核准日期：2021 年 04 月 13 日

修改日期：2022 年 09 月 19 日

2024 年 01 月 17 日

2024 年 08 月 22 日

2025 年 07 月 01 日

富马酸二甲酯肠溶胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：富马酸二甲酯肠溶胶囊

英文名称：Dimethyl Fumarate Enteric Capsules

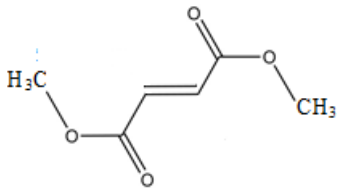
汉语拼音：Fumasuan'erjiazhi Changrongjiaonang

【成份】

本品活性成份为富马酸二甲酯。

化学名称：（*E*）-2-丁烯二酸二甲酯

化学结构式：



分子式：$C_6H_8O_4$

分子量：144.13

【性状】

本品为硬胶囊，内容物为白色至类白色微片。

【适应症】

本品用于复发型多发性硬化成年患者的治疗：包括临床孤立综合征、复发缓解型、活动性继发进展型。

【规格】

（1）120 mg （2）240 mg

【用法用量】

一般信息

本品的起始剂量为 120 mg 每日两次，口服。7 天后，剂量应增加至维持剂量 240 mg 每日两次，口服。若对维持剂量不耐受，则可考虑剂量暂时减少至 120 mg 每日两次。在 4 周内应恢复推荐剂量 240 mg 每日两次。若恢复至维持剂量仍无法耐受，应考虑停用本品。随餐服用本品可降低潮红的发生率。或者，在服用本品前 30 分钟服用非肠溶包衣阿司匹林（最高剂量为 325 mg），可降低潮红的发生率或严重程度（参见【药代动力学】）。

本品应整粒吞服,不得压碎或咀嚼，胶囊内容物不得洒在食物上。本品可随餐服用或不随餐服用。

开始治疗前的血液检查

在开始治疗前获取全血细胞计数（CBC）（包括淋巴细胞计数）（参见【注意事项】）。

在采用本品治疗前获取血清转氨酶、碱性磷酸酶和总胆红素水平（参见【注意事项】）。

特殊人群

无需根据体重、性别和年龄调整剂量。

目前尚未在肝损伤或肾损伤受试者中开展研究。然而，这两种情况预计不会影响对富马酸单甲酯（MMF）的暴露量，因此无需调整剂量。

【不良反应】

在说明书的其他地方（参见【注意事项】）也描述了下述重要不良反应：

- 速发过敏反应和血管性水肿。
- 进行性多灶性白质脑病。
- 带状疱疹和其他严重机会性感染。
- 淋巴细胞减少症。
- 肝损伤。
- 潮红。
- 严重胃肠道反应

临床试验经验

由于临床试验的开展条件各不相同，因此本品临床试验中出现不良反应的发生率无法与其他药物的临床试验的不良反应发生率进行直接比较，可能无法反映出临床实践中的不良反应发生率。

在安慰剂对照和非对照临床研究中，共有 2513 名患者接受了富马酸二甲酯肠溶胶囊的治疗，并接受了长达 13 年的随访，总暴露量为 11318 人-年。大约 1169 名患者接受了 5 年以上的富马酸二甲酯肠溶胶囊的治疗，426 名患者接受了至少 10 年的富马酸二甲酯肠溶胶囊的治疗。

<u>安慰剂对照试验中的不良反应</u>

在两项证明疗效的良好对照研究中，1529 例患者接受富马酸二甲酯肠溶胶囊治疗，总

暴露量为 2244 人-年（参见【临床试验】）。

下表所示的不良反应基于 769 例每日两次服用富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg 的患者和 771 例安慰剂治疗的患者的安全信息。

本品最常见的不良反应（发生率≥10%并且比安慰剂组高出≥2%）是潮红、腹痛、腹泻和恶心。

表 1：富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg BID 组发生率比安慰剂组高出≥2%的不良反应 (研究 1 和研究 2 中报告)

	富马酸二甲酯肠溶胶囊 N=769 %	安慰剂 N=771 %
潮红	40	6
腹痛	18	10
腹泻	14	11
恶心	12	9
呕吐	9	5
瘙痒	8	4
皮疹	8	3
尿白蛋白检出	6	4
红斑	5	1
消化不良	5	3
天门冬氨酸氨基转移酶升高	4	2
淋巴细胞减少症	2	<1

