

核准日期: 2016 年 11 月 23 日

修改日期: 2017 年 05 月 26 日

2017 年 12 月 26 日

2018 年 02 月 11 日

2019 年 04 月 29 日

2019 年 11 月 18 日

2020 年 06 月 19 日

2021 年 09 月 29 日

2023 年 07 月 13 日

2024 年 04 月 28 日

2024 年 12 月 12 日

富马酸贝达喹啉片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语: 死亡率增加、QT 间期延长

死亡率增加

在一项成人安慰剂对照试验中,观察到本品治疗组的死亡风险(9/79, 11.4%)较安慰剂治疗组(2/81, 2.5%)增加。仅在不能另外提供有效的治疗方案时,方可在 12 岁及以上患者中服用本品。

QT 间期延长

服用本品可能出现 QT 延长。同时服用可延长 QT 间期的药物可能引起叠加的 QT 延长作用。监测心电图。出现明显的室性心律失常或者 QTcF 间期>500ms 时,应停用本品。

【药品名称】

通用名称: 富马酸贝达喹啉片

商品名称: 斯耐瑞®

英文名称: Bedaquiline Fumarate Tablets

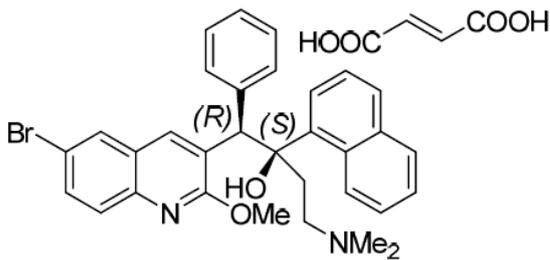
汉语拼音: Fumasuan Beidakuilin Pian

【成份】

主要成份：富马酸贝达喹啉

化学名称：（1R，2S）-1-（6-溴-2-甲氧基-3-喹啉基）-4-（二甲基氨基）-2-（1-萘基）-1-苯基-2-丁醇化合物和富马酸（1:1）

化学结构式：



分子式：C₃₂H₃₁BrN₂O₂ · C₄H₄O₄

分子量：671.58 (555.50 + 116.07)

辅料：乳糖，玉米淀粉，羟丙甲纤维素，聚山梨酯 20，微晶纤维素，交联羧甲纤维素钠，胶态二氧化硅，硬脂酸镁

【性状】

本品为白色至类白色片。

【适应症】

本品是一种二芳基喹啉类抗分枝杆菌药物，作为联合治疗的一部分，适用于治疗成人和青少年（12 岁至 <18 岁且体重 ≥30 kg）耐多药肺结核（MDR-TB）。只有当不能提供其他有效的治疗方案时，方可使用本品。

根据 II 期临床试验，通过分析耐多药肺结核（MDR-TB）患者痰培养转阴时间而确定了本品的适应症。

用药的局限性：

- 本品不可用于以下治疗：
 - 结核分枝杆菌所致潜伏感染

- 药物敏感性结核病
- 肺外结核病
- 非结核分枝杆菌（NTM）所致感染
- 本品对 HIV 感染的耐多药肺结核患者的安全性和有效性尚未确定，临床资料有限。

【规格】

100 mg（以 $C_{32}H_{31}BrN_2O_2$ 计）

【用法用量】

重要用药说明

- 本品应在直接面视督导下治疗（DOT）。
- 本品仅在与其它抗分枝杆菌药物联合治疗时使用。本品应该与至少 3 种对患者 MDR-TB 分离菌株敏感的药物联合治疗。如果无法获得体外药敏结果，可将本品与至少 4 种可能对患者 MDR-TB 分离菌株敏感的药物联合治疗。参见与本品联用药物的处方信息。

- 本品应与食物同服。
- 注重整个用药过程中的依从性。

用药前的检测

使用本品治疗之前需要获取以下信息：

- 如可能，获取抗结核分枝杆菌分离株背景治疗的药物敏感性信息
- 心电图
- 血清中钾、钙、镁的浓度
- 肝酶

成人和青少年（12 岁至 <18 岁且体重 ≥ 30 kg）的推荐剂量

本品成人和青少年（12 岁至 <18 岁且体重 ≥ 30 kg）的推荐剂量见表 1。

表 1： 推荐剂量

| 人群 | 剂量 |
|----|----|
|----|----|

| | |
|--|--|
| <p>成人 (≥18 岁) 青少年 (12 岁至 <18 岁且体重 ≥30 kg)</p> | <p>本品的推荐剂量是 400mg 口服, 每日 1 次, 用药 2 周; 然后 200mg, 每周 3 次, 用药 (每次服药至少间隔 48 小时) 22 周 (治疗的总持续时间是 24 周)。</p> |
|--|--|

本品治疗的总持续时间是 24 周。更长期治疗的数据非常有限。在有广泛耐药的患者中, 在 24 周之后认为必须使用本品以获得根治时, 只可根据具体情况并在密切安全性监督下, 考虑更长期的治疗。

本品应用水送下并整片吞服, 并与食物同服。

如果在治疗的第 1~2 周内漏服了一次本品, 患者不必补足漏服的药物, 而应继续正常的给药方案 (跳过并继续正常的给药方案)。从第 3 周起, 如果漏服 200mg 剂量, 患者应尽快服用漏服的剂量, 然后继续每周 3 次的用药方案。7 天内本品的总剂量应不超过推荐的每周剂量 (两次用药之间至少间隔 24 小时)。

肝功能损害

基于本品在中度肝损害 (B 级, Child-Pugh B) 成人受试者中单剂量给药的药代动力学研究结果 (参见【药代动力学】), 本品用于轻度或中度肝损害患者时不需要进行剂量调整。尚未在重度肝损害患者中对本品进行研究, 因此在这些患者中仅当获益大于风险时才可慎用。建议对本品相关的不良反应进行临床监测 (参见【注意事项】)。

肾功能损害

本品主要在肾功能正常的成人患者中进行了研究。贝达喹啉以原型药物形式通过肾脏排泄的量很少 (≤0.001%)。轻度或中度肾损害的患者用药时不需要进行剂量调整。重度肾损害或肾病终末期需要血液透析或腹膜透析的患者应谨慎使用 (参见【药代动力学】)。重度肾损害或者需要血液透析或腹膜透析的终末期肾病成人和青少年患者使用本品时应监测不良反应。

