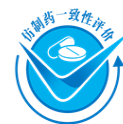


瑞益格®

核准日期：2022年05月10日

修改日期：2022年05月30日

2022年07月06日



地拉罗司片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语：肾、肝功能衰竭和/或胃肠道出血

地拉罗司可能引起：

- 肾损害，包括肾功能衰竭
- 肝损害，包括肝功能衰竭
- 胃肠道出血

某些报告的病例中，上述反应有可能是致命性的。上述反应较常见于高龄、高危骨髓增生异常综合征（MDS）、基础肾损害或肝损害或血小板计数低（ $<50 \times 10^9/L$ ）的患者（见【禁忌】、【注意事项】）。

地拉罗司治疗需密切监测如下指标：

- 血清肌酐和/或肌酐清除率：开始治疗前和此后每个月检测1次；对于存在基础肾损害或有肾损害危险因素的患者，治疗第1个月内每周检测1次，此后每月检测1次；
- 血清氨基转移酶和胆红素：开始治疗前、治疗的第1个月内每2周一次，此后每月检测1次。

【药品名称】

通用名称：地拉罗司片

英文名称：Deferasirox Tablets

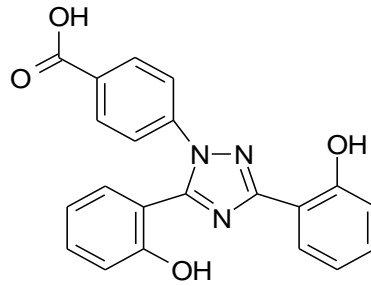
汉语拼音：Dilaluosi Pian

【成份】

本品主要成份为地拉罗司。

化学名称：4-[3,5-双(2-羟基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-苯甲酸

化学结构式：



分子式：C₂₁H₁₅N₃O₄

分子量：373.36

【性状】

本品为深蓝色（360mg）或浅蓝色（90mg）薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色

【适应症】

用于治疗年龄大于 2 岁的 β-地中海贫血患者因频繁输血（每月浓缩红细胞的给予量≥7 mL/kg）所致慢性铁过载；对于其它输血依赖性疾病所致的铁过载，本品中国患者的安全有效性数据有限，建议遵医嘱使用。

也用于治疗 10 岁及 10 岁以上非输血依赖性地中海贫血综合征患者的慢性铁过载。

【规格】

(1) 90mg (2) 360mg

【用法用量】

输血依赖性铁过载

应当由有治疗因输血引起的慢性铁过载经验的医生实施起始和维持治疗，根据本品治疗的预期临床受益和风险，同时考虑患者的生命预期和并存疾病作出个体化的祛铁治疗决定。在需要进行铁螯合治疗的患者中，建议在证实患者存在铁过载的情况下开始本品的治疗，例如在输注了大约 100 mL/kg 的浓缩红细胞（对于体重为 40 kg 的患者约为 20 国际单位）之后，或者血清铁蛋白持续>1000 μg/L。

铁螯合治疗的目标是祛除输血所引入的铁，并且视需要降低已存在的铁负荷。

起始剂量：

本品的推荐起始日剂量为 14 mg/kg。

对于每月接受超过 14 mL/kg 浓缩红细胞(即成人约超过 4 国际单位/月)输注, 并需要减少铁过载的患者可以考虑起始剂量为 21 mg/kg/天。

对于每月接受低于 7 mL/kg 浓缩红细胞(即成人约小于 2 国际单位/月)输注和需要维持体内铁平衡的患者可以考虑起始剂量为 7 mg/kg/天。

已经对去铁胺治疗有良好反应的患者, 可以考虑初始的本品剂量相当于去铁胺剂量的三分之一, 参见表 1 和表 3(例如, 一位接受去铁胺 40 mg/kg/天, 每周 5 天或相当剂量治疗的患者, 如改换用本品可以从 14 mg/kg 开始)。

剂量调整:

由于任何下述原因或毒性, 可能需要调整本品剂量、中断或终止治疗(见【**注意事项**】、【**老年用药**】)。

在开始初始治疗后, 建议每个月对血清铁蛋白进行监测, 并根据血清铁蛋白的趋势, 必要时每 3~6 个月调整本品的剂量。剂量调整应当按照 3.5 mg/kg 至 7 mg/kg 逐步进行, 并必须根据患者的疗效和治疗目标(维持或降低体内铁负荷)进行个体化调整。如果每日 21 mg/kg 的剂量不能很好控制患者病情(如血清铁蛋白持续高于 2500 µg/L, 而且未显示出随时间下降的趋势), 可以考虑使用高达 28 mg/kg 的剂量。不推荐使用超过 28 mg/kg 的剂量, 因为使用超过该水平剂量的经验有限。

对血清铁蛋白水平已达到目标水平的患者(通常为 500~1000 µg/L), 应考虑以 3.5~7mg/kg 的幅度逐步降低剂量, 以维持血清铁蛋白水平在目标范围并降低过度螯合的风险(见【**注意事项**】)。如果血清铁蛋白持续低于 500 µg/L, 应当考虑暂停本品治疗。尿铁的排泄不是监测治疗的合适指标(见【**药代动力学**】)。与其他祛铁治疗一样, 低铁负荷或仅伴有血清铁蛋白轻微升高的患者接受不适当的高剂量本品治疗时, 本品的毒性可能会增加(见【**注意事项**】)。

对应的推荐剂量如表 1 所示。

表 1 输血性铁过载: 推荐剂量

	地拉罗司片	输血	血清蛋白
起始剂量	14 mg/kg/日	20 国际单位 PRBC*后 (约 100 mL/kg)	或 > 1,000 µg/L
可供选择的起始剂量	21 mg/kg/日	>14 mL/kg/月 PRBC* (成人约> 4 国际单位/月)	
	7 mg/kg/日	<7 mL/kg/月 PRBC* (成人约> 2 国际单位/月)	

