

批准日期:

修订日期:

## 马来酸阿伐曲泊帕片说明书

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: 马来酸阿伐曲泊帕片

商品名称: 苏可欣®/Doptelet®

英文名称: Avatrombopag Maleate Tablets

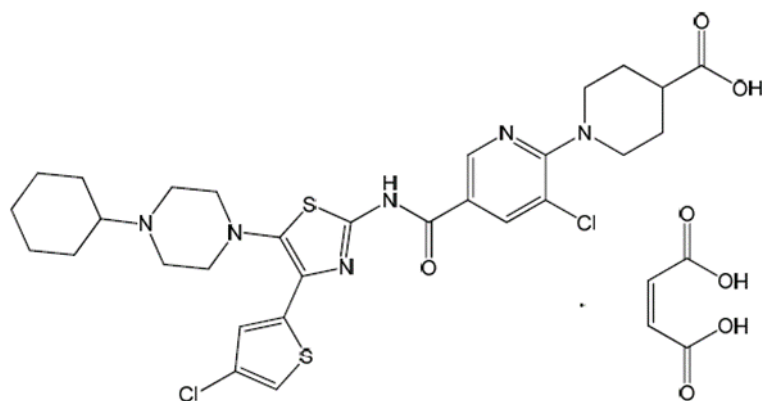
汉语拼音: Malaisuan Afaqubopa Pian

### 【成份】

本品主要成分为马来酸阿伐曲泊帕

化学名称: 1-(3-氯代-5-{[4-(4-氯噻吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-1-基)-1,3-噻唑-2-基]氨基甲酰基}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸马来酸盐

化学结构式:



分子式:  $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量: 765.73

### 【性状】

本品为淡黄色圆形双面凸起的薄膜衣片, 一面凹刻“AVA”字样, 另一面凹刻“20”字样, 除去包衣后显白色或类白色。

### 【适应症】

本品适用于择期行诊断性操作或者手术的慢性肝病相关血小板减少症的成年患者。

慢性肝病患者不得通过服用本品来恢复正常的血小板计数。

### 【规格】

20mg（按  $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2$  计）

### 【用法用量】

本品为口服给药，应与食物同服，每天一次、连续口服 5 天。

若出现漏服，应在发现时立即服药，并在次日按原计划时间服用下一剂。不得通过增加单次的剂量以弥补漏服的剂量。

在择期行有创性检查或手术前 10 至 13 天开始服用本品。根据患者的血小板计数选择推荐剂量（参见表 1）。在慢性肝病患者的临床试验中仅对本品每天一次、持续 5 天的给药方案进行了研究（见【临床试验】）。患者应完成全部 5 天治疗，并在末次给药后的 5 至 8 天内接受手术。

表 1：推荐剂量和持续时间：

血小板计数( $\times 10^9/L$ )	日剂量	口服时间
<40	60 mg（3 片）	5 天
40 ~ <50	40 mg（2 片）	5 天

### 监测

在本品治疗前和诊断性检查/手术当天测定血小板计数，确保血小板升高至目标水平。

### 【不良反应】

以下严重不良反应见【注意事项】：

- 血栓形成/血栓栓塞并发症

### 临床试验经验

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，在某个药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一个药物的临床试验中的发生率进行直接比较，并且可能并不反映临床实践中观察到的发生率。

通过两项设计相同的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验（ADAPT-1 和 ADAPT-2）评估了阿伐曲泊帕的安全性，共 430 名慢性肝病相关血小板减

少症患者，在接受择期诊断性检查或手术之前，连续口服 5 天阿伐曲泊帕（n = 274）或者安慰剂（n = 156），并在给药后进行一次安全性评估。根据基线时的平均血小板计数，将患者分为两个队列：

- **低基线血小板计数队列**（ $<40 \times 10^9/L$ ），口服本品 60 mg/次， 每天一次，连续口服 5 天
- **高基线血小板计数队列**（ $40 \sim <50 \times 10^9/L$ ），口服本品 40 mg/次，每天一次，连续口服 5 天