胃肠道

本品会引发胃肠道事件（如：恶心、呕吐、腹泻、腹痛、消化不良）。在治疗早期（主要是在第 1 个月），胃肠道事件的发生率较高，与安慰剂组相比，富马酸二甲酯肠溶胶囊治疗组的发生率通常随着时间的推移而下降。富马酸二甲酯肠溶胶囊治疗组有 4%的患者因胃肠道事件而停药，安慰剂组不到 1%的患者因胃肠道事件而停药。富马酸二甲酯肠溶胶囊治疗组的严重胃肠道事件发生率为 1%，这些事件包括呕吐（0.3%）和腹痛（0.3%）参见【注意事项】，但均不致命。

肝转氨酶

经富马酸二甲酯肠溶胶囊治疗的患者主要在治疗前 6 个月内出现肝转氨酶升高的发生率增加，大多数肝转氨酶升高的患者在对照试验期间的水平低于正常上限（ULN）的 3 倍。富马酸二甲酯肠溶胶囊治疗组和安慰剂组有少数患者的丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶升高至 ULN 的 3 倍或以上，两组均衡。未见转氨酶升高≥ULN 的 3 倍且总胆红素升高>ULN 的 2 倍。因肝转氨酶升高而停药的发生率小于 1%，这对于富马酸二甲酯肠溶胶囊或安慰剂治疗的患者是类似的。

嗜酸粒细胞增多症

在治疗的前 2 个月内观察到平均嗜酸性粒细胞计数短暂性升高。

上市后经验

在上市批准后使用本品期间已明确下述不良反应。由于这些反应是由数量不确定的人群自愿报告的，因此基本不太可能可靠地估计其频率或确定其与药物暴露的因果关系。

在药品上市后，患者服用本品后出现肝功能异常（转氨酶升高≥ULN 的 3 倍且总胆红素升高>ULN 的 2 倍）（参见【注意事项】）。

在上市后应用经验中，已报告本品给药导致的带状疱疹感染和其他严重机会性感染（参见【注意事项】）。

在本品上市后应用经验中，鼻漏，脱发和急性胰腺炎也被报道。

【禁忌】

本品禁用于已知对富马酸二甲酯或本品的任何辅料具有超敏反应的患者，反应包括速发过敏反应和血管性水肿（参见【注意事项】）

【注意事项】

速发过敏反应和血管性水肿

首剂给药后或在治疗期间的任何时候，本品可能会引发速发过敏反应和血管性水肿。体征和症状包括呼吸困难、荨麻疹及喉咙肿胀和舌肿胀。如果患者出现速发过敏反应或血管性水肿的症状或体征，应按指示停用本品并立即就医。

进行性多灶性白质脑病

多发性硬化（MS）患者经本品治疗后，曾发生过进行性多灶性白质脑病（PML）。PML 是 JC 病毒（JCV）引起的一种脑部机会性病毒感染，通常仅发生在免疫力受损患者身上，往往会造成死亡或重度残疾。曾有一例连续 4 年服用本品的患者在参与临床试验期间发生致死性 PML。在临床试验期间，患者在服用本品的同时出现持续性淋巴细胞减少症（淋巴细胞计数持续 3.5 年显著 < 0.5×10^9/L）（参见【注意事项】）。该患者并未出现其他会导致免疫系统功能受损的全身性疾病，先前也未接受过已知会引发 PML 的那他珠单抗治疗。患者也未同时服用任何免疫抑制或免疫调节药物。

药品上市后，在出现淋巴细胞减少症（<0.9×10^9/L）的情况下也曾发生过 PML。虽然淋巴细胞减少症对前述病例的作用是不确定的，但大多数 PML 病例发生于淋巴细胞计数 <0.8×10^9/L 持续 6 个月以上的患者中。

在出现提示 PML 的首个体征或症状时，停用本品并进行适当的诊断评估。与 PML 相关的典型症状是多种多样的，可在数天到数周内进展，包括身体一侧的进行性无力或肢体笨拙，视觉障碍和思维、记忆和方向的改变，导致意识模糊和人格改变。

在出现临床体征或症状之前，MRI 结果可能是明显的。在接受与 PML 相关的其他 MS 药物治疗的患者中，根据 MRI 结果，以及在不存在 PML 特异性临床体征或症状的情况下对

