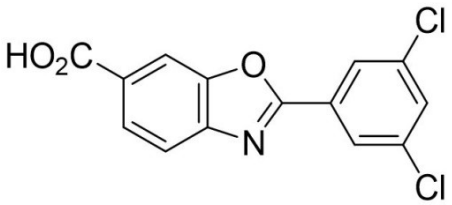
核准日期：2020 年 09 月 30 日
修改日期：2021 年 12 月 14 日；2022 年 04 月 26 日；2025 年 07 月 01 日

氯苯唑酸软胶囊说明书

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：氯苯唑酸软胶囊
商品名：Vyndamax® / 维万心®
英文名称：Tafamidis Soft Capsules
汉语拼音：Lübenzuosuan Ruanjiaonang

【成份】
本品主要成份为：氯苯唑酸
化学名称：2-（3，5-二氯苯基）-1，3-苯并噁唑-6-羧酸
化学结构式：



分子式：$C_{14}H_7Cl_2NO_3$
分子量：308.12
辅料：氢氧化铵 28%、丁基化羟基甲苯、乙醇、明胶、甘油、氧化铁（红色）、异丙醇、聚乙二醇 400、聚山梨酯 20、聚维酮（K90）、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、丙二醇、纯化水、山梨糖醇和二氧化钛。

【性状】
本品为红棕色不透明的椭圆形软胶囊，印有白色“VYN 61”字样，内容物为白色至粉红色混悬液。

【适应症】
本品适用于治疗成人野生型或遗传型转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病（ATTR-CM），以减少心血管死亡及心血管相关住院。

【规格】
61 mg

【用法用量】
推荐用量：本品 61 mg 每日一次口服。

本胶囊应整粒吞服，不应压碎或切碎。

如果漏服一次剂量，应指导患者记起后立即服药，或跳过漏服剂量，并按照常规用药时间服用下一剂药物。切勿服用双倍剂量。

本品 61 mg 在稳态下生物等效于 80 mg 氯苯唑酸葡胺（4 粒 20mg 氯苯唑酸葡胺软胶囊）。但以毫克计，本品与氯苯唑酸葡胺软胶囊不可替换使用。

【不良反应】

临床试验经验

由于临床试验在不同的条件下完成，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接和其他药物的临床试验中的不良反应发生率相比较，且未必反映实际应用中的不良反应发生率。

该数据反映了 377 例 ATTR-CM 患者接受氯苯唑酸葡胺 20 mg 或 80 mg 每日一次给药，平均用药时间 24.5 个月（范围 1 天至 111 个月）的安全性情况。

不良事件评估来自氯苯唑酸葡胺进行的 ATTR-CM 临床试验，主要基于一项为期 30 个月的安慰剂对照试验（参见**【临床试验】**）。氯苯唑酸葡胺 20 mg（n = 88）或 80 mg（n = 176；以 4 粒 20 mg 胶囊给药）治疗组患者发生的不良事件频率与安慰剂组（n = 177）相似。

在这项为期 30 个月的安慰剂对照试验中，氯苯唑酸葡胺治疗组和安慰剂治疗组中因不良事件而停用研究药物的患者比例相似：氯苯唑酸葡胺 80 mg 组、氯苯唑酸葡胺 20 mg 组和安慰剂组中这一比例分别为 12（7%）、5（6%）和 11（6%）。

【禁忌】

对活性成分或其中的任何辅料存在过敏反应者禁用。

【注意事项】

根据动物研究的结果，妊娠女性服用本品时可能对胎儿造成伤害（参见**【药理毒理】**）。

有生育能力的女性应在接受氯苯唑酸软胶囊期间使用适当的避孕措施。由于本品半衰期长，应在停止本品治疗后继续使用适当的避孕措施 1 个月。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无妊娠女性使用本品的数据。动物研究表明本品有发育毒性（见**【药理毒理】**）。不建议妊娠期和有生育能力但未采取避孕措施的女性使用本品。