	地拉罗司片	输血	血清蛋白
去铁胺控制良好的患者**	去铁胺剂量的三分之一		
	增加		> 2,500 µg/L
调整幅度 (每 3-6 个月)	3.5-7 mg/kg 最高至 28 mg/kg/日		
	减少		
	3.5-7 mg/kg		
	达到目标时		500-1,000 µg/L
最大剂量	28 mg/kg/日		
暂停给药			< 500 µg/L

*浓缩红细胞

**剂量转换的说明参见表 3。

非输血依赖性地中海贫血 (NTDT) 综合征

仅当有铁过载证据 (肝铁浓度 (LIC) ≥ 5 mg Fe/g 干重 (dw) 或血清铁蛋白持续 > 800 µg/L) 时才起始本品铁螯合治疗。对于没有 LIC 评估的患者, 在螯合治疗过程中应密切监测以降低过度螯合的风险。

起始剂量

推荐的起始日剂量为 7 mg/kg。

剂量调整

建议每个月对血清铁蛋白进行监测, 以评估患者的治疗反应并降低过度螯合的风险 (见【注意事项】)。治疗每 3 至 6 个月, 如果患者的 LIC ≥ 7 mg Fe/g dw 或血清铁蛋白持续 > 2000 µg/L 且没有显示下降的趋势, 并且患者对药物耐受性良好, 可考虑按 3.5 至 7 mg/kg 的幅度增加剂量。不推荐使用超过 14 mg/kg 的剂量, 因为在非输血依赖性地中海贫血综合征患者中尚没有应用超过该剂量水平的经验。

对于未检测 LIC 的患者, 若血清铁蛋白 ≤ 2000 µg/L, 则剂量不应超过 7 mg/kg。

对于剂量增至 > 7 mg/kg 的患者, 当 LIC < 7 mg Fe/g dw 或血清铁蛋白 ≤ 2000 µg/L 时, 建议将剂量降低至 7 mg/kg 或以下。

一旦达到满意的体内铁负荷水平 (LIC < 3 mg Fe/g dw 或血清铁蛋白 < 300 µg/L), 应暂停治疗。当临床监测发现有慢性铁过载证据时, 应重新开始治疗。

对应的推荐剂量如表 2。

表 2 NTD: 推荐剂量

	地拉罗司片	肝铁浓度 (LIC) *	血清蛋白
起始剂量	7 mg/kg/日	≥ 5mg Fe/g dw	或 > 800 µg/L
调整幅度 (每 3-6 个月)	增加	≥ 7mg Fe/g dw	或 > 2,000 µg/L
	减少	< 7mg Fe/g dw	或 ≤ 2,000 µg/L
最大剂量	14 mg/kg/日		
	7 mg/kg/日	未评估	且 ≤ 2,000 µg/L
暂停给药		< 3mg Fe/g dw	或 < 300 µg/L
重新给药		如果有慢性铁过载的临床证据	

*LIC 是判断铁过载的优选方法

输血性铁过载和非输血依赖性地中海贫血综合征

本品和去铁胺之间的剂量转换参见表 3。

表 3 剂量转换

去铁胺的剂量**	地拉罗司片的日剂量
10 mg/kg	3.5 mg/kg
20 mg/kg	7 mg/kg
30 mg/kg	10.5 mg/kg
40 mg/kg	14 mg/kg
50 mg/kg	17.5 mg/kg
60 mg/kg	21 mg/kg
不适用*	24.5 mg/kg
不适用*	28 mg/kg

*去铁胺说明书中未推荐

**去铁胺治疗可控制良好的患者

基于血清肌酐

对于成年人，如果连续 2 次访视发现血清肌酐比治疗前的平均测定值升高 > 33%，本品的每日剂量降低 7 mg/kg。对于儿童患者，如果连续 2 次访视发现血清肌酐水平高于相应年龄的正常上限，剂量降低 7 mg/kg。

合用尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 诱导剂或考来烯胺

合用 UGT 诱导剂或考来烯胺可以降低地拉罗司的暴露 (AUC)。避免本品与考来烯胺或强效 UGT 诱导剂 (如利福平、苯妥英、苯巴比妥、利托那韦) 合用。

如果必须合用上述药物，可以考虑将地拉罗司的起始剂量增加 50%，监测血清铁蛋白和临床反应以进一步调整剂量 (见【药物相互作用】)。

配制:

本品应随水整片吞下。对于不能整片吞下的患者，可将药片压碎，然后将全部剂量撒在软性食物上，例如酸奶或苹果酱（苹果泥）。剂量应立即和完全服用，而不是储存以备将来服用。本品不得与含铝的制酸剂同服，给药剂量（mg/kg）需要计算并四舍五入至最接近的整片。

本品应每天服用一次，最好每天同一时间服用，可空腹服用或与清淡饮食一起服用。

特殊剂量推荐

儿童患者: 儿童患者的剂量推荐和成人患者一致。建议每个月对血清铁蛋白进行检测以评估患者的治疗反应并降低过度螯合的风险（见【注意事项】）。在计算剂量时，必须考虑儿童患者的体重随时间的变化（见【儿童用药】）。

老年患者: 老年患者的剂量推荐与上文描述的一致。在临床试验中，老年患者发生不良反应的频率高于年轻患者，应密切监测可能需要调整剂量的不良反应（见【老年用药】）。

肾损害的患者

在血清肌酐水平高于年龄对应的正常范围的上限的患者中使用本品治疗时必须谨慎。在肌酐清除率在 40 至 60 mL/min 之间的患者中应该特别谨慎使用，尤其是在存在可能损害肾功能的其他风险因素如合并用药、脱水或重度感染的病例中。肾损害患者的推荐起始剂量与上文描述的一致。应该每个月对患者的血清肌酐进行监测，且必要时可将日剂量减少 7 mg/kg（见【注意事项】）。

