

核准日期:

修改日期:

## 艾曲泊帕乙醇胺片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警告：肝毒性风险

本品可能增加出现严重及潜在威胁生命的肝毒性的风险。需对肝功能进行监测并按【注意事项】中的推荐标准确定是否需停止本品治疗。

### 【药品名称】

通用名称：艾曲泊帕乙醇胺片

商品名称：瑞弗兰<sup>®</sup>（Revolade<sup>®</sup>）

英文名称：Eltrombopag Olamine Tablets

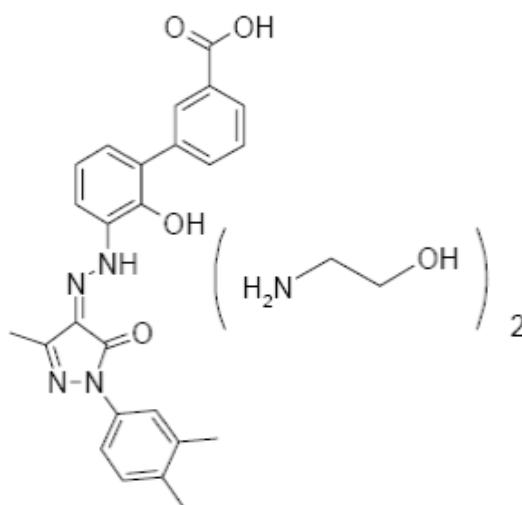
拼音：Aiqubopa Yichun'an Pian

### 【成分】

活性成份：艾曲泊帕乙醇胺。

化学名称：3'-{（2Z）-2-[1-（3,4-二甲苯基）-3-甲基-5-氧-1,5-二氢-4H-吡唑-4-亚基]肼基}-2'-羟基-3-二苯羧酸-2-氨基乙醇（1:2）

化学结构式：



分子式： $C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2(C_2H_7NO)$

分子量：564.65

### 【性状】

25 mg（按 $C_{25}H_{22}N_4O_4$ 计算）：本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显红色至棕色。

50 mg（按 $C_{25}H_{22}N_4O_4$ 计算）：本品为棕色薄膜衣片，除去包衣后显红色至棕色。

### 【适应症】

本品适用于既往对糖皮质激素、免疫球蛋白等治疗反应不佳的成人（ $\geq 18$  周岁）慢性免疫性（特发性）血小板减少症（ITP）患者，使血小板计数升高并减少或防止出血。

本品仅用于因血小板减少和临床条件导致出血风险增加的 ITP 患者。

### 【规格】

按  $C_{25}H_{22}N_4O_4$  计算（1）25mg （2）50mg

### 【用法用量】

应采用能使血小板计数达到并维持 $\geq 50,000/\mu L$  的最低剂量。基于用药后血小板计数的反应进行个体化剂量调整。不得为了使患者血小板计数达到正常而使用本品。在临床研究中，血小板计数通常在本品治疗开始后 1-2 周内升高，在治疗终止后 1-2 周内下降。

本品应空腹服用（餐前间隔 1 小时或餐后间隔 2 小时），应在以下产品使用前间隔至少 2 小时或使用后间隔至少 4 小时服用，包括抗酸药、乳制品、或含有多价阳离子（如铝、钙、铁、镁、硒和锌）的矿物质补充剂。不得将本品碾碎后混入食物或液体服用。

## 初始剂量方案

### 成人患者

本品的建议起始剂量为 25 mg（按  $C_{25}H_{22}N_4O_4$  计算，以下涉及艾曲泊帕乙醇胺片剂量的部分均为按  $C_{25}H_{22}N_4O_4$  计算）每日一次。

肝功能损害患者应减量用药。

## 监测和剂量调整

### 成人患者

本品治疗开始后，必要时调整剂量使血小板计数达到并维持 $\geq 50,000/\mu L$ ，以减少出血的风险。剂量不得超过每日 75 mg。

本品治疗过程中，应定期监测临床血液学和肝功能检查，并按照表 1 所列的

剂量调整方案，根据血小板计数调整本品剂量。

本品治疗期间，应每周评估全血细胞计数（CBC），包括血小板计数和外周血涂片，直至达到血小板计数稳定（至少 4 周血小板计数 $\geq 50,000/\mu\text{l}$ ）。此后，应每月检测一次 CBC，包括血小板计数和外周血涂片。

**表 1：ITP 患者本品的剂量调整**

血小板计数	剂量调整或反应
至少 2 周治疗后， $< 50,000/\mu\text{l}$	以 25 mg 为单位，增加日剂量。至少每周一次监测血小板计数，等待 2 周，评价其增量后的效果，并考虑是否需进一步调整剂量。最高剂量 75 mg/天
$\geq 50,000/\mu\text{l}$ 至 $\leq 150,000/\mu\text{l}$	采用能够维持血小板计数、避免或减少出血的本品最低剂量和/或合并 ITP 治疗。
$> 150,000/\mu\text{l}$ 至 $\leq 250,000/\mu\text{l}^*$	以 25 mg 为单位，减少日剂量。至少每周一次监测血小板计数，等待 2 周，评价其减量后的效果，并考虑是否需进一步调整剂量。
$> 250,000/\mu\text{l}^{**}$	停用本品；血小板监测频率增加至每周 2 次。 一旦血小板计数 $\leq 100,000/\mu\text{l}$ ，可重新开始治疗，但每日剂量减少 25 mg <sup>**</sup> 。

\* 对于在治疗期间任何时间点血小板计数超过  $150,000/\mu\text{l}$  的患者，需要将本品剂量降低至下一个较低剂量（例如，75 mg 每日一次降低至 50 mg 每日一次，或 75 mg 每日一次降低至 75 mg 和 50 mg 隔日轮流，等等）或降低频率（例如，25 mg 每日一次降低至 25 mg 隔日一次，或降低至 25mg 连续 2 天随后 1 天不给药，或降低至 25 mg 连续 3 天随后 1 天不给药，等等）。

\*\* 一旦血小板计数下降至低于  $100,000/\mu\text{l}$ ，则重新给予受试者本品治疗，但剂量下调至下一个较低剂量本品（例如，75 mg 每日一次降低至 50 mg 每日一次，或 75 mg 每日一次降低至 75 mg 和 50 mg 隔日轮流，等等。）或降低频率（例如，25 mg 每日一次降低至 25 mg 隔日一次，或降低至 25mg 连续 2 天随后 1 天不给药，或降低至 25 mg 连续 3 天随后 1 天不给药，等等）。

