核准日期：2023 年 10 月 18 日
修改日期：2024 年 12 月 05 日；2025 年 07 月 01 日

甲苯磺酸利特昔替尼胶囊说明书

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、主要心血管不良事件（MACE）和血栓形成

- **可增加导致住院或死亡的严重细菌、真菌、病毒和机会性感染（包括结核病 [TB]）的风险。如果发生严重感染，应中断治疗，直至感染得到控制。不应用于患有活动性结核病的患者。应在给药前和给药期间进行潜伏性结核病检测，应在给药前进行潜伏性结核病治疗。给药期间监测所有患者是否存在活动性结核病，即使开始治疗前的潜伏性结核病检测结果为阴性（参见【注意事项】）。**

- **在类风湿关节炎（RA）患者中，与 TNF 抑制剂相比，接受另一种 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂的全因死亡率更高，包括心源性猝死。利特昔替尼尚未被批准用于 RA 患者（参见【注意事项】）。**

- **接受利特昔替尼治疗的患者中已报告恶性肿瘤（参见【注意事项】）。与 TNF 抑制剂相比，接受另一种 JAK 抑制剂的 RA 患者的淋巴瘤和肺癌发生率更高（参见【注意事项】）。**

- **与 TNF 抑制剂相比，接受另一种 JAK 抑制剂的 RA 患者的 MACE（定义为心源性死亡、心肌梗塞和卒中）发生率更高（参见【注意事项】）。**

- **接受利特昔替尼治疗的患者中已报告血栓形成。与 TNF 抑制剂相比，接受另一种 JAK 抑制剂的患者的肺栓塞、静脉和动脉血栓形成发生率更高（参见【注意事项】）。**

【药品名称】

通用名称：甲苯磺酸利特昔替尼胶囊

商品名称：乐复诺®/ LITFULO®

英文名称：Ritlecitinib Tosylate Capsules

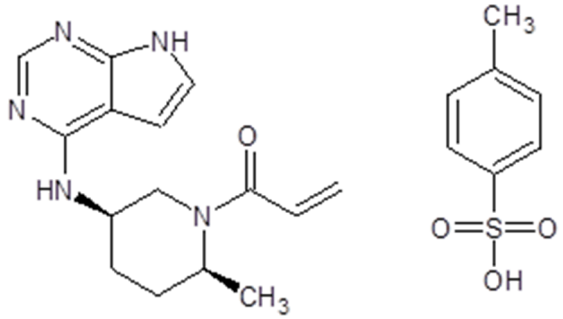
汉语拼音：Jiabenhuangsuan Litexitini Jiaonang

【成份】

活性成份：甲苯磺酸利特昔替尼

化学名称：1-{(2*S*,5*R*)-2-甲基-5-[（7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基）氨基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮 4-甲基苯-1-磺酸

化学结构式：



分子式：$C_{22}H_{27}N_5O_4S$

分子量：457.55

辅　料：微晶纤维素、乳糖、交联聚维酮、山嵛酸甘油酯和羟丙甲纤维素空心胶囊。

【性状】

本品为 3 号不透明胶囊，内含白色或类白色粉末，黄色囊体上用黑色油墨径向印有“RCB 50”字样，蓝色囊帽上用黑色油墨径向印有“Pfizer”字样。

【适应症】

利特昔替尼是一种激酶抑制剂，用于 12 岁及以上青少年和成人重度斑秃患者。

使用限制：不建议与其他 Janus 激酶（JAK）抑制剂，生物免疫调节剂，环孢素或其他强效免疫抑制剂联用。

【规格】

50 mg（按 $C_{15}H_{19}N_5O$ 计）。

【用法用量】

治疗开始前建议进行的评估和免疫接种

在开始利特昔替尼治疗之前进行以下评估：

- 结核病（TB）感染评估：不建议在活动性 TB 患者中开始利特昔替尼治疗。对于潜伏性 TB 患者或潜伏性 TB 检测为阴性但具有 TB 高风险

的患者，在开始利特昔替尼治疗之前应进行针对潜伏性 TB 的预防性治疗（参见**【注意事项】**）。
- 根据临床指南进行病毒性肝炎筛查，不建议在乙型肝炎或丙型肝炎患者中开始利特昔替尼治疗（参见**【注意事项】**）。
- 对于淋巴细胞绝对计数（ALC）<500/mm^3 或血小板计数 <100,000/mm^3 的患者，不应开始利特昔替尼治疗（参见**【注意事项】**）。
- 根据现行免疫接种指南调整免疫接种计划（参见**【注意事项】**）。

推荐剂量

本品推荐剂量为 50 mg 每日一次，口服，与食物同服或不同服均可（参见【临床药理】）。

胶囊应整粒吞服。请勿压碎、切开或咀嚼。

如有漏服，应尽快补服该剂量，但与下一次服药时间间隔不到 8 小时则不应服用漏服的剂量。此后，按常规计划时间继续用药。

肝功能损害

轻度（Child-Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝功能损害患者无需调整剂量。不建议重度（Child Pugh C 级）肝功能损害患者使用利特昔替尼（参见**【临床药理】**）。

暂停治疗或终止治疗

如果需要中断治疗，暂时中断治疗 <6 周预计不会导致再生的头皮毛发大量脱落。

血液学检查异常

针对血液学检查异常暂停或终止利特昔替尼治疗的建议总结于表 1。

表 1. 实验室监测指南

实验室检测指标	**建议**
血小板计数	如果血小板计数 <50,000/mm^3，应停止治疗。
淋巴细胞绝对计数	如果 ALC <500/mm^3，应中断治疗，一旦 ALC 恢复到该值以上，可重新开始治疗。

ALC = 淋巴细胞绝对计数

建议在治疗开始前和治疗开始后 4 周进行 ALC 和血小板计数评估，之后按照常规患者管理**（参见【注意事项】）。**

【不良反应】

以下有临床意义的不良反应在说明书的其他部分进行描述：

- 严重感染（参见**【注意事项】**）
- 恶性肿瘤和淋巴增生性障碍（参见**【注意事项】**）
- 血栓栓塞事件（参见**【注意事项】**）

- 超敏反应（参见**【注意事项】**）
- 实验室检查异常（参见**【注意事项】**）

临床试验经验

由于开展各个临床试验的条件差异很大，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接和其他药物的临床试验中的不良反应率相比较，且未必反映实际应用中的不良反应率。