【不良反应】

下面所述的严重不良反应在其他章节讨论:

- 死亡率增加
- QT 间期延长
- 肝毒性

- 药物相互作用

临床研究经验

因为临床研究是在各种不同条件下进行的，所以一种药物临床研究中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物临床研究中的不良反应发生率相比较，也不能反映临床实际应用中观察到的不良反应发生率。

本品仅在与其它抗分枝杆菌药物联合治疗时使用（参见【用法用量】）。参见与本品联用药物的处方信息以查看各自的不良反应。

成人临床研究经验

本品的药物不良反应信息来源于 335 例按指定剂量用药 8 周（研究 2）和 24 周（研究 1 和 3）的患者安全性数据集。研究 1 和 2 是在新诊断的耐多药肺结核（MDR-TB）患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照试验。在两个治疗组中，患者接受本品或安慰剂的同时联合应用其他治疗 MDR-TB 的药物。研究 3 是一项开放性非对照研究，对既往治疗过的患者进行个体化耐多药肺结核（MDR-TB）治疗，本品作为治疗方案的一部分给药。

在研究 1 中，35.0%为黑人，17.5%为西班牙人，12.5%为白人，9.4%为亚洲人，25.6%为其他人种。本品治疗组中的 8 例患者（10.1%）和安慰剂治疗组中的 16 例患者（19.8%）感染了 HIV。本品治疗组中 7 例（8.9%）患者和安慰剂治疗组 6 例（7.4%）患者由于不良反应而退出研究 1。

表 2：研究 1 中贝达喹啉组治疗期间发生频率超过安慰剂组的不良反应

| 不良反应 | 贝达喹啉治疗组 | 安慰剂治疗组 |
|------|---------|---------|
| | N=79 | N=81 |
| | n (%) | n (%) |
| 恶心 | 30 (38) | 26 (32) |
| 关节痛 | 26 (33) | 18 (22) |
| 头痛 | 22 (28) | 10 (12) |
| 咯血 | 14 (18) | 9 (11) |
| 胸痛 | 9 (11) | 6 (7) |
| 食欲减退 | 7 (9) | 3 (4) |

| | | |
|---|-------|-------|
| 转氨酶升高* | 7 (9) | 1 (1) |
| 皮疹 | 6 (8) | 3 (4) |
| 血淀粉酶升高 | 2 (3) | 1 (1) |
| * 以“转氨酶升高”表示的术语包括转氨酶升高、AST（门冬氨酸氨基转移酶）升高、ALT（丙氨酸氨基转移酶）升高、肝酶升高和肝功能异常。 | | |

非对照性研究 3 中未发现其他特殊的药物不良反应。

在研究 1 和 2 中，转氨酶升高至少 3 倍正常值上限的情况，在贝达喹啉治疗组（11/102[10.8%]对 6/105[5.7%]）中比在安慰剂治疗组发生的更频繁。在研究 3 中，整个治疗期间 22/230[9.6%]患者的丙氨酸氨基转氨酶或者天冬氨酸氨基转氨酶是正常值上限的 3 倍或以上。

死亡率增加

研究 1 中，与安慰剂治疗组相比，本品治疗组第 120 周的死亡风险存在统计学显著性差异[9/79（11.4%）与 2/81（2.5%），p 值=0.03，95%置信区间[1.1%，18.2%]]。本品治疗组中 9 例死亡病例中的 5 例和安慰剂治疗组中的 2 例死亡病例与结核病有关。在本品治疗的 24 周期间出现 1 例死亡，剩余 8 例受试者末次服用本品至死亡的中位时间为 329 天。无法解释两组间的死亡差异，未观察到该死亡与痰培养转阴、复发、其他抗结核药物的敏感性、HIV 状态或者疾病严重程度之间存在相关性。

在开放标签研究 3 中，6.9%（16/233）受试者死亡。研究者报告最普遍的死亡原因是肺结核（9 例）。除 1 例死于肺结核的受试者外，所有受试者没有转化或者复发。其余受试者的死亡原因种类很多。

青少年临床研究经验

本品的安全性评估基于一项在 15 例青少年患者中进行的单臂、开放性 II 期临床试验（C211）的第 24 周分析结果。本研究入组确诊或很可能患有肺 MDR-TB 感染的 12 岁至<18 岁患者（实际入组患者为 14 岁至<18 岁），患者接受本品（前 2 周 400 mg 每日 1 次，随后 22 周 200 mg 每周 3 次）联合背景治疗方案治疗（参见【临床试验】）。

最常见的药物不良反应是关节痛（6/15[40%]）、恶心（2/15[13%]）和腹痛（2/15[13%]）。在 15 名青少年患者中，本品治疗期间未发生死亡。观察到的实验室检查异常与成人相似。

【禁忌】

对本品和 / 或本品中任何成份过敏者禁用。

【注意事项】

1、贝达喹啉的耐药性

根据官方治疗指南建议（如 WHO 指南），贝达喹啉必须仅在适当的 MDR-TB 联合治疗方案中使用，以降低出现贝达喹啉耐药性的风险。

2、死亡率升高

在一项成人安慰剂对照试验中（基于 120 周访视窗），观察到本品治疗组的死亡风险（9/79，11.4%）较安慰剂治疗组（2/81，2.5%）增加。在 24 周本品用药期间，发生了 1 例死亡。无法解释两组间死亡差异。未观察到该死亡与痰培养转阴、复发、其他抗结核药物的敏感性、HIV 状态或者疾病严重程度之间存在相关性。只有当不能提供其他有效的治疗方案时，方可在 12 岁及以上患者中使用本品（参见【不良反应】）。

3、QT 间期延长

本品可延长 QT 间期。在治疗开始之前以及本品治疗开始之后至少 2、12 和 24 周时，应进行心电图检查（ECG）。基线时应检测血清钾、钙和镁，并在异常时进行纠正。若出现 QT 间期延长，应进行电解质的监测（参见【不良反应】和【药物相互作用】）。本品尚未在患有室性心律失常或者近期发生心肌梗死的患者进行研究。

