



富马酸贝达喹啉片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

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, 才服用本品。**

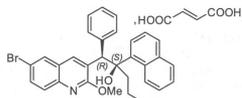
QT间期延长
服用本品可能出现QT延长。同时服用可延长QT间期的药物可能引起叠加的QT延长作用。监测心电图。出现明显的室性心律失常或者QTcF间期>500ms时, 应停用本品。

【药品名称】

通用名称: 富马酸贝达喹啉片
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-(二甲氨基)-2-(1-萘基)-1-萘基-2-丁醇化物和富马酸 (1:1)
化学结构式:



分子式: C₂₂H₂₁BrN₂O₂ · C₄H₄O₄

分子量: 671.58 (555.50+116.07)

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

【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(≥18岁)耐药肺结核(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。本品应在直接电视督导下治疗(DOT)。根据两项II期临床试验, 通过分析耐药肺结核(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】0.1g (按C₂₂H₂₁BrN₂O₂计)

【用法用量】

重要用药说明

- 本品应在直接电视督导下治疗(DOT)。
- 本品仅在与其它抗分枝杆菌药物联合治疗时使用。
- 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

联合治疗用法建议

本品应与至少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(治疗的总时长是24周)。

本品治疗的总持续时间是24周。更长疗程的数据非常有限。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。

如果在治疗的第一~2周内漏服了一次本品, 患者不必补足漏服的剂量, 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。

肝功能损害

基于本品在中度肝损害(B级, Child-Pugh B)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。尚未在中度肝损害患者中对本品进行治疗, 因此, 在这些患者中仅当获益大于风险时才可用。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。重度肾损害或肾功能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。

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1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1: 研究1中贝达喹啉治疗组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(N)	N=81	n(N)
恶性	30(38)		26(32)	
关节痛	26(33)		18(22)	
头痛	22(28)		10(12)	
嗜睡	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(天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门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周期间出现死亡1例, 其余8例受试者未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。

【禁忌】对本品和/或本品中任何成份过敏者禁用。

【注意事项】

在临床研究中, 没有使用本品治疗超过24周的数据。

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

在安慰剂对照试验中(基于120周随访), 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中进行研究。

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, 包括喹唑酮类和三环类抗抑郁药以及抗分枝杆菌药物氟喹诺酮类等。

- 尖端扭转型室性心动过速病史
- 先天性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

血清钾、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。

肝毒性

与其他未联合本品的结核治疗药物相比, 本品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。

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、肝区痛和肝肿大)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, 应进行肝功能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)和中效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, 除非非药物联合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

医生应建议患者阅读国家药品监督管理局批准的本品说明书。

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、心律失常和/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、嗜睡、胸痛、食欲减退和/或皮疹。使用本品时, 可能需要额外的检查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。漏服或未完整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。

如果治疗的第一~2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。

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、驾驶和操作机械的能力影响

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。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致畸危害的证据。在这些研究中, 大鼠的相应血浆暴露量(AUC)比人体大2倍。但是, 没有妊娠期间女性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, 所以妊娠期用药应仅在明确需要时服用。

哺乳期妇女用药

目前未知贝达喹啉或其代谢物是否可分泌进入人体乳汁, 但大鼠研究已经表明该药物可在母乳中浓集。在大鼠中, 贝达喹啉以1~2倍的临床剂量(基于AUC比较)给药时, 乳汁中的贝达喹啉浓度为母体血浆内观察到最大浓度的6~12倍。在整个哺乳期间, 与对照组动物相比, 幼鼠在哺乳期间的体重降低。

由于接受母乳喂养的婴儿有可能发生不良反应, 因此必须权衡母乳喂养对婴儿的益处及药物治疗对母亲的益处, 以决定是否停止母乳喂养或停止/放弃本品治疗。

【儿童用药】

尚未确定本品在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(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

不良反应进行适当的临床监测。

2、其他抗菌药物

与本品服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、氟氧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

洛西那韦/利托那韦

尽管没有HIV和MDR-TB共感染患者联合使用洛西那韦(400mg)/利托那韦(100mg)和本品的临床数据，但与洛西那韦/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CYP3A5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，观察到叠加或协同的QT延长作用。

研究3中，第24周时接受氟喹诺酮类和贝达喹啉的17例受试者的QTcF平均延长量(相较于基线的平均变化为31.9ms)要超过未接受氟喹诺酮类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QTcF期间的药物同时使用时则要监测心电图，如果有严重的室性心律失常或者其他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。

【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耐药浓度(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氟喹诺酮交叉耐药。对氟喹诺酮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，因为在I期试验中此类情况的发生率较低。

交叉耐药性：

一项在MDR-TB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氟喹诺酮的敏感度下降。

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】)。

药敏试验方法：

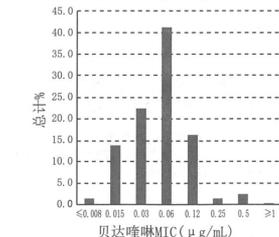
应按照已发表的方法进行体外药敏试验，并应报告MIC值。然而，在临床研究中未发现24周培养转化率与基线MIC间存在相关性，且目前还不能确定贝达喹啉的药敏试验解释标准。在评估治疗选择时应咨询耐药结核专家。

