

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

2025 年 04 月 24 日

2025 年 08 月 08 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: QTc 间期延长

QTc 间期延长

服用本品可能出现 QTc 延长。同时服用可延长 QTc 间期的药物可能引起叠加的 QTc 延长作用。监测心电图。出现明显的室性心律失常或者 QTc 间期大于 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

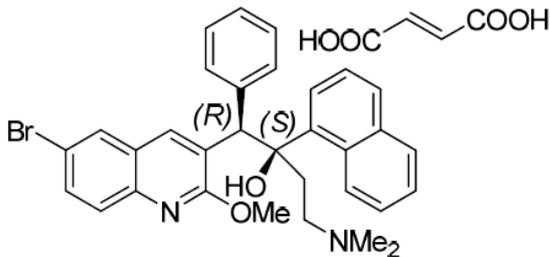
汉语拼音: Fumasuan Beidakuilin Pian

#### 【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：** C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

**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，适用于至少对利福平和异烟肼耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核（TB）的成人和青少年（12 岁至 <18 岁且体重 ≥30 kg）患者的治疗。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，通过分析至少对利福平和异烟肼耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核（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：
  - 结核分枝杆菌引起的潜伏性感染
  - 药物敏感性肺结核

- o 肺外结核病
- o 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<sub>32</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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 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 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
成人（≥18 岁） 青少年（12 岁至 <18 岁且体重 ≥30 kg）	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)。
--	---------------------------------------

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（ $\leq 0.001\%$ ）。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：

- QTc 间期延长
- 临床试验中死亡率组间不均衡
- 肝毒性
- 药物相互作用

## 临床研究经验

由于临床研究的条件各异，因此不同药物在临床研究中观察到的不良反应发生率无直接可比性，也无法反映临床实践中观察到的发生率。请参考与本品联用药物的处方信息来获取其各自的不良反应。

### 成人临床研究经验

基于 335 例用药 8 周（研究 2）和 24 周（研究 1 和 3）的患者以及 354 例用药 40 周（研究 2）或 28 周（研究 4）的患者的安全性数据，确定了本品的不良反应。在这些研究中，患者接受本品和其他抗分枝杆菌药物联合治疗。

研究 1 和 2 是在新诊断的至少对利福平和异烟肼耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照试验。研究 3 是一项开放性非对照研究，对既往治疗过的至少对利福平和异烟肼耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核患者（包括对二线注射类药物或氟喹诺酮类药物耐药的患者）进行个体化治疗，本品作为治疗方案的一部分给药。

在研究 1 中，35%为黑人，17%为西班牙人，13%为白人，9%为亚洲人，26%为其他人种。本品治疗组中的 8 例患者（10%）和安慰剂治疗组中的 16 例患者（20%）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。

研究 4 是在至少对利福平耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核患者中进行的一项开放性、随机、阳性对照试验，对 40 周贝达喹啉联合其他口服抗分枝杆菌药治疗组与 40 周注射用抗分枝杆菌药物联合其他口服抗分枝杆菌药阳性对照组进行了评价。还在该试验中评价了 28 周贝达喹啉+一种注射类药物联合其他抗分枝杆菌药治疗组，但由于标准治疗发生变化，提前停止了招募。在两个 40 周治疗组接受治疗的人群（N=413）中，中位年龄为 32.8 岁，61%为男性，46%为亚洲人，36%为黑种人，18%为白种人，16%为 HIV 感染者。

### 常见不良反应

表 2 列出了研究 1 中贝达喹啉治疗组发生率高于安慰剂组的选定不良反应。10%或以上接受贝达喹啉治疗的患者报告且发生率高于安慰剂组的最常见不良反应为恶心、关节痛、头痛、咯血和胸痛。

**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。

### 转氨酶升高

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。

在研究4的治疗期间，40周贝达喹啉治疗组45/211例（21%）、40周阳性对照药组45/202例（22%）和28周含贝达喹啉治疗组23/143例（16%）受试者出现转氨酶升高至≥3倍正常上限。

表3总结了研究4中40周贝达喹啉治疗组≥5%患者（接受贝达喹啉联合其他抗分枝杆菌药）发生的选定不良反应。40周贝达喹啉治疗组中，10%或以上患者报告的最常见不良反应为QTc间期延长、恶心、呕吐、关节痛、转氨酶升高、腹痛、瘙痒、头晕、头痛、胸痛、皮疹、失眠、皮肤干燥和心悸。