本品标准的剂量调整方法，无论是加量还是减量，每次增减 25 mg 每日一次。然而，少数患者可能需要采用在不同日期服用不同规格的片剂的联合剂量方法或者需要更低的给药频率。临床允许时可以调整合并的 ITP 用药的剂量方案，以避免本品治疗期间血小板过高。24 小时内使用本品的次数不应超过 1 次。

在本品的任何剂量调整后，应监测血小板计数，至少每周一次，监测 2-3 周。等待至少 2 周后，观察剂量调整对患者血小板计数疗效的影响，然后再考虑是否继续调整剂量。任何肝硬化（即 Child-Pugh 评分 $\geq 5$ ）的患者，增加剂量前等待 3 周。

## 停药

### 成人患者

本品以 75 mg 每日一次剂量治疗 4 周后，如血小板计数仍未升高至足以避免临床严重出血的水平，应停止本品治疗。

如果出现了明显的肝功能异常，也应考虑停用本品。

停药后应继续监测包括血小板计数在内的血常规，每周一次，至少 4 周。

## 其他人群

### 肾功能损害

不需要对肾功能损害患者进行剂量调整。然而，由于临床经验有限，肾功能损害患者应慎用本品，并密切监测。

### 肝功能损害

肝硬化（肝功能损害，Child-Pugh 评分 $\geq 5$ ）的 ITP 患者应慎用本品，并密切监测。

未在肝功能损害的中国 ITP 患者中开展药代动力学研究。参考国外相关临床研究结果，如果认为肝功能损害的 ITP 患者有必要使用本品，以 25 mg 隔日一次减量剂量开始本品治疗。肝功能损害患者开始本品治疗后，增加剂量前应等待 3 周。

## 老年人

在年龄 $\geq 65$ 岁的患者中使用本品的数据有限，尚无 85 岁以上患者的用药经验。在本品的临床研究中，年龄 $\geq 65$ 岁的受试者和较年轻的受试者之间本品的安全性总体上无临床显著差异。其他报告的临床经验也未发现老年人和较年轻患者间的疗效差异，但不排除个别老年患者对药物更敏感。

## 【不良反应】

### 临床试验数据

#### 安全性特征概要

根据对 4 项对照和 2 项非对照临床研究中接受本品的所有慢性 ITP 患者的分析，共 530 名成人慢性 ITP 患者接受过本品治疗，平均暴露时间为 260 天（390 患者年）。使用本品治疗受试者的不良事件总发生率为 79%（433/530）。

在 ITP 研究中，发现的最重要的严重不良反应为肝毒性和血栓形成/血栓事件。

在 ITP 研究中，所有级别的不良反应中最常见的（至少 10% 患者发生）包括：头痛、贫血、食欲减退、失眠、咳嗽、恶心、腹泻、脱发、瘙痒、肌痛、发热、乏力、流感样疾病、无力、寒战和外周水肿。

#### 不良反应列表

按 MedDRA 系统器官分类和发生频率列出 ITP 研究（N=550）和上市后报告中的不良反应。

非常常见（ $\geq 1/10$ ）

常见（ $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ）

不常见（ $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ ）

罕见 ( $\geq 1/10,000$ 至 $<1/1,000$ )  
非常罕见 ( $<1/10,000$ )  
不明确 (根据现有数据无法确定)

#### 感染与寄生虫感染

不常见: 咽炎、尿道感染、流感、口腔疱疹、感染性肺炎、鼻窦炎、扁桃体炎、呼吸道感染、牙龈炎、皮肤感染

#### 良性、恶性和原因不明肿瘤 (包括囊肿和息肉)

不常见: 直肠乙状结肠癌

#### 血液与淋巴系统疾病

不常见: 贫血、红细胞大小不均症、嗜酸细胞增多症、溶血性贫血、白细胞增多症、髓细胞增多症、血小板减少症、血红蛋白升高、带状核嗜中性粒细胞计数增多、血红蛋白降低、出现中幼粒细胞、血小板计数升高、白细胞计数降低

#### 免疫系统疾病

不常见: 过敏反应

#### 代谢疾病和营养不良

不常见: 厌食症、低钾血症、食欲下降、痛风、低钙血症、血尿酸升高

#### 精神疾病

不常见: 睡眠障碍、抑郁、淡漠、情绪改变、哭泣

#### 神经系统疾病

常见: 感觉异常

不常见: 感觉减退、嗜睡、偏头痛、震颤、平衡障碍、感觉迟钝、轻偏瘫、先兆偏头痛、周围神经病、外周感觉神经病、语言障碍、中毒性神经病、血管性头痛

#### 眼部疾病

常见: 干眼、白内障

不常见: 视力模糊、晶状体浑浊、散光、皮质性白内障、眼痛、流泪增多、视网膜出血、视网膜色素上皮病变、视力下降、视力障碍、视力测试异常、眼睑炎和干燥性角结膜炎

#### 耳和迷路疾病

不常见: 耳痛、眩晕

#### 心脏病

不常见: 心动过速、急性心肌梗死、心血管疾病、发绀、窦性心动过速、心电图QT延长

#### 血管疾病

不常见: 深静脉血栓形成、栓塞、潮热、血栓性浅表静脉炎、面红、血肿

#### 呼吸系统、胸廓和纵隔疾病

不常见：肺栓塞、肺梗死、鼻腔不适、口咽部水泡、口咽部疼痛、鼻窦疾病、睡眠暂停综合症

#### 胃肠道疾病

常见：恶心、腹泻、口腔溃疡

不常见：口干、呕吐、腹痛、舌痛、口腔出血、腹部压痛、粪便颜色改变、胃肠胀气、食物中毒、大便次数增加、呕血、口腔不适

#### 肝胆疾病

常见：丙氨酸氨基转移酶升高\*、天冬氨酸氨基转移酶升高\*、高胆红素血症、肝功能异常

不常见：胆汁淤积、肝脏损害、肝炎、药物引起的肝损伤

\*丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶可能同时升高，但发生频率较低。

#### 皮肤和皮下组织疾病

常见：皮疹、脱发

不常见：多汗症、全身瘙痒、荨麻疹、皮肤病、出血点、冷汗、红斑、黑素沉着病、色素沉着异常、皮肤色素异常、皮肤剥落

#### 骨骼肌肉和结缔组织疾病

常见：肌痛、肌肉痉挛、肌肉骨骼疼痛、骨痛、背痛

不常见：肌肉无力

#### 肾脏和泌尿系统疾病

不常见：肾功能衰竭、白细胞尿、狼疮肾炎、夜尿症、蛋白尿、血尿素升高、血肌酐升高、尿蛋白/肌酐比升高

#### 生殖系统和乳腺疾病

常见：月经过多

#### 全身性疾病和给药部位情况

不常见：胸痛、热感、血管穿刺部位出血、无力、紧张不安感、伤口炎症、不适、发热、异物感

#### 检查

不常见：血白蛋白升高、血碱性磷酸酶升高、总蛋白升高、血白蛋白降低、尿pH升高

#### 外伤、中毒和手术并发症

不常见：晒伤

#### 特定不良反应描述

##### 血栓形成/血栓栓塞事件 (TEEs)

3项对照和2项非对照临床研究中，在接受本品治疗的成年慢性ITP患者中（n=446），17名受试者共发生19例TEEs，包括（按发生率降序排列）深静脉血栓（n=6）、肺栓塞（n=6）、急性心肌梗死（n=2）、脑梗死（n=2）、栓塞（n=1）。