哺乳

动物研究数据，氯苯唑酸可分泌至大鼠乳汁中。如果药物可分泌至动物乳汁中，则该药物也可能分泌至人乳汁中。动物研究结果表明，母乳喂养婴儿可能出现严重不良反应。因此，建议患者在接受本品治疗期间不要进行母乳喂养。

【儿童用药】

本品在儿童患者中的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】

老年患者（≥65 岁）无需调整剂量（参见**【药代动力学】**）。在临床研究的总患者人数（n = 441）中，90.5%的患者年龄≥ 65 岁，中位年龄为 75 岁。

【药物相互作用】

氯苯唑酸在人体内可抑制乳腺癌耐药蛋白（BCRP）（参见临床研究）。氯苯唑酸和 BCRP 底物的联用可能增加转运蛋白底物（例如甲氨蝶呤、瑞舒伐他汀、伊马替尼）的暴露以及底物相关毒性风险。监测 BCRP 底物相关毒性的迹象，并适当调整底物的用药剂量。

临床研究：

CYP3A4 底物：在氯苯唑酸葡胺 20 mg 每日一次给药 14 天的给药方案之前及之后单剂量给予 7.5 mg 咪达唑仑（CYP3A4 的一种底物）时，在咪达唑仑药代动力学或其活性代谢物（1-羟基咪达唑仑）形成方面未见有临床意义的差异。

BCRP 底物：氯苯唑酸抑制乳腺癌耐药蛋白（BCRP）。在一项健康受试者参与的临床研究中，以每日 61 mg 的剂量多次给药，BCRP 的底物瑞舒伐他汀的 AUC_{inf} 和 C_{max} 分别增加了 96.75%和 85.59%。

*体外*研究

细胞色素 P450 酶：氯苯唑酸可诱导 CYP2B6 和 CYP3A4，但不诱导 CYP1A2。氯苯唑酸对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5 或 CYP2D6 没有抑制作用。

UDP 葡萄糖醛酸转移酶（UGT）：氯苯唑酸对 UGT1A1 的肠道活性有抑制作用，但对其他 UDP 葡萄糖醛酸转移酶（UGT）无诱导或抑制作用。

转运蛋白系统：体外研究和模型预测表明，在临床相关浓度下，氯苯唑酸抑制有机阴离子转运蛋白 OAT1 和 OAT3 的可能性较低。氯苯唑酸未显示出对多药耐药蛋白（MDR1）（也称为 P-糖蛋白；P-gp）、有机阳离子转运蛋白 OCT2、多药及毒素外排转运蛋白 MATE1 和 MATE2K 以及有机阴离子转运多肽 OATP1B1 和 OATP1B3 的潜在抑制作用。

【药物过量】

关于药物过量的临床经验极少。在临床试验期间，2 例患者意外单剂量摄入氯苯唑酸葡胺 160 mg，未发生不良事件。在一项临床试验中给予健康志愿者的氯苯唑酸葡胺最高剂量为单剂量 480 mg。在该剂量下，报告了 1 例轻度麦粒肿不良事件。

【临床试验】

在一项入组 441 例野生型或遗传型 ATTR-CM 患者（NCT01994889）的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究中证实了其疗效。

在标准治疗（如利尿剂）基础上，患者以 1：2：2 的比例被随机分配至氯苯唑酸葡胺 20 mg 组（n = 88）、氯苯唑酸葡胺 80 mg 组（以 4 粒 20 mg 氯苯唑酸葡胺胶囊给药）（n = 176）或匹配的安慰剂组（n = 177），每日一次给药，持续 30 个月。按照有无转甲状腺素蛋白（transthyretin, TTR）基因型变异以及基线疾病的严重程度（NYHA 分级）进行分层分配。本研究排除移植患者。表 1 描述了患者人口学数据和基线特征。

表 1：患者人口统计学数据和基线特征

特征	氯苯唑酸葡胺合并组 N = 264	安慰剂组 N = 177
年龄 - 岁		
平均值（标准差）	74.5（7.2）	74.1（6.7）
中位数（最小值，最大值）	75（46, 88）	74（51, 89）
性别 - 人数（%）		
男性	241（91.3）	157（88.7）
女性	23（8.7）	20（11.3）
TTR 基因型 - 人数（%）		
ATTRm	63（23.9）	43（24.3）
ATTRwt	201（76.1）	134（75.7）
NYHA 分级 - 人数（%）		

