滞剂）。

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。

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5 mg每天两次或托法替布10 mg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5 mg每天两次）、1.11（托法替布10 mg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5 mg每天两次）、0.39（托法替布10 mg每天两次）和0.20（TNF阻滞剂）。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。

**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）。

在RA安全性研究中，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5 mg每天两次或托法替布10 mg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5 mg每天两次）、0.28（托法替布10 mg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5 mg每天两次）、0.49（托法替布10 mg每天两次）和0.05（TNF阻滞剂）。

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。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的，应保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）