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 μg/mL的浓度范围。MIC应为琼脂法或肉汤法中达到生长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亚砜中制备。大约每毫升105菌落形成单位的接种量用于液体和固体培养基。

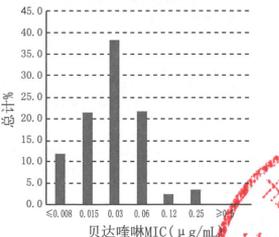
研究1、2和3中对于异烟肼和利福平耐药的临床分离株，采用琼脂法(左侧)和刀天青微量滴定测定(REMA, 7H9微量肉汤稀释法，其中加入细菌生长指示剂刀天青)(右侧)贝达喹啉MIC分布如下。

图1：研究1、2和3中ITT受试者基线MDRnar-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中ITT受试者基线临床分离株的琼脂法贝达喹啉MIC分布(MDRnar-TB, N=201)



研究1、研究2和研究3中ITT受试者基线临床分离株的REMA法贝达喹啉MIC分布(MDRnar-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周痰培养转化率如下表2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2：研究1和研究3中ITT受试者按照基线贝达喹啉MIC列出的第24周培养转化率

基线贝达喹啉MIC (μg/mL)	贝达喹啉治疗组24周培养转化率：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)	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例基线后分离株中的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化率)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性和精密性。使用标准贝达喹啉粉末进行的测定应提供表3所示的下列MIC值范围。

表3：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 (μg/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)药代动力学

贝达喹啉主要通过氧化代谢，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，在第一个星期的治疗中，贝达喹啉治疗组QTcF的平均增加(经Friederica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，没有治疗选择的患者使用其他延长QT间期的药物，包括氟喹诺酮，同时使用贝达喹啉时导

致QTcF间期延长加重，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只雌性大鼠中有3只未产下后代；这些动物的卵巢内精子生成和数量正常。贝达喹啉给药6个月后未观察到卵巢内或卵巢内有结构异常。

在大鼠和兔子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10倍，而兔子则为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间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I期临床试验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、两性亲脂性药物，可诱导动物发生磷脂病(几乎所有剂量组，甚至在非常短暴露时间之后)，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、骨髓、胰腺和/或子宫。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)给药26周之后，大鼠的胰腺、食道、四肢肌肉和舌受到影响。在12周恢复期之后未观察到上述变化，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。贝达喹啉主要通过氧化代谢，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。

吸收

在口服给药后，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22g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抗分枝杆菌效力减弱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为5.5个月。这一较长的终末消除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，尿液中贝达喹啉原形药物的排泄量低于或等于用药剂量的0.001%，提示原形药物的肾脏清除率几乎为零。

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)的受试者之后，贝达喹啉和M2的平均暴露量(AUC_{0-24h})与健康受试者降低约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患者中进行了研究。原形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能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患者进行的一项群体药代动力学分析中，黑人患者的贝达喹啉AUC比其他人种患者低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，不同种族之间的完成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：尚未评估富马酸贝达喹啉在儿童患者体内的药代动力学。

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_{0-24h}和C_{max}分别增加22%[90% CI(12, 32)]、9%[90% CI(-2, 21)]和43%[90% CI(24, 49)]。

利福平：在一项对健康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)]。

抗真菌药：在健康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)联合给药，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/利托那韦/卡那霉素、吡嗪酰胺、氟氧沙星或环丝氨酸的药代动力学产生明显影响。

洛西那韦/利托那韦：在一项400mg单剂量贝达喹啉与多剂量洛西那韦(400mg)/利托那韦(100mg)每日2次联合给药14天的联合给药相互作用研究中，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_{0-24h}增加50%；贝达喹啉的C_{max}未改变。贝达喹啉的主要代谢物(M2)的AUC和C_{max}分别增加了70%和43%。

氟氧沙星：依法韦仑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℃以下保存。

【包装】 泡罩包装(聚酯胺/铝/聚丙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔)：6片/板，4板/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

YBH01472023

【批准文号】

国药准字H20233201

【上市许可持有人】

名称：海南先声药业有限公司
注册地址：海南省海口市秀英区谷谷三路2号
邮政编码：570311
电话号码：0898-66814532
传真号码：0898-66814239
客户服务热线：800-8298900(只可用固定电话拨打，免费。)
400-8877552(手机、固定电话均可拨打，按市话收费。)

网 址：

www.simcere.com

【生产企业】

企业名称：海南先声药业有限公司
生产地址：海南省海口市秀英区谷谷三路2号
邮政编码：570311
电话号码：0898-66814532
传真号码：0898-66814239
网 址：www.simcere.com

如有问题可与药品上市许可持有人和/或生产企业直接联系。