表 3: 研究 4 中接受 40 周贝达喹啉治疗方案的患者中发生率≥5%的选定不良反应

不良反应	贝达喹啉 <sup>a</sup> N=211 n (%)	阳性对照 <sup>b,c</sup> N=202 n (%)
QTc 间期延长	128 (61)	113 (56)
恶心	114 (54)	126 (62)
呕吐	112 (53)	125 (62)
关节痛	93 (44)	67 (33)
转氨酶升高 <sup>d</sup>	63 (30)	59 (29)
腹痛 <sup>e</sup>	60 (28)	48 (24)
瘙痒 <sup>f</sup>	58 (27)	44 (22)
头晕	37 (18)	42 (21)
头痛	36 (17)	36 (18)
胸痛	33 (16)	24 (12)
皮疹 <sup>g</sup>	30 (14)	17 (8)
失眠	30 (14)	19 (9)
皮肤干燥	25 (12)	16 (8)
心悸	21 (10)	13 (6)
肌痛	19 (9)	6 (3)
异常感觉	16 (8)	8 (4)
腹泻	12 (6)	17 (8)

<sup>a</sup> 贝达喹啉、左氧氟沙星、氯法齐明、乙胺丁醇和吡嗪酰胺组成的 40 周治疗，在前 16 周辅以高剂量异烟肼和丙硫异烟胺（强化期）。

<sup>b</sup> 莫西沙星或左氧氟沙星、氯法齐明、乙胺丁醇、吡嗪酰胺组成的 40 周对照治疗，在前 16 周辅以注射用卡那霉素、高剂量异烟肼和丙硫异烟胺（强化期）。

<sup>c</sup> 研究 4 的目的不在于对贝达喹啉和阳性对照治疗组的不良反应发生率进行有意义的比较。

<sup>d</sup> “转氨酶升高”包括 AST 升高、ALT 升高、肝酶升高、肝功能异常、高转氨酶血症和转氨酶升高。

<sup>e</sup> “腹痛”包括腹痛、上腹痛、下腹痛和腹部触痛。

<sup>f</sup> “瘙痒”包括瘙痒、全身性瘙痒和瘙痒性皮炎。

<sup>g</sup> “皮疹”包括皮疹、丘疹样皮疹和斑丘疹。

在含贝达喹啉的 28 周治疗组（N=143，贝达喹啉与其他抗分枝杆菌药物联用）中，最常见的选定不良反应（发生率大于 10%）为 QTc 间期延长（56%）、关节痛（55%）、恶心（43%）、呕吐（29%）、瘙痒（25%）、转氨酶升高（21%）、头晕（21%）、胸痛（17%）、腹痛（17%）、头痛（16%）、皮疹（12%）和咳血（11%）。

### 临床试验中死亡率组间不均衡

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)。

在研究 4 中，当初始治疗不耐受或无效时，最初分配至不含贝达喹啉的治疗方案的患者可以接受贝达喹啉作为挽救治疗。第 132 周时，观察到 40 周贝达喹啉治疗组 11/211 例 (5.2%) 患者和 40 周阳性对照组 8/202 例 (4.0%) 患者死亡。在 40 周斯耐瑞治疗组中，最常见的死亡原因与结核病相关 (5 例患者)。在 40 周阳性对照组 (包括 4/29 例接受包含贝达喹啉在内的挽救治疗的患者) 中，最常见的死亡原因与呼吸系统疾病相关 (例如，结核病、大叶性肺炎、HIV 阳性患者呼吸窘迫)。40 周贝达喹啉治疗组和 40 周阳性对照组间致死性不良反应比例的校正差异为 1.2% [95% CI (-2.8%; 5.2%) ]。第 132 周时，在 28 周贝达喹啉治疗组中，2/143 例 (1.4%) 患者死亡；其中 1 例与结核病相关。接受贝达喹啉治疗的患者的总体死亡率为 4.4% (17/383)。

### **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。此青少年队列设计要求入组 12 岁至 <18 岁 (实际仅入组了 14 岁至 <18 岁的患者)、确诊或很可能患有至少对利福平耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核患者，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、QTc 间期延长

本品可延长 QTc 间期[参见【临床药理】]。同时使用可延长 QTc 间期的药物可能引起叠加的 QTc 间期延长[参见【不良反应】]。在研究 4 中，本品与延长 QTc 间期的药物氯法齐明和左氧氟沙星联合给药时，40 周本品治疗组有 5% 的患者 QTc 间期 $\geq 500$  ms，43% 的患者 QTc 间期较基线延长 $\geq 60$  ms。在 40 周对照组接受氯法齐明和左氧氟沙星治疗的患者中，7% 的患者 QTc 间期 $\geq 500$  ms，39% 的患者 QTc 间期较基线延长 $\geq 60$  ms。