NYHA I 级	24（9.1）	13（7.3）
NYHA II 级	162（61.4）	101（57.1）
NYHA III 级	78（29.5）	63（35.6）

缩略词：ATTRm＝ 遗传型转甲状腺素蛋白淀粉样变性，ATTRwt＝ 野生型转甲状腺素蛋白淀粉样变性

主要采用 Finkelstein-Schoenfeld（F-S）方法对全因死亡率和心血管相关住院频率（定义为受试者因心血管相关疾病住院 [即入院] 的次数）进行分层分析，在各层中将每位患者与其他所有患者进行成对比较，先比较全因死亡率，如果患者的死亡率不存在差异再比较心血管相关住院频率。

该分析显示，与安慰剂组相比，氯苯唑酸葡胺 20 mg 和 80 mg 合并组的全因死亡率和心血管相关住院频率显著降低（p = 0.0006）（表 2）。

表 2：使用 Finkelstein-Schoenfeld（F-S）方法对全因死亡率和心血管相关住院频率进行的主要分析

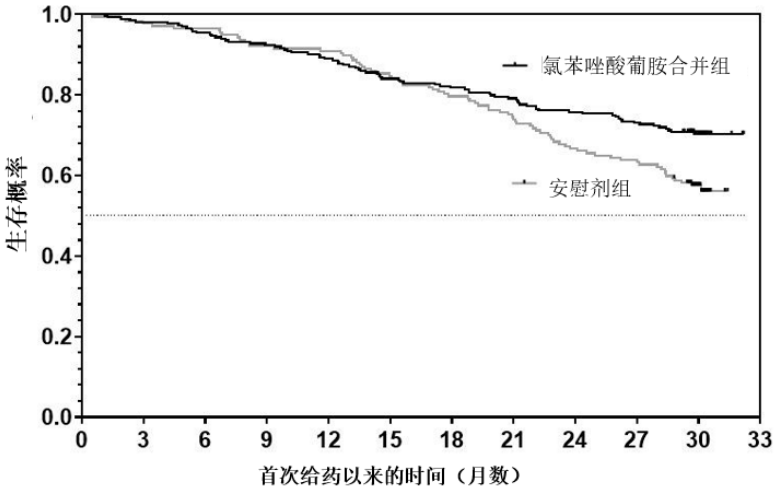
主要分析	氯苯唑酸葡胺合并组 N = 264	安慰剂组 N = 177
在第 30 个月，存活的受试者人数（%）*	186（70.5）	101（57.1）
第 30 个月时存活患者在 30 个月期间平均心血管相关住院的次数（每例患者每年）	0.297	0.455
根据 F-S 方法计算的 p 值	0.0006	

* 心脏移植和心脏机械辅助装置植入被视为达到末期的指标。因此，在本项分析中这些受试者被视为等同于死亡。故即使基于 30 个月的生命体征随访评估，这类受试者存活，在计数“在第 30 个月存活的受试者人数”时也不会将其纳入。

主要分析（全因死亡和心血管相关住院）中单个组分的分析显示，与安慰剂组相比，氯苯唑酸葡胺组中显著降低。

氯苯唑酸葡胺合并组相比安慰剂组的全因死亡率 Cox 比例风险模型的风险比为 0.70（95%置信区间[CI]：0.51，0.96），这表明死亡风险较安慰剂组相对下降 30%（p = 0.026）。在全部受试者中，总死亡事件中大约 80%与心血管相关。至全因死亡事件的 Kaplan-Meier 曲线图见图 1。

图 1：全因死亡率*



仍有风险的受试者（累积事件）

氯苯唑酸葡胺合并组	264 0	259 5	252 12	244 20	235 29	222 42	216 48	209 55	200 64	193 71	99 78	0 78
安慰剂组	177 0	173 4	171 6	163 14	161 16	150 27	141 36	131 46	118 59	113 64	51 75	0 76