脑脊液中 JCV DNA 的检测，诊断并报告了 PML 病例。许多患者随后出现 PML 症状。因此，采用 MRI 监测可能与 PML 相一致的体征也许是有用的，任何可疑结果都应进一步调查，才能对 PML（如存在）及早诊断。与诊断时具有典型临床体征和症状的 PML 患者相比，初始无症状的 PML 患者停用引发 PML 的另一种 MS 药物后，PML 相关的死亡率和发病率较低。目前尚不明确前述差异是由于及早发现和停止 MS 治疗，还是由于患者的病情差异。

带状疱疹和其他严重机会性感染

使用本品曾发生带状疱疹严重病例，包括播散性带状疱疹、眼部带状疱疹、带状疱疹脑膜脑炎和带状疱疹脊膜脊髓炎。这些事件可能在治疗期间的任何时间发生。监测接受本品治疗患者的带状疱疹体征和症状。如果发生带状疱疹，应针对带状疱疹给予适当治疗。

使用本品还发生过其他严重机会性感染，包括严重病毒（单纯疱疹病毒、西尼罗河病毒、巨细胞病毒）、真菌（念珠菌和曲霉菌）和细菌（诺卡菌、单核细胞增生李斯特菌、结核分枝杆菌）感染病例。在淋巴细胞绝对计数（ALC）减少的患者以及 ALC 正常的患者中均报告了这些感染。这些感染累及脑、脑膜、脊髓、胃肠道、肺、皮肤、眼和耳。症状和体征符合这些感染中任何一种的患者应及时进行诊断评估，并接受适当的治疗。

带状疱疹或其他严重感染患者考虑暂停本品治疗，直至感染痊愈（参见【不良反应】）。

淋巴细胞减少症

本品可能会降低淋巴细胞计数。在 MS 安慰剂对照试验中，在本品治疗的第一年内，平均淋巴细胞计数大约下降 30%，然后保持稳定。停用本品后四周内，平均淋巴细胞计数增加，但未恢复至基线水平。6%的本品患者和<1%的安慰剂患者的淋巴细胞计数<0.5×10^9/L（正常下限为 0.91×10^9/L）。经本品或安慰剂治疗的患者发生感染（分别为 60%和 58%）和严重感染（分别为 2%和 2%）的几率是相似的。在对照试验中，淋巴细胞计数<0.8×10^9/L 或<0.5×10^9/L 的患者的严重感染发生率并未增加，虽然在一项扩展试验中有一例患者在持续性淋巴细胞减少症（淋巴细胞计数持续 3.5 年显著<0.5×10^9/L）的情况下出现 PML（参见【注意事项】）。

在对照和非对照临床试验中，2%的患者经历了长期的重度淋巴细胞减少症（定义为淋巴细胞计数小于<0.5×10^9/L 持续至少 6 个月），该组绝大多数患者在继续治疗后淋巴细胞计数仍然<0.5×10^9/L。在这些长期重度淋巴细胞减少症患者中，停用本品后淋巴细胞计数恢复正常的中位时间为 96.0 周。在这些对照和非对照临床研究中，在治疗期间未出现长期重度淋巴细胞减少症的患者中，停用本品后淋巴细胞计数恢复正常的中位时间如下：

•停药时患有轻度淋巴细胞减少症（淋巴细胞计数≥$0.8\text{x}10^9$/L）的患者为 4.3 周，

•停药时患有中度淋巴细胞减少症（淋巴细胞计数 0.5 至<$0.8\text{x}10^9$/L）的患者为 10.0 周，以及

•停药时患有重度淋巴细胞减少症（淋巴细胞计数＜$0.5\text{x}10^9$/L）的患者为 16.7 周。

目前尚未在先前淋巴细胞计数较低的患者中对本品进行研究。

按临床指征，在开始服用本品之前、开始治疗后 6 个月及之后每 6~12 个月，进行 CBC（包括淋巴细胞计数）检查。若淋巴细胞计数持续六个月以上<0.5×10^9/L，则考虑中断本品。考虑到淋巴细胞计数有可能延迟恢复，若因淋巴细胞减少而停用或中断本品，则继续获取淋巴细胞计数直到其恢复为止。考虑停止对严重感染患者的治疗，直至痊愈。关于决定是否重新开始本品治疗应根据临床情况具体分析。

肝损伤

在药品上市后，经本品治疗的患者中出现具有临床意义的肝损伤病例。发病时间从开始本品治疗后数天到数个月不等。肝损伤的体征和症状包括：血清转氨酶升高至正常上限的 5 倍以上，总胆红素升高到正常上限的 2 倍以上。上述异常在中止治疗后消退。有些病例需入院治疗。并无任一病例导致肝衰竭、肝移植或死亡。然而，新的血清转氨酶升高与药物诱发的肝细胞损伤引起的胆红素水平升高相结合，是严重肝损伤的重要预测因素，严重肝损伤可能会导致某些患者出现急性肝衰竭、肝移植或死亡。