在这些发生TEE的受试者中，除血小板计数 $\geq 200,000/\mu\text{l}$ 外，未发现任何特别的危险因素。

##### 停止艾曲泊帕乙醇胺治疗后的血小板减少症

3项对照临床ITP研究中，停止治疗后，艾曲泊帕乙醇胺组和安慰剂组各有8%的患者血小板计数一过性降至基线水平以下。

### 骨髓网硬蛋白增加

整个项目中，未发现患者有临床相关性骨髓异常的证据或提示骨髓功能异常的临床表现。1 例 ITP 患者因骨髓网硬蛋白增加而终止本品治疗。

### 上市后经验

在本品批准后使用期间已发现了以下不良反应。其中包括使用人群的自发性报告以及登记、研究者开展的临床研究、临床药理学研究及未批准适应症的探索性研究中报告的严重不良事件。

#### 血管疾病

罕见            伴随急性肾功能衰竭的血栓性微血管病

#### 皮肤和皮下组织疾病

未知            皮肤变色\*

\* 在服用艾曲泊帕乙醇胺的患者中，在高于推荐剂量使用本品时观察到可逆性皮肤变色（包括色素沉着和皮肤变黄）。

对于下列严重不良反应，包括肝毒性、血栓形成/血栓栓塞及白内障，请参见【注意事项】。

### 【禁忌】

对艾曲泊帕乙醇胺或任何辅料过敏者禁用。

### 【注意事项】

**肝毒性：**本品可引起肝胆实验室检查异常、严重肝毒性和潜在致命性肝损伤。慢性成人 ITP 受试者接受本品治疗的临床研究中，观察到血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）和间接胆红素升高（参见不良反应）。临床研究表明，与白人相比，接受本品治疗的 ITP 患者中，亚洲人种更频繁报告肝胆实验室检查异常，符合药物性肝损伤（DILI）筛选标准的亚洲受试者比例高于白人受试者。这些结果大多为轻度（1-2 级），具有可逆性，并且无提示肝功能损害的显著临床症状。对成人慢性 ITP 患者进行的 3 项安慰剂对照研究中，安慰剂组 1 名患者和艾曲泊帕乙醇胺组的 1 名患者出现 4 级肝功能检查异常。

开始本品治疗前，测定血清 ALT、AST 和胆红素水平，剂量调整期间每 2 周测定一次，达到稳定剂量后，每月测定一次。本品可抑制 UDP 葡萄糖醛酸基转移酶（UGT）1A1 和有机阴离子转运多肽（OATP）1B1，可由此导致高间接胆红素血症。如果胆红素水平升高，应进行胆红素分类检测。应在 3-5 天内复查并评价血清肝功能检查异常。如果证实肝功能异常，则监测血清肝功能检查指标，直至肝功能指标恢复正常、稳定或者恢复至基线水平。如果肝功能正常患者中的 ALT 水平升高  $\geq 3 \times \text{ULN}$ ，或治疗前氨基转移酶升高患者中的 ALT 水平升高  $\geq 3 \times$  基线值（或  $> 5 \times \text{ULN}$ ，以较低者为准），并发生以下 ALT 改变情况，则应终止本品治疗：

- 进展性，或

- 持续≥4 周，或
- 伴直接胆红素升高，或
- 伴肝功能损害的临床症状或肝功能失代偿证据

肝病应慎用本品。有肝功能损害的 ITP 患者应采用较低剂量开始本品治疗（参见用法用量）。

**血栓形成/血栓栓塞并发症：**血小板计数高于正常范围时，理论上存在血栓形成/血栓栓塞并发症风险。在 ITP 患者中开展的艾曲泊帕乙醇胺临床试验显示，血小板计数低和正常时也观察到血栓事件发生。

已知有血栓栓塞风险因素的患者，包括但不限于遗传性（如因因子 V Leiden 突变）或获得性因素（如 ATIII 缺乏、抗磷脂综合征）、高龄、长期制动、恶性肿瘤、避孕和激素替代治疗、手术/外伤、肥胖及吸烟，应慎用本品。为了降低发生血栓/栓塞事件的风险，不应以达到正常血小板计数作为本品的用药目标。应严格遵守剂量调整指南维持目标血小板计数。应密切监测血小板计数，并在血小板计数超过目标水平时考虑减少剂量或终止本品治疗。

在 ITP 患者研究中，446 例受试者中有 17 例受试者（3.8%）报告有 21 例血栓形成/血栓栓塞事件（TEE）。TEE 包括： 栓塞（包括肺栓塞）、深静脉血栓形成、一过性脑缺血发作、心肌梗死、缺血性脑卒中和疑似迁延型可逆性缺血性神经功能缺陷。中国 ITP 患者中开展的临床研究中艾曲泊帕乙醇胺组发生 1 例深静脉血栓和 1 例大脑梗塞，均为被判断与用药相关的严重不良事件。

本品不应用于肝功能损害（Child-Pugh 评分≥5）的 ITP 患者，除非预期获益大于已知的门脉血栓形成的风险。当评估后要对肝功能损害患者应用本品治疗时，给药应非常谨慎。

**停用本品后出血：**停用本品治疗后，大多数患者在 2 周内血小板计数恢复至基线水平，使得出血风险增加，有些情况下可能导致出血。在使用抗凝药物或抗血小板药物时停用本品，出血风险增加。如果停止本品治疗，建议按当前的治疗指南重新开始 ITP 治疗。其他医疗处理可以包括停止抗凝药物和/或抗血小板药物治疗、拮抗抗凝或血小板支持。停用本品治疗后，必须每周监测一次血小板计数，连续监测 4 周。