患者接受本品治疗时，下列情况可增加 QT 间期延长的风险：

- 与其他延长 QT 间期的药物同服，包括氟喹诺酮类和大环内酯类抗菌药物以及抗分枝杆菌药物氯法齐明等。
- 尖端扭转型室性心动过速病史
- 先天性长 QT 综合征病史
- 甲状腺功能减退或其病史
- 缓慢性心律失常或其病史
- 失代偿性心力衰竭病史
- 血清钙、镁或钾水平低于正常值下限

如必要，在有益的效益风险评估和频繁的心电监测之后可以考虑开始使用本品治疗。

患者出现下列情况时，应停用本品和所有其他延长 QT 间期的药物：

- 具有临床意义的室性心律失常

。 QTcF 间期>500ms (经重复 ECG 证实)

若出现晕厥, 应进行 ECG 检查以检测 QT 延长情况。

4、肝毒性

在临床试验中, 与其他未联合本品的结核治疗药物相比, 本品成人联合应用其他结核治疗药物时报告的肝脏相关的药物不良反应更多。服用本品时应避免饮酒、摄入含酒精的饮料和使用其他肝脏毒性药物, 尤其是肝功能受损的患者。14 岁至<18 的青少年患者也报告了肝脏相关不良反应。

基线时、治疗期间每月一次以及需要时, 监测症状 (例如疲劳、厌食、恶心、黄疸、黑尿、肝压痛和肝肿大) 和实验室检查 (ALT、AST、碱性磷酸酶和胆红素)。如果出现肝功能异常或肝功能异常恶化的证据, 进行病毒性肝炎检测并且停用其他肝毒性药物。如果出现以下情况则停用本品。

- 转氨酶升高伴随总胆红素升高大于 2 倍正常值上限
- 转氨酶升高大于 8 倍正常值上限
- 转氨酶升高大于 5 倍正常值上限并持续存在 2 周以上

5、药物相互作用

CYP3A4 诱导剂/抑制剂

贝达喹啉通过 CYP3A4 进行代谢, 因此在与 CYP3A4 诱导剂联用期间, 其全身暴露量及治疗作用可能减弱。因此, 在本品治疗期间, 应避免与强效 CYP3A4 诱导剂, 例如利福霉素类 (利福平、利福喷汀和利福布汀) 或中效 CYP3A4 诱导剂, 例如依法韦仑, 进行联用 (参见【药物相互作用】)。

将本品与强效 CYP3A4 抑制剂联用时可能增加贝达喹啉的全身暴露量, 从而可能增加发生不良反应的风险。因此, 除非药物联用的治疗获益超过风险, 应避免将本品与全身用药的强效 CYP3A4 抑制剂连续联用超过 14 天 (参见【药物相互作用】)。建议对本品相关的不良反应进行适当的临床监测。

6、患者须知

严重不良反应

使用本品时可能发生以下严重不良反应: 死亡、心脏节律异常和/或肝炎。此外, 使用本品时可能发生以下其他不良反应: 恶心、关节痛、头痛、血淀粉酶升高、咯血、胸

痛、食欲减退和/或皮疹。使用本品时，可能需要额外的检查以监测或减少发生不良反应的可能性。

治疗依从性

本品须与处方的其他抗分枝杆菌药物联合应用，且须保持整个疗程的依从性。漏服或未完成整个疗程的治疗可能导致治疗有效性降低，增加其分枝杆菌发生耐药的可能性，以及增加本品或其他抗菌药物无法治疗该疾病的可能性。

如果治疗的第 1~2 周漏服一剂，患者不必补足漏服的剂量，而应继续正常的给药方案。从第 3 周起，如果漏服 200mg 剂量，那么患者应尽快服用漏服的剂量，然后继续每周 3 次的用药方案。确保 7 天内本品的总剂量不超过推荐的每周剂量（两次用药之间至少间隔 24 小时）。

服用说明

本品须与食物同服。

与酒精和其他药物同服

患者应避免饮酒、摄入含酒精的饮料，避免使用肝毒性药物或草药产品。

患者在开始应用本品治疗前应告知医师正在服用的其他药物和其他医疗状况。

7、对驾驶和操作机械能力的影响

不良反应（例如头晕）可能影响驾驶或操作机械的能力，虽然未对本品的这一效应进行过研究。应建议患者如果在服用本品期间发生头晕，不要驾驶或操作机械。

8、其他

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期妇女用药

妊娠 B 类。

在大鼠和家兔中进行的生殖研究已表明没有贝达喹啉导致胎仔危害的证据。在这些研究中，大鼠的相应血浆暴露量（AUC）比人体高 2 倍。但是，没有在妊娠期妇女中进行充分且严格对照的研究。因为动物生殖研究并非总能预测出人体反应，所以妊娠期间该药物应该仅在明确需要时服用。

哺乳期妇女用药

风险总结

一项已发表的临床哺乳研究的数据表明，母乳中的贝达喹啉浓度高于母体血浆浓度，说明贝达喹啉在母乳中蓄积（参见数据）。目前获得的数据尚不足以确定药物对母乳喂养的婴儿的影响。关于该药对乳汁分泌的影响，尚无可用数据。由于母乳喂养的婴儿可能出现严重不良反应，建议在接受斯耐瑞治疗期间以及在斯耐瑞末次给药后的 27.5 个月（5 个半衰期）内，不要进行母乳喂养，除非无法获得婴儿配方奶粉。

临床注意事项

如果婴儿经母乳暴露于贝达喹啉，应监测婴儿是否出现贝达喹啉相关不良反应的症状或体征，如肝脏毒性（参见【不良反应】）。

数据

在两例产后 7 周的哺乳期女性中开展了一项临床哺乳研究。测定了贝达喹啉末次给药后 27-48 小时的贝达喹啉及其活性代谢物 M2 的浓度，贝达喹啉和 M2 的乳汁浓度范围分别约为 2.61 mg/L-8.11 mg/L 以及 0.27 mg/L-0.81 mg/L。贝达喹啉末次给药后 27-48 小时的贝达喹啉和 M2 的乳汁与血浆浓度比的范围分别为 19-29 和 4-6。