肝损害的患者

地拉罗司分散片已经在肝损害受试者中进行了研究。对于中度肝损害的患者（Child-Pugh B），起始用量应当降低约 50%。重度肝损害的患者（Child-Pugh C）不应使用本品（见【注意事项】和【药代动力学】）。开始治疗之前，应当检测所有患者的肝功能，开始治疗第一个月每两个星期检查一次，随后每月检查一次（见【注

意事项】)。

【不良反应】

地拉罗司片仅在健康志愿者中开展了人体研究，未获得片剂在患者当中的临床研究数据。地拉罗司片与地拉罗司分散片含有相同的活性成分，因此本部分呈现了地拉罗司分散片的不良反应信息。

安全性特性的总结

在上市前的地拉罗司临床研究中，共有 700 位成人和儿童患者接受了地拉罗司治疗超过 48 周。这 700 名患者中 469 例为 β -地中海贫血、99 例为罕见贫血、132 例为镰状细胞性贫血。其中 45% 为男性，70% 为高加索人，293 名患者为 16 岁以下。在镰状细胞性贫血人群中，89% 的患者为黑人。镰状红细胞病患者的中位治疗时间为 51 周。在这 700 位患者中，469 名患者（403 例 β -地中海贫血患者和 66 例患罕见贫血患者）进入了原临床研究方案的扩展部分。在正在进行的扩展研究中，中位治疗持续时间为 88~205 周。

在输血依赖性铁过载患者进行的临床研究中，应用地拉罗司长期治疗的成人和儿童患者中，最常见的副作用包括：26% 的患者出现胃肠道功能紊乱（主要为恶心、呕吐、腹泻和腹痛），7% 的患者出现皮疹。这些反应是剂量依赖性的，大多为轻到中度，一般为一过性的，而且大多数即使继续治疗也能缓解。大约 36% 的患者出现轻度的、非进行性血清肌酐升高，大多在正常范围内。这些反应也是呈剂量依赖性的，通常可自行缓解，有时可通过减低剂量而减轻（见【注意事项】）。

在输血依赖性铁过载患者进行的临床研究中，2% 的患者报告有非剂量依赖性的转氨酶升高；而且大多数患者接受地拉罗司治疗前氨基转移酶就有升高。氨基转移酶升高超过正常上限 10 倍者不常见（0.3%），提示为肝炎性的。在上市后的报告中，接受地拉罗司治疗的患者有出现肝功能衰竭的报告。大部分肝功能衰竭的患者都患有多种重大基础疾病，包括肝硬化和多脏器功能衰竭；其中一些患者死亡。

在伴铁过载的非输血依赖性地中海贫血患者中进行的一项为期 1 年的、随机、双盲、安慰剂对照的研究（CICL670A2209）中，腹泻（9.1%）、皮疹（9.1%）和恶心（7.3%）是接受地拉罗司 10 mg/kg/天治疗的患者最常报告的研究药物相关的不良事件。在接受地拉罗司 10 mg/kg/天治疗的患者中，分别有 5.5% 和 1.8% 的患者报告了异常血清肌酐和肌酐清除率值。在接受地拉罗司 10 mg/kg/天治疗的患者中，

1.8%的患者报告了肝转氨酶升高至超过基线 2 倍和正常上限 5 倍。

如其它铁螯合剂，地拉罗司治疗可出现不常见的高频听力丧失和晶状体浑浊（早期白内障）的报道（见【注意事项】）。

临床研究报告的地拉罗司药物不良反应列于表 4 中。不良反应按以下标准进行分级：非常常见（ $\geq 1/10$ ），常见（ $\geq 1/100$ 到 $< 1/10$ ），不常见（ $\geq 1/1,000$ 到 $< 1/100$ ），罕见（ $\geq 1/10,000$ 到 $< 1/1,000$ ），非常罕见（ $< 1/10,000$ ）。在每个频率组中，不良反应按严重程度降序排列。

临床试验中的药物不良反应的列表总结

表 4 临床研究中报告的药物不良反应

精神障碍	
不常见:	焦虑、睡眠障碍
神经系统异常	
常见:	头痛
不常见:	头晕
眼部异常	
不常见:	白内障、黄斑病
罕见:	视神经炎
耳和迷路异常	
不常见:	耳聋
呼吸、胸和纵膈异常	
不常见:	咽喉痛
胃肠道异常	
常见:	腹泻、便秘、呕吐、恶心、腹痛、腹胀、消化不良
不常见:	胃肠道出血、胃溃疡（包括多发性溃疡）、十二指肠溃疡、胃炎、急性胰腺炎
罕见:	食管炎
肝胆异常	
常见:	转氨酶升高
不常见:	肝炎、胆石症
皮肤和皮下组织异常	
常见:	皮疹、瘙痒
不常见:	色素沉着
罕见:	多形性红斑、嗜酸性粒细胞浸润和全身症状的药物反应（DRESS）
肾和尿路异常	
很常见:	血肌酐升高
常见:	蛋白尿