在开始治疗前、开始治疗后 2 周、治疗期间、有临床指征时以及合用延长 QTc 间期的药物预期 QTc 间期达到最大延长时间时(如适用)，进行 ECG 检查。在基线和治疗期间检测电解质水平，并根据临床需要纠正电解质水平。

对正在接受本品治疗的患者，下列情况可增加 QTc 间期延长的风险：

- 同时使用其他可延长 QTc 间期的药物
- 尖端扭转性室性心动过速病史
- 先天性长 QTc 综合征病史
- 甲状腺功能减退症或其病史
- 缓慢型心律失常或其病史
- 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

患者出现下列情况时，应停用本品：

- 有临床意义的室性心律失常
- QTc 间期 $> 500$  ms (经重复 ECG 证实)

若出现晕厥，应进行 ECG 检查以检测 QTc 延长情况。

### 2、临床试验中死亡率组间不均衡

在一项成人安慰剂对照试验中(研究 1；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。在随后的成人阳性对照试验（研究 4）中，截至第 132 周，40 周本品治疗组的 11/211 例（5.2%）患者、阳性对照治疗组的 8/202 例（4%）患者（包括 4/29 例接受包含本品在内的挽救治疗的患者）以及 28 周本品治疗组的 2/143 例（1.4%）患者发生死亡（参见【不良反应】）。

### 3、贝达喹啉的耐药性

存在结核分枝杆菌对贝达喹啉产生耐药性的可能性。[参见“微生物学”]。贝达喹啉用于治疗至少对利福平和异烟肼耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核时，必须采用适当的联合给药方案，以降低产生贝达喹啉耐药性的风险[参见【适应症】和【用法用量】]。

### 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*

本品与中效或强效 CYP3A4 诱导剂联用时会降低贝达喹啉的全身暴露量，并且可能会降低本品的治疗效应。因此，应避免将本品与中效或强效 CYP3A4 诱导剂，如依非韦伦和利福霉素类（如，利福平、利福喷汀和利福布汀）联合使用（参见【药物相互作用】）。

#### *CYP3A4 抑制剂*

本品与 CYP3A4 抑制剂联用时会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。本品与 CYP3A4 抑制剂联用时，应密切监测患者的安全性（例如：肝功能）（参见【药物相互作用】）。

## 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：心律异常、死亡和/或肝炎。此外，使用本品时可能发生以下其他不良反应：恶心、呕吐、关节痛、转氨酶升高、头晕、头痛、肌痛、腹泻、血淀粉酶升高、咯血、胸痛、食欲减退、皮疹和/或腹痛。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分枝杆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】

### 妊娠期用药

#### 风险总结

已发表文献中有关妊娠女性使用本品的可用数据不足，无法评价重大出生缺陷、流产或母体或胎儿不良结局的药物相关风险。存在妊娠期间发生活动性结核病的风险（参见*临床注意事项*）。

尚不清楚目标人群出现重大出生缺陷和流产的估计背景风险。所有妊娠均有出生缺陷、胚胎丢失或其他不良结局的背景风险。

#### 临床注意事项

##### *母体和/或胚胎/胎儿的疾病相关风险*

妊娠期间患活动性结核病与母婴不良结局有关，包括母体贫血、剖宫产、早产、出生体重低、出生窒息、围产儿死亡等。

### 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  $\geq 30$  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、确诊或很可能患有至少对利福平耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核青少年患者，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】

本品的临床研究未纳入足够数量的 65 岁及以上患者，因此无法确定老年人群中的应答情况是否与年龄较小的患者存在差异 [参见“药代动力学”]。

### 【药物相互作用】

#### 1、其他药物对贝达喹啉的影响

##### 强效和中效 CYP3A4 诱导剂

贝达喹啉与中效或强效 CYP3A4 诱导剂联用时可能会降低贝达喹啉的全身暴露量。应避免将贝达喹啉与强效或者中效 CYP3A4 诱导剂联用（参见“药代动力学”）。

##### CYP3A4 抑制剂

贝达喹啉与 CYP3A4 抑制剂联用时会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。贝达喹啉与 CYP3A4 抑制剂联用时，应密切监测患者的安全性（例如：肝功能）。与 CYP3A4 抑制剂联用时不需要调整贝达喹啉剂量[参见“药代动力学”]。