三项随机、安慰剂对照临床试验和一项长期试验在 12 岁及以上斑秃（包括全秃和普秃）受试者中评估了利特昔替尼的安全性。共有 1628 例受试者接受利特昔替尼治疗，共计暴露为 2085 患者年。共有 1011 例受试者暴露于利特昔替尼至少 1 年。在斑秃的安慰剂对照临床试验期间，共有 668 例受试者暴露于利特昔替尼，其中 130 例接受 50 mg 每日一次，最长达 24 周。受试者的中位年龄为 33 岁，105 例（11.9%）为 12 至 <18 岁，22 例（2.5%）为 ≥65 岁。大多数受试者为白人（70.7%）和女性（63.6%）。

表 2 列出了在治疗组中发生率 ≥1% 且高于安慰剂组发生率的不良反应。共有 2 例（1.5%)接受利特昔替尼 50 mg 治疗的受试者由于不良反应退出试验。

表 2. 利特昔替尼治疗斑秃的临床试验中发生的不良反应 [a]

	利特昔替尼 50 mg N = 130 n (%)	**安慰剂 N = 213 n (%)**
头痛[b]	14 (10.8)	18 (8.5)
腹泻[c]	13 (10.0)	8 (3.8)
痤疮[d]	8 (6.2)	10 (4.7)
皮疹[e]	7 (5.4)	2 (0.9)
荨麻疹	6 (4.6)	3 (1.4)
毛囊炎	4 (3.1)	4 (1.9)
发热	4 (3.1)	0
特应性皮炎	3 (2.3)	1 (0.5)
头晕	3 (2.3)	3 (1.4)
血肌酸磷酸激酶升高	2 (1.5)	0
带状疱疹	2 (1.5)	0
红细胞计数下降	2 (1.5)	0
口腔黏膜炎	2 (1.5)	0

a. 治疗 24 周内有 ≥1% 的受试者报告且发生率高于安慰剂组的不良反应。
b. 头痛包括头痛和偏头痛。
c. 腹泻包括泄泻和排便频率增加。
d. 痤疮包括痤疮和脓疱性痤疮。
e. 皮疹包括皮疹和过敏性皮炎。

特定不良反应

对于本章节报告的所有不良反应，根据临床试验规模调整了暴露校正发生率。

感染

在长达 24 周的安慰剂对照试验中，安慰剂组 66 例受试者（80.35/100 患者年）和利特昔替尼 50 mg 组 43 例受试者（74.53/100 患者年）报告了感染。在所有临床试验（包括长期试验）中，有 645 例接受利特昔替尼 50 mg 或更高剂量治疗的受试者（50.71/100 患者年）报告了感染。

严重感染

在长达 24 周的安慰剂对照试验中，所有利特昔替尼剂量组共有 3 例受试者报告了严重感染。在所有临床试验（包括长期试验）中，有 12 例接受利特昔替尼 50 mg 或更高剂量治疗的受试者（0.66/100 患者年）报告了严重感染。最常见的严重感染为阑尾炎、COVID-19 感染（包括肺炎）和败血症。

带状疱疹

在长达 24 周的安慰剂对照试验中，所有利特昔替尼剂量组共有 4 例受试者报告了带状疱疹，安慰剂组有 0 例受试者报告了带状疱疹。在所有临床试验（包括长期试验）中，有 21 例接受利特昔替尼 50 mg 或更高剂量治疗的受试者（1.17/100 患者年）报告了带状疱疹。在安慰剂对照试验中，接受更高剂量利特昔替尼治疗的 1 例受试者（0.50/100 患者年）报告了机会性感染多皮区带状疱疹，所有临床试验中有 2 例接受利特昔替尼 50 mg 或更高剂量治疗的受试者（0.1/100 患者年）报告了此事件。

恶性肿瘤

在长达 24 周的安慰剂对照试验中，利特昔替尼更高剂量组 1 例受试者（1.33/100 患者年）报告了 1 起恶性肿瘤（乳腺癌）事件，安慰剂组受试者未报告恶性肿瘤。在所有临床试验（包括长期试验）中，有 7 例接受利特昔替尼 50 mg 或更高剂量治疗的受试者（0.37/100 患者年）报告了除非黑色素瘤皮肤癌（NMSC）以外的恶性肿瘤。

血栓栓塞事件

在所有临床试验（包括长期试验）中，有 1 例接受利特昔替尼 50 mg 或更高剂量治疗的受试者（0.06/100 患者年）报告了肺栓塞（PE）。报告了 1 起视网膜动脉闭塞事件和 1 起急性心肌梗死。

荨麻疹

在长达 24 周的安慰剂对照试验中，所有利特昔替尼剂量组共有 28 例受试者报告了荨麻疹，安慰剂组有 3 例受试者报告了荨麻疹。接受利特昔替尼 50 mg 治疗的受试者荨麻疹发生率为 8.23/100 患者年，而接受安慰剂治疗的受试者荨麻疹发生率为 4.03/100 患者年。在所有临床试验（包括长期试验）中，接受利特昔替尼 50 mg 或更高剂量治疗的受试者中有 76 例报告了荨麻疹。在综合安全性分析中，所有接受 50 mg 或更高剂量利特昔替尼治疗的受试者中，荨麻疹

的发生率为 4.10/100 患者年，初始事件发生的中位时间为 8 周，中位持续时间为 7 天。大多数病例的严重程度为轻度至中度。

淋巴细胞计数降低

在所有临床试验（包括长期试验）中，1 例接受利特昔替尼 50 mg 剂量治疗的受试者（<0.1%）发生了经确认的 ALC <500/mm^3。在 ≥65 岁的受试者中，年龄是 ALC 降低的一个风险因素。

血小板计数降低

在长达 24 周的安慰剂对照试验中，利特昔替尼治疗与血小板计数降低有关。在开始治疗 4 周内观察到对血小板的最大影响，之后继续治疗，血小板计数稳定保持在一个稍低水平。在所有临床试验（包括长期试验）中，1 例受试者（<0.1%）发生了经确认的血小板计数 <100,000/mm^3。没有受试者出现经确认的血小板计数 <75,000/mm^3。