在对照试验中出现肝转氨酶升高（最多不超过正常上限的 3 倍）（参见【不良反应】）。

按临床指征，在开始服用本品之前以及治疗期间，获取血清转氨酶、碱性磷酸酶（ALP）和总胆红素水平。如果怀疑本品诱发具有临床意义的肝损伤，则停用本品。

潮红

本品可能会引发潮红（如：温热、发红、瘙痒和 / 或烧灼感）。在临床试验中，40%经本品治疗的患者都会出现潮红。潮红症状通常在开始服用本品后很快出现，通常随着时间的推移会有所改善或痊愈。绝大多数患者出现的潮红为轻度或中度。3%的患者因潮红而停用本品，不到 1%的患者出现严重的潮红症状，这些症状不危及生命，但需入院治疗。随餐服用本品可降低潮红的发生率。或者，在服用本品前 30 分钟服用非肠溶包衣阿司匹林（最高剂量为 325 mg），可降低潮红的发生率或严重程度（参见【用法用量】和【药代动力学】）。

严重胃肠道反应

在药品上市后，据报道，使用富马酸酯（包括富马酸二甲酯）时，无论是否同时合并使用阿司匹林，都会出现严重的胃肠道反应，包括穿孔、溃疡、出血和梗阻，其中有些造成了致命结局。这些事件大多发生在开始富马酸酯治疗的 6 个月内。在对照临床试验中，接受富马酸二甲酯治疗的患者中，严重胃肠道不良事件的发生率为 1%；这些事件包括呕吐（0.3%）和腹痛（0.3%）参见【不良反应】，但均不致命。

监测患者，及时评估，并在出现新的或加重的严重胃肠道症状和体征时，停用富马酸二甲酯。

【孕妇和哺乳期妇女用药】

妊娠

从富马酸二甲酯（DMF）妊娠登记研究、观察性研究和药物警戒中获得的现有数据表

明孕妇使用富马酸二甲酯后，并未表明重大出生缺陷、流产或其他不良孕产妇结局或胎儿结局的风险会增加。报告的大多数富马酸二甲酯暴露发生在妊娠前三个月（参见下方人类数据）。在动物中，在妊娠期和哺乳期按临床相关剂量服用富马酸二甲酯（DMF）时，观察到其对后代存活、生长、性成熟和神经行为功能产生不良影响（参见【药理毒理】）。

适用人群发生重大出生缺陷和流产的背景风险尚不清楚。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。

人类数据

在一项前瞻性、观察性富马酸二甲酯妊娠登记研究（2013-2022）中，妊娠期间暴露于富马酸二甲酯的 362 例活产和死产结局的妇女中，重大出生缺陷率为 3.6%（95% CI：1.9-6.1）。未发现重大出生缺陷的特定模式。本研究可能存在的重要局限性包括：暴露分类错误、未对混杂因素进行调整以及缺乏内部比较队列。

哺乳

风险概述

目前尚无关于 DMF 或 MMF 是否存在于母乳的数据。对母乳喂养儿及乳汁产量的影响尚未明确。

应考虑到母乳喂养对发育和健康的益处和母体对本品的临床需求，以及本品或潜在母体状况对母乳喂养儿带来的任何潜在不良影响。

【儿童用药】

尚未确立对儿童患者的安全性和疗效。

【老年用药】

本品临床研究并未纳入足够数量的 65 岁及以上的患者，因此无法确定其产生的应答是否不同于年轻患者。

【药物相互作用】

体外 CYP 抑制和诱导研究或 P-糖蛋白研究并未发现与富马酸二甲酯或富马酸单甲酯（MMF）的潜在药物相互作用。干扰素 β-1a 或醋酸格列默单次给药并未改变富马酸单甲酯（MMF）的药代动力学。在服用本品前约 30 分钟内服用阿司匹林，并未改变富马酸单甲酯（MMF）的药代动力学。