## 2、其他抗菌药物

与贝达喹啉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。

## 3、延长 QTc 间期的药物

在成人患者临床试验中，在贝达喹啉与其他延长 QTc 间期的药物联合治疗期间，观察到额外的 QTc 间期延长。

在研究 3 中，观察到氯法齐明与贝达喹啉联用时 QTc 延长：第 24 周时接受氯法齐明和贝达喹啉的 17 例成人受试者的 QTc 平均延长量（相较于第-1 天的平均变化为 32ms）要超过未接受氯法齐明和贝达喹啉受试者第 24 周时的（相较于第-1 天的平均变化为 12ms）。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 QTc 间期超过 500ms 的证据，立即停止使用贝达喹啉（参见【药代动力学】和【注意事项】）。在开始给药前以及合用延长 QTc 间期的药物后预期 QTc 间期达到最大延长时间时，应进行 ECG 监测。

### 【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（QTc 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。

### 【临床药理】

## 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。贝达喹啉对结核分枝杆菌具有活性作用。其主要代谢物 M2 的人体平均暴露量（23%~31%）和抗分枝杆菌活性均较低（低 3~6 倍），因此认为 M2 对临床疗效无显著作用。然而，M2 血浆浓度与 QTc 间期延长有关。

### 药代动力学（PK）参数

表 4 以均值（SD）的形式总结了贝达喹啉在成人患者中的 PK 特征。

表 4：模型计算的以推荐给药方案多次给予贝达喹啉后贝达喹啉和 M2 的药代动力学参数（平均值[SD]）

药代动力学参数	贝达喹啉
<b>吸收</b>	
食物影响	高脂肪餐（22 g 脂肪，558 Kcal 总热量）使 $C_{max}$ 和 AUC 增至 2 倍。贝达喹啉应与食物同服，以提高其口服生物利用度。
$T_{max}$	贝达喹啉单次口服给药后约 5 小时
贝达喹啉的 $C_{max}$	第 2 周：3060（1124）ng/mL 第 24 周：1838（684）ng/mL 第 40 周：1787（666）ng/mL
M2 的 $C_{max}$	第 2 周：326（135）ng/mL 第 24 周：234（85）ng/mL 第 40 周：246（103）ng/mL
<b>暴露量</b>	
贝达喹啉的 $AUC_{168h}$ （第 2 周为 $AUC_{24h}$ ）	第 2 周：41510（15064）ng.h/mL 第 24 周：163924（55710）ng.h/mL 第 40 周：168376（74476）ng.h/mL
M2 的 $AUC_{168h}$ （第 2 周为 $AUC_{24h}$ ）	第 2 周：7267（3029）ng.h/mL 第 24 周：37255（13998）ng.h/mL 第 40 周：39540（17220）ng.h/mL
<b>分布</b>	
与人血浆蛋白的结合%	大于 99.9%
表观中央室分布容积	约 117 L
<b>比例关系</b>	在最高 700 mg（400 mg 负荷剂量的 1.75 倍）的剂量下， $C_{max}$ 和 AUC 与剂量成比例增加。
<b>消除</b>	在达到 $C_{max}$ 后，贝达喹啉浓度呈三指数下降。
贝达喹啉的表观清除率	2.62 L/h

M2 的表观清除率	4.95 L/h
终末半衰期	贝达喹啉和 N-单去甲基代谢物 (M2) 均约为 5.5 个月
代谢	通过 CYP3A4 代谢为 M2; M2 相对于贝达喹啉的暴露量: 23%-31%
排泄	
主要排泄途径	粪排泄是主要消除途径
以原型药经尿液排泄的百分比	小于或等于临床研究中剂量的 0.001%

SD=标准差

## 2、特殊人群药代动力学

**肝功能损害:** 400mg 贝达喹啉单次给药于 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 ( $AUC_{672h}$ ) 比健康成人降低约 20%。尚未在重度肝损害患者中对贝达喹啉进行研究 (参见【注意事项】)。

**肾功能损害:** 贝达喹啉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 ( $\leq 0.001\%$ )。

在对接受贝达喹啉 200mg 每周 3 次治疗的成人结核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:** 在对接受贝达喹啉治疗的成人结核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:** 在对接受贝达喹啉治疗的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%。临床试验中未发现黑种人中的较低暴露量导致疗效降低。