肌酸磷酸激酶（CPK）升高

在长达 24 周的安慰剂对照试验中，利特昔替尼 50 mg 组 2 例（1.5%）受试者和安慰剂组 0 例受试者报告了血 CPK 升高事件。

肝酶升高

在长达 24 周的安慰剂对照试验中，利特昔替治疗组有受试者发生肝酶升高至 ≥3 倍正常值上限（ULN）的事件（参见**【注意事项】**）。

听力事件

在研究中通过在指定时间点进行常规听力检查（包括纯音测听、语音测听和声导抗），对听力状态的潜在变化进行了评估。在长达 24 周的安慰剂对照试验中，利特昔替尼组感音神经性听力下降的发生率不足 1%（仅 1 例），安慰剂组发生率为 0。在所有临床试验（包括长期试验）中，有 15 例接受利特昔替尼 50 mg 或更高剂量治疗的受试者（0.85/100 患者年）报告了符合感音神经性听力下降的事件。大多数听力事件为轻度，未呈现剂量效应，且在未改变利特昔替尼治疗的情况下恢复。无受试者发生中枢性听力障碍。青少年中未报告符合感音神经性听力下降的事件。

【禁忌】

已知对利特昔替尼或其任何辅料有超敏反应的患者禁用利特昔替尼（参见**【注意事项】**）。

【注意事项】

严重感染

接受利特昔替尼治疗的受试者曾报告过严重感染。最常见的严重感染是阑尾炎、COVID-19 感染（包括肺炎）以及败血症（参见**【不良反应】**）。在机会性感染中，接受利特昔替尼治疗的受试者报告了多皮区带状疱疹。

避免在活动性、严重感染患者中使用利特昔替尼。在有下列情况的患者中开始利特昔替尼治疗之前，应考虑治疗的风险和获益：

- 患有慢性或复发性感染
- 曾有 TB 接触史
- 有严重感染或机会性感染史
- 曾在地方性 TB 或真菌病流行地区居住或旅游，或
- 患有可能使其易受感染的基础病症

利特昔替尼给药期间及给药后，应密切监测患者是否出现感染体征和症状。如果患者发生严重感染或机会性感染，应中断利特昔替尼治疗。如果患者在利特昔替尼治疗期间新发感染，则应进行适合免疫功能受损患者的及时、全面和适当的诊断性检查，并进行适当的抗感染治疗，密切监测患者病情。一旦感染得到控制，可继续利特昔替尼治疗。

结核病

开始治疗前应对患者进行结核病（TB）筛查。利特昔替尼不应用于患有活动性 TB 的患者。对于新诊断为潜伏性 TB 或有既往未经治疗的潜伏性 TB 患者，应在开始利特昔替尼治疗前开始抗 TB 治疗。潜伏性结核筛查为阴性的患者中，在具有高危因素的患者开始利特昔替尼治疗前应首先考虑抗结核治疗，并考虑在利特昔替尼治疗期间筛查结核病高危患者。

病毒再活化

临床试验中报告了病毒再活化，包括疱疹病毒再活化的病例（例如带状疱疹）（参见**【不良反应】**）。如果患者出现带状疱疹，应考虑中断治疗直至缓解。

在开始利特昔替尼治疗之前，应按照临床指南的要求进行病毒性肝炎筛查。有 HIV 感染或者乙型或丙型肝炎感染证据的患者未参加临床试验。

死亡

一项在 50 岁及以上且至少有一个心血管风险因素的类风湿关节炎（RA）患者中使用另一种 JAK 抑制剂的大型、随机、上市后安全性研究显示，与 TNF 抑制剂相比，在接受该 JAK 抑制剂治疗的患者中观察到的全因死亡率更高（包括心源性猝死）。在开始或继续利特昔替尼治疗之前，应考虑个体患者的获益与风险。

恶性肿瘤和淋巴增生性障碍

在利特昔替尼的临床试验中观察到恶性肿瘤，包括 NMSC（参见**【不良反应】**）。

一项在 RA 患者中使用另一种 JAK 抑制剂的大型、随机、上市后安全性研究显示，与接受 TNF 抑制剂治疗的患者相比，在接受该 JAK 抑制剂治疗的患者中观察到的恶性肿瘤（不包括非黑色素瘤皮肤癌 [NMSC]）发生率更高。与接受 TNF 抑制剂治疗的患者相比，在接受该 JAK 抑制剂治疗的患者中观察到的淋巴瘤发生率更高。与接受 TNF 抑制剂治疗的患者相比，接受 JAK 抑制剂治疗的当前或既往吸烟者的肺癌发生率更高。在这项研究中，当前或既往吸烟者的所有恶性肿瘤风险均额外增加。

对于患有某种已知恶性肿瘤的患者（已治愈的 NMSC 或宫颈癌除外），在开始或继续利特昔替尼治疗之前，应考虑治疗的风险和获益。

建议对皮肤癌高危患者定期进行皮肤检查。

主要心血管不良事件（MACE）

一项在 50 岁及以上且至少有一个心血管风险因素的 RA 患者中使用另一种 JAK 抑制剂的大型、随机、上市后安全性研究显示，与使用 TNF 抑制剂治疗的患者相比，在接受 JAK 抑制剂治疗的患者中观察到的主要心血管不良事件（MACE）发生率更高，其中主要心血管不良事件是指心源性死亡、非致命性心肌梗塞（MI）和非致命性卒中。当前或既往吸烟患者的风险额外增加。

在开始或继续利特昔替尼治疗之前，应考虑个体患者的获益与风险，特别是在当前或既往吸烟患者以及有其他心血管风险因素的患者中。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塞或卒中，则终止利特昔替尼治疗。

血栓栓塞事件

一例接受利特昔替尼的受试者报告了 PE 事件（参见**【不良反应】**）。在利特昔替尼更高剂量治疗组中，1 例受试者报告了视网膜动脉闭塞事件。

一项在 50 岁及以上且至少有一个心血管风险因素的 RA 患者中使用另一种 JAK 抑制剂的大型、随机、上市后安全性研究显示，与接受 TNF 抑制剂治疗的患者相比，观察到总体血栓形成、DVT 和 PE 的发生率更高。

对于已知有血栓栓塞风险因素的患者，应谨慎使用利特昔替尼。如果出现血栓形成或栓塞症状，患者应中断利特昔替尼治疗并立即接受评估和适当治疗。在开始利特昔替尼治疗之前，应考虑治疗的风险和获益。

超敏反应

在临床试验中，接受利特昔替尼的受试者曾观察到包括速发严重过敏反应、荨麻疹和皮疹在内的严重反应。如果发生有临床意义的超敏反应，应停用利特昔替尼并进行适当的治疗（参见**【不良反应】**）。