不常见：肾小管疾病（范可尼综合征）

全身性疾病和给药部位反应

不常见：发热、水肿、乏力

上市后自发报告的不良反应列表

表 5 中列出了的自发性报告的不良反应是自愿报告的，不能确定不良反应的发生频率或与药物暴露之间的因果关系。

表 5 自发性报告的药物不良反应（发生频率未知）

免疫系统异常
超敏反应（包括过敏反应和血管性水肿）
胃肠道异常
胃肠道穿孔
肝胆异常
肝功能衰竭
皮肤和皮下组织异常
Stevens-Johnson 综合征（SJS）、超敏反应血管炎、荨麻疹、脱发、中毒性表皮坏死松解症（TEN）
肾和尿路异常
肾小管坏死、急性肾功能衰竭（大部分血清肌酐增加 ≥ 2 倍正常值上限，通常停止给药后可恢复）、肾小管间质性肾炎

特定药物不良反应的描述

血细胞减少

有上市后报告（来源于自发性报告的和临床试验报告）显示，接受地拉罗司的患者出现血细胞减少，包括中性粒细胞减少、血小板减少和贫血加重。这些患者中大部分有血液系统疾病，并常伴有骨髓造血功能衰竭。这些事件的发生与地拉罗司治疗的关系尚不明确。

胰腺炎

无论有无记录下来的基础胆道疾病，都曾观察到严重急性胰腺炎的病例。

儿童人群

地拉罗司治疗的患者中已有肾小管疾病的报告。大多数为患有 β -地中海贫血且血清铁蛋白水平 $< 1500 \mu\text{g/L}$ 的儿童和青少年。

一项 5 年期观察性研究中 267 名 2 到 < 6 岁（入组时）输血性含铁血黄素沉着症患者接受地拉罗司治疗，在不良事件（AE）和实验室异常中没有出现非预期的安全性发现。3.1% 的儿童连续两次血清肌酐升高 $> 33\%$ 且高于正常范围上限

(ULN); 4.3%的儿童报告丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高超过正常范围上限的 5 倍。观察到的最频繁的、怀疑与研究药物的不良事件是 ALT 升高 (21.1%), 天冬氨酸氨基转移酶升高 (AST, 11.9%), 呕吐 (5.4%), 皮疹 (5.0%), 血肌酐升高 (3.8%)、腹痛 (3.1%) 和腹泻 (1.9%)。在儿科人群中, 整体生长和发育没有受到影响。

【禁忌】

- 已知对活性成份或任何赋形剂过敏者。
- 不得与其他铁螯合治疗合用, 因为尚未确立这种合并使用的安全性。
- 禁用于肌酐清除率 < 40 mL/min 的患者或血清肌酐 > 2 倍相应年龄正常上限。
- 一般状况差、高危骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者或晚期恶性肿瘤患者。

【注意事项】

应按照预期的临床获益和螯合疗法的风险制定个性化的蓄积铁清除方案 (见【用法用量】)。

因老年患者不良事件的发生率高, 应慎用于老年患者。

肾功能损害

在地拉罗司治疗的患者中观察到血清肌酐的非进行性升高, 通常在正常范围内。在铁过载的成年患者和儿童患者治疗第一年观察到这一现象。一项研究评估了在注册研究中入组的患者的肾功能, 最长达 13 年, 确认了血清肌酐的非进行性增高的特征。

在地拉罗司上市后, 已有急性肾功能衰竭病例报告。已有罕见需要透析的或有致死性结局的急性肾功能衰竭的病例报告, 但是无法确立事件与地拉罗司的因果关系。

推荐在开始治疗前重复检测血清肌酐和/或肌酐清除率, 且此后每个月进行监测。

既往患有肾病或正在使用可影响肾功能的药物的患者可能更容易产生并发症。因此, 建议在开始治疗或调整剂量后的第一个月内每周监测血清肌酐和/或肌酐清除率, 此后每月进行监测。而对肌酐清除率 40~60 mL/min 的患者应密切监测肾功能, 尤其在具有额外风险因素可进一步损害肾功能的情况下, 如合并用药、脱水或

严重感染。

如果血清肌酐进行性升高并超过了年龄所对应的正常上限，应当暂停使用本品。当肌酐回落到正常范围内，如果认为患者临床获益超过了可能的风险，可以以较低的剂量重新开始本品治疗，随后逐步升高剂量。

在临床研究中，地拉罗司治疗组患者的血清肌酐出现剂量依赖性的升高。在输血性铁过载的患者中，血清肌酐升高的发生率超过了去铁胺组治疗的患者（分别为在研究 1（CICL670A0107）中 38%和 14%；在研究 3（CICL670A0109）中 36%和 22%）。大多数血清肌酐仍然在正常范围内。

研究 1 中，18.6%地拉罗司治疗的患者和 7.2%去铁胺治疗的患者中发生了间歇性的蛋白尿（尿蛋白/肌酐比 $> 0.6 \text{ mg/mg}$ ）。在输血性铁过载患者的临床试验中，暂停给予地拉罗司直到患者尿蛋白/肌酐比降至 0.6 mg/mg 以下。建议每个月进行蛋白尿监测。蛋白尿的机制和临床意义尚不明确。

对于成人患者，如果连续 2 次访视发现血清肌酐非进行性升高超过治疗前平均测定值 $> 33\%$ ，且不能用其他原因解释，则可将本品的日剂量以 7 mg/kg 递减。对于儿童患者，如果在连续 2 次访视中发现血清肌酐水平超过相应年龄的正常上限，可以将本品的日剂量以 7 mg/kg 递减。

如果降低了剂量或暂停治疗，血清肌酐水平仍然显著升高，而且其他肾功能标记物也一直存在异常（例如蛋白尿、范可尼综合征），应当将患者交给肾病专家，并且考虑进行进一步的专业检查（例如肾活检）。

在使用地拉罗司治疗的患者中也有肾小管病变的报告，大多数为患有 β -地中海贫血并且血清铁蛋白水平 $< 1500 \text{ }\mu\text{g/L}$ 的儿童和青少年患者。