口服避孕药

富马酸二甲酯与复方口服避孕药（诺孕酯和炔雌醇）联用，对口服避孕药暴露量无任何相关影响。目前尚未针对含有其他孕激素的口服避孕药进行相互作用研究。

疫苗

一项在 27~55 岁复发型 MS 成人患者中检查本品和几种非活疫苗的伴随使用的随机、

开放标签研究（38 例受试者在接种时接受本品治疗，33 例受试者在接种时接受非聚乙二醇化干扰素治疗）。与干扰素治疗患者的抗体应答相比，同时暴露于本品不会减弱对破伤风类毒素疫苗、肺炎球菌多糖和脑膜炎球菌疫苗的抗体应答。尚不清楚这些结果对该患者人群疫苗有效性的影响。尚未评估同时给予本品时接种活疫苗或减毒活疫苗的安全性和有效性。

【药物过量】

已报告本品过量用药病例。这些病例的症状与已知的本品不良事件是一致的。

无已知的治疗干预措施可增强本品消除，也无已知的解毒剂。若过量用药，按临床指征进行对症支持治疗。

【临床药理】

药代动力学

口服本品后，富马酸二甲酯经酯酶快速首过水解，转化为其活性代谢物富马酸单甲酯（MMF）。口服本品后，无法定量血浆中的富马酸二甲酯。因此，与本品相关的所有药代动力学分析都是采用 MMF 血浆浓度进行的。从多发性硬化受试者和健康志愿者中获得药代动力学数据。

吸收

MMF 的中位 T_{max} 为 2~2.5 小时。峰值血浆浓度（C_{max}）和总体暴露量（AUC）在研究的剂量范围内（120 mg~360 mg）大约按与剂量呈正比的方式增加。MS 患者随餐服用本品 240 mg 每日两次后，MMF 的平均 C_{max} 为 1.87 mg/L，AUC 为 8.21 mg.hr/L。

高脂、高热量膳食对 MMF 的 AUC 并无影响，但使 C_{max} 下降 40%。T_{max} 从 2.0 小时延长至 5.5 小时。该研究中，在进食状态下潮红的发生率大约下降 25%。

分布

健康受试者的 MMF 表观分布体积为 53~73 L。人血浆 MMF 蛋白结合率为 27~45%，与浓度无关。

代谢

富马酸二甲酯在人体内经在胃肠道、血液和组织普遍存在的酯酶进行代谢，然后才到达全身循环。MMF 通过三羧酸（TCA）循环进一步代谢，不涉及细胞色素 P450（CYP）系统。MMF、富马酸、柠檬酸和葡萄糖是血浆中的主要代谢物。

消除

呼出 CO_2 是主要消除途径，约占本品剂量的 60%。肾脏和粪便消除是次要的消除途径，分别占剂量的 16%和 1%。尿中出现痕量 MMF 原型药。

MMF 的终末半衰期约 1 小时，大多数个体在 24 小时内未见循环的 MMF。本品多次给药并未导致 MMF 累积。

药效动力学

延长 QT 间期的可能性

在健康受试者中开展的安慰剂对照全面 QT 研究中，并无证据证明富马酸二甲酯会导致具有临床意义的 QT 周期延长（即：最大安慰剂调整、基线校正 QTc 的 90%置信区间上限低于 10 ms）。

【临床试验】

评估复发缓解型多发性硬化（RRMS）患者每日两次或每日三次服用本品的两项研究（研究 1 和研究 2）证明本品的疗效和安全性。本品在前 7 天的起始剂量为 120 mg 每日两次或每日三次，然后增加至 240 mg 每日两次或每日三次。这两项研究纳入的患者在试验前一年内至少复发一次或者在随机分组后 6 周内的脑核磁共振成像（MRI）扫描证明至少有一个钆增强型（Gd+）病灶。此外，对扩展残疾状态量表（EDSS）进行评估，患者的评分为 0~5 分。在基线时、每 3 个月及疑似复发时进行神经系统评估。在基线时、第 6 个月以及第 1 年和第 2 年对患者亚组（研究 1 占 44%，研究 2 占 48%）进行 MRI 评估。

研究 1：RRMS 的安慰剂对照试验

研究 1 是一项在 1234 例 RRMS 患者中开展的为期 2 年的随机、双盲、安慰剂对照研究。主要终点是 2 年内复发的患者比例。2 年内的其他终点包括新发或扩大的 T2 高信号病灶数、新发 T1 低信号病灶数、Gd+病灶数、年复发率（ARR）以及至确认残疾进展的时间。确认残疾进展定义为与基线 EDSS 相比至少增加 1 分（基线 EDSS 为 0 的患者增加 1.5 分），持续 12 周。