**骨髓网硬蛋白形成和骨髓纤维化风险：**本品可能会增加骨髓中网硬蛋白纤维形成和发展的风险。该风险与本品的相关性，与其他血小板生成素（TPO）受体激动剂一样，尚未被确定。

开始本品治疗前，应密切检查外周血涂片，明确细胞形态异常的基线水平。确定本品治疗的稳定剂量后，应每月一次复查全血细胞计数、白细胞计数和白细胞分类。如果发现不成熟的或发育不良的细胞，应随时复查外周血涂片，看是否有新的形态异常（如，泪滴状红细胞和有核红细胞，不成熟的白细胞）或细胞减少，原来的形态异常情况是否加重。如果患者出现新的形态异常或细胞减少，或者原来的形态异常情况加重，则应停止本品治疗，可考虑骨髓活检，包括染色检查纤维化情况。

恶性肿瘤和恶性肿瘤进展: TPO-R 激动剂是促进产血小板祖细胞扩增、分化和促进血小板生成的生长因子。TPO-R 主要在髓系细胞表面表达。TPO-R 激动剂可能刺激已有的造血系统恶性肿瘤如 MDS 进展。在 ITP (n = 493) 成人患者中开展的临床试验表明, 安慰剂组和艾曲泊帕乙醇胺组受试者的恶性肿瘤或血液恶性肿瘤的发生率无差异。该结果与非临床研究结果一致, 即艾曲泊帕乙醇胺与 MDS 细胞系、多种白血病细胞系和实体瘤细胞系 (结肠、卵巢、肺) 共同培育时, 未显示有恶性细胞增殖。

在成人和老年患者中, 应通过排除以血小板减少为表现的其他疾病以证实 ITP 诊断, 特别是 MDS 诊断必须排除在外。疾病和治疗的过程中应考虑进行骨髓穿刺和活检, 尤其是在 60 岁以上的患者、具有全身症状的患者或有异常征象如外周原始细胞增多的患者中。

白内障: 在啮齿动物的艾曲泊帕乙醇胺毒理学研究中观察到白内障。推荐患者定期进行白内障监测。在 3 项针对成年慢性 ITP 患者的临床研究中, 接受本品每日 50mg 剂量治疗的患者有 15 例 (7%) 出现新发白内障或者白内障恶化, 安慰剂组有 8 例 (7%) 发生上述不良事件。在扩展研究中, 开始本品治疗前, 11% 的患者在眼科检查中出现新发白内障或者白内障恶化。

QT/QTc 延长: 在健康志愿者中进行的 QTc 研究显示, 每日接受 150 mg 艾曲泊帕乙醇胺治疗, 未发现对心脏复极化产生有临床意义的作用。在 ITP 患者中进行的临床试验中, 报告有 QTc 间期延长。上述 QTc 间期延长的临床意义尚不明确。

艾曲泊帕乙醇胺失去疗效: 如果推荐剂量范围内艾曲泊帕乙醇胺治疗失去疗效或不能维持血小板疗效, 应立即寻找诱发因素, 包括骨髓网硬蛋白增加。

对驾驶和机械操作能力的影响: 本品对驾驶和操作机器能力几乎没有影响。评价本品对判断力、驾驶或认知能力的影响时, 应考虑到患者临床状态和本品不良事件特征, 包括眩晕和缺乏警觉性。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 生育力

在基于 AUC 人体临床暴露量分别 2 倍和 3 倍的剂量下, 本品不影响雌性或雄性大鼠的生育力, 然而并不能排除本品对人体的风险。

### 妊娠

在妊娠大鼠和妊娠家兔中的研究表明, 本品不具有致畸作用, 但是在产生母体毒性的剂量下导致低发生率的颈肋 (一种胎儿变异) 且胎儿体重减少。

目前尚未在孕妇中进行足够且设有良好对照的本品研究。目前尚不确定本品对人体妊娠的影响。妊娠期间不应使用本品, 除非预期获益超过其对胎儿的潜在风险。不推荐在未避孕的育龄妇女中使用本品。

### 哺乳

目前尚不清楚本品是否分泌到人乳汁中。不建议哺乳期妇女使用本品，除非预期获益超过其对婴儿的潜在风险。

### 【儿童用药】

尚未开展在中国儿童人群中的临床研究。

### 【老年用药】

在年龄 $\geq 65$ 岁的患者中使用本品的数据有限，尚无在 85 岁以上的老年患者中的用药经验。

### 【药物相互作用】

#### 本品对其他药品的作用

##### *HMG CoA 还原酶抑制剂*

体外研究证实，本品不是有机阴离子转运蛋白多肽 OATP1B1 的底物，但是该转运蛋白的抑制剂。体外研究还证实，本品是乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的底物和抑制剂。在 39 名健康成人受试者中，连续给予本品 75 mg 每天一次共五天，并单次给予 OATP1B1 和 BCRP 的底物瑞舒伐他汀 10 mg 后，血浆中瑞舒伐他汀的  $C_{max}$  升高 103%（90%CI: 82%, 126%）， $AUC_{0-\infty}$  升高 55%（90%CI: 42%, 69%）。预计本品与其他 HMG-CoA 还原酶抑制剂也存在相互作用，包括阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀。与本品合用时，应考虑他汀类药物减量，并应仔细监测他汀类药物的副作用。

##### *OATP1B1 和 BCRP 的底物*

慎用本品与 OATP1B1（例如，氨甲蝶呤）和 BCRP（例如，拓扑替康和氨甲蝶呤）底物的联合用药。

##### *细胞色素 P450 的底物*

在使用人肝微体的研究中，以紫杉醇和双氯芬酸作为探针底物进行测定，发现本品（高达 100  $\mu M$ ）在体外不抑制 CYP450 1A2、2A6、2C19、2D6、3A4/5 和 4A9/11，而是 CYP2C8 和 CYP2C9 的抑制剂。24 名健康男性受试者接受 75 mg 本品，每日一次，共 7 天，未抑制或诱导人体内 1A2（咖啡因）、2C19（奥美拉唑）、2C9（氟比洛芬）或 3A4（咪达唑仑）探针底物的代谢。联合使用本品和 CYP450 底物时，预计不会发生临床显著的相互作用。

##### *HCV 蛋白酶抑制剂*

当本品与波普瑞韦或替拉瑞韦合用时，不需要剂量调整。本品单剂量 200 mg 与替拉瑞韦 750 mg Q8h 联合用药不改变血浆替拉瑞韦暴露。

本品单剂量 200 mg 与波普瑞韦 800 mg Q8h 联合用药不改变血浆波普瑞韦  $AUC_{(0-\tau)}$ ，但是  $C_{max}$  增大 20%， $C_{min}$  减小 32%。尚未确定  $C_{min}$  减小的临床相关性。