**HIV 合并感染:** 基于部分黑人患者数据, 贝达喹啉在 HIV 感染患者和无 HIV 感染患者中的暴露量相似。

**老年患者:** 在 65 岁及以上结核患者中应用贝达喹啉的数据有限。

在对接受贝达喹啉治疗的成人结核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。在 5 例年龄为 65 至 69 岁的患者中，贝达喹啉的系统暴露量与其他患者相似。

**儿科患者：**在 15 例接受贝达喹啉（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 5。在 14 岁至 <18 岁的青少年患者（38 kg-75 kg）中，体重对贝达喹啉的药代动力学无影响。

**表 5： 第 12 周时，14 岁至 <18 岁的青少年患者接受贝达喹啉重复给药（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 <sub>24h</sub> (ng.h/mL)	26,300 (10,300)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,800 (736)
T <sub>max</sub> (h) *	4 (2-8)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	544 (263)
SD = 标准差	
* 中位数 (范围)	

尚未评估贝达喹啉在 <14 岁或体重 <38 kg 的儿童患者中的药代动力学。

### 3、药物相互作用研究

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。

#### 临床研究

**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<sub>24h</sub>、

$C_{\max}$  和  $C_{\min}$  分别增加 22% [90% CI (12, 32)]、9% [90% CI (-2, 21)] 和 33% [90% CI (24, 43)]。

**克拉霉素:** 在健康成人中, 稳态克拉霉素给药联合 100 mg 贝达喹啉单次给药使贝达喹啉暴露量 ( $AUC_{240h}$ ) 的均值 [90% CI] 增加了 14% [9%; 19%]。

**氟法齐明:** 在研究 3 中, 氟法齐明和贝达喹啉 (联合治疗方案的一种药物) 长期联用最长 24 周后, 贝达喹啉的暴露量未受到影响。

**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。在研究 4 中, 合并 HIV 感染的患者接受贝达喹啉和洛匹那韦/利托那韦合并给药后, 贝达喹啉的暴露量有所增加, 估计第 24 周的平均  $AUC_{168h}$  增加了 68% [90% CI (29%; 117%)] , 第 40 周时增加了 72% [90% CI (32%; 123%)] , 这些数据是基于接受洛匹那韦/利托那韦治疗的 HIV 阳性黑种人患者 (N=16) 与未接受洛匹那韦/利托那韦治疗的 HIV 阳性和阴性黑种人患者 (N=67) 的对比结果[参见【药物相互作用】]。

**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。在研究 4 中, 在合并 HIV 感染的患者接受奈韦拉平和贝达喹啉 (联合治疗方案中的一种药物) 合用最长 40 周后, 贝达喹啉暴露量 ( $AUC_{168h}$ ) 降低了 29% [90% CI (0; 50%)]。

**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<sub>inf</sub> 下降约 20%；贝达喹啉的 C<sub>max</sub> 未改变。贝达喹啉的主要代谢产物（M2）的 AUC 和 C<sub>max</sub> 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。

## 【临床试验】

### 成人

研究 1（NCT00449644，阶段 2）是在新诊断痰涂片阳性、至少对利福平和异烟肼耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核患者中开展的一项安慰剂对照、双盲、随机试验。患者随机接受贝达喹啉或安慰剂联合 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）治疗共 18~24 个月或首次确认阴性培养后至少 12 个月。患者接受 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至少对利福平和异烟肼耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核患者（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 64% 为男性，中位年龄为 33 岁，38% 为黑人，17% 为西班牙裔，11% 为白种人，11% 为亚洲人，24% 为其他人种；14% 为 HIV 阳性患者（中位 CD4 细胞计数 446 个细胞/ $\mu$ L）。大多数患者一侧肺内有空洞（62%）；20% 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 6 显示的是第 24 周和 120 周时痰培养转化的患者的比例。

**表 6：研究 1 中在第 24 周和 120 周痰培养的转阴状态和临床转归**

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
<b>第24周</b>			
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%	
<b>第120周<sup>b**</sup></b>			
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%	
a*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。 b**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 (NCT00449644, 阶段 1) 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药物[本品治疗组] (n=23) 或安慰剂联合其他药物 (安慰剂治疗组) (n=24)，治疗至少对利福平和异烟肼耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核。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至少对利福平和异烟肼耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核。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 (NCT00910871) 是一项在 233 例痰涂片阳性 (筛查前 6 个月内) 的至少对利福平和异烟肼耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核患者 (包括对二线注射类药物或氟喹诺酮类药物耐药的患者) 中开展的 IIb 期、非对照研究，旨在评价贝达喹啉作为个性化治疗方案的一部分的安全性、耐受性和疗效。患者接受贝达喹啉和其他抗分枝杆菌药物联合治疗 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应答情况与研究 1 大体一致。