如肾小管功能标志物水平出现异常和/或有临床指征，可考虑减少剂量或中断给药。

腹泻或呕吐的患者应注意补充足够的液体避免脱水。

肝功能损害

本品不推荐用于重度肝损害的患者（Child-Pugh C）（见【用法和用量】和【药代动力学】）。仅在基线肝氨基转移酶水平最高达正常上限 5 倍的患者中应用过地拉罗司治疗。地拉罗司药代动力学未受该水平转氨酶的影响。地拉罗司主要经葡萄糖醛酸化消除，经细胞色素 P450 氧化代谢的比例低（约 8%）（见【药代动力学】）。

尽管不常见（0.3%），但在临床研究中仍观察到了超过正常范围上限 10 倍的氨基转移酶升高，提示出现肝炎。上市后报告中有使用地拉罗司治疗的患者中出现肝功能衰竭的报告。大部分肝功能衰竭的患者有显著的并存疾病，包括肝硬化和多脏器功能衰竭；其中一些患者死亡（见【不良反应】）。应在治疗开始前、治疗第一个月每 2 周及后续每月监测血清氨基转移酶、胆红素和碱性磷酸酶。如果出现持续的、进行性血清氨基转移酶升高，而且不能以其他原因解释，应停用本品。一旦肝功能异常的原因得到澄清，或恢复到正常水平，可以考虑以低剂量重新开始，然后逐渐增加剂量的方法，谨慎地重新开始本品的治疗。

血液系统疾病

在上市后报告中，有接受地拉罗司治疗的患者发生血细胞减少的报道（包括自发性报告和临床试验中报告的）。其中大多数原来就有与骨髓衰竭相关的血液系统疾病（见【不良反应】）。这些事件与地拉罗司治疗的关系尚不明确。应当按照血液疾病的标准临床处理方案定期监测血细胞计数。如果患者出现不明原因的血细胞减少，应当考虑暂停使用本品。一旦找到了血细胞减少的原因，可以考虑重新开始本品治疗。

胃肠道疾病

本品治疗过程中可产生胃肠道刺激。地拉罗司治疗的患者中（包括儿童和青少年）有发生上消化道溃疡和出血的报告。有罕见的致死性胃肠道出血的报告，特别是在患有晚期血液系统恶性肿瘤和/或血小板计数低的老年患者中。一些患者可见多发性溃疡（见【不良反应】）。在使用本品治疗时，医生和患者应对胃肠道溃疡和出血的体征和症状保持警惕，如果怀疑是严重的胃肠道不良反应，应及时评估和治疗。已有关于溃疡伴随胃肠道穿孔的报道（包括结局为死亡的病例）。

对正在同时服用本品和有潜在致溃疡作用的药物，如非甾体类抗炎药（NSAIDs）、皮质类固醇或口服双膦酸盐药物、抗凝药物治疗的患者（见【药物相互作用】）以及血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 的患者，应慎用本品。

超敏反应

接受地拉罗司的患者已有罕见的严重超敏反应（如过敏反应和血管性水肿）的

报告，大部分病例在给药后的第一个月内出现超敏反应（见【不良反应】）。如果反应很严重，应停止给予本品，并采取适当的医疗干预。因为存在过敏性休克的风险，已对地拉罗司出现过超敏反应的患者不得再引入本品的治疗。

皮肤疾病

已报告了危及生命或致死的严重皮肤不良反应（SCAR），包括 Stevens-Johnson 综合征（SJS）、中毒性表皮坏死松解症（TEN）和嗜酸性粒细胞浸润和全身症状的药物反应（DRESS）。应建议患者注意严重皮肤反应的体征和症状，并密切监控。如果怀疑出现任何 SCAR，应立即停用且不得再使用本品。

在地拉罗司治疗期间已经有多形性红斑的罕见病例报告。

在本品治疗期间可能会发生皮疹。对于轻度到中度的皮疹，可以继续使用本品而无须进行剂量调整，皮疹通常能自行缓解。而在重度的情况下，应当暂停本品治疗，在皮疹缓解后可以考虑以较低的剂量重新开始治疗并且逐渐增大剂量。

听觉和视觉

有报道使用地拉罗司治疗后引起听觉（听力下降）和视觉异常（晶状体浑浊）（见【不良反应】）。推荐开始本品治疗前及治疗开始后定期（每 12 个月）进行听觉和视觉检测（包括眼底检查）。如果发现异常，可考虑减量或停药。

其他

应每月检测血清铁蛋白以评估患者的治疗反应，避免过度铁螯合（见【用法用量】）。在高剂量治疗期间和血清铁蛋白接近目标范围时，建议更密切地监测血清铁蛋白水平以及肝肾功能。可以考虑减少剂量以避免过度螯合。如果血清铁蛋白持续降低，且低于 500 µg/L（输血依赖性铁过载的患者）或低于 300 µg/L（非输血依赖性地中海贫血患者），应暂停治疗。当临床监测发现有慢性铁过载证据时，应重新开始治疗。

与其他铁螯合剂治疗一样，低铁负荷或仅伴有血清铁蛋白轻微升高的患者接受不适当的高剂量本品治疗时，本品的毒性可能会增加。

在长达 5 年的儿童试验中，未见地拉罗司对儿童成长的延迟作用。但作为预防措施，应定期（如每 12 个月）监测儿童患者的体重和身高情况。

本品不能与其他铁螯合剂治疗合用，因为这种治疗的安全性未知。

心功能不全是严重铁过载的一项已知并发症。在本品长期治疗严重铁过载的患者过程中，应当对心功能进行监测。

对驾驶员和机器操纵者能力的影响

尚无对驾驶员或机器操纵者能力可能发生影响的信息和资料。虽然患者在治疗期间头晕并不是常见的不良反应，但患者开车或操纵机器时仍应注意（见【不良反应】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