#### 其他药品对本品的作用

##### *环孢菌素*

体外研究还证实，本品是乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的底物和抑制剂。200mg

艾曲泊帕乙醇胺与 600mg 环孢菌素（一种 BCRP 抑制剂）合用时，观察到艾曲泊帕乙醇胺暴露量减少（参见药代动力学）。这种暴露量减少被认为没有临床意义。允许治疗过程中根据患者的血小板计数进行本品剂量调整（参见用法用量）。当与环孢菌素合用时，应监测血小板计数，至少每周一次，监测 2-3 周。可能需要根据血小板计数增加本品剂量。

#### 多价阳离子（螯合作用）

本品可与多价阳离子发生螯合作用，如铁、钙、镁、铝、硒和锌。单次服用 75 mg 本品和含有多价阳离子的抑酸药（1524 mg 氢氧化铝和 1425 mg 碳酸镁）时，血浆中本品的  $AUC_{0-\infty}$  降低 70%（90% CI: 64%, 76%）， $C_{max}$  降低 70%（90% CI: 62%, 76%）。本品应与抗酸药、乳制品和其他含有多价阳离子的产品（如矿物质补充剂）间隔至少 4 小时服用，以避免螯合作用造成的本品吸收量显著减少。

#### 食物相互作用

单次给予本品 50 mg 伴标准的含奶制品的高热量、高脂早餐后，本品的血浆  $AUC_{0-\infty}$  降低 59%（90% CI: 54%, 64%）， $C_{max}$  降低 65%（90% CI: 59%, 70%）。低钙饮食[<50 mg 钙]包括水果、瘦肉火腿、牛肉和未强化的果汁（未添加钙、镁、铁）、豆奶以及谷物，无论热量和脂肪含量高低，均未显著影响血浆中本品的暴露。

#### 洛匹那韦/利托那韦

联合给予本品和洛匹那韦/利托那韦（LPV/RTV）可导致本品的浓度降低。在 40 位健康志愿者中进行的研究显示，联合给予单次剂量本品 100 mg 和多次剂量 LPV/RTV 400 /100 mg 每日两次，导致本品血浆  $AUC_{0-\infty}$  降低 17%（90% CI: 6.6%, 26.6%）。因此，本品和 LPV/RTV 联合给药应慎重。开始或停止洛匹那韦/利托那韦治疗时，应密切监测血小板计数，以确保对本品的剂量恰当的医学管理。

#### CYP1A2 和 CYP2C8 抑制剂和诱导剂

本品经多种途径代谢，包括 CYP1A2、CYP2C8、UGT1A1 和 UGT1A3。可以抑制或诱导单酶的药品未必会显著影响血浆本品浓度；而抑制或诱导多酶的药品有可能增加（如氟伏沙明）或减少（如利福平）本品的浓度。

#### HCV 蛋白酶抑制剂

药物与药物之间药代动力学（PK）相互作用的研究结果显示，重复剂量的波普瑞韦 800 mg Q8h 或替拉瑞韦 750 mg Q8h 与单剂量本品 200 mg 的联合用药未造成本品在血浆中暴露量有明显临床意义的变化。

#### 治疗 ITP 的药品

临床研究中，与本品联合用于治疗 ITP 的药品包括皮质类固醇、达那唑、和/或硫唑嘌呤、静脉注射免疫球蛋白（IVIG）和抗-D 免疫球蛋白。联合使用本品和其他治疗 ITP 的药品时，应监测血小板计数，以避免血小板计数超出建议的范围。

### 【药物过量】

#### 体征和症状

临床试验中，发生过一例用药过量，受试者服用了5000 mg艾曲泊帕乙醇胺。报告的不良事件包括：轻度皮疹、一过性心动过缓、乏力和氨基转移酶升高。服药后第2天至第18天之间所测的肝酶达到峰值，AST达正常值上限（ULN）的1.6倍，ALT达ULN的3.9倍，总胆红素达ULN的2.4倍。服药后第18天血小板计数为672,000/ $\mu$ L，血小板计数最大值为929,000/ $\mu$ L。治疗后所有事件均缓解，无后遗症。

## 治疗

用药过量时，血小板计数可能过度升高，导致血栓形成/血栓栓塞并发症。如果发生用药过量情况，应考虑口服含有金属阳离子的制剂，如含钙、铝或镁的药品，与本品发生螯合，从而限制其吸收。密切监测血小板计数。根据用法用量建议重新开始本品治疗。

因为本品经肾脏排除不显著，且与血浆蛋白高度结合，故预计血液透析不能有效增加本品的消除。

## 【临床试验】

2项随机、双盲、安慰剂对照研究（TRA102537RAISE和TRA100773B）及2项开放标签研究 REPEAT（TRA108057）和 EXTEND(TRA105325)评价了本品在既往接受过治疗的慢性成人ITP受试者中的安全性和有效性。总体上，277例患者使用本品至少6个月，202例患者用药至少1年。

## 双盲安慰剂对照研究

RAISE：197例ITP患者按2:1随机分组，分别接受艾曲泊帕乙醇胺(n=135)或安慰剂(n=62)，并按是否脾切除、基线时是否使用ITP药物以及基线的血小板计数值分层。在6个月的治疗期内，根据个体的血小板计数调整本品的剂量。所有患者以50 mg为起始剂量开始艾曲泊帕乙醇胺/安慰剂的治疗。从第29天至治疗结束，艾曲泊帕乙醇胺组15~28%患者的剂量维持在 $\leq 25$  mg，29~53%患者接受75mg剂量。

此外，患者合并使用的其他ITP药物可逐渐减量，必要时可按当地治疗常规给予抢救性治疗。每个治疗组中一半以上患者使用 $\geq 3$ 种既往ITP治疗，36%患者既往接受脾切除术。

基线时，2个治疗组的中位血小板计数均为16,000/ $\mu$ L，艾曲泊帕乙醇胺组从第15天的访视开始每次检测到的中位血小板计数均保持在50,000/ $\mu$ L以上；而安慰剂组的中位血小板计数在整个研究期间均在30,000/ $\mu$ L以下。