研究4（NCT02409290）是一项III期、开放标签、多中心、阳性对照、随机试验，在痰涂片阳性的至少对利福平耐药的结核分枝杆菌引起的结核病患者中评价贝达喹啉与其他口服抗结核药物联合给药40周的有效性和安全性。排除筛选时已知结核分枝杆菌菌株对二线注射类药物或氟喹诺酮类药物耐药的患者。当随机化后基线分离株的表型药敏试验显示对二线注射类药物或氟喹诺酮类药物耐药时，这些患者仍继续参加研究，但是显示同时对二线注射类药物和氟喹诺酮类药物耐药的患者终止研究。

患者被随机分配至四个治疗组之一：

A 组（N=32），按照 2011 年 WHO 治疗指南在当地使用的治疗方案，建议的治疗时间为 20 个月

B 组（N=202），莫西沙星（N=140）或左氧氟沙星（N=62）、氯法齐明、乙胺丁醇和吡嗪酰胺组成的 40 周对照治疗，在前 16 周辅以注射用卡那霉素、高剂量异烟肼和丙硫异烟胺（强化期）

C 组（N=211），贝达喹啉、左氧氟沙星、氯法齐明、乙胺丁醇和吡嗪酰胺组成的 40 周全口服治疗，前 16 周辅以高剂量异烟肼和丙硫异烟胺（强化期）

D 组（N=143），贝达喹啉、左氧氟沙星、氯法齐明和吡嗪酰胺组成的 28 周治疗，在前 8 周辅以注射用卡那霉素和较高剂量的异烟肼（强化期）

贝达喹啉在前2周的剂量为400 mg每日一次，随后38周（C组）或26周（D组）剂量为200 mg每周3次。

对所有患者进行随访直至第132周研究结束。在研究开展期间，由于结核病标准治疗发生变化，A组和D组的患者入组被停止。已随机分配至这些研究组的患者将完成分配的治疗和随访。

主要研究目的是评估第76周时使用治疗方案C获得良好疗效结局的受试者比例是否非劣效于治疗方案B。

主要疗效结局是第76周获得良好结局的患者比例。第76周的良好结局定义为：最后2次连续痰培养结果为阴性且无不良结局。第76周的不良结局定义为：涵盖临床和微生物学两方面的复合终点，如结核病治疗变化、全因死亡、最后2次痰培养结果中至少1次为阳性，或在第76周窗口期内无培养结果。如果治疗失

败、疾病复发或分配的治疗产生严重毒性，则根据研究者的判断提供可包括贝达喹啉在内的挽救治疗。

改良意向治疗人群（mITT）为主要疗效人群，包括所有根据药敏结果（随机化前检测）确定至少对利福平耐药且对二线注射类药物和氟喹诺酮类药物均不耐药的结核分枝杆菌痰培养阳性随机化患者。C组和B组分别共有196例和187例患者被纳入mITT人群。总体而言，在两个治疗组中，62%为男性，中位年龄为33岁，47%为亚洲人，34%为黑种人，19%为白种人，14%为HIV合并感染者。大多数患者（74%）有肺空洞，C组和B组分别有63%和47%的患者有多个肺空洞。C组和B组的结核分枝杆菌基线耐药特征如下：14%对利福平耐药，而对异烟肼敏感；75%对利福平和异烟肼耐药；10%对利福平、异烟肼和二线注射类药物或氟喹诺酮耐药。

对于第76周后的疗效分析，计划在末例入组患者达到第96周研究时停止数据采集。因此，长期疗效数据包括所有患者截至至少第96周的数据，C组146例（74.5%，共196例）患者和B组145例（77.5%，共187例）患者截至第132周的数据。