【儿童用药】

已在 12 岁至 <18 岁且体重 ≥30 kg 的青少年患者中确定了本品的安全性和有效性，本品在该青少年人群中的使用是基于成人研究数据以及单臂、开放性青少年临床研究中额外的药代动力学和安全性数据的支持。青少年研究入组了 15 例 14 岁至 <18 岁、确诊或很可能患有肺 MDR-TB 感染的青少年患者，这些青少年患者接受了本品联合背景治疗方案治疗 24 周（参见【不良反应】、【药理毒理】、【临床试验】）。本品在 12 岁至 <14 岁青少年患者中的使用是基于成人和 14 岁至 <18 岁青少年患者的研究信息（参见【不良反应】、【临床试验】）。

尚未确定本品在 <12 岁和/或体重 <30kg 的儿科患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

由于数据有限，不能排除 65 岁及以上患者使用本品的结果差异和特定风险。

【药物相互作用】

1、CYP3A4 诱导剂/抑制剂

本品与 CYP3A4 诱导剂联用时暴露量可能降低，与 CYP3A4 抑制剂联用时暴露量可能升高。

CYP3A4 诱导剂

由于贝达喹啉全身暴露量的降低可能导致疗效降低，因此，在贝达喹啉用药期间，应避免与强效 CYP3A4 诱导剂联合用药，例如利福霉素类（利福平、利福喷汀和利福布汀）或者中效 CYP3A4 诱导剂联用（参见【药代动力学】）。

CYP3A4 抑制剂

由于全身暴露量的增加有导致不良反应的潜在风险，应避免将贝达喹啉与强效 CYP3A4 抑制剂，例如酮康唑或伊曲康唑连续联用超过 14 天，除非治疗获益超过风险（参见【药代动力学】）。建议对本品相关的不良反应进行适当的临床监测。

2、其他抗菌药物

与本品联用期间不需要对异烟肼或吡嗪酰胺进行剂量调整。

在一项对 MDR-TB 成人患者进行的安慰剂对照临床研究中，未观察到联用本品对乙胺丁醇、卡那霉素、吡嗪酰胺、氧氟沙星或环丝氨酸的药代动力学产生明显影响。

3、抗逆转录病毒药物

洛匹那韦/利托那韦

尽管没有 HIV 和 MDR-TB 共感染患者联合使用洛匹那韦(400mg)/利托那韦(100mg)和本品的临床数据，当与洛匹那韦/利托那韦联合给药时，慎用本品，并且仅在获益超过风险时才可使用（参见【注意事项】）。

奈韦拉平

当与奈韦拉平联用时，不需要对贝达喹啉进行剂量调整（参见【药代动力学】）。

依法韦仑

应避免贝达喹啉和依法韦仑或者其他中效 CYP3A 诱导剂同时使用（参见【注意事项】）。

4、延长 QT 间期的药物

在一项贝达喹啉和酮康唑药物相互作用的成人研究中，贝达喹啉和酮康唑联合多次给药较单个药物多次给药，对 QTc 产生了更大影响。当贝达喹啉与其他延长 QT 间期的药物联合给药时，观察到了叠加或协同的 QT 延长作用。

研究 3 中，第 24 周时接受氯法齐明和贝达喹啉的 17 例成人受试者的 QTcF 平均延长量（相较于基线的平均变化为 31.9ms）要超过未接受氯法齐明和贝达喹啉受试者第 24 周时的（相较于基线的平均变化为 12.3ms）。如果贝达喹啉与其他延长 QTc 间期的药物同时使用时要监测心电图，如果有严重的室性心律失常或者 QTcF 间期超过 500ms 的证据，立即停止使用本品（参见【药代动力学】和【注意事项】）。

【药物过量】

没有本品急性用药过量的相关治疗经验。发生故意或意外用药过量时，应采取支持基本生命功能的一般措施，包括监测生命体征和 ECG（QT 间期）。由于贝达喹啉具有较高的蛋白结合率，透析不太可能显著清除血浆中的贝达喹啉。

【临床试验】

成人

在新诊断痰涂片阳性肺结核耐药患者中进行一项安慰剂对照、双盲、随机试验（研究 1）。所有患者联合使用 5 种其他抗分枝杆菌药物（例如，乙硫异烟肼、卡那霉素、吡嗪酰胺、氧氟沙星和环丝氨酸/特立齐酮或其他备选）治疗 MDR-TB 共 18~24 个月或首次确认阴性培养后至少 12 个月。除此之外，患者随机接受 24 周贝达喹啉给药（方式为前 2 周 400mg，每日 1 次；接下来 22 周 200mg，每周 3 次）或相同时间的安慰剂。总的来说，79 例患者随机接受了贝达喹啉治疗，81 例患者为安慰剂治疗。最终的评估在 120 周进行。

67 例随机接受贝达喹啉治疗的受试者和 66 例安慰剂治疗的受试者确诊为耐多药结核（基于随机前的药敏试验结果，或病史如果无药敏试验结果），并纳入了疗效分析。人口统计学如下：研究人群中 63% 为男性，中位年龄为 34 岁，35% 为黑人，15% 为 HIV 阳性患者（中位 CD4 细胞计数 468 个细胞/ μ L）。大多数患者一侧肺内有空洞（62%）；18% 患者双侧肺内有空洞。

痰培养转阴时间的定义为治疗期间首次服用研究药物至连续两次痰培养结果阴性

（两次痰培养间隔至少 25 天）中第一次的天数。在这项试验中，与安慰剂组相比，贝达喹啉治疗组在第 24 周痰培养转阴时间减少且痰培养转阴率增加。贝达喹啉治疗组的痰培养转阴中位时间为 83 天，安慰剂组为 125 天。表 3 显示的是第 24 周和 120 周时痰培养转化的患者的比例。