患者随机分为三组：富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg 每日两次（n =410）、富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg 每日三次（n=416）或安慰剂（n =408），为期 2 年。中位年龄为 39 岁，自诊断后的中位时间为 4 年，基线时的中位 EDSS 评分为 2 分。各治疗组的中位治疗时间为 96 周。各治疗组完成 96 周研究药物治疗的患者百分比如下：富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg 每日两次：69%；富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg 每日三次：69%；安慰剂：65%。

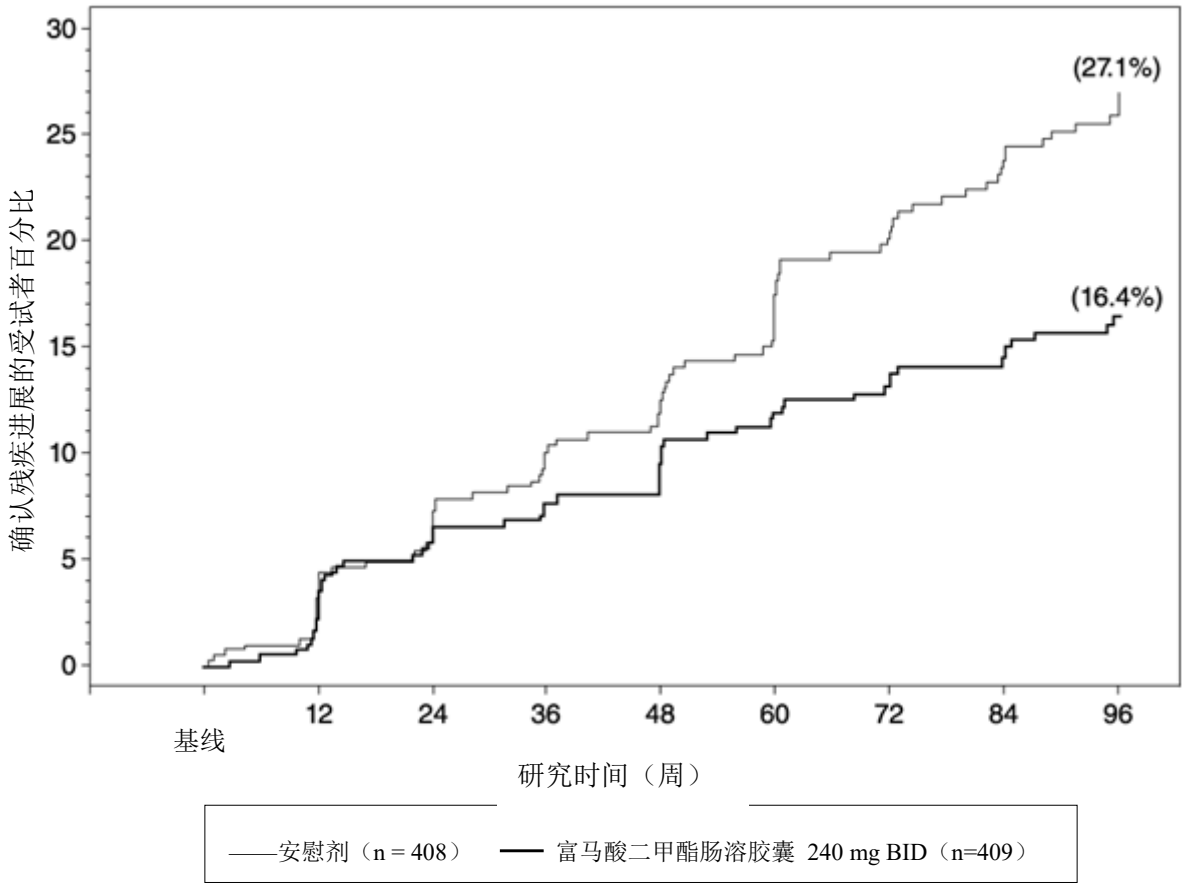
富马酸二甲酯肠溶胶囊对上述各个终点具有统计学显著影响，富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg 每日三次给药与 240 mg 每日两次给药相比，并无额外获益。该研究的结果（240 mg 每日两次与安慰剂比较）如表 2 和图 1 所示。

表 2：　　研究 1 的临床终点和 MRI 终点

	富马酸二甲酯肠溶胶囊 **240 mg BID**	**安慰剂**	**P值**
临床终点	N=410	N=408	
复发比例（主要终点） 相对风险降低	27% 49%	46%	<0.0001
年复发率 相对降低	0.172 53%	0.364	<0.0001