多数患者为男性（65%），中位年龄为 58 岁（19-86 岁）；白人占 60%、亚洲人占 33%、黑人占 3%，其他人种占 3%。

表 2 汇总了两项试验合并数据中阿伐曲泊帕组（60 mg 或 40 mg）的常见不良反应（发生率 $\geq 3\%$ ）。

**表 2： 阿伐曲泊帕组中发生率  $\geq 3\%$  的不良反应（ADAPT-1 研究及 ADAPT-2 研究合并数据）**

	低基线血小板计数队列 ( $<40 \times 10^9/L$ )		高基线血小板计数队列 ( $\geq 40$ 至 $<50 \times 10^9/L$ )		合并队列 ( $<50 \times 10^9/L$ )	
不良反应 <sup>a</sup>	阿伐曲泊帕 60 mg (N=159) %	安慰剂 (N=91) %	阿伐曲泊帕 40 mg (N=115) %	安慰剂 (N=65) %	总计 阿伐曲泊帕 (N=274) %	总计 安慰剂 (N=156) %
发热	11	9	8	9	10	9
腹痛	6	7	7	6	7	6
恶心	6	8	7	6	7	7
头痛	4	8	7	5	6	6
疲劳	4	4	3	2	4	3
外周性水肿	3	2	4	2	3	2

<sup>a</sup> 按照阿伐曲泊帕组患者治疗期间发生的不良反应发生率从高到低的顺序排列（N=274）

对于**低基线血小板计数队列**，60 mg 阿伐曲泊帕组和安慰剂组中的严重不良反应发生率分别为 7%（11/159）和 13%（12/91）。对于**高基线血小板计数队列**，40 mg 阿伐曲泊帕组和安慰剂治疗组中的严重不良反应发生率分别为 8%（9/115）和 3%（2/65）。阿伐曲泊帕组中常见的严重不良反应为低钠血症。两名接受阿伐

曲泊帕治疗的患者（0.7%）发生了低钠血症，而安慰剂组中没有出现。

导致本品停药的不良反应包括贫血、发热和肌痛；上述不良反应都发生在本品（60mg）治疗组，且各只有 1 名患者（0.4%）报告。

### 【禁忌】

无

### 【注意事项】

#### 血栓形成/血栓栓塞并发症

阿伐曲泊帕是一种血小板生成素（TPO）受体激动剂，TPO 受体激动剂与慢性肝病患者的血栓形成以及血栓栓塞并发症有关。在接受 TPO 受体激动剂治疗的慢性肝病患者中已有门静脉血栓形成的报道。在本品开展的 ADAPT-1 和 ADAPT-2 两项临床试验中，共有一名接受阿伐曲泊帕治疗的合并血小板减少症的慢性肝病患者(n=1/430)在治疗期间发生门静脉血栓形成事件。合并已知血栓栓塞危险因素的患者，包括遗传性血栓前期状态（凝血因子 V Leiden 突变，凝血酶原基因 20210A 突变，抗凝血酶缺乏，蛋白 C 缺乏或蛋白 S 缺乏），在接受阿伐曲泊帕治疗时会增加血栓形成的风险。

慢性肝病患者不得通过服用阿伐曲泊帕恢复正常的血小板计数。应参照【用法用量】使用本品。治疗期间应注意观察患者是否有血栓栓塞的症状和体征，一旦发生应及时治疗。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 妊娠

目前妊娠期妇女用药的数据不足。根据动物生殖研究的结果，孕妇使用本品可能会对胎儿造成伤害（见【药理毒理】）。如妊娠期妇女经医生评估获益风险后，仍需使用本品治疗，则应充分告知本品对胎儿的潜在风险。

#### 哺乳期妇女

尚未获得关于人乳汁中是否有阿伐曲泊帕分泌，以及对母乳喂养的婴儿是否有影响的信息。根据动物实验推测，本品极有可能会出现在人乳汁中，并有可能导致母乳喂养婴儿出现严重不良反应，因此在本品治疗期间和最后一剂用药后至少 2 周内不推荐母乳喂养。