*进行心脏移植和使用心脏机械辅助装置的受试者视为死亡。风险比来自以治疗、TTR 基因型（遗传型和野生型）和 NYHA 基线分级（NYHA I 级和 II 级合并，以及 NYHA III 级）作为因子的 Cox 比例风险模型。

与安慰剂组相比，氯苯唑酸葡胺合并组的心血管相关住院频率显著降低，相对风险比为 0.68，风险降低 32%（表 3）。

表 3：心血管相关住院频率

	氯苯唑酸葡胺合并组 N = 264	安慰剂组 N = 177
心血管相关住院的受试者总人数（%）	138（52.3）	107（60.5）
每年心血管相关住院*	0.48	0.70
氯苯唑酸葡胺合并组相比安慰剂组的治疗差异（相对风险比）*	0.68	
p-值*	<0.0001	

* 本分析基于以治疗、TTR 基因型（遗传型和野生型）、纽约心脏协会（NYHA）基线分级（NYHA I 级和 II 级合并，以及 NYHA III 级）、治疗与 TTR 基因型交互、以及治疗与 NYHA 基线分级交互作为因子的泊松回归模型。

分别通过 6 分钟步行试验（6MWT）和堪萨斯城心肌病患者生活质量量表-总评分（KCCQ-OS）评估氯苯唑酸葡胺对功能能力和健康状态的疗效。就 6MWT 距离试验和 KCCQ-OS 评分而言，早在第 6 个月时就观察到了氯苯唑酸葡胺的显著疗效，并持续至第 30 个月（图 2 和表 4）。

图 2：6MWT 距离和 KCCQ-OS 评分 30 个月内相对于基线的变化

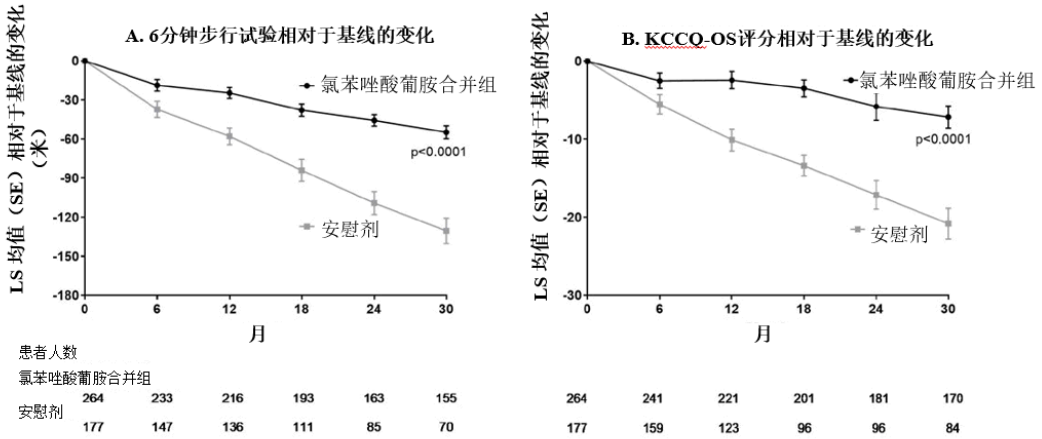


图 A 显示了与安慰剂组患者相比，氯苯唑酸葡胺合并组患者在 30 个月 6MWT 距离相对于基线的变化。

图 B 显示了与安慰剂组患者相比，氯苯唑酸葡胺合并组患者在 30 个月 KCCQ-OS 评分相对于基线的变化。

堪萨斯城心肌病问卷患者生活质量量表-总评分（KCCQ-OS）由四个维度组成，包括总体症状（症状发作频率和严重程度）、体力活动受限、生活质量和社会功能受限。汇总评分和各维度评分范围为 0-100，评分越高代表健康状态越好。与安慰剂组相比，氯苯唑酸葡胺合并组在第 30 个月时所有四个维度的结果均较好，显示了与 KCCQ-OS 评分相似的疗效（图 2 和表 4）。KCCQ-OS 第 30 个月较基线变化的分布（图 3）显示，与安慰剂组相比，氯苯唑酸葡胺合并组中 KCCQ-OS 评分变差的患者比例较低，获得评分改善的患者比例较高（图 3）。