听力事件

在比格犬长期毒性研究中观察到利特昔替尼相关的轴突营养不良（参见**【药理毒理】**），根据现有总体非临床和临床数据，认为犬中发生的轴突营养不良不会对接受利特昔替尼治疗的患者造成风险。尽管临床研究中未发生中枢性听力障碍，但如果患者在用药期间出现中枢性听力障碍，在查明病因前，应停用利特昔替尼。

实验室检查异常

利特昔替尼治疗与淋巴细胞和血小板减少有关（参见**【不良反应】**）。

在开始利特昔替尼治疗之前，应检测 ALC 和血小板计数（参见**【用法用量】**）。在开始利特昔替尼治疗后，建议根据 ALC 和血小板计数情况暂停或终止治疗（参见**【用法用量】**）。

肝酶升高 – 与安慰剂组相比，利特昔替尼治疗组的肝酶升高发生率更高。在利特昔替尼临床试验的患者中观察到 ALT 升高至 ≥5 倍正常值上限 (ULN)，AST 升高至 ≥5 倍 ULN。应在基线时以及之后根据患者管理常规进行评估。建议及时分析肝酶升高的原因，以识别潜在的药物性肝损伤病例。如果观察到 ALT 或 AST 升高，并且怀疑发生药物性肝损伤，则中断利特昔替尼给药，直至排除此诊断。

肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高 – 与安慰剂组相比，利特昔替尼治疗组的 CPK 升高发生率更高。

疫苗接种

对于接受利特昔替尼治疗的患者接受疫苗接种后的反应，目前尚无数据。在治疗期间或开始治疗前不久应避免接种减毒活疫苗。开始利特昔替尼治疗前，建议患者根据现行免疫接种指南接种最新的疫苗，包括预防性带状疱疹疫苗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

风险总结

在孕妇中使用利特昔替尼的临床试验数据不足以确定与药物相关的主要出生缺陷、流产或者其他不良母体或胎儿结局的风险。在动物生殖研究中，妊娠大鼠和兔在器官形成期口服利特昔替尼后，在分别相当于人体最大推荐剂量（MRHD）的 49 倍和 55 倍的暴露量[基于曲线下面积（AUC）]下发生了胎仔毒性和胎仔畸形。

适用人群出现主要出生缺陷和流产的背景风险尚不明确。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结果的风险。在美国一般人群中，经临床确认的妊娠中主要出生缺陷和流产的背景风险分别估计为 2-4% 和 15-20%。

哺乳期

风险总结

尚无关于利特昔替尼是否在人类乳汁中分泌、对母乳喂养婴儿的影响或对乳汁分泌的影响的数据。利特昔替尼可分泌至哺乳期大鼠的乳汁中。如果动物乳汁中存在某种药物，则该药物也可能存在于人乳中。鉴于成人中的严重不良反应，包括严重感染和恶性肿瘤风险，建议女性在利特昔替尼治疗期间和末次给药后约 14 小时内（约 6 个消除半衰期）不要哺乳。

【儿童用药】

已在 ≥12 岁青少年患者中确定了利特昔替尼治疗重度斑秃的安全性和有效性。斑秃临床试验共计入组了 181 例 12 至 <18 岁青少年受试者，在一项关键性，双盲，安慰剂对照试验（AA-I ） 中，105 例 12 至 <18 岁斑秃青少年受

试者接受了随机分组。青少年与成人受试者的疗效一致（参见**【临床试验】**）。青少年受试者的不良反应特征与成人相似。

尚未确定利特昔替尼用于 12 岁以下儿童患者的安全性和有效性。

【老年用药】

无需对 ≥65 岁的患者进行剂量调整。

在入组斑秃试验的受试者中，共有 28 例年龄为 65 岁及以上。利特昔替尼临床试验未入组足够数量的 65 岁及以上受试者，并且没有 75 岁及以上的受试者，因此不能确定老年患者对本药的反应是否与年轻成年患者不同。

由于老年人群中感染发生率通常较高，故治疗老年患者时应谨慎。

【药物相互作用】

利特昔替尼对其他药物的影响

表 3 总结了影响其他药物的具有临床意义的药物相互作用。

表 3.影响其他药物的具有临床意义的相互作用

浓度轻微变化可能导致严重不良反应的 CYP3A 底物	
临床影响	利特昔替尼是一种 CYP3A 抑制剂。与利特昔替尼联合用药时，CYP3A 底物的 AUC 和 C_{max} 可能增加（参见**【临床药理】**），这可能会导致这些底物的不良反应风险升高。
干预	如果将利特昔替尼与 CYP3A 底物联合用药，且该底物的轻微浓度变化可能导致严重不良反应，那么应考虑根据该底物的获准产品说明书进行额外监测和剂量调整。
浓度轻微变化可能导致严重不良反应的 CYP1A2 底物	
临床影响	利特昔替尼是一种 CYP1A2 抑制剂。与利特昔替尼联合用药时，CYP1A2 底物的 AUC 和 C_{max} 可能增加（参见**【临床药理】**），这可能会导致这些底物的不良反应风险升高。
干预	如果将利特昔替尼与 CYP1A2 底物联合用药，且该底物的轻微浓度变化可能导致严重不良反应，那么应考虑根据该底物的获准产品说明书进行额外监测和剂量调整。

其他药物对利特昔替尼的影响

表 4 总结了影响利特昔替尼的具有临床意义的药物相互作用。

表 4.影响利特昔替尼的具有临床意义的相互作用

CYP3A 诱导剂	
临床影响	当与强效 CYP3A 诱导剂（例如利福平）联合用药时，利特昔替尼的 AUC 和 C_{max} 可能下降（参见**【临床药理】**），这可能导致临床应答丧失或下降。
干预	不建议与强效 CYP3A 诱导剂联合用药。

【药物过量】

临床试验中利特昔替尼的给药剂量为最高单次口服 800 mg。不良反应与较低剂量下的观察结果相似，未发现特定毒性。对健康成人受试者口服给药最高达单剂量 800 mg 时的药代动力学（PK）数据显示，90% 以上的给药剂量预期可在 48 小时内被清除。

利特昔替尼用药过量没有特效解毒剂。应予以对症和支持性治疗，并监测患者是否出现不良反应的体征和症状（参见**【不良反应】**）。

【临床药理】

药效学

淋巴细胞亚群

在斑秃受试者中，利特昔替尼治疗与淋巴细胞绝对值、T 淋巴细胞（CD3）和 T 淋巴细胞亚群（CD4 和 CD8）的早期剂量依赖性减少有关。另外，NK 细胞（CD16/56）出现早期剂量依赖性减少，稳定保持在一个稍低水平下至第 48 周。在 50 mg QD 剂量给药早期观察到中位淋巴细胞水平降低，之后保持稳定至第 48 周。所有治疗组均未观察到 B 淋巴细胞（CD19）的变化。