表 3：研究 1 中在第 24 周和 120 周 MDR-TB 患者痰培养的转阴状态

| 微生物状态 | 贝达喹啉治疗组 (第24周)+其他 抗分枝杆菌药物N = 67 | 安慰剂组(第24 周)+其他抗分枝杆 菌药物 N = 66 | 差异 [95%CI] P-值 |
|--|--|--|------------------------------|
| 第24周 | | | |
| 痰培养转化 | 78% | 58% | 20.0% [4.5%, 35.6%] 0.014 |
| 治疗失败* | 22% | 42% | |
| 死亡 | 1% | 0% | |
| 无转化 | 21% | 35% | |
| 停药 | 0% | 8% | |
| 第120周** | | | |
| 痰培养转化 | 61% | 44% | 17.3% [0.5%, 34.0%] 0.046 |
| 治疗失败* | 39% | 56% | |
| 死亡 | 12% | 3% | |
| 无转化 | 16% | 35% | |
| 停药 | 10% | 18% | |
| *患者治疗失败的原因仅在第一排中计数，一个病人符合条件。 | | | |
| **患者在前24周接受贝达喹啉或者安慰剂治疗，接受其他抗分枝杆菌药物治疗长达96周。 | | | |

研究 2 是与研究 1 设计类似的一个较小规模的安慰剂对照研究，但本品或安慰剂仅使用 8 周，而不是 24 周。患者随机接受本品联合其他治疗 MDR-TB 的药物[本品治疗组] (n=23) 或安慰剂联合其他治疗 MDR-TB 的药物（安慰剂治疗组） (n=24) 治疗。根据随机分组前得到的患者基线时的结核分枝杆菌分离株，21 名随机纳入本品治疗组的患者和 23 名随机纳入安慰剂组的患者被确诊为 MDR-TB。与安慰剂组相比，本品治疗组在第 8 周痰培养转阴时间缩短且痰培养转阴率增加。在第 8 周和第 24 周，两组痰培养转阴率差异分别为 38.9% (95%CI: [12.3%, 63.1%], p 值: 0.004) 和 15.7% (95%CI: [-11.9%, 41.9%], p 值: 0.32)。

研究 3 为 2b 期、非对照研究，评价在 233 例痰涂片阳性（筛查前 6 个月内）MDR-

TB 患者中贝达喹啉作为个性化 MDR-TB 治疗方案一部分的安全性、耐受性和疗效。患者接受贝达喹啉和其他抗菌药物联合治疗 24 周。贝达喹啉 24 周治疗完成后，所有患者会按照全国结核病防治规划（NTP）的治疗指南继续接受背景治疗。最终评估在第 120 周进行。第 120 周时贝达喹啉的治疗反应与研究 1 通常一致。

青少年（12 岁至<18 岁）

TMC207-C211 是一项单臂、开放性青少年临床试验，旨在评价本品联合背景治疗方案在 12 岁至<18 岁确诊或很可能患有肺 MDR-TB 感染患者中的药代动力学、安全性和耐受性。该研究入组了 15 例 14 岁至<18 岁患者。患者中位年龄为 16 岁，80% 为女性，53% 为黑种人，33% 为白种人，13% 为亚洲人。该研究未入组 12 至<14 岁的患者。本品的给药方案为：前 2 周 400 mg 每日 1 次，之后 22 周 200 mg 每周 3 次。

在基线培养阳性的肺 MDR-TB 患者亚组中，贝达喹啉治疗的第 24 周培养转阴率为 75.0%（6/8）。

【药理毒理】

药理作用

（1）微生物学

作用机制：

贝达喹啉是一种抑制分枝杆菌 ATP（5'-三磷酸腺苷）合成酶的二芳基喹啉类抗分枝杆菌药物，该酶是结核分枝杆菌能量生成所必需的，贝达喹啉通过结合该酶的亚基 c 发挥作用。

耐药性：

结核分枝杆菌中存在潜在的贝达喹啉耐药机制。在结核分枝杆菌分离株中，atpE 靶基因修饰，和/或 MmpS5-MmpL5 外排泵上调与贝达喹啉最低抑菌浓度（MIC）增加有关。临床前研究中产生的靶基因突变可导致贝达喹啉 MIC 增加 8~133 倍，使 MIC 的范围达到 0.25~4 μg/mL。临床前和临床分离株已见外排泵突变。这些突变导致贝达喹啉 MIC 增加 2~8 倍，使 MIC 的范围达到 0.25~0.5 μg/mL。对贝达喹啉表型耐药的大多数分离株对氯法齐明交叉耐药。对氯法齐明耐药的分离株仍可能对贝达喹啉敏感。

基线贝达喹啉 MIC 值较高、存在基线 Rv0678 基因突变和/或基线后贝达喹啉 MIC 增加对微生物结局的影响尚不清楚，因为 II 期试验中此类情况的发生率较低。

交叉耐药性:

一项在 MDR-TB 成人患者中开展的临床研究发现, 出现对贝达喹啉的 MIC 至少增加 4 倍的结核分枝杆菌分离株与导致 MmpS5-MmpL5 外排泵上调的 Rv0678 基因突变有关。携带上述外排泵突变的分离株对氯法齐明的敏感度下降。

体外活性与临床感染:

在体外研究和临床感染中证明, 贝达喹啉对多种结核分枝杆菌分离株有效(参见【适应症】和【临床试验】)。

药敏试验方法:

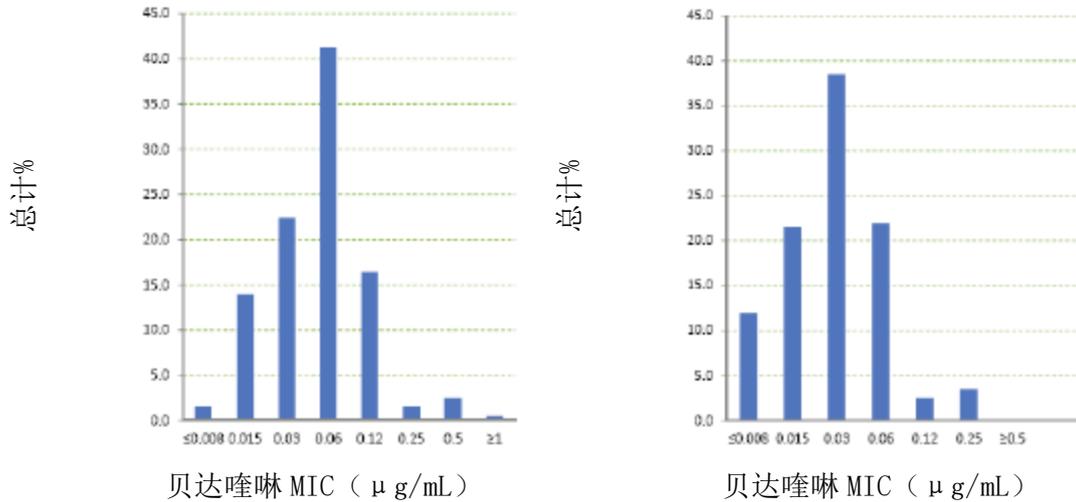
应按照已发表的方法进行体外药敏试验, 并应报告 MIC 值。然而, 在临床研究(表 2)中没有发现 24 周培养转化率与基线 MIC 间存在相关性, 且目前还不能确定贝达喹啉的药敏试验解释标准。在评估治疗选择时应咨询耐药结核专家。