为最大限度地减少暴露，哺乳期妇女应在治疗期间和本品最后一剂后的两周内中断母乳喂养、吸出乳汁并丢弃。

## 【儿童用药】

尚未确立本品在儿童患者中的安全性和有效性。

## 【老年用药】

本品临床研究未能纳入足够的 65 岁及以上人群，因此尚不能判断老年患者用药后的安全性和有效性是否与年轻患者相同。

## 【药物相互作用】

已在健康受试者中给予单次 20mg 阿伐曲泊帕，和可能会合并使用的药物或者常用作药代动力学的探针药物，进行了药物相互作用研究。（参见表 3）。

表 3： 药物相互作用：合并用药中阿伐曲泊帕药代动力学的变化

合并用药*	阿伐曲泊帕伴/不伴合并用药时 PK 几何平均值比值[90% CI]（无效应=1.00）	
	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
<b>强效 CYP3A 抑制剂</b>		
伊曲康唑	1.37 (1.10, 1.72)	1.07 (0.86, 1.35)
<b>中度 CYP3A 和 CYP2C9 抑制剂</b>		
氟康唑	2.16 (1.71, 2.72)	1.17 (0.96, 1.42)
<b>中度 CYP2C9 和强效 CYP3A 诱导剂</b>		
利福平	0.57 (0.47, 0.62)	1.04 (0.88, 1.23)
<b>P-gp 抑制剂</b>		
环孢素	0.83 (0.65, 1.04)	0.66 (0.54, 0.82)
<b>P-gp 和中度 CYP3A 抑制剂</b>		
维拉帕米	1.61 (1.21, 2.15)	1.26 (0.96, 1.66)

\* 稳态时，环孢素除外（单剂量给药）

### 阿伐曲泊帕的影响

在体外，阿伐曲泊帕对 CYP1A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A 无抑制作用，对 CYP1A、CYP2B6、CYP2C 和

CYP3A 无诱导作用，对 CYP2C8 和 CYP2C9 具有微弱诱导作用。

在体外，阿伐曲泊帕对有机阴离子转运蛋白（OAT）3 和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）具有抑制作用，但对有机阴离子转运蛋白多肽（OATP）1B1 和 1B3、有机阳离子转运蛋白（OCT）2 和 OAT1 无抑制作用。

#### 转运蛋白的影响

阿伐曲泊帕是 P-糖蛋白（P-gp）介导的转运底物（见表 3）。阿伐曲泊帕不是 OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 和 OAT3 的底物。

#### **【药物过量】**

药物过量时，血小板计数可能会过度增加从而导致血栓形成或血栓栓塞并发症。应密切监测患者临床症状体征和血小板计数。根据诊疗常规处理血栓并发症。

本品尚无已知解毒剂。

血液透析预计不会增加本品的消除，因为本品仅有约 6%经肾脏排泄，并且本品与血浆蛋白高度结合。

#### **【临床试验】**

在两项设计相同的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究[ADAPT-1 研究(NCT01972529) 和 ADAPT-2 研究 (NCT01976104)]中，评估了本品在接受择期诊断性检查或手术的慢性肝病相关血小板减少症患者中的疗效。根据患者基线血小板计数将其分为**低基线血小板计数队列**（ $<40 \times 10^9/L$ ）或**高基线血小板计数队列**（ $\geq 40$  至  $< 50 \times 10^9/L$ ）；并以 2:1 的比例随机分配至阿伐曲泊帕组或安慰剂组；根据患者是否合并肝细胞癌（HCC）和诊断性检查或手术的出血风险（低、中或高）进行分层。未纳入接受神经外科手术、开胸手术、剖腹手术或器官切除手术的患者。

**低基线血小板计数队列**中的患者口服本品 60 mg/次或安慰剂，每日 1 次，连续口服 5 天，**高基线血小板计数队列**中的患者口服本品 40 mg/次或安慰剂，每日 1 次，连续口服 5 天；在末次治疗后的 5 至 8 天内接受诊断性检查或手术。所有受试者中 66% 为男性，35% 为女性；中位年龄 58 岁；61% 为白人，34% 为亚洲人，3% 为黑人；**低基线血小板计数队列**和**高基线血小板计数队列**的患者特征相似。

在 ADAPT-1 研究中（n=231），149 名患者接受本品治疗，82 名患者接受安慰剂治疗。**低基线血小板计数队列**中，阿伐曲泊帕组和安慰剂组的平均基线血小板计数分别为  $31.1 \times 10^9/L$  和  $30.7 \times 10^9/L$ 。**高基线血小板计数队列**中，阿伐曲泊