心脏电生理学

斑秃受试者接受 50 mg 每日一次平均最大暴露量的 12 倍剂量时，对 QTc 间期无临床相关影响。

药代动力学

在不超过 200 mg 的剂量范围内，利特昔替尼 $AUC_{0\text{-}tau}$ 和 C_{max} 随着剂量的增加而大致成正比增加。大约在第 4 天达到稳态。

吸收

利特昔替尼绝对口服生物利用度约为 64%。口服给药后 1 小时内达到血浆峰浓度。

食物的影响

食物对利特昔替尼的系统暴露量不存在有临床意义的影响。利特昔替尼 100 mg 胶囊与高脂食物同服导致利特昔替尼 C_{max} 降低约 32% 和 AUC_{inf} 增加 11%。在临床试验中，利特昔替尼随餐同服或不同服均可（参见【用法用量】）。

分布

静脉给药后，利特昔替尼的分布容积约为 74 L，约有 14% 的循环利特昔替尼与血浆蛋白结合。利特昔替尼的全血/血浆分布比为 1.62。

消除

利特昔替尼的平均终末消除半衰期范围为 1.3-2.3 小时。

代谢

利特昔替尼的代谢由多种途径介导，其中无任何单一途径的代谢贡献占总代谢的 25% 以上。这些途径包括：

- 谷胱甘肽 S-转移酶 (GST)：胞质 GST A1/3、M1/3/5、P1、S1、T2、Z1 和微粒体 GST 1/2/3
- CYP 酶（CYP3A、CYP2C8、CYP1A2 和 CYP2C9）

排泄

约 66% 的放射性标记利特昔替尼经尿液排泄，20% 经粪便排泄。约 4% 的利特昔替尼剂量以原型药经尿液排泄。

在一项纳入 9 例中国健康受试者（18 至 55 岁，含）的 PK 研究中，利特昔替尼 200 mg 单次和多次给药后，吸收迅速，中位 T_{max} 分别为 0.5 和 0.75 小时。单次给药和多次给药后的平均终末半衰期（$t_{1/2}$）分别为 1.7 和 1.9 小时。

特殊人群

群体 POPPK 分析结果表明，与 70 kg 个体相比，体重较低（47 kg）的受试者在稳态时的 AUC_{tau} 增加 45%，C_{max} 增加 52%；体重较高（101 kg）的受试者在稳态时的 AUC_{tau} 下降 30%，C_{max} 下降 32%。暴露反应关系分析显示，与男性亚组相比，女性亚组的预测第 12 个月应答率略高（分别为 54.4%和 46.7%）；青少年相对于成人的预测第 12 个月应答率略高（分别为 54.7%和 50.9%）。这可能是因为亚组中由于体重导致的暴露差异和 AT/AU 患者比例不同。与男性人群相比，女性人群具有更高的暴露量（$C_{avg,ss}$ 分别为 58 ng/mL 和 41 ng/mL）和更低的 AT/AU 比例（分别为 40%和 46%）；青少年的 PK 暴露量略高于成人（$C_{avg,ss}$ 分别为 54 ng/mL 和 51 ng/mL）且青少年的 AT/AU 比例低于成人（分别为 36%和 43%）。

肾功能损害患者

重度肾功能损害（eGFR <30 mL/min）受试者中观察到的 AUC_{24} 比肾功能正常的匹配受试者的 AUC_{24} 高 55.2%。认为该差异不具有临床意义。尚未在轻度（eGFR 60 至 <90 mL/min）或中度（eGFR 30 至 <60 mL/min）肾功能损害患者中研究利特昔替尼，因为预期这些患者中的利特昔替尼暴露量不会出现有临床相关的增加。使用调整肾病患者饮食（MDRD）公式估算患者的 eGFR 和肾功能状态分类。尚未在 ESRD 或接受肾移植的患者中研究利特昔替尼。

肝功能损害患者

与肝功能正常患者相比，中度（Child Pugh B 级）肝功能损害患者的利特昔替尼 AUC_{24} 增加 18.5%。尚未在轻度（Child Pugh A 级）肝功能损害患者中研究利特昔替尼，因为预期这些患者中的利特昔替尼暴露量不会出现有临床相关的增加。

尚未在重度（Child Pugh C 级）肝功能损害患者中研究利特昔替尼，不建议将其用于这些患者（参见**【用法用量】**）。

药物相互作用研究

临床研究

其他药物对利特昔替尼的影响

合用药物对利特昔替尼药代动力学的影响见表 5。

表 5.合用药物导致的利特昔替尼药代动力学变化

合用药物	合用药物的给药方案	利特昔替尼剂量	比值[a]（90% 置信区间）	
			C_{max}	AUC
强效 CYP3A 抑制剂：伊曲康唑[b]	200 mg 每天一次 ×5 天	30 mg	1.03 (0.83, 1.27)	1.15 (1.05, 1.27)
强效 CYP 酶诱导剂：利福平	600 mg 每天一次 ×8 天	50 mg	0.75 (0.63, 0.89)	0.56 (0.52, 0.60)

a. 比值是利特昔替尼 + 联用药物与利特昔替尼单独给药的 C_{max} 比值及 AUC_{inf} 比值。
b. 与 CYP3A 抑制剂的药物相互作用没有临床意义。