当采用 7H9 微量肉汤稀释法或琼脂法进行药敏试验时, 应评估 0.008~2.0 μ g/mL 的浓度范围。MIC 应为琼脂法或肉汤法中达到生长完全抑制的最低贝达喹啉浓度。所有测定都应在聚苯乙烯平板或试管中进行。不应使用 Lowenstein-Jensen (LJ) 培养基进行药敏试验。贝达喹啉工作液应在二甲基亚砜中制备。大约每毫升 10^5 菌落形成单位的接种量用于液体和固体培养基。

研究 1、2 和 3 中对异烟肼和利福平耐药的临床分离株, 采用琼脂法(左侧)和刃天青微量滴定测定(REMA, 7H9 微量肉汤稀释法, 其中加入细菌生长指示剂刃天青)(右侧)贝达喹啉 MIC 分布如下。

图 1: 研究 1、2 和 3 mITT 成人受试者基线 MDR_{HRR}-TB 分离株的贝达喹啉 MIC 分布: 琼脂法(左侧)和肉汤法(REMA)(右侧)

| | |
|---|--|
| 研究 1、研究 2 和研究 3 mITT 受试者基线临床分离株的琼 脂法贝达喹啉 MIC 分布 (MDR _{HRR} - TB, N=201) | 研究 1、研究 2 和研究 3 mITT 受试者基线临床分离株的 REMA 法 贝达喹啉 MIC 分布 (MDR _{HRR} -TB, N=200) |
|---|--|



研究 1 和 3 受试者基线结核分枝杆菌分离株的 MIC 和第 24 周痰培养转阴率如下表 4 所示。根据现有数据，不存在与基线贝达喹啉 MIC 相关的微生物结局不佳的趋势。

表 4: 研究 1 和研究 3 mITT 受试者按照基线贝达喹啉 MIC 列出的第 24 周培养转阴率 (第 24 周数据, 包括停药患者)

| 基线贝达喹啉 MIC (µg/mL) | 贝达喹啉治疗组 24 周培养转阴率 n/N (%) | |
|-----------------------|------------------------------|----------------|
| | 7H11 琼脂法 | 7H9 肉汤法 (REMA) |
| ≤ 0.008 | 2/2 (100) | 21/25 (84.0) |
| 0.015 | 13/15 (86.7) | 33/39 (84.6) |
| 0.03 | 36/46 (78.3) | 70/92 (76.1) |
| 0.06 | 82/107 (76.6) | 45/56 (80.4) |
| 0.12 | 36/42 (85.7) | 6/7 (85.7) |
| 0.25 | 3/4 (75.0) | 3/4 (75.0) |
| 0.5 | 5/6 (83.3) | 0/1 (0) |
| ≥1 | 0/1 (0) | |

N = 有数据的受试者例数; n = 得出该结果的受试者例数; MIC = 最低抑菌浓度;
BR=背景方案

研究 3 疗效人群中的 19 例患者获得了相同基因型分离株的成对贝达喹啉药敏试验结果 (基线和基线后, 所有结果均为第 24 周或以后结果)。这 19 例患者中有 12 例患者的基线后贝达喹啉 MIC 增加 ≥4 倍。对这 12 株基线后分离株中的 9 株进行了全基因组测序, 未发现 ATP 合成酶操纵子突变。发现这 9 株均出现了 *Rv0678* 突变。12 例贝达喹啉 MIC 增加病例中有 11 例 (11/12) 见于 pre-XDR-TB 或 XDR-TB 的患者。pre-XDR-TB 被定义为对一种氟喹诺酮或一种二线注射药物耐药的 MDR-TB 分离株, XDR-TB 被定义为对

一种氟喹诺酮和一种二线注射药物均耐药的 MDR-TB 分离株。根据现有数据，贝达喹啉 MIC 增加 ≥ 4 倍的受试者 (5/12) 的应答率 (第 120 周终点时的培养结果转阴) 与贝达喹啉 MIC 增加 < 4 倍的受试者 (3/7) 相似。

质量控制:

药敏试验规程要求使用实验室对照来监测和保证试验的准确度和精密度。使用标准贝达喹啉粉末进行的测定应提供表 5 所示的下列 MIC 值范围。

表 5: 使用琼脂法和肉汤稀释法进行结核分枝杆菌 H37Rv 药敏试验时的质量控制范围

| 微生物 | 贝达喹啉 MIC ($\mu\text{g/mL}$) | | |
|-----------------|-------------------------------|--------------|--------------|
| | 7H9 肉汤法 | 7H10 琼脂法 | 7H11 琼脂法 |
| 结核分枝杆菌 H37Rv | 0.015 - 0.06 | 0.015 - 0.12 | 0.015 - 0.12 |

(2) 药效动力学

贝达喹啉主要发生氧化代谢，生成 N-单去甲基代谢物 (M2)。与母体化合物相比，M2 的人体平均暴露量 (23%~31%) 和抗分支杆菌活性均较低 (低 4~6 倍)，因此认为 M2 对临床疗效无显著作用。然而，M2 血浆浓度似乎与 QT 延长有关。

心脏电生理学

研究 1 中，在成人第一个星期的治疗中，贝达喹啉治疗组 QTcF 的平均增加 (经 Fridericia 方法校正) 大于安慰剂治疗组 (第一周贝达喹啉组为 9.9ms，安慰剂组为 3.5ms)。贝达喹啉 24 周治疗期间 QTcF 的最大平均增加为 15.7ms，而安慰剂治疗组为 6.2ms (第 18 周)。贝达喹啉治疗结束后，QTcF 逐渐减小，在研究的第 60 周时，其平均值与安慰剂组相似。