帕组和安慰剂组的平均基线血小板计数分别为 44.3 x10<sup>9</sup>/L 和 44.9 x10<sup>9</sup>/L。

在 ADAPT-2 研究中 (n=204)，128 名患者接受本品治疗，76 名患者接受安慰剂治疗。**低基线血小板计数队列**中，阿伐曲泊帕组和安慰剂组的平均基线血小板计数分别为 32.7 x10<sup>9</sup>/L 和 32.5 x10<sup>9</sup>/L。**高基线血小板计数队列**中，阿伐曲泊帕组和安慰剂治疗患者的平均基线血小板计数分别为 44.3 x10<sup>9</sup>/L 和 44.5 x10<sup>9</sup>/L。

不同基线血小板计数队列的患者均接受了包括低、中和高出血风险在内的不同类型的诊断性检查或手术；所有患者中有 60.8% (248/430)、17.2% (70/430) 和 22.1% (90/430) 分别接受了低、中或高出血风险的诊断性检查或手术。阿伐曲泊帕组和安慰剂治疗组中接受低、中、高出血风险诊断性检查或手术的患者比例相似。

主要疗效终点是应答患者比例，定义为随机分组后至诊断性检查或手术后 7 天内不需接受血小板输注且不因出血而接受任何急救治疗的患者比例。次要疗效终点包括诊断性检查或手术当天血小板计数 >50 x10<sup>9</sup>/L 的患者比例以及血小板计数从基线到手术日的变化。

用于止血的急救治疗包括：全血输注、红细胞 (RBC) 输注、血小板输注、新鲜冰冻血浆 (FFP) 或冷沉淀输注、维生素 K、去氨加压素、重组活化因子 VII、氨基己酸、氨甲环酸、止血手术或介入治疗。在两个基线血小板计数队列中，阿伐曲泊帕组中的应答患者比例高于安慰剂组，且具有临床意义和统计学显著性差异 (见表 4)。

**表 4：各基线血小板计数队列的阿伐曲泊帕组和对照组中，不需接受血小板输注且不因出血而接受任何急救治疗的受试者比例 (ADAPT-1 研究和 ADAPT-2 研究)**

低基线血小板计数队列(<40 x10 <sup>9</sup> /L)				
类别	ADAPT-1		ADAPT-2	
	阿伐曲泊帕 60 mg (n=90)	安慰剂 (n=48)	阿伐曲泊帕 60 mg (n=70)	安慰剂 (n=43)
应答患者 95% CI <sup>a</sup>	66% (56, 75)	23% (11, 35)	69% (58, 79)	35% (21, 49)
相比于安慰剂的比例差异 <sup>b</sup> 95% CI <sup>c</sup>	43% (27, 58)		34% (16, 52)	
p 值 <sup>d</sup>	<0.0001		0.0006	

高基线血小板计数队列 (≥40 至 <50 x10 <sup>9</sup> /L)				
类别	ADAPT-1		ADAPT-2	
	阿伐曲泊帕 40 mg (n=59)	安慰剂 (n= 34)	阿伐曲泊帕 40 mg (n=58)	安慰剂 (n=33)
应答患者  95% CI <sup>a</sup>	88%  (80, 96)	38%  (22, 55)	88%  (80, 96)	33%  (17, 49)
相比于安慰剂的比例差异 <sup>b</sup>  95% CI <sup>c</sup>	50%  (32, 68)		55%  (37, 73)	
p 值 <sup>d</sup>	<0.0001		<0.0001	
<div>a 基于正态近似的双侧 95% 置信区间。</div> <div>b 相比于安慰剂的比例差异 = 阿伐曲泊帕组中的应答患者比例 - 安慰剂组中的应答患者比例</div> <div>c 基于正态近似计算的 95% 置信区间。</div> <div>d 通过 Cochran-Mantel-Haenszel 检测，根据手术的出血风险进行分层。</div>				

此外, 两项研究均表明, 在两个队列中, 阿伐曲泊帕组在诊断性检查或手术当天达到目标血小板计数 ( $\geq 50 \times 10^9/L$ ) 的患者比例均高于安慰剂组: **低基线血小板计数队列**在 ADAPT-1 研究中分别为 69% 和 4% ( $P < 0.0001$ ); 在 ADAPT-2 中分别为 67% 和 7% ( $P < 0.0001$ ); **高基线血小板计数队列**在 ADAPT-1 研究中分别为 88% 和 21% ( $P < 0.0001$ ); 在 ADAPT-2 研究中分别为 93% 和 39% ( $P < 0.0001$ )。