利特昔替尼对其他药物的影响

利特昔替尼对合用药物药代动力学的影响见表 6。

表 6.利特昔替尼导致的合用药物药代动力学变化

合用药物	利特昔替尼的给药方案	比值[a]（90% 置信区间）	
		C_{max}	AUC_{inf}
口服避孕药：炔雌醇(EE) 和左炔诺孕酮(LN)[b]	50 mg 每天一次 ×11 天	EE：0.92 (0.84, 1.01) LN：0.80 (0.73, 0.88)	EE：0.98 (0.91, 1.06) LN[e]：0.88 (0.83, 0.93)
敏感 CYP3A 底物：咪达唑仑（参见**【药物相互作用】**）	200 mg 每天一次 ×11 天[c]	1.81 (1.48, 2.21)	2.69 (2.16, 3.36)
敏感 CYP1A2 底物：咖啡因（参见**【药物相互作用】**）	200 mg 每天一次 ×9 天[c]	1.10 (1.04, 1.16)	2.65 (2.34, 3.00)
敏感 CYP2B6 底物：依非韦伦[b]	200 mg 每天一次 ×11 天[c]	0.88 (0.77, 1.01)	1.00[f] (0.95, 1.04)
敏感 CYP2C 底物：甲苯磺丁脲[b]	200 mg 每天一次 ×10 天[c]	1.03 (0.97, 1.10)	0.99 (0.92, 1.07)
敏感 OATP1B1、BCRP 和 OAT3 底物：瑞舒伐他汀[b]	200 mg 每天一次 ×10 天[c]	0.73 (0.63, 0.83)	0.87 (0.75, 1.01)
敏感 OCT1 底物：舒马普坦[b]	同时 400 mg 单剂量给药[d]	0.87 (0.73, 1.03)	1.30 (1.17, 1.44)
	在舒马普坦给药前 8 小时 400 mg 单剂量给药[d]	1.50 (1.26, 1.78)	1.50 (1.35, 1.66)

a. 比值是相应药物 + 利特昔替尼联合给药与相应药物单独给药之间的 C_{max} 比值及 AUC_{inf} 比值。

b. 利特昔替尼分别与口服避孕药、CYP2B6 底物、CYP2C 底物以及特定转运体（OATP1B1、BCRP、OAT3 和 OCT1）底物之间的药物相互作用无临床意义。
c. 利特昔替尼剂量为获批推荐剂量的 4 倍。
d. 利特昔替尼剂量为获批推荐剂量的 8 倍。
e. 此为左炔诺孕酮 AUC_{last} 而非 AUC_{inf}，因为左炔诺孕酮的终末期未经过充分分析。
f. 此为依非韦伦的 AUC_{0-72}。

体外研究

*CYP 相关途径：*利特昔替尼并非 CYP2D6 抑制剂。

*其他代谢途径：*利特昔替尼并非尿苷 5'*二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶（UGTs）（UGT1A1*、*UGT1A4*、*UGT1A6*、*UGT1A9* 和 UGT2B7）、GST 或磺基转移酶（SULT）的抑制剂。

*转运体系统：*利特昔替尼并非 P-糖蛋白（P-gp）或胆盐输出泵（BSEP）的抑制剂。

【临床试验】

一项随机、双盲、安慰剂对照试验（AA-I）评估了利特昔替尼在头皮毛发脱落 ≥50% 的 12 岁及以上斑秃（包括全秃 [AT] 和普秃 [AU]）受试者中的疗效和安全性。

试验 AA-I 共评估了 718 例受试者，他们被随机分配至以下治疗方案之一，接受 48 周治疗：1）200 mg 每日一次持续 4 周，之后 50 mg 每日一次持续 44 周；2）200 mg 每日一次持续 4 周，之后 30 mg 每日一次持续 44 周；3）50 mg 每日一次持续 48 周；4）30 mg 每日一次持续 48 周；5）10 mg 每日一次持续 48 周；6）安慰剂持续 24 周，之后 200 mg 每日一次持续 4 周，50 mg 每日一次持续 20 周；或 7）安慰剂持续 24 周，之后 50 mg 每日一次持续 24 周。利特昔替尼的推荐剂量为 50 mg 每日一次，关于此剂量的结果讨论如下。

所有治疗组中 62% 的受试者为女性，68% 为白人，26% 为亚裔，4% 为黑人或非裔美国人。大多数受试者（85%）为成人（≥18 岁），平均年龄为 33.7 岁。共计入组了 105 例（15%）12 至 <18 岁受试者和 20 例（3%）65 岁及以上受试者。各治疗组的秃发症严重性工具（SALT）基线平均评分在 88.3-93.0 之间。基线时非AT/AU 的受试者中，SALT 平均评分范围为 78.3-87.0。各治疗组中大多数受试者在基线时存在眉毛异常（83%）和睫毛异常（75%）。自斑秃诊断以来的中位持续时间为 6.9 年，当前斑秃发作的中位持续时间为 2.5 年。根据 AT/AU 状态对随机化进行分层，有 46% 的受试者基于基线 SALT 评分 100 被归类为 AT/AU。

临床应答

头皮毛发脱落的评估基于 SALT。第 24 周时，利特昔替尼治疗组达到 SALT ≤20 （20% 或更少的头皮毛发脱落）和 SALT≤10 （10% 或更少的头皮毛发脱落）应答的受试者比例显著高于安慰剂组（表 7）。

直至第 48 周，SALT ≤20 应答率进一步增加。第 24 周时，利特昔替尼治

疗组受试者在 SALT 绝对评分上的改善幅度（通过 SALT 绝对评分较基线的变化评估）大于安慰剂组，此后直至第 48 周进一步增加。图 1 按访视列出了达到 SALT ≤20 应答的受试者比例和 SALT 评分较基线的变化。

在基线时存在眉毛和/或睫毛异常的受试者中，利特昔替尼 50 mg 组可观察到在第 24 周时的眉毛和/或睫毛再生改善：达到 EBA（眉毛评估）和 ELA（睫毛评估）应答的受试者比例分别为 29.0% 和 28.9%。并在第 48 周时观察到进一步改善。

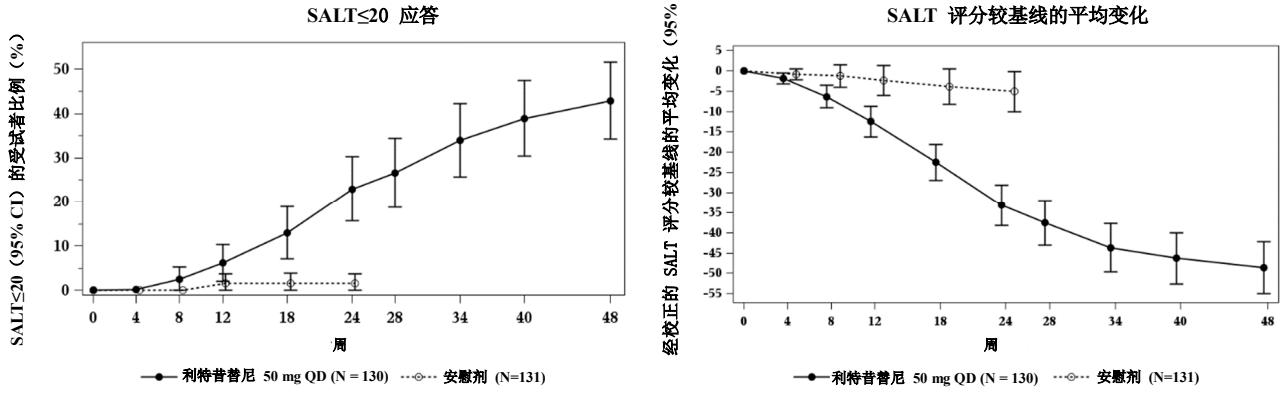
表 7. 第 24 周时利特昔替尼的疗效结果

	利特昔替尼 50 mg QD (N = 130) 应答者 %	**安慰剂 (N = 131) 应答者 %**	**与安慰剂组的差异 (95% CI)**
SALT ≤20 应答 [a,b]	23.0	1.6	21.4 (13.4, 29.5)
SALT ≤10 应答 [b,c]	13.4	1.5	11.9 (5.4, 18.3)