表7显示了研究4中第76周和第132周时良好结局和不良结局的结果。

**表 7： 研究 4 中 mITT 人群第 76 周和第 132 周的临床结局**

	贝达喹啉 <sup>a</sup> (N=196)	阳性对照 <sup>b</sup> (N=187)
<b>第 76 周的良好结局 n (%)</b>	162 (82.7)	133 (71.1)
贝达喹啉 <sup>a</sup> 与阳性对照 <sup>b</sup> 的差异 <sup>c</sup> (95% CI)	11.0% (2.9%, 19.0%)	
<b>第 76 周的不良结局 n (%)</b>	34 (17.3)	54 (28.9)
至第 76 周时的不良结局原因 <sup>d</sup>		
治疗调整或延长	16 (8.2)	43 (23.0)
第 76 周窗口期内无培养结果	12 (6.1)	7 (3.7)
至第 76 周的死亡	5 (2.6)	2 (1.1)
第 76 周时最后 2 次培养中至少有 1 次为阳性	1 (0.5)	2 (1.1)
<b>第 132 周的良好结局 n (%)<sup>e</sup></b>	154 (78.6)	129 (69.0)
贝达喹啉 <sup>a</sup> 与阳性对照 <sup>c</sup> 的差异 <sup>c</sup> (95% CI)	9.0% (0.6%, 17.5%)	

mITT=改良意向治疗

- a C组：贝达喹啉、左氧氟沙星、氯法齐明、乙胺丁醇和吡嗪酰胺组成的40周全口服治疗方案，前16周辅以高剂量异烟肼和丙硫异烟胺（强化期）。
- b B组：莫西沙星或左氧氟沙星、氯法齐明、乙胺丁醇和吡嗪酰胺组成的40周对照治疗方案，在前16周辅以注射用卡那霉素、高剂量异烟肼和丙硫异烟胺（强化期）。
- c 使用Cochran Mantel-Haenszel权重对各分层的风险差异进行分层分析，来估算校正后的比例差异。分析按随机化治疗方案、HIV感染状态和CD4细胞计数分层。
- d 根据导致患者出现不良结局的首次事件对患者进行分类。第76周时对照组中出现不良结局的患者中，有29例患者的分配治疗被调整，启动了包含贝达喹啉在内的挽救治疗。
- e 第132周的治疗结局反映了直至末例患者达到第96周研究的疗效随访结果。

## 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至少对利福平耐药的结核分枝杆菌引起的肺结核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。

在基线培养阳性的至少对利福平耐药的肺结核患者亚组中，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：

富马酸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：

存在结核分枝杆菌对贝达喹啉产生耐药性的可能性。在结核分枝杆菌分离株中，*atpE*靶基因修饰和/或MmpS5-MmpL5外排泵（*Rv0678*突变）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升高8~133倍，使MIC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 升高 2~8 倍，使 MIC 范围达到 0.25~0.5 µg/mL。

#### 交叉耐药性：

在结核分枝杆菌分离株中，贝达喹啉的 MIC 至少增加了 4 倍，该增加与导致 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。如果氯法齐明为治疗方案的一部分，则应对贝达喹啉表型耐药的分离株进行氯法齐明交叉耐药试验。在研究 2、3 和 4 中，未发现基线时存在 *Rv0678* 突变与治疗结局之间具有明确关系。

#### 抗菌活性：

在体外研究和临床感染中证明，富马酸贝达喹啉对结核分枝杆菌大多数分离株有效（参见【适应症】和【临床试验】）。

#### 药敏试验：

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 8）中没有发现 24 周和 76 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砷中制备。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 和 3 中受试者的基线结核分枝杆菌分离株的 MIC 和第 24 周痰培养转阴率以及研究 4 中 40 周富马酸贝达喹啉治疗组受试者的第 76 周痰培养转阴率分别见下表 8。根据现有数据，微生物学不良结局与基线贝达喹啉 MIC 之间无相关性。

**表 8：按基线贝达喹啉 MIC 列出的第 24 周（研究 1 和 3）和第 76 周（研究 4）富马酸贝达喹啉治疗组的培养结果转阴率（mITT 人群）<sup>a</sup>**

基线贝达喹啉 MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	富马酸贝达喹啉治疗组第 24 周 培养转阴率 (研究 1 和研究 3)  n/N (%)	富马酸贝达喹啉治疗组第 76 周 的培养转阴率 (研究 4, 40 周治 疗组) <sup>b</sup> n/N (%)
$\leq 0.008$	2/2 (100)	5/5 (100)
0.015	13/15(86.7)	26/26 (100)
0.03	36/46(78.3)	67/69 (97.1)
0.06	82/107(76.6)	51/51 (100)
0.12	36/42(85.7)	20/20 (100)
0.25	3/4(75.0)	2/2 (100)
0.5	5/6(83.3)	0
$\geq 1$	0/1 (0)	0