图 3：KCCQ-汇总评分在第 30 个月较基线变化的直方图

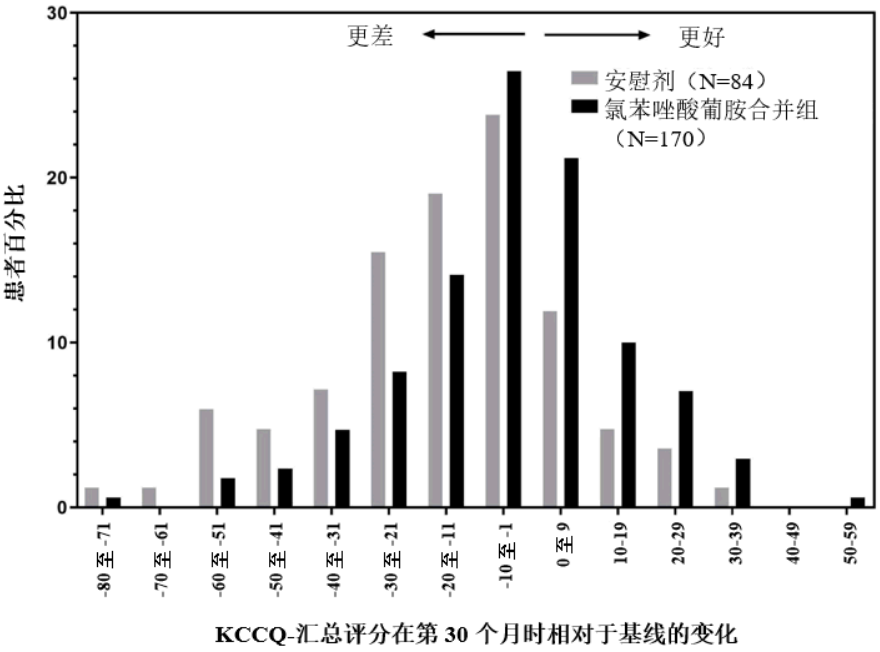


表 4：6MWT 距离试验和 KCCQ-OS 评分

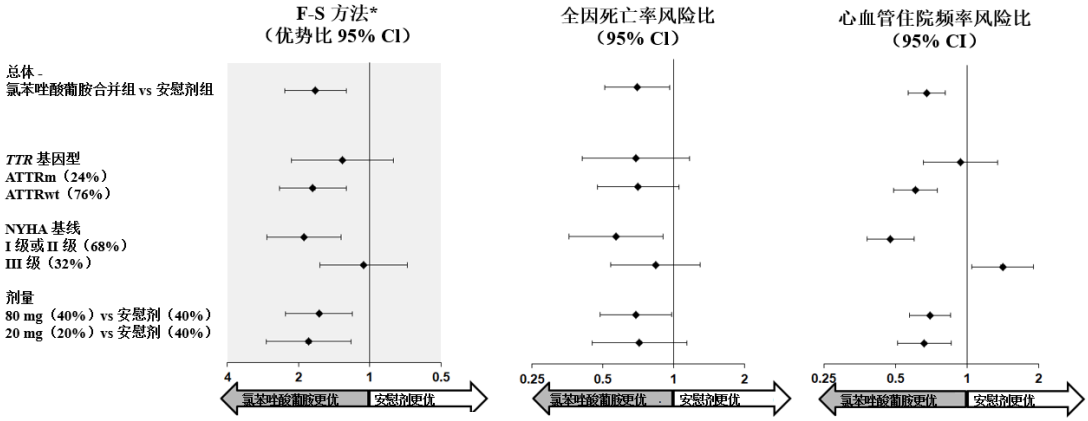
终点	基线均值（SD）	第 30 个月较基线的变化，	相对于安慰剂组的

			LS 均值（SE）		治疗差异 LS 均值（95% CI）
	氯苯唑酸葡胺合并组 N = 264	安慰剂 N = 177	氯苯唑酸葡胺合并组	安慰剂	
6MWT（米）	351（121）	353（126）	-55（5）	-131（10）	76（58，94）
KCCQ-OS	67（21）	66（22）	-7（1）	-21（2）	14（9，18）