在无抢救性治疗的情况下，在6个月治疗期间，艾曲泊帕乙醇胺治疗组血小板计数疗效达50,000-400,000/ $\mu$ L的患者比安慰剂组明显更多， $p < 0.001$ 。治疗6周后，分别有54%接受艾曲泊帕乙醇胺治疗的患者和13%接受安慰剂治疗的患者达到上述疗效水平。整个治疗期间血小板疗效保持相似，6个月治疗期结束时，治疗组和安慰剂组分别有52%和16%患者达到类似疗效。

**表 2: RAISE 研究的次要疗效结果**

	艾曲泊帕乙醇胺 N = 135	安慰剂 N = 62
关键性次要终点		
血小板计数保持在 $\geq 50,000 \sim 400,000 \mu l$ 的累积周数, 均值 (SD)	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
所有访视中 $\geq 75\%$ 血小板计数在目标范围 ( $50,000 - 400,000 \mu l$ ) 内的患者, n (%)	51 (38)	4 (7)
P 值 <sup>a</sup>	< 0.001	
6 个月期间的任何时间发生出血 (WHO 1-4 级) 的患者, n (%)	106 (79)	56 (93)
P 值 <sup>a</sup>	0.012	
6 个月期间的任何出血发生出血 (WHO 2-4 级) 的患者, n (%)	44 (33)	32 (53)
P 值 <sup>a</sup>	0.002	
需接受抢救性治疗的患者, n (%)	24 (18)	25 (40)
P 值 <sup>a</sup>	0.001	
基线时接受 ITP 治疗的患者 (n)	63	31
基线 ITP 治疗减量或中止的患者, n (%) <sup>b</sup>	37 (59)	10 (32)
P 值 <sup>a</sup>	0.016	

<sup>a</sup> 采用 Logistic 回归模型校正随机分层变量

<sup>b</sup> 63 例在基线时使用 1 种 ITP 药物治疗的患者接受了艾曲泊帕乙醇胺治疗, 其中 21 例 (33%) 患者永久性中止所有基线的 ITP 药物。

基线时, 每个治疗组均有 70% 以上的 ITP 患者报告出血事件 (WHO 1~4 级), 20% 以上的 ITP 患者报告有临床意义的出血事件 (WHO 2-4 级)。6 个月治疗期间, 从第 15 天到治疗结束期间, 艾曲泊帕乙醇胺组有任何出血事件 (1~4 级) 和有临床意义的出血事件 (2~4 级) 的受试者比例比基线降低约 50%。

**TRA100773B:** 主要疗效终点为有效者的比例, 有效者是指基线血小板计数  $< 30,000/\mu l$ , 第 43 天升高至  $\geq 50,000/\mu l$  的 ITP 患者; 因血小板计数  $> 200,000/\mu l$  而提前退出的患者视为有效者; 不考虑血小板计数, 因任何其他原因停药的患者均视为无效者。总共 114 例受试者按 2:1 随机分组, 分别接受艾曲泊帕乙醇胺 (n=76) 或安慰剂 (n=38)。

**表 3：TRA100773B 的疗效结果**

	艾曲泊帕乙醇胺 N = 74	安慰剂 N = 38
主要终点		
可进行有效性分析的患者， n	73	37
服用 42 天后血小板计数≥ 50,000 μl 的患者（相比之下， 基线的血小板计数< 30,000 μl, n（%）	43 (59)	6 (16)
P 值 <sup>a</sup>	< 0.001	
次要终点		
进行第 43 天出血评价的患者， n	51	30
出血（WHO 1~4 级） n（%）	20 (39)	18 (60)
P 值 <sup>a</sup>	0.029	

a 采用 Logistic 回归模型校正随机分层变量

在RAISE 和TRA100773B研究中，无论在随机分组时是否有ITP药物使用、脾切除和无论基线血小板计数的高低（ $\leq 15,000/\mu\text{l}$ ， $> 15,000/\mu\text{l}$ ），患者对本品的疗效反应相对于安慰剂的优势相似。

在RAISE和TRA100773B研究中，尽管这2项研究中43%接受艾曲泊帕乙醇胺治疗的患者在治疗6周后有疗效，但是基线血小板计数 $\leq 15,000/\mu\text{l}$ 的ITP患者亚组中，中位血小板计数未达到目标水平（ $> 50,000/\mu\text{l}$ ）。此外，在RAISE研究中，基线时血小板计数 $\leq 15,000/\mu\text{l}$ 并接受本品治疗的患者中有42%患者在6个月治疗期结束时有疗效。在RAISE研究中，42%~60%接受本品治疗的患者从第29天至治疗结束接受的剂量为75mg。

一项开放标签、重复给药研究(REPEAT, TRA108057)（治疗6周，随后停止治疗4周，共3个周期）表明间断使用多个艾曲泊帕乙醇胺疗程未导致疗效丧失。

尚未进行比较本品和其他治疗选择（例如，脾切除术）的临床研究。开始治疗前，应考虑本品的长期安全性。

TRA105325: EXTEND 是一项开放标签扩展性研究，研究在既往入组其他艾曲泊帕乙醇胺试验的慢性 ITP 受试者中评价了艾曲泊帕乙醇胺的安全性和有效性。在这项研究中，允许受试者改变其研究药物的剂量以及减少或终止合并 ITP 药物剂量。

302 例 ITP 患者接受了艾曲泊帕乙醇胺治疗；其中 218 例患者完成了 1 年治疗，180 例患者完成了 2 年治疗，107 例患者完成了 3 年治疗，75 例患者完成了 4 年治疗，34 例患者完成了 5 年治疗，18 例患者完成了 6 年治疗。艾曲泊帕乙醇胺给药前，基线中位血小板计数为  $19,000/\mu\text{L}$ 。研究第 1 年、第 2 年、第 3

年、第4年、第5年、第6年和第7年时中位基线血小板计数分别为 85,000/ $\mu$ L、85,000/ $\mu$ L、105,000/ $\mu$ L、64,000/ $\mu$ L、75,000/ $\mu$ L、119,000/ $\mu$ L 和 76,000/ $\mu$ L。治疗6个月后艾曲泊帕乙醇胺的中位每日剂量为 50 mg (n=74)。基线时，分别有 59% 和 18% 的受试者报告有任何出血（WHO 出血 1-4 级）和有临床意义的出血。对于大多数受试者在治疗长达 1 年时的评估，有任何出血和有临床意义的出血的受试者比例相对于基线降低约 50%。

合并使用基线药物的受试者中有 70% 永久性停药或其基线 ITP 药物持续减少，而不需要任何后续抢救性治疗。这些受试者中有 56% 维持停药或减少至少 24 周。61% 的受试者完全停用至少 1 种基线 ITP 药物，55% 的受试者永久性停用所有基线 ITP 药物，而不需要抢救性治疗。