N = 各基线贝达喹啉MIC类别中有数据的受试者例数； n = 培养转阴的受试者例数； MIC = 最低抑菌浓度

a. 7H11琼脂。根据现有数据，将提前停药的患者归类为培养结果转阴（或未转阴）。使用了所有可用数据，不考虑治疗变更。

b. 此外，在40周富马酸贝达喹啉治疗组中，第76周时有6例患者的基线MIC数据不可用。6例患者的培养结果全部转阴。

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 升高 $\geq 4$  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 升高病例中有 11 例（11/12）分离株还显示氟喹诺酮类和/或二线注射类药物的 MIC 升高。

根据现有数据，贝达喹啉 MIC 升高 $\geq 4$  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 升高 $< 4$  倍的受试者（3/7）相似。

在研究 4 的 40 周富马酸贝达喹啉治疗组中，获得了 mITT 人群 196 例患者中 30 例患者的成对分离株（基线和基线后，基因型相同）药敏试验（MIC）结果。在第 132 周，贝达喹啉 MIC 升高至 $\geq 4$  倍的 5 例患者中的 3 例和增加至 $< 4$  倍的 25 例患者中的 25 例发生了培养结果转阴。同样，在研究 4 的 28 周治疗组中，对于 mITT 人群 134 例患者中有成对分离株的 25 例患者，贝达喹啉 MIC 升高至 $\geq 4$  倍的 4 例患者中有 2 例培养结果转阴，升高至 $< 4$  倍的 21 例患者中有 20

例培养结果转阴。基于有限的的数据，认为贝达喹啉 MIC 与微生物学结局之间无明确关系。

#### 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 9 所示的下列 MIC 值范围。

表 9：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) 药效动力学

贝达喹啉对结核分枝杆菌具有活性作用。其主要代谢物 M2 的人体平均暴露量 (23%~31%) 和抗分枝杆菌活性均较低 (低 3~6 倍)，因此认为 M2 对临床疗效无显著作用。然而，M2 血浆浓度与 QTc 间期延长有关。

### 心脏电生理学

在研究 1 中，富马酸贝达喹啉 24 周治疗期间 QTc 的最大平均增幅为 16 ms，而安慰剂组为 6 ms (第 18 周)。富马酸贝达喹啉治疗结束后，QTc 逐渐减小，在研究的第 60 周时，其平均值与安慰剂组相似。

在研究 4 中，第 2 周 (即 2 周富马酸贝达喹啉负荷剂量治疗期结束) 时，含富马酸贝达喹啉组的 QTc 间期较基线变化的均值为 22 ms (95% CI: 19; 24)，含左氧氟沙星对照组亚组为 8 ms (95% CI: 2; 13)。

在研究 4 中，在前 12 周内，含富马酸贝达喹啉组 and 不含富马酸贝达喹啉对照组的平均 QTc 间期较基线均有所延长，之后达到平台期。含富马酸贝达喹啉组和含左氧氟沙星对照组亚组中，QTc 间期较基线的最大平均延长时间分别为 35 ms (95% CI: 32-38 ms) 和 28 ms (95% CI: 21-34 ms) [参见【注意事项】和【药物相互作用】]。

## 毒理研究

### 遗传毒性

贝达喹啉 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤细胞试验和小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

### **生殖毒性**

富马酸贝达喹啉在人体临床暴露量约 2 倍的剂量（以 AUC 计）下，对雄性和雌性大鼠生育力未见影响。母体大鼠给予贝达喹啉，F1 代大鼠在宫内暴露于人体临床暴露量约 2 倍的剂量时，未见对 F1 代动物的性成熟、交配性能或生育力的影响。

妊娠大鼠于器官发生期（妊娠第 6 天至第 17 天）给予贝达喹啉 5、15、45 mg/kg（以 AUC 计，分别约为临床剂量的 0.7、2、6 倍），妊娠兔于器官发生期（妊娠第 6 天至第 19 天）给予贝达喹啉 10、30、100 mg/kg（以 AUC 计，分别约为临床剂量的 0.05、0.2、1.5 倍），在大鼠或兔中未见胚胎毒性。

### **致癌性**

在大鼠中，贝达喹啉在 10 mg/kg/天的最大耐受剂量下，未见致癌性。大鼠在该剂量下的暴露量（AUC）为临床试验中成人受试者暴露量的 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），主要发生于单核巨噬细胞系统（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，这些改变缓慢恢复。最高剂量下，一些种属中观察到肌肉变性。例如，以接近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 周停药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改变。还观察到胃底粘膜变性、肝细胞肥大和胰腺炎。

### **【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

**【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 Pharmaservices Private Limited

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

**【境内责任人】**

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\*\*\*