两个队列中阿伐曲泊帕组血小板计数从基线至诊断性检查或手术当天的平均变化幅度均高于安慰剂组: **低基线血小板计数队列**在 ADAPT-1 中变化幅度分别为  $32 \times 10^9/L$  和  $0.8 \times 10^9/L$  ( $P < 0.0001$ ); 在 ADAPT-2 研究中分别为  $31.3 \times 10^9/L$  和  $3.0 \times 10^9/L$  ( $P < 0.0001$ ); **高基线血小板计数队列**在 ADAPT-1 中变化幅度分别为  $37.1 \times 10^9/L$  和  $1.0 \times 10^9/L$  ( $P < 0.0001$ ); 在 ADAPT-2 研究中分别为  $44.9 \times 10^9/L$  和  $5.9 \times 10^9/L$  ( $P < 0.0001$ )。

阿伐曲泊帕组从给药后第 4 天开始, 观察到血小板计数增加, 在第 10-13 天达到峰值, 诊断性检查或手术后第 7 天降低, 然后在第 35 天恢复至接近基线值。

## 【药理毒理】

### 药理作用

阿伐曲泊帕是一种可口服的小分子促血小板生成素 (TPO) 受体激动剂, 可刺激骨髓祖细胞中巨核细胞的增殖和分化, 从而增加血小板的生成。阿伐曲泊帕



不与TPO竞争结合TPO受体，在血小板生成上与TPO具有累加效应。

阿伐曲泊帕能使成人血小板计数出现剂量和暴露依赖性升高。在5天的治疗疗程中，治疗开始后3至5天内观察到血小板计数增加，在10至13天后观察到峰值，随后，血小板计数逐渐减少，在35天后恢复至接近基线值。

## **毒理研究**

### **遗传毒性**

阿伐曲泊帕 Ames 试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验和大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

### **生殖毒性**

生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雄性和雌性大鼠体内的暴露量（以AUC计）分别为人推荐剂量（60 mg/天）下暴露量的22和114倍时，阿伐曲泊帕对生育力和早期胚胎发育未见影响。

在胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期经口给予阿伐曲泊帕100、300、1000 mg/kg/天，在具有母体毒性的高剂量（以AUC计，相当于人体暴露量的190倍）下可见胎仔体重轻微下降。妊娠兔于器官发生期经口给予阿伐曲泊帕100、300、600 mg/kg/天，所有剂量组均可见自发流产，300和600 mg/kg/天剂量组可见母体体重下降和摄食量减少，该试验低剂量100 mg/kg/天下的暴露量为人推荐剂量（60 mg/天）下AUC的10倍。大鼠和兔的胚胎-胎仔无影响剂量分别为100 mg/kg/天（以AUC计，相当于人体暴露量的53倍）和600 mg/kg/天（以AUC计，相当于人体暴露量的35倍）。

在围产期发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期和哺乳期每日给予阿伐曲泊帕5~600 mg/kg，100、300、600 mg/kg/天剂量下产生母体毒性，导致总窝丢失，幼仔体重下降和死亡率升高，大部分幼仔于出生后第14~21天内死亡。在50 mg/kg/天（以AUC计，该剂量下母体暴露量相当于人推荐剂量60 mg/天暴露量的43倍，胎仔暴露量约相当于3倍）剂量下未见明显母体毒性，但出生后第4天~21天的幼仔死亡率升高，且死亡持续于出生后第25天（以AUC计，），此剂量下还可见胎仔体重增重下降和性成熟延迟，对子代的行为或生殖功能无影响。在哺乳期大鼠中，阿伐曲泊帕可进入乳汁。

### **致癌性**

在两年致癌性试验中，小鼠和大鼠分别经口给予阿伐曲泊帕20、60、160 mg/kg

和20、50、160 mg/kg。雌性大鼠在160 mg/kg/天剂量下可见胃神经内分泌细胞（肠嗜铬细胞样细胞）胃肿瘤（类癌）发生率升高，该剂量下的暴露量（以AUC计）相当于人推荐剂量60 mg/天暴露量的117倍。胃类癌可能与毒性试验中所观察到的长期高胃泌素血症有关。通常认为啮齿类动物中高胃泌素血症相关的胃类癌在人类中低风险或与人类相关性低。