研究期间 24 例受试者有至少 1 次凝血挑战。研究时没有受试者发生与手术相关的意外出血并发症。

### **研究 TRA113765: (一项旨在比较艾曲泊帕乙醇胺与安慰剂在中国慢性 ITP 患者中的有效性和安全性的多中心、随机、双盲和开放标签 III 期研究)**

这是一项在中国的注册研究。这项研究包括三个阶段：8 周双盲阶段（第 1 阶段）、24 周开放标签阶段（第 2 阶段）和延长开放标签阶段（第 3 阶段）。最后一例受试者完成第 6 周访视（第 1 阶段）后进行了第 1 阶段的数据分析，并在第 1 阶段的最后 2 周内对长达 6 周的数据进行了审查和核实。总共 155 例患者入组并随机分组 (2:1)，艾曲泊帕乙醇胺组 104 例受试者，安慰剂组 51 例受试者。随机分组按照是否使用 ITP 药物、是否脾切除以及血小板计数值 ( $\leq 15,000 \mu$ l,  $>15,000 \mu$ l) 分层，并且各治疗组间每层的受试者比例均匀分布。

基线时，约 15% 的慢性 ITP 受试者为脾切除后难治或复发，约 50% 受试者的血小板计数  $\leq 15,000 \mu$ l。基线时艾曲泊帕乙醇胺组和安慰剂组约一半的受试者（分别 51.0% 和 54.9%）正接受 ITP 药物；艾曲泊帕乙醇胺组和安慰剂组分别有 17.3% 和 13.7% 的受试者曾接受过脾切除。

在双盲期，受试者以 25mg 艾曲泊帕乙醇胺或相匹配的安慰剂开始治疗，并根据血小板计数进行剂量调整，最大剂量为每日 75mg。艾曲泊帕乙醇胺组和安慰剂组的中位平均每日剂量分别为 42.1 mg 和 53.3 mg。艾曲泊帕乙醇胺组和安慰剂组的中位治疗持续时间分别为 51 天和 50 天。

艾曲泊帕乙醇胺组的基线中位血小板计数与安慰剂组的基线中位血小板计数相似（艾曲泊帕乙醇胺：14,000  $\mu$ l 与安慰剂：13,500  $\mu$ l）。艾曲泊帕乙醇胺治疗 1 周后中位血小板计数开始升高，在第 4 周达到  $>50,000 \mu$ l，并在其余治疗期访视期间保持该水平；而安慰剂治疗 6 周后中位血小板计数并未升高至大于 20,000  $\mu$ l。

在 6 周治疗期后，艾曲泊帕乙醇胺组血小板计数  $\geq 50,000 \mu$ l 而未接受抢救性治疗的受试者比例高于安慰剂组受试者 (57.7% vs. 6.0%, OR = 26.08,  $p < 0.001$ )。血小板疗效在整个治疗期间保持稳定。此外，艾曲泊帕乙醇胺组更多的患者减少或停止伴随 ITP 治疗，并且艾曲泊帕乙醇胺组患者有较少的出血事件（表 4）。

表 4: TRA113765 的疗效结果

	艾曲泊帕乙醇胺 N = 104	安慰剂 N = 50
主要终点		
服用 42 天后血小板计数≥ 50,000 μl 的受试者比例, n (%)	60 (57.7)	3 (6.0)
疗效优势比(OR: 艾曲泊帕乙醇胺/安慰剂) <sup>a</sup> 和 P 值	OR 26.08 [95% CI: 7.29, 93.26] P<0.001	
关键次要终点		
第 1 阶段前 6 周内至少一次达到血小板计数≥ 50,000 μl 的受试者比例, n (%) 疗效优势比(OR: 艾曲泊帕乙醇胺/安慰剂) <sup>a</sup> 和 P 值	80 (76.9)	9 (18.0)
	OR 23.80 [95% CI: 8.54, 66.33] P<0.001	
第 1 阶段前 6 周内至少一次达到血小板计数≥ 30,000 μl 且大于基线血小板计数至少 2 倍的受试者比例, n (%) 疗效优势比(OR: 艾曲泊帕乙醇胺/安慰剂) <sup>a</sup> 和 P 值	84 (81.6)	18 (36.0)
	OR 8.52 [95% CI: 3.84, 18.94] p< 0.001	
第 1 阶段前 6 周内至少 75% 血小板计数评估中血小板计数≥ 50,000 μl 的受试者比例, n (%) 疗效优势比(OR: 艾曲泊帕乙醇胺/安慰剂) <sup>a</sup> 和 P 值	23 (22.1)	1 (2.0)
	OR 16.54 [95% CI: 2.09, 131.12] p=0.008	
第 1 阶段期间需要方案规定的抢救性治疗的受试者比例, n (%) 优势比 (OR: 艾曲泊帕乙醇胺/安慰剂) <sup>a</sup> 和 P 值	9 (8.7)	17 (34.0)
	OR 0.13 [95% CI: 0.05, 0.37] p<0.001	
第 1 阶段第 6 周报告有临床意义的出血 (WHO 2-4 级) 的受试者比例, n (%)	6 (5.8)	4 (8.0)
第 1 阶段前 6 周内有临床意义的出血 (WHO 2-4 级) 的出血优势比 OR) <sup>a</sup> (艾曲泊帕乙醇胺/安慰剂) 和 P 值 <sup>b</sup>	OR 0.59 [95% CI: 0.21, 1.64] p=0.306	
第 1 阶段第 6 周报告任何程度出血 (WHO 1-4 级) 的受试者比例, n (%)	17 (16.3)	17 (34.0)
第 1 阶段前 6 周内任何程度出血 (WHO 1-4 级) 的出血优势比 OR) <sup>a</sup> (艾曲泊帕	OR 0.28 [95% CI: 0.13, 0.59] p=0.001	