研究 3 中，没有治疗选择的成人患者使用其他延长 QT 间期的药物，包括氯法齐明，同时使用贝达喹啉时导致 QTcF 间期延长叠加，与治疗方案中 QT 延长药物的数量成正比。单独使用贝达喹啉而未使用其他 QTcF 间期延长的药物时，平均 QTcF 的增加超过基线 23.7ms，QTcF 段时程未超过 480ms；而在使用至少两种其他延长 QTcF 间期药物的患者中，平均 QTcF 延长超过基线 30.7ms，并且在一位患者中 QTcF 段时程超过 500ms。

毒理研究

遗传毒性:

富马酸贝达喹啉 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性:

富马酸贝达喹啉对雄性和雌性大鼠生育力未见影响。在雌性大鼠中,给予贝达喹啉对交配或生育力未产生影响。在生育力研究中,给予高剂量贝达喹啉的 24 只雄性大鼠中有 3 只没有子代产生;这些动物的附睾内精子生成和数量正常。贝达喹啉给药 6 个月后未观察到睾丸或附睾内有结构异常。

在大鼠和兔中未见贝达喹啉对发育相关参数的影响。大鼠体内相应的血浆暴露量 (AUC) 为人体内的 2 倍,而兔则低于 2 倍。

妊娠大鼠给予贝达喹啉,未见对 F1 代动物的性成熟、行为发育、交配能力、生育力或生殖能力的影响。高剂量组幼仔哺乳期通过乳汁暴露贝达喹啉,可见体重下降。乳汁内贝达喹啉的浓度是母体动物血浆最大浓度的 6~12 倍。

致癌性:

在大鼠中,贝达喹啉在高达 10mg/kg/天的最大耐受剂量时,未见致癌性。大鼠在该剂量时的暴露量 (AUC) 是在临床试验成人受试者中观察到的暴露量的 1 到 2 倍。

其他毒性:

贝达喹啉是一种阳离子、两亲性药物,可诱导动物发生磷脂质病(几乎所有剂量组,甚至在非常短时间暴露之后),主要发生于单核吞噬细胞系统 (MPS) 细胞中。受试的所有种属均出现色素沉着和/或泡沫状巨噬细胞的药物相关性增加,主要出现于淋巴结、脾脏、肺、肝脏、胃、骨骼肌、胰腺和/或子宫中。给药结束后,这些变化缓慢恢复。最高剂量下,观察到一些种属存在肌肉变性。例如,以类似于临床暴露量的剂量 (以 AUC 计) 给药 26 周之后,大鼠的横膈、食道、四头肌和舌受到影响。在 12 周恢复期之后未观察到上述改变,且在相同剂量每两周给药 1 次的大鼠中也未观察到上述变化,但观察到胃底粘膜变性、肝细胞肥大和胰腺炎。

【药代动力学】

1、概述

贝达喹啉是一种二芳基喹啉类抗分枝杆菌药物。贝达喹啉主要发生氧化代谢,生成 N-单去甲基代谢物 (M2)。与母体化合物相比, M2 的人体平均暴露量 (23%~31%)

和抗分支杆菌活性均较低（低 4~6 倍），因此认为 M2 对临床疗效无显著作用。然而，M2 血浆浓度似乎与 QT 间期延长有关。

MDR-TB 成人患者以推荐给药方案接受本品（400 mg 给药 2 周，然后 200 mg 每周 3 次给药 22 周）联合背景治疗方案后贝达喹啉的药代动力学参数见表 6。

表 6: 第 8 周时，MDR-TB 成人患者以推荐给药方案接受斯耐瑞重复给药（与食物同服）后贝达喹啉的药代动力学参数（N=18）

| 药代动力学参数 | 贝达喹啉 均值 (SD) |
|------------------------------|-----------------|
| AUC _{24h} (ng.h/mL) | 25,863 (13,259) |
| C _{max} (ng/mL) | 1,659 (722) |
| T _{max} (h) * | 5 (3-8) |
| C _{min} (ng/mL) | 654 (498) |
| SD= 标准差 | |
| * 中位数 (范围) | |

吸收

在口服用药之后，一般在给药后大约 5 小时贝达喹啉达到血浆峰浓度（C_{max}）。在研究的最高剂量范围内[700mg 单次给药（负荷剂量的 1.75 倍）]，C_{max} 和药时曲线下面积（AUC）的升高与剂量成正比。贝达喹啉与含大约 22 g 脂肪的标准餐（共 558 千卡）同服时的相对生物利用度较空腹服药时增加大约 2 倍。因此，贝达喹啉应与食物同服，以提高其口服生物利用度。

分布

贝达喹啉的血浆蛋白结合率大于 99.9%。在中央室的分布容积估计大约为 164L。

代谢

CYP3A4 是体外条件下贝达喹啉代谢和生成 N-单去甲基代谢物（M2）过程中涉及的主要 CYP 同工酶，其中 M2 抗分支杆菌效力减弱 4~6 倍。

消除

达到 C_{max} 之后，贝达喹啉的浓度以三指数降低。贝达喹啉及 N-单去甲基代谢物(M2)的平均终末消除半衰期约为 5.5 个月。这一较长的终末消除相可能反映了外周组织对于贝达喹啉和 M2 的缓慢释放。

排泄

基于临床前研究，贝达喹啉主要通过粪便排泄。在临床研究中，尿液中贝达喹啉原型药物的排泄量低于或等于用药剂量的 0.001%，提示原型药物的肾脏清除率微乎其微。

2、特殊人群药代动力学

肝功能损害: 400mg 本品单次给药于 8 例中度肝损害（Child Pugh B）的成人受试者之后，贝达喹啉和 M2 的平均暴露量（AUC_{672h}）比健康受试者降低约 20%。尚未在重度肝损害患者中对本品进行研究（参见【注意事项】）。