缩略词：6MWT = 6 分钟步行试验；KCCQ-OS = 堪萨斯城心肌病问卷患者生活质量量表总评分；SD = 标准差；LS = 最小二乘；SE = 标准误；CI = 置信区间

除了 NYHA III 级亚组中的心血管相关住院频率之外，几乎所有亚组（野生型、变异型和 NYHA I 级 & II 级）的主要分析（全因死亡率和心血管相关住院频率）及其单个组分的分析结果都支持氯苯唑酸葡胺优于安慰剂的结论（图 4）。各个亚组的 6MWT 和 KCCQ-OS 分析结果也都显示氯苯唑酸葡胺优于安慰剂。

图 4：不同亚组、剂量和主要分析中组分的结果



缩略词：ATTRm = 遗传型转甲状腺素蛋白淀粉样变性，ATTRwt = 野生型转甲状腺素蛋白淀粉样变性，F-S = Finkelstein Schoenfeld，CI = 置信区间

*所提供的 F-S 结果是使用优势比展示（基于全因死亡率和心血管住院频率）
进行心脏移植和使用心脏机械辅助装置的受试者视为死亡。

主要分析结果显示，氯苯唑酸葡胺 80 mg 和 20 mg 剂量组相比于安慰剂组，第 30 个月的 6MWT 和 KCCQ-OS 均具有统计学显著性差异，且两个剂量的分析结果相似。

【药理毒理】

药理作用

氯苯唑酸为转甲状腺素蛋白（TTR）的选择性稳定剂。氯苯唑酸在甲状腺素结合位点与 TTR 结合，稳定四聚体并减缓其解离成单体（其为淀粉样蛋白形成过程的限速步骤）。

毒理研究

遗传毒性

氯苯唑酸葡胺 Ames 试验、体外人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠经口给予氯苯唑酸葡胺 5、15、30 mg/kg/天（以氯苯唑酸计），雄性大鼠于交配前 28 天至交配期间给药，雌性大鼠于交配前 15 天至妊娠第 7 天给药，未见亲代大鼠毒性，未见对生育力、生殖功能或交配行为的影响。未见不良影响剂量（NOAEL）为 30 mg/kg/天，

以体表面积计算，约相当于本品人推荐剂量 61 mg/天的 4.8 倍。

妊娠大鼠于器官形成期经口给予氯苯唑酸葡胺 15、30、45 mg/kg/天（以氯苯唑酸计），≥30 mg/kg/天（以 AUC 计，暴露量约相当于人推荐剂量 61 mg/天时暴露量的 9.5 倍）时可致胎仔体重降低，大鼠胚胎/胎仔发育的 NOAEL 为 15 mg/kg/天（暴露量约相当于人推荐剂量 61 mg/天时暴露量的 6.4 倍）。

妊娠兔于器官形成期经口给予氯苯唑酸葡胺 0.5、2、8 mg/kg/天（以氯苯唑酸计），8 mg/kg/天（暴露量约相当于人推荐剂量 61 mg/天时暴露量的 9.1 倍）可导致胚胎/胎仔死亡率升高、胎仔体重降低和胎仔畸形发生率升高，该剂量也可见母体毒性；≥0.5 mg/kg/天（暴露量约相当于人推荐剂量 61 mg/天时暴露量的 0.9 倍）可致胎仔骨骼变异发生率升高。

大鼠围产期发育毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第 7 天至哺乳期第 20 天经口给予氯苯唑酸葡胺 5、15、30 mg/kg/天（以氯苯唑酸计），15 mg/kg/天（以体表面积计，约相当于人推荐剂量 61 mg/天的 2.4 倍）时观察到子代存活率降低和体重下降、雄性性成熟延迟和神经行为影响（学习和记忆损害）。大鼠围产期发育的 NOAEL 为 5 mg/kg/天（以体表面积计，约相当于人推荐剂量 61 mg/天的 0.8 倍）。