FDA 对本品的妊娠安全分级为 C。没有在妊娠女性中进行充分的和严格对照的地拉罗司研究。

尚不清楚地拉罗司是否被分泌进入人体乳汁。由于许多药物可分泌进入人乳汁和由于受乳的婴儿可能因地拉罗司及其代谢物发生严重不良反应，应根据药物对母亲的重要性决定是否终止哺乳或终止药物治疗。

由于可能降低避孕药物的疗效，地拉罗司与经 CYP3A4 代谢的激素避孕药合用时应谨慎（见【药物相互作用】）。

本品对育龄女性、孕妇及哺乳期妇女的潜在风险以及对人体生育力的影响尚不清楚，动物研究结果参见【药理毒理】。

【儿童用药】

2~6 岁中国患者使用地拉罗司的数据主要来自地拉罗司分散片的中国研究 C1CL670ACN03 及全球研究 C1CL670A2409 中的中国患者。C1CL670ACN03 是一项在年龄为 2~6 岁、伴铁过载的 β -地中海贫血中国儿童患者中进行的为期 1 年的多中心、开放标签、观察性研究，一共入组了 100 名患者。C1CL670A2409 研究中儿童年龄分布情况见表 6。

表 6. C1CL670A2409 研究中的中国儿童年龄分布数据（核心研究及扩展研究）

核心研究		扩展研究	
年龄分布	病例数(%)	年龄分布	病例数(%)
< 6 岁	52 (44.44%)	< 6 岁	23 (45.1%)
6~12 岁	52 (44.44%)	6~12 岁	25 (49.02%)

12~16 岁	11 (9.40%)	12~16 岁	3 (5.88%)
16 岁以上	2 (1.71%)	-----	-----
总计	117	总计	51

在临床研究期间接受了地拉罗司分散片治疗的 700 名输血依赖性铁过载患者中，292 例为 2~<16 岁的患有各种先天性或获得性贫血的儿童患者，包括 52 例 2~<6 岁的患者、121 例 6~<12 岁的患者和 119 例 12~<16 岁的患者。70%的上述患者患有 β -地中海贫血。在 2 到 6 岁的儿童中，地拉罗司暴露量约为成人的 50%（见【药代动力学】）。但是，地拉罗司的疗效和安全性在儿童和成人相似，且在较大儿童和较小儿童的也相似。因此，儿童和成人的初始剂量和剂量调整均相同。在计算剂量时必须考虑儿童患者体重随时间的变化。

在 5 年的临床试验期间，儿童患者的生长发育在正常范围之内。

在使用地拉罗司治疗伴铁过载的非输血依赖性地中海贫血患者的临床研究 CICL670A2209 中，有 16 例儿童患者（年龄为 10 岁至< 16 岁）。地拉罗司在这些儿童患者中的疗效和安全性与成人相似。对于伴铁过载的非输血依赖性地中海贫血儿童和成人患者，本品的起始剂量和剂量调整均相同（见【适应症】、【用法用量】和【临床试验】）。

在年龄低于 2 岁因输血患有慢性铁过载的儿童患者或年龄低于 10 岁患有慢性铁过载和 NTD 的儿童患者中有效性和安全性尚未确立。

【老年用药】

在地拉罗司临床研究中包括了 431 例年龄 \geq 65 岁的患者。大多数上述患者患有骨髓增生异常综合征（MDS）（n=393）。在这些研究中，老年患者发生不良反应的频率高于年轻患者。应密切监测老年患者早期出现的可能需要调整剂量的不良反应症状或体征。由于肝、肾和心功能降低以及并存疾病或其他药物治疗的发生频率较大，老年患者发生地拉罗司毒性的风险增加。应谨慎选择老年患者的剂量，通常从剂量范围的最低值开始。

【药物相互作用】

含铝抗酸剂

尚未正式研究本品与含铝抗酸剂同时给药。尽管地拉罗司与铝的亲合力低于铁，

本品也不能与含铝抗酸剂合用。

经 CYP3A4 代谢的药物

当合用这些药物时，地拉罗司可诱导 CYP3A4，导致 CYP3A4 底物浓度降低。当地拉罗司与经 CYP3A4 代谢的药物（例如，阿芬太尼，阿瑞匹坦，布地奈德，丁螺环酮，考尼伐坦，环孢菌素，达非那新，地瑞那韦，达沙替尼，二氢麦角胺，决奈达隆，依来曲普坦，依普利酮，麦角胺，依维莫司，非洛地平，芬太尼，激素避孕药，茚地那韦，氟替卡松，洛匹那韦，洛伐他汀，鲁拉西酮，马拉维罗，咪达唑仑，尼索地平，匹莫齐特，喹硫平，奎尼丁，沙奎那韦，西地那非，辛伐他汀，西罗莫司，他克莫司，托伐普坦，替拉那韦，三唑仑，替卡格雷和伐地那非）合用时，密切监测患者疗效下降的迹象。

经 CYP2C8 代谢的药物

当合用这些药物时，地拉罗司抑制 CYP2C8，导致 CYP2C8 底物（例如瑞格列奈和紫杉醇）浓度增加。如果同时使用地拉罗司和瑞格列奈，可考虑减少瑞格列奈的剂量并仔细监测血糖水平。当地拉罗司与其他 CYP2C8 底物合用时，密切监测患者暴露相关毒性的迹象。