缩略词：CI = 置信区间；N =受试者总人数；QD = 每日一次；SALT=秃发症严重性工具

a. SALT ≤20 应答者是指头皮毛发脱落 ≤20% 的受试者。SALT 评分范围为 0-100，0 = 头皮无毛发脱落，100 = 头皮全部毛发脱落。
b. 多重性调整后，与安慰剂相比有统计学显著性差异。
c. SALT ≤10 应答者是指头皮毛发脱落 ≤10% 的患者。

图 1. 截至第 48 周的 SALT ≤20 应答及 SALT 评分较基线的变化



缩略词：CI = 置信区间；N = 受试者总人数；QD = 每日一次；SALT=秃发症严重性工具

第 24 周时，利特昔替尼组报告斑秃及有关毛发再生长的 3 个方面的满意度（数量、质量和总体满意度）改善的受试者比例高于安慰剂组（通过患者对病情变化的总体评估[PGI-C]和患者对毛发生长的满意度 [P-SAT] 评估）。

中国受试者人群

在中国亚组中观察到的疗效与总体人群大体一致。

中国亚组中，共有 81 例受试者接受随机化及研究药物给药，其中64%女性，36%男性。大多数受试者为年龄在 18-44 岁的成人（89%）。在中国亚组中平均

年龄为 28.2 岁，其中包括 6 例青少年受试者（7%，12 至 <18岁）。基线 SALT 评分均值在各治疗组间大致相近，范围为 87.7-96.2 分，其中 51% 的受试者因基线 SALT 评分为 100 分而被归类为 AT/AU 。大多数受试者在基线时存在眉毛（85%）或睫毛（70%）受累。自 AA 诊断以来的中位持续时间为 5.8 年，此次 AA 发作中位持续时间为 3.0 年。

第 24 周时，观察到利特昔替尼 50 mg 组达到 SALT≤20 和 SALT≤10 应答的受试者比例分别为 24.1% 和 24.3%，在数值上高于安慰剂组。利特昔替尼组 SALT≤20 和 SALT≤10 的应答率在第 24 周后持续增加。

第 24 周时，接受利特昔替尼治疗组的 SALT 绝对评分（通过 SALT 绝对评分较基线变化的最小二乘均值评估）较安慰剂组有更大改善，并在直至第 48 周进一步改善（图 2）。

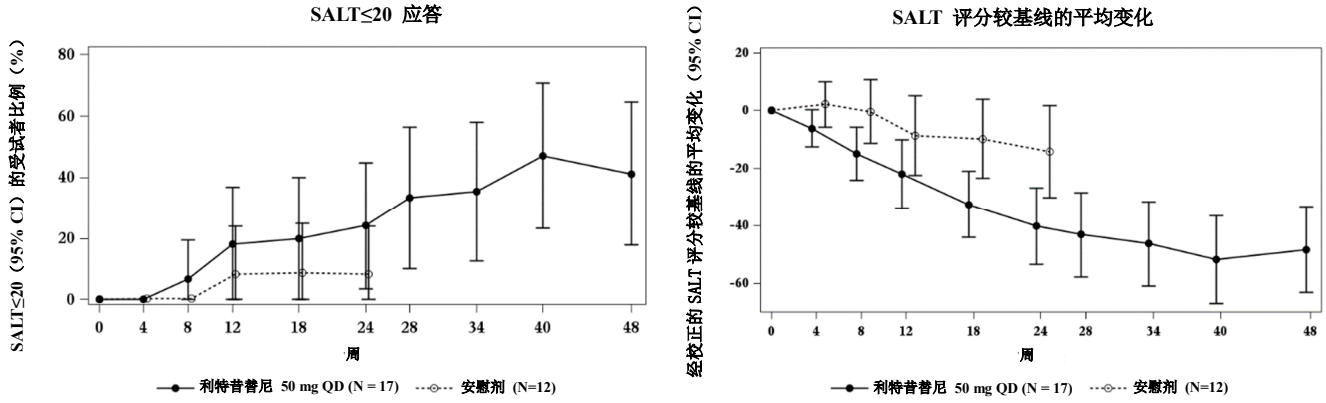
在基线眉毛和/或睫毛受累的受试者中，利特昔替尼治疗组可观察到在第 24 周时的眉毛和睫毛再生改善：达到 EBA（眉毛评估）和 ELA（睫毛评估）应答的受试者比例分别为 28.6% 和 45.5%。

表 8. 中国亚组第 24 周时利特昔替尼的疗效结果

	利特昔替尼 50 mg QD (N = 17) 应答者 %	**安慰剂 (N=12) 应答者 %**	**与安慰剂组的差异 (95% CI)**
SALT ≤20 应答 [a]	24.1	8.3	15.8 (-12.5, 44.1)
SALT ≤10 应答 [b]	24.3	8.3	15.9 (-12.5, 44.4)

缩略词：CI = 置信区间；N =受试者总人数；QD = 每日一次；SALT=秃发症严重性工具
a. SALT ≤20 应答者是指头皮毛发脱落 ≤20% 的受试者。SALT 评分范围为 0-100，0 = 头皮无毛发脱落，100 = 头皮全部毛发脱落。
b. SALT ≤10 应答者是指头皮毛发脱落 ≤10% 的受试者。