致癌性

转基因 Tg.rasH2 小鼠连续 26 周经口给予氯苯唑酸葡胺剂量达 90 mg/kg/天（剂量以氯苯唑酸计，暴露量约相当于人体暴露量的 9.6 倍），未见肿瘤发生率增加。大鼠连续两年经口给予氯苯唑酸葡胺剂量达 30 mg/kg/天（剂量以氯苯唑酸计，暴露量约相当于人体暴露量的 17.8 倍），未见肿瘤发生率增加。

【药代动力学】

氯苯唑酸 61 mg 胶囊与氯苯唑酸葡胺胶囊 80mg（以 4 粒 20 mg 胶囊给药）相比，其氯苯唑酸的稳态 C_{max} 和血浆浓度-时间曲线下面积（AUC）的差异不具有临床意义。

单剂量（最多为 480 mg）或每日一次多剂量给药（最高剂量 80 mg，为批准推荐用量的 1-6 倍）时，氯苯唑酸的暴露量与剂量成比例增加。

氯苯唑酸葡胺 80 mg 单剂量和重复给药后的表观清除率相似。

吸收

氯苯唑酸在给药后 4 小时内达到中位峰浓度。

食物的影响：

在摄入高脂肪、高热量膳食后，氯苯唑酸的药代动力学未见有临床意义的差异。

分布

氯苯唑酸的表观稳态分布容积约为 18.5 L。氯苯唑酸在体外的血浆蛋白结合率>99%。氯苯唑酸主要与 TTR 结合。

消除

氯苯唑酸的平均半衰期约为 49 小时。氯苯唑酸的表观口服清除率为 0.263 L/hr。氯苯唑酸每天重复给药后，稳态下的药物蓄积程度约是单剂量给药后的 2.5 倍。

代谢

尚未充分表征氯苯唑酸的代谢过程。然而，已经观察到葡萄糖醛酸化代谢产物。

排泄

在氯苯唑酸葡胺 20 mg 单剂量口服给药后，可在粪便中回收大约 59%的剂量（大多数为原型药物），在尿液中回收大约 22%的剂量（大多数为葡萄糖醛酸化代谢物）。

特殊人群

基于年龄、人种/种族（高加索人和日本人）或肾功能损害情况，未见氯苯唑酸的药代动力学有临床意义的差异。

肝功能损害患者

与健康受试者相比，中度肝功能损害（Child-Pugh 评分为 7-9 分）患者的氯苯唑酸全身暴露量下降（约 40%）且清除率升高（约 68%）。由于中度肝功能损害受试者的 TTR 水平低于健康受试者，因此在这些患者中与 TTR 量相关的氯苯唑酸暴露量足以维持 TTR 四聚体的稳定化。与健康受试者相比，在轻度肝功能损害（Child-Pugh 评分为 5-6 分）患者中氯苯唑酸的药代动力学未见有临床意义的差异。尚不清楚重度肝功能损害对氯苯唑酸的影响。

【贮藏】

25°C 以下密封保存。

【包装】

铝塑泡罩包装（泡罩材料：PVC/铝箔/oPA/PVC；盖板材料：铝箔/PET/纸）。

每盒含 3 板泡罩包装药物。每板含 10 粒胶囊（总计 30 粒胶囊）。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

药品注册标准编号：JX20201003

【药品批准文号】

国药准字 HJ20200041

【药品上市许可持有人】

名　　称：Pfizer Europe MA EEIG

注册地址：Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

【生产企业】

企业名称：Catalent Pharma Solutions, LLC

生产地址：2725 Scherer Drive North, St Petersburg, FL 33716, USA

【包装企业】

包装企业（初级包装厂）：AndersonBrecon, Inc.

包装地址：4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA

包装企业（次级包装厂）：AndersonBrecon (UK) Limited

包装地址：Units 2-7, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye, Hereford, Herefordshire, HR3 5PG, United Kingdom

【境内责任人/境内联系人】

名　　称：辉瑞投资有限公司

注册地址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层

邮政编码：200041

产品咨询热线：400 910 0055

网　　址：www.pfizer.com.cn