	富马酸二甲酯肠溶胶囊 **240 mg BID**	**安慰剂**	**P值**
残疾进展比例	16%	27%	0.0050
相对风险降低	38%		
MRI终点	N=152	N=165	
2年内新发或扩大的T2病灶平均数	2.6	17	<0.0001
未见新发或扩大病灶的受试者百分比	45%	27%	
2年内的Gd+病灶数	0.1 (0)	1.8 (0)	
平均值（中位数）			
受试者百分比			
0个病灶	93%	62%	
1个病灶	5%	10%	
2个病灶	<1%	8%	
3～4个病灶	0	9%	
5个或以上病灶	<1%	11%	
相对下降比（百分比）	90%		<0.0001
2年内新发T1低信号病灶平均数	1.5	5.6	<0.0001

图 1：　　至 12 周确认残疾进展的时间（研究 1）



注：　确认残疾进展定义为基线 EDSS≥1.0 时 EDSS 至少增加 1.0 分，或基线 EDSS 0 时 EDSS 至少增加 1.5 分，至少 12 周。

研究 2：RRMS 的安慰剂对照试验

研究 2 是一项为期 2 年的多中心、随机化、双盲、安慰剂对照研究，也包括 RRMS 患者的开放标签比较组。主要终点是 2 年内的年复发率。2 年内的其他终点包括新发或扩大的 T2 高信号病灶数、T1 低信号病灶数、Gd+病灶数、复发患者比例以及研究 1 定义的至确认残疾进展的时间。

患者随机分为四组：富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg 每日两次（n =359）、富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg 每日三次（n=345）、开放标签对照品（n=350）或安慰剂（n =363），治疗长达 2 年。中位年龄为 37 岁，自诊断以来的中位时间为 3 年，基线时的中位 EDSS 评分为 2.5 分。各治疗组的中位治疗时间为 96 周。各治疗组完成 96 周研究药物治疗的患者百分比如下：富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg 每日两次：70%；富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg 每日三次：72%；安慰剂：64%。

富马酸二甲酯肠溶胶囊对上述复发和 MRI 终点具有统计学显著影响。对残疾进展无统计学显著影响。富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg 每日三次给药与 240 mg 每日两次给药相比，并无额外获益。该研究的结果（240 mg 每日两次与安慰剂比较）如表 3 所示。

表 3：　研究 2 的临床终点和 MRI 终点

	富马酸二甲酯肠溶胶囊 240 mg BID	**安慰剂**	**P值**
临床终点	N=359	N=363	
年复发率	0.224	0.401	<0.0001
相对降低	44%		
复发比例	29%	41%	0.0020
相对风险降低	34%		
残疾进展比例	13%	17%	0.25
相对风险降低	21%		
MRI终点	N=147	N=144	
2年内新发或扩大的T2病灶平均数	5.1	17.4	<0.0001
未见新发或扩大的病灶的受试者百分比	27%	12%	
2年内的Gd+病灶数			
平均值（中位数）	0.5 (0.0)	2.0 (0.0)	
受试者百分比			
0个病灶	80%	61%	
1个病灶	11%	17%	

2个病灶	3%	6%	
3～4个病灶	3%	2%	
5个或以上病灶	3%	14%	
相对下降比（百分比）	74%		<0.0001
2年内新发T1低信号病灶平均数	3.0	7.0	<0.0001

【药理毒理】

药理作用

富马酸二甲酯（DMF）治疗多发性硬化症的作用机制尚不清楚。在体外和体内（动物、人）试验中，DMF 及其代谢产物富马酸单甲酯（MMF）可激活核因子（红细胞衍生 2）样 2（Nrf2）通路。Nrf2 通路参与氧化应激的细胞应答。在体外试验中，MMF 为烟酸受体激动剂。

毒理研究

遗传毒性

DMF 和 MMF 的 Ames 试验结果为阴性。在体外人外周血淋巴细胞染色体畸变试验中，在无代谢活化条件下 DMF 和 MMF 可致染色体断裂。DMF 的大鼠体内骨髓微核试验结果为阴性。

生殖毒性

雄性大鼠在交配前和交配期间经口给予富马酸二甲酯 75、250、375 mg/kg/天，未见对生育力的影响，但中、高剂量下不活动精子增加。以体表面积计，对精子的未见影响剂量约相当于人推荐剂量（RHD）480mg/天。雌性大鼠于交配前、交配期间至妊娠第 7 天经口给予富马酸二甲酯 20、100、250 mg/kg/天，高剂量下可见动物动情周期紊乱和胚胎致死率增加。以体表面积计，未见不良影响的最高剂量（100mg/kg/天）约为 RHD 的 2 倍。