图 2. 中国亚组截至第 48 周的 SALT ≤20 应答及 SALT 评分较基线的变化



缩略词：CI = 置信区间；N = 受试者总人数；SALT=秃发症严重性工具

青少年受试者人群

表 9 列出了 AA-I 试验中第 24 周时 12 至 <18 岁受试者的疗效结果。

表 9. 试验 AA-I 中第 24 周时 12 至 <18 岁受试者的疗效结果

	利特昔替尼 50 mg QD (N = 18) 应答者 %	安慰剂 (N = 19) 应答者 %	与安慰剂组的差异 (95% CI)
SALT ≤20 应答 [a]	24.0	0	24.0 (2.5, 45.4)
SALT ≤10 应答 [b]	11.9	0	11.9 (-3.7, 27.6)

缩略词：CI = 置信区间；N =受试者总人数；QD = 每日一次；SALT = 秃发症严重性工具

a. SALT ≤20 应答者是指头皮毛发脱落 ≤20% 的受试者。SALT 评分范围为 0-100，0 = 头皮无毛发脱落，100 = 头皮全部毛发脱落。

b. SALT ≤10 应答者是指头皮毛发脱落 ≤10% 的受试者。SALT 评分范围为 0-100，0 = 头皮无毛发脱落，100 = 头皮全部毛发脱落。

【药理毒理】

药理作用

利特昔替尼为激酶抑制剂，通过阻断三磷酸腺苷（ATP）结合位点，不可逆地抑制 Janus 激酶 3 （JAK3） 和肝细胞癌中表达的酪氨酸激酶（TEC）激酶家族。在细胞水平，利特昔替尼抑制由 JAK3 依赖性受体介导的细胞因子诱导的 STAT 磷酸化。此外，利特昔替尼可抑制依赖于 TEC 激酶家族成员的免疫受体信号传导。目前尚不清楚抑制特定 JAK 或 TEC 家族酶与治疗效果的相关性。

毒理研究

遗传毒性

利特昔替尼 Ames 试验结果为阴性。利特昔替尼人淋巴母细胞体外微核试验结果为阳性，体外机制研究表明，利特昔替尼通过非整倍体机制诱导微核。在大鼠体内骨髓微核试验中，在相当于 130 倍人最大推荐剂量的暴露量（以游离药物 AUC 计）下，未见非整倍体诱变或染色体断裂。

生殖毒性

大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠经口给予利特昔替尼，给药剂量为 200 mg/kg（以游离药物 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 55 倍）时可见对雄鼠生育力产生影响：与给予利特昔替尼的雄鼠交配的未给药雌鼠中，可见着床前丢失增加导致着床位点数量减少，相应地窝仔数减少。给药剂量为 60 mg/kg（以游离药物 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 14 倍）时未见对雄鼠生育力有不良影响。在任何剂量下均未见对雄鼠精子形成（精子计数、精子生成速率、活力和形态）和雌鼠生育力的影响。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第 6~17 天经口给予利特昔替尼，给药剂量为 175 和/或 325mg/kg（以游离药物 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 49 倍）时可见胎仔骨骼畸形和变异，包括椎骨和肋骨畸形以及指骨、

椎骨、肋骨和胸骨发育变异；在≥175 mg/kg/天剂量下可见胎仔体重下降，在325mg/kg 剂量下还可见母体体重下降；给药剂量为 75 mg/kg (以游离药物 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 16 倍) 时未见胚胎-胎仔发育毒性和致畸作用。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔于妊娠第 7~19 天经口给予利特昔替尼，给药剂量为 75mg/kg （以游离药物 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 55 倍）时可见平均胎仔体重下降、内脏畸形（肾脏畸形）发生率升高、骨骼畸形（多余的胸骨节、胸椎弓缺失和/或胸椎中央融合）和骨骼变异（指骨、耻骨、颅骨、胸椎和胸骨节骨化延迟）；给药剂量为 25 mg/kg（以游离药物 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 12 倍）时未见胚胎-胎仔发育毒性和致畸作用。

围产期发育毒性试验中，大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 20 天经口给予利特昔替尼，给药剂量为 175 mg/kg（以游离药物 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 41 倍）时，可见出生后存活率降低和子代重下降，以及与体重降低相关的雄性和雌性动物性成熟延迟，F1 代雌性动物还可见黄体平均数量减少。给药剂量为 75 mg/kg（以游离药物 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 14 倍）时未见对出生前和出生后发育的影响。

哺乳期大鼠给予利特昔替尼后，随着时间的推移，乳汁中利特昔替尼的浓度高于血浆中利特昔替尼的浓度，平均乳汁与血浆 AUC 比值为 2.2。

致癌性

在一项大鼠 2 年致癌性研究中，经口给予利特昔替尼 100 mg/kg（以游离药物 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 29 倍）时可见雌性大鼠良性胸腺瘤和雄性大鼠良性甲状腺滤泡腺瘤的发生率增加。给药剂量为 30 mg/kg（以游离药物 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 6.3 倍）时未见与利特昔替尼相关的胸腺瘤或甲状腺滤泡腺瘤。在一项 Tg.rasH2 转基因小鼠 26 周致癌性研究中，小鼠每天经口给予利特昔替尼 30、100 或 300 mg/kg（以游离药物 AUC 计，约为人最大推荐剂量的 11 倍），未见致癌性。

其他

在两项犬 9 个月经口重复给药毒性研究中，给药剂量为 ≥20 mg/kg/天（以 AUC 计，为人最大推荐剂量的 14 倍）时，在脑干、脊髓、坐骨神经、迷走神经分支和胃肠道肠神经丛/黏膜下丛中观察到剂量相关的可逆性轴突营养不良。给药剂量为 40 mg/kg/天（以 AUC 计，为人最大推荐剂量的 33 倍）时，利特昔替尼相关的轴突营养不良导致在脑干听觉诱发电位 (BAEP) 测试中的可逆性听力损失和波形缺陷。在给药第 7 个月首次观察到 BAEP 缺陷，并持续至给药结束。给药结束后 6 个月时未观察到听力阈值缺陷。给药剂量为 ≤20 mg/kg/天时未观察到 BAEP 缺陷。追加的机制研究初步证明，利特昔替尼相关听力损失并非直接由 JAK3 或 TEC 家族激酶抑制引起，但未确定犬轴突营养不良的潜在机制。

【贮藏】

密封，不超过 30℃保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片、药用铝箔。30 粒/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

JX20230105

【批准文号】

国药准字 HJ20230118

【上市许可持有人】

名　　称：Pfizer Inc.

注册地址：66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001 United States of America

【生产企业】

企业名称：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

生产地址：Mooswaldallee 1, Freiburg im Breisgau 79108 GERMANY

【境内责任人】

名　　称：辉瑞投资有限公司

地　　址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层

联系方式：400 910 0055