肾功能损害: 本品主要在肾功能正常的成人患者中进行了研究。原型贝达喹啉的肾排泄量极少（≤0.001%）。

在对接受本品 200mg 每周 3 次治疗的 MDR-TB 成人患者进行的一项群体药代动力学分析中，未发现肌酐清除率可影响贝达喹啉的药代动力学参数。因此，预期轻度或中度肾损害不会对贝达喹啉的暴露量产生有临床意义的影响。但是，对重度肾损害或者需要血液透析或腹膜透析的终末期肾病患者，因为肾功能障碍继发引起药物吸收、分布和代谢的变化可能导致贝达喹啉浓度升高。由于贝达喹啉与血浆蛋白之间的高度结合，不太可能通过血液透析或腹膜透析显著清除血浆中的贝达喹啉。

性别: 在对接受本品治疗的 MDR-TB 成人患者进行的一项群体药代动力学分析中，未观察到男性和女性的暴露量存在有临床意义的差异。

种族/种族划分: 在对接受本品治疗的 MDR-TB 成人患者进行的一项群体药代动力学分析中发现，黑人患者的贝达喹啉 AUC 比其他种族患者低 34%。这种低暴露量无临床意义，因为在临床试验中未观察到贝达喹啉暴露量与应答之间存在明显关系。此外，不同种族之间完成 24 周贝达喹啉治疗期的患者其应答率相当。

HIV 合并感染: HIV-TB 合并感染患者服用本品的临床数据有限（参见【注意事项】和【药物相互作用】）。

老年患者: 在 65 岁及以上结核患者中应用本品的数据有限。

在对接受本品治疗的 MDR-TB 成人患者进行的一项群体药代动力学分析中，未发现年龄影响贝达喹啉的药代动力学。

儿科患者: 在 15 例接受本品（给药方案与成人相同，即前 2 周剂量为 400 mg 每日一次，之后 22 周剂量为 200 mg 每周 3 次）联合背景治疗方案治疗的 MDR-TB 青少年患者（14 岁至 <18 岁）中，贝达喹啉的药代动力学参数与成人相当；药代动力学参数总结请参见下文的表 7。在 14 岁至 <18 岁的 MDR-TB 青少年患者（38 kg-75 kg）中，体重对贝达喹啉的药代动力学无影响。

表 7: 第 12 周时，14 岁至 <18 岁的 MDR-TB 青少年患者接受本品重复给药（与食物同服）后贝达喹啉的药代动力学参数（N=15）

| 药代动力学参数 | 贝达喹啉 均值 (SD) |
|------------------------------|-----------------|
| AUC _{24h} (ng.h/mL) | 26,300 (10,300) |
| C _{max} (ng/mL) | 1,800 (736) |
| T _{max} (h) * | 4 (2-8) |
| C _{min} (ng/mL) | 544 (263) |
| SD = 标准差 | |
| * 中位数 (范围) | |

尚未评估本品在 <14 岁或体重 <38 kg 的儿童患者中的药代动力学。

3、药物-药物相互作用

在体外, 贝达喹啉不会显著抑制以下被检测的 CYP450 酶的活性: CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9/10、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP3A4/5 和 CYP4A, 同时也不会诱导 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 或者 CYP3A4 的活性。

体外研究中, 贝达喹啉是 CYP3A4 的底物, 因此进行了以下的临床药物相互作用的研究。

酮康唑: 健康成人受试者中多剂量贝达喹啉 (400mg 每日 1 次共 14 天) 与多剂量酮康唑 (400mg 每日 1 次共 4 天) 的联合给药可使贝达喹啉的 AUC_{24h}、C_{max} 和 C_{min} 分别增加 22% [90% CI (12, 32)]、9% [90% CI (-2, 21)] 和 33% [90% CI (24, 43)]。

利福平: 在一项对健康成人受试者进行的贝达喹啉单剂量 300mg 和利福平多剂量 (600mg, 每日 1 次共 21 天) 药物相互作用研究中, 贝达喹啉的 AUC 降低了 52% [90% CI (-57, -46)]。

抗菌药物: 在健康成人受试者中将多剂量贝达喹啉 400mg 每日 1 次与多剂量异烟肼/吡嗪酰胺 (300mg/2000mg 每日 1 次) 联合应用后, 未导致贝达喹啉、异烟肼或吡嗪酰胺的 AUC 发生临床相关性改变。

在一项对 MDR-TB 成人患者进行的安慰剂对照临床研究中, 未观察到联用贝达喹啉对乙胺丁醇、卡那霉素、吡嗪酰胺、氧氟沙星或环丝氨酸的药代动力学产生明显影响。

洛匹那韦/利托那韦: 在一项 400mg 单剂量贝达喹啉与多剂量洛匹那韦 (400mg) / 利托那韦 (100mg) 每日 2 次共用药 24 天的健康成人受试者药物相互作用研究中, 贝达喹啉的 AUC 增加 22% [90% CI (11, 34)], 而平均 C_{max} 未受明显影响。

奈韦拉平: HIV 感染成人患者中单剂量贝达喹啉 400mg 与多剂量奈韦拉平 200mg 每日 2 次共 4 周的联合给药未导致贝达喹啉暴露量发生临床相关性改变。

依法韦仑: 在健康成人受试者中单剂量贝达喹啉 400mg 与依法韦仑 600mg 每日一次联合给药 27 天时, 贝达喹啉 AUC_{inf} 下降约 20%; 贝达喹啉的 C_{max} 未改变。贝达喹啉的主要代谢产物 (M2) 的 AUC 和 C_{max} 分别增加了 70% 和 80%。尚未评估贝达喹啉稳态给药后依法韦仑对贝达喹啉和 M2 的药代动力学影响。

【贮藏】

避光, 密封, 30°C 以下保存。

【包装】

白色高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶, 带有聚丙烯 (PP) 儿童安全盖和感应密封衬垫, 188 片/瓶/盒; 双铝泡罩包装, 24 片/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

JX20180268

【批准文号】

国药准字 HJ20171366

【药品上市许可持有人】

名称: Janssen-Cilag International NV

注册地址: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

【生产企业】

企业名称: Recipharm Pharmservices Private Limited

生产地址: 34th KM, Tumkur Road, Teppada Begur, Nelamangala Taluk, Bangalore -562
123, India

【境内责任人/境内联系人】

名称: 西安杨森制药有限公司

注册地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号, 陕西省西安市
高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

邮政编码: 710304

电话号码: 400 888 9988

传真号码: (029) 82576616

网址 : <http://www.xian-janssen.com.cn>

END OF DOCUMENT