乙醇胺/安慰剂) 和 P 值 <sup>b</sup>		
第 1 阶段从开始治疗到第一次达到血小板计数 $\geq 50,000 \mu l$ 的时间, (周) 风险比 (HR) <sup>c</sup> 和 P 值	3.14	—— <sup>e</sup>
	HR 6.12 [95% CI: 4.01, 9.34] p<0.001	
第 1 阶段期间血小板计数 $\geq 50,000 \mu l$ 的总持续时间, (周) P 值 <sup>d</sup>	1.79	0.00
	P<0.001	
第 1 阶段期间血小板计数连续 $\geq 50,000 \mu l$ 的最长时间周期, (周) P 值 <sup>d</sup>	1.57	0.00
	P<0.001	

a 采用 logistic 回归分析

b 采用广义线性混合模型 (GLMM) 以及 Logit 模型正则联系函数进行比较

c 采用风险比的 Kaplan-Meier 曲线和 Pike 估计, 基于分层 log-rank 检验

d Van Elteren 分层秩和检验

e 50 例患者中仅 9 例达到过血小板计数 $\geq 50,000 \mu l$ , 中位数无法估算

安全性数据的分析表明, 本品耐受性普遍良好。在双盲研究期间两组之间的不良事件发生率相似, 没有显著差异。安全性特征与全球研究的安全性特征一致, 没有发现新的安全性问题。艾曲泊帕乙醇胺组中 36 例受试者 (34.6%) 和安慰剂组中 11 例受试者 (21.6%) 报告了研究者认为与治疗相关的 AE。两个治疗组中最常报告的与治疗相关的 AE 是丙氨酸氨基转移酶升高, 并且发生率相似 (表 5)。艾曲泊帕乙醇胺组中至少有 3 例受试者报告了血非结合胆红素升高、血胆红素升高、血红蛋白升高、嗜中性粒细胞计数升高、头痛, 这些事件均为治疗相关性事件, 而安慰剂组未发生任何上述事件 (表 5)

表5：治疗中（+1天）发生的最常见（任意一组中≥3例受试者）的药物相关性AE总结（安全性人群）

器官系统分类 首选术语	安慰剂 (N=51)	艾曲泊帕乙醇胺 (N=104)	总计 (N=155)
任何事件	11 (21.6%)	36 (34.6%)	47 (30.3%)
<b>检查</b>	8 (15.7%)	19 (18.3%)	27 (17.4%)
丙氨酸氨基转移酶升高	3 (5.9%)	7 (6.7%)	10 (6.5%)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	3 (5.9%)	6 (5.8%)	9 (5.8%)
血非结合胆红素升高	0 (0.0%)	4 (3.8%)	4 (2.6%)
白细胞计数升高	2 (3.9%)	2 (1.9%)	4 (2.6%)
血胆红素升高	0 (0.0%)	3 (2.9%)	3 (1.9%)
血红蛋白升高	0 (0.0%)	3 (2.9%)	3 (1.9%)
嗜中性粒细胞计数升高	0 (0.0%)	3 (2.9%)	3 (1.9%)
<b>代谢和营养疾病</b>			
低钾血症	1 (2.0%)	4 (3.8%)	5 (3.2%)
<b>血液和淋巴系统疾病</b>	2 (3.9%)	3 (2.9%)	5 (3.2%)
<b>神经系统疾病</b>	0 (0.0%)	5 (4.8%)	5 (3.2%)
头痛	0 (0.0%)	3 (2.9%)	3 (1.9%)
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>	1 (2.0%)	3 (2.9%)	4 (2.6%)
皮疹	1 (2.0%)	3 (2.9%)	4 (2.6%)

在针对中国人群的临床研究中，艾曲泊帕乙醇胺组报告了5例SAE（深静脉血栓形成、脑梗塞、急性肾衰竭、卵巢囊肿破裂和视网膜病），其中深静脉血栓形成、脑梗塞、急性肾衰竭被认为与艾曲泊帕乙醇胺相关。2名受试者分别由于脑梗塞和急性肾衰竭而退出研究。1名受试者由于深静脉血栓形成而降低剂量。艾曲泊帕乙醇胺组中没有发生死亡。

这项研究还研究了本品在中国 cITP 患者的药代动力学，以及本品血浆暴露量与血小板疗效之间的关系。

本品的群体 PK 分析包括 148 例 ITP 患者，总共 681 个艾曲泊帕乙醇胺血浆浓度。口服给药后艾曲泊帕乙醇胺的 PK 通过二室模型（一级吸收和消除以及吸收滞后时间）充分描述。之前在白种人患者中发现的协变量对中国患者的艾曲泊帕乙醇胺 PK 均没有影响。每日口服 50 mg 达到稳态后中国成人慢性 ITP 患者的平均艾曲泊帕乙醇胺暴露量估计为  $AUC_{0-\tau} = 135 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  (95% CI: 124-146)， $C_{\max} = 8721 \text{ ng/mL}$  (95% CI: 8167-9313)。中国成人慢性 ITP 患者（每日 50 mg）的平均稳态艾曲泊帕乙醇胺 AUC 和  $C_{\max}$  分别比先前研究的白种人慢性 ITP 患者的平均稳态艾曲泊帕乙醇胺 AUC 和  $C_{\max}$ （TRA100773）高 52% 和 26%。

本品的群体 PK/PD 模型包括 147 例 ITP 患者，总共 1364 个血小板计数数据。本品在中国慢性 ITP 人群的 PD 通过四室寿命模型充分描述，其中血小板生成速率增加与血浆艾曲泊帕乙醇胺浓度线性相关。在 PK/PD 模型中，在 11% 的中国人群中本品对血小板生成速率的影响估计值为零（即无药物效应），这些患者被认为是无反应者；中国人群中 89% 对本品有反应。受检协变量对艾曲泊帕乙醇胺对血小板生成速率的影响估计值均没有影响。

## 【药理毒理】

### 药理作用

本品是一种口服生物可利用的、小分子血小板生成素（TPO）受体激动剂，可与人TPO受体的跨膜结构域相互作用，启动信号级联反应，诱导骨髓祖细胞增殖和分化。

## 毒理研究

因TPO受体独特的特异性，艾曲泊帕乙醇胺不刺激大鼠、小鼠或犬的血小板生成，因此，动物数据无法完全模拟本品在人体中的作用。

### 遗传毒性

艾曲泊帕乙醇胺Ames试验、大鼠体内微核试验和大鼠体内程序外DNA合成试验（按C<sub>max</sub>计，大鼠给药剂量相当于ITP患者在75 mg/天剂量时暴露量的10倍）结果为阴性；体外小鼠淋巴瘤试验结果呈边缘阳性（突变率升高小于3倍）。

### 生殖毒性

生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠经口给予本品10、20、60 mg/kg/天（按AUC计，分别相当于ITP患者在75 mg/天剂量时暴露量的0.8、2、6倍），剂量达20 mg/kg/天时未影响雌性生育力，60 mg/kg/天剂量时着床前后的胚胎丢失增加、胎仔体重降低，并具有母体毒性。雄性生育力试验中，雄性大鼠经口给予本品剂量达40 mg/