### 幼龄动物毒性

在幼龄大鼠10周重复给药毒性试验中，幼龄大鼠经口给予阿伐曲泊帕20~300 mg/kg/天，未见药物相关的死亡或异常临床症状；100、300mg/kg/天剂量下胃出现剂量依赖性的腺上皮变性、再生性增生和萎缩，100mg/kg/天剂量下雄性大鼠的暴露量（以AUC计）相当于人推荐剂量60 mg/天暴露量的14倍；雌性大鼠在300mg/kg/天剂量下可见肾脏局灶性矿化的背景性病变发生率增加，该剂量下雌性动物的暴露量（以AUC计）相当于人推荐剂量60 mg/天暴露量的50倍。

### 【药代动力学】

在 10 mg（最低获批剂量的 0.25 倍）至 80 mg（最高获批剂量的 1.3 倍）之间单次给予阿伐曲泊帕后，呈现出与剂量成比例变化的药代动力学特征。健康受试者口服 40 mg 本品后，峰浓度（ $C_{max}$ ）的几何平均值（%CV）为 166 (84%) ng/mL， $AUC_{0-inf}$  为 4198 (83%) ng.hr/mL。在健康受试者和慢性肝病患者中，阿伐曲泊帕的药代动力学特征相似。

### 吸收

口服的中位达峰时间（ $T_{max}$ ）为 5 至 6 小时。

### 食物影响

低脂膳食或高脂膳食不影响阿伐曲泊帕的  $AUC_{0-inf}$  和  $C_{max}$ 。

与食物同服时，阿伐曲泊帕暴露量的变异度降低了 40%-60%。本品与低脂或高脂膳食同服时，与空腹状态相比， $T_{max}$  延迟了 0 至 2 小时（中位  $T_{max}$  范围为 5 至 8 小时）。

### 分布

阿伐曲泊帕的平均分布容积（%CV）为 180 L（25%）。阿伐曲泊帕与人血浆蛋白的结合度高于 96%。

### 消除

阿伐曲泊帕的平均血浆消除半衰期（%CV）约为 19 小时（19%）。阿伐曲泊帕清除率的平均值（%CV）估计为 6.9 L/hr (29%)。

## 代谢

阿伐曲泊帕主要通过细胞色素 P450（CYP）2C9 和 CYP3A4 代谢。

## 排泄

本品 88%经粪便排泄，其中原型排泄占比 34%。仅 6%经尿液排泄。

## 特殊人群

年龄（18-86 岁）、体重（39-175 kg）、性别、种族 [白人、非洲裔美国人和东亚人（即日本人、中国人和韩国人）]、任何级别的肝功能损害[Child-Turcotte-Pugh, CTPA、B 和 C 级，或终末期肝病模型（MELD）评分 4-23]和轻度至中度肾功能损害（CLcr  $\geq$ 30 mL/min）对阿伐曲泊帕的药代动力学均无有临床意义的影响。

年龄（<18 岁）、重度肾功能损害（CLcr < 30 mL/min, Cockcroft-Gault），以及血液透析，对阿伐曲泊帕药代动力学的影响尚不清楚。

### 【贮藏】

25℃以下保存。

### 【包装】

双铝泡罩包装，10 片/盒，15 片/盒。

### 【有效期】

60 个月

### 【执行标准】

进口药品注册标准 JX20190262

### 【进口药品注册证号】\*\*\*\*\*

### 【上市许可持有人】

持有人名称：AkaRx Inc.

持有人地址：240 Leigh Farm Rd, Suite 245, Durham, NC 27707 United States of America

### 【生产企业】

企业名称: Kawashima Plant, Eisai Co., Ltd.

企业地址: 1 Kawashimatakehaya-machi, Gifu, Kakamigahara 501-6024 JAPAN

**【国内经销商】**

名称: 江苏万邦医药营销有限公司

地址: 江苏省徐州市金山桥开发区杨山路 6 号

邮编: 221004

电话号码: 0516-83817019

产品咨询热线: 800-8285865