经 CYP1A2 代谢的药物

当合用这些药物时，地拉罗司抑制 CYP1A2，导致 CYP1A2 底物（例如，阿洛司琼，咖啡因，度洛西汀，褪黑素，拉米替隆，他克林，茶碱，替扎尼定）浓度增加。血浆茶碱浓度增加可导致临床显著的茶碱诱导的中枢神经系统或其他不良反应。地拉罗司应避免与茶碱或其他治疗指数较窄的 CYP1A2 底物(如替扎尼定) 同时使用。如果地拉罗司和茶碱必须同服，监测茶碱浓度并考虑调整茶碱剂量。当地拉罗司与经 CYP1A2 代谢的其他药物合用时，密切监测患者暴露相关毒性的迹象。

诱导 UDP-葡萄糖醛酸转移酶（UGT）代谢的药物

地拉罗司是 UGT1A1 的底物，在较小程度上是 UGT1A3 的底物。地拉罗司与强 UGT 诱导剂（例如，利福平，苯妥英，苯巴比妥，利托那韦）合用可能导致地拉罗司浓度降低而造成地拉罗司疗效下降。避免强 UGT 诱导剂与地拉罗司合用。如果必须合用这些药物，请考虑增加地拉罗司的起始剂量。

胆汁酸螯合剂

避免胆汁酸螯合剂（例如，消胆胺，考来维仑，考来替泊）与地拉罗司合用，因为地拉罗司浓度可能降低。如果必须合用这些药物，请考虑增加地拉罗司的起始

剂量。

白消安

当白消安与地拉罗司合用时，可观察到白消安暴露量增加。当白消安与地拉罗司合用时，应监测白消安血药浓度，以便根据需要调整白消安的剂量。

【药物过量】

健康志愿者单剂量给予地拉罗司分散片或片剂 40 mg/kg 的耐受性良好。

急性药物过量的早期表现为消化系统反应，例如腹痛、腹泻、恶心和呕吐。已有肝脏和肾脏异常的病例报道，包括肝酶和肌酐升高，均在治疗停止后恢复。一例个案中单次错误给药 90 mg/kg 剂量导致了 Fanconi 综合征，在治疗后缓解。

地拉罗司没有特定的解毒剂。医学上适当时，可采用药物过量的标准治疗程序（例如催吐或洗胃）进行治疗以及针对症状进行治疗。

【药理毒理】

药理作用

本品为口服的活性螯合剂，对铁（ Fe^{3+} ）具有选择性。地拉罗司含有 3 个突起的配基，能以 2:1 的比例与铁结合，并具有高度亲和力。尽管地拉罗司对锌和铜的亲和力非常低，但是在本品给药后这些微量金属元素在血清中的浓度仍有不同程度的下降。尚不明确这些金属元素浓度下降的临床意义。

毒理研究

遗传毒性

地拉罗司在 Ames 试验和体外人周血淋巴细胞染色体畸变试验中为阴性。在 3 项大鼠经口给药的体内微核试验中，其中 1 项试验为阳性。

生殖毒性

地拉罗司经口给予大鼠剂量最高 75mg /kg/天的（基于 mg/m^2 计算为人体最大推荐剂量 0.9 倍）对雄性和雌性大鼠的生育力和生殖功能未见不良影响。

在胚胎-胎仔发育毒性研究中，妊娠大鼠和兔在器官形成期经口给予地拉罗司，大鼠剂量最高为 100 mg / kg /天，兔最高剂量为 50 mg / kg /天（基于 mg / m^2 计算为人体最大推荐剂量的 1.2 倍），上述剂量可引起母体毒性，但未见对胚胎发育的有害作用。

在围产期发育毒性研究中，妊娠大鼠从器官形成期到产后第 20 天，每天经口给予地拉罗司 10、30、90 mg / kg /天（基于 mg / m^2 计算为人体最大推荐剂量的

0.1、0.3、1.0 倍))。90mg/kg/天剂量 (基于 mg/m^2 计算为人体最大推荐剂量的 1.0 倍) 可见母体毒性, 窝仔丢失和子代生存能力下降, 30mg/kg/天剂量可见雄性子代肾脏病理性改变增加 (基于 mg/m^2 计算为人体最大推荐剂量的 0.3 倍)。

致癌性

一项对 Wistar 大鼠进行的为期 104 周的口服致癌性研究显示, 在剂量高达 60mg/kg/天 (基于 mg/m^2 为 MRHD 的 0.7 倍) 的情况下, 没有证据表明地拉罗司具有致癌性。在 p53 (+/-) 转基因小鼠中进行的为期 26 周的口服致癌性研究表明, 在雄性中剂量高达 200 mg/kg/天 (基于 mg/m^2 为 MRHD 的 1.2 倍) 和在雌性中达 300mg/kg/天 (基于 mg/m^2 为 MRHD 的 1.7 倍), 没有显示地拉罗司的致癌性证据。

幼龄动物毒性

在成年小鼠、大鼠和狨猴给予治疗剂量的地拉罗司后可见肾毒性。在一项幼龄大鼠毒性研究中, 大鼠从产后第 7 天到第 70 天 (相当于足月新生儿到青春期的年龄范围) 经口给予地拉罗司, 与成年大鼠相比, 幼龄大鼠的肾毒性增加, 剂量大约是推荐剂量 20 mg/kg/日的 0.4 倍 (基于 mg/m^2)。与铁过载的动物相比, 当非铁过载动物给予地拉罗司时, 肾脏病理性改变的发生率较高。

【药代动力学】

吸收

基于患者口服地拉罗司分散片的研究, 地拉罗司口服给药后开始吸收, 其达峰时间 (T_{max}) 中位值约 1.5~4h。本品在健康受试者中的 T_{max} 与患者相似。在单次给药后和稳态条件下, 地拉罗司的最大血药浓度 (C_{max}) 和药时曲线下面积 ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, AUC_7) 大致随剂量呈线性增加。分散片多次口服给药后, 地拉罗司的暴露量逐渐增加, 蓄积因子为 1.3~2.3。