在富马酸二甲酯经口给药的小鼠、大鼠和犬的亚慢性和慢性毒性试验以及四种富马酸酯（包括 DMF）联合经口给药大鼠慢性毒性试验中，在临床相关剂量下均出现睾丸毒性（生殖上皮变性、萎缩、精子减少和／或增生）。

大鼠于器官发生期经口给予富马酸二甲酯 25、100、250 mg/kg/天，高剂量下可见胚胎-胎仔毒性（胚胎体重降低和骨化延迟），并见母体毒性（体重降低）。在未见影响剂量下 MMF 的血浆暴露量（AUC）约为 RHD 480 mg/天下暴露量的 3 倍。兔于器官发生期经口给予富马酸二甲酯 25、75、150 mg/kg/天，高剂量下可见胚胎致死性和母体体重降低。在未见影响剂量下 MMF 的血浆 AUC 约为人在 RHD 下暴露量的 5 倍。

大鼠于器官发生期和哺乳期经口给予富马酸二甲酯 25、100、250 mg/kg/天，高剂量下子代死亡率增加、体重持续下降、性成熟延迟（雌雄幼仔）、睾丸重量降低；各剂量下均可见神经行为损害。未确定发育毒性的未见影响剂量。低剂量下 MMF 的血浆 AUC 低于人在 RHD 下的暴露量。

致癌性

在小鼠和大鼠中进行了富马酸二甲酯致癌性试验。小鼠连续 2 年经口给予富马酸二甲酯 25、75、200 和 400 mg/kg/天，非腺性胃（前胃）和肾肿瘤增加：在 200 和 400 mg/kg/天剂量下雄鼠和雌鼠出现前胃鳞状细胞癌和乳头状瘤；在 400 mg/kg/天剂量下雄鼠和雌鼠出现前胃平滑肌肉瘤；在 200 和 400 mg/kg/天剂量下雄鼠出现肾小管腺瘤和癌；在 400 mg/kg/天剂量下雌鼠出现肾小管腺瘤。小鼠未见肿瘤的最高剂量（75 mg/kg/天）下的血浆 MMF 暴露量（AUC）与人在 RHD 下的 AUC 相当。

大鼠连续 2 年经口给予富马酸二甲酯 25、50、100 和 150 mg/kg/天，各剂量下均可见雄鼠和雌鼠前胃鳞状细胞癌和乳头状瘤增加；在 100 和 150 mg/kg/天剂量下还可见睾丸间质细胞腺瘤。最低剂量下血浆中 MMF 的 AUC 低于人在 RHD 下的 AUC。

其他毒性

富马酸二甲酯在小鼠、大鼠、犬和猴的重复给药毒性试验中均出现肾脏毒性。各动物种属中均出现提示肾小管上皮损伤的肾小管上皮再生。大鼠 2 年试验中观察到肾小管增生。犬和猴在高于 5 mg/kg/天的剂量下出现皮质萎缩和间质纤维化。猴在检测的最高剂量（75 mg/kg/天）下出现单细胞坏死、多灶性和弥漫性间质纤维化，表明肾脏组织和功能不可逆地丧失。犬和猴在 5 mg/kg/天的剂量下的血浆 MMF 的暴露量低于或相当于人在 RHD 下的暴露量。

小鼠连续 2 年经口给予富马酸二甲酯，剂量＞75 mg/kg/天时观察到视网膜变性的发生率和严重程度剂量相关性升高，该剂量下的血浆 MMF 暴露量（AUC）与人 RHD 下的暴露量相当。

【贮藏】

不超过 30℃密封保存。

保留外包装盒中的泡罩以避光。

【包装】

PVC / PE / PVDC-PVC 铝泡罩包装。

120mg 规格：14 粒/盒。

240mg 规格：56 粒/盒，168 粒/盒。

【有效期】

48 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20210032

【批准文号】

120mg 规格：国药准字 HJ20210025

240mg 规格：国药准字 HJ20210026

【上市许可持有人】

企业名称：Biogen Netherlands B.V.

注册地址：Prins Mauritslaan 13，1171 LP Badhoevedorp，The Netherlands

【生产企业】

企业名称：Janssen Cilag SpA

生产地址：Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele，Latina，Italy

【境内责任人】

名称：渤健生物科技（上海）有限公司

地址：上海市徐汇区陕西南路 288 号 20 层 2001、2008-16 室

电话号码：400 819 8566

传真号码：021-54665605

网址：https://www.biogen.cn/