相对于静脉给药, 口服地拉罗司分散片的绝对生物利用度 [通过比较药时曲线下面积 (AUC_{inf})] 为 70%。本品片剂的生物利用度 (通过比较 AUC_{inf}) 比口服地拉罗司分散片高 36%。规格校正后, 空腹条件下本品片剂的平均 AUC_{inf} (即: 360 mg 规格) 与地拉罗司分散片 (即: 500 mg 规格) 相似, 而平均 C_{max} 增加 30%。地拉罗司片的 C_{max} 增加 30% 不具有临床意义。

地拉罗司片随低脂餐 (约 250 卡路里, 脂肪含量低于总卡路里的 7%) 给药和

空腹条件下给药的 AUC_{inf} 和 C_{max} 相似。地拉罗司片随高脂餐（约 1000 卡路里，脂肪含量超过总卡路里的 50%）给药，与空腹条件下相比， AUC_{inf} 增加 18%， C_{max} 增加 29%。

分布

地拉罗司与血浆蛋白高度结合（约为99%），几乎全部与血清白蛋白结合。只有5%的地拉罗司存在于人体血细胞中。成人地拉罗司的稳态分布容积（ V_{ss} ）为 14.37 ± 2.69 升。

代谢

地拉罗司的主要代谢途径为葡萄糖醛酸化，随后通过胆汁排泄。可能在小肠中发生葡萄糖醛酸的解离及随后重吸收（肠肝循环）。地拉罗司主要通过UGT1A1进行葡萄糖醛酸化，小部分通过UGT1A3。在人体内，只有极少的地拉罗司（约8%）通过CYP450催化（氧化）代谢。一项研究证实了肠道中葡萄糖苷酸代谢物的解离及重吸收（肠肝循环）的存在，在此研究中，健康志愿者在地拉罗司单次给药后4和10小时，每天两次服用考来烯胺（与地拉罗司及其结合物紧密结合）12g，由于阻断了地拉罗司的肠肝循环，所以导致地拉罗司的暴露量（ AUC_{inf} ）下降45%。

排泄

地拉罗司及其代谢产物主要通过粪便排泄（占给药剂量的84%）。地拉罗司及其代谢产物经肾脏排泄很少（占给药剂量的8%）。地拉罗司口服给药后的平均消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）范围为8~16小时。

药物相互作用

咪达唑仑：地拉罗司口服分散片和咪达唑仑（CYP3A4 的探针底物）联合使用时，咪达唑仑的 C_{max} 下降 23%， AUC_{inf} 下降 17%。在临床条件下，这种作用可能会更加显著，由于该研究设计不充分，不能最终评估地拉罗司对 CYP3A4 的潜在诱导作用。

瑞格列奈：地拉罗司口服分散片（30mg/kg/天，连续 4 天）与 CYP2C8 探针底物瑞格列奈（单次给药，剂量 0.5mg）联合使用时，瑞格列奈的 AUC_{inf} 增加至 2.3 倍， C_{max} 增加 1.6 倍。

茶碱：地拉罗司口服分散片（30mg/kg/天，多次给药）与 CYP1A2 底物茶碱（单次给药，剂量 120mg）联合使用时，茶碱的 AUC_{inf} 和消除半衰期大约增加 1 倍。茶碱单次剂量后的 C_{max} 未受影响，但预计长期给药后的 C_{max} 会增加。

利福平：地拉罗司口服分散片（30mg/kg，单次给药）与尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶（UGT）强效诱导剂利福平（600mg/天，连续 9 天）联合使用时，地拉罗司的 AUC_{inf} 降低 44%。

考来烯胺：地拉罗司口服分散片单次给药后联合使用考来烯胺，地拉罗司的 AUC_{inf} 下降 45%。

白消安：同时给予地拉罗司和白消安导致白消安暴露量（AUC）增加。

体外研究：在体外，地拉罗司可抑制人 CYP2A6、CYP2D6 和 CYP2C19 的活性。

地拉罗司不是 P-糖蛋白、MRP1 或 MRP2 的底物。

特殊人群的药代动力学

儿童：口服单剂量或多剂量后，青少年和儿童地拉罗司的全身暴露量低于成人患者。在 6 岁以下儿童中，全身暴露量比成人低约 50%。

性别：与男性相比，女性的表观清除率降低 17.5%。

肾功能不全：与 MDS 和 eGFR 大于 60 mL/min/1.73 m² 的患者相比，MDS 和 eGFR 处于 40 至 60 mL/min/1.73 m²（n=34）的患者平均血浆谷浓度高约 50%。

肝功能不全：在一项对不同程度肝功能不全患者的单剂量（20 mg/kg）研究中，与肝功能正常的患者相比，地拉罗司的暴露量增加。相比于 6 例肝功能正常患者，6 例轻度（Child-Pugh A）肝功能不全患者的地拉罗司平均总（游离和结合）AUC_{inf} 增加了 16%，6 例中度（Child-Pugh B）肝功能不全患者增加了 76%。仅在 1 例患者中评估了严重（Child-Pugh C）肝功能不全的影响。

【贮藏】

密封，不超过 30℃ 保存

【包装】

铝塑（聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔）包装，10 片/板×1 板/盒

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBH03922022

【批准文号】

(1) 90mg: 国药准字 H20223301

(2) 360mg: 国药准字 H20223302

【药品上市许可持有人】

名称: 江苏豪森药业集团有限公司

地址: 江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称: 江苏豪森药业集团有限公司

地址: 连云港经济技术开发区庐山路 8 号

邮政编码: 222047

客户服务电话: 4008285227 周一至周五 9:00-17:00 (节假日除外)

网址: <http://www.hansoh.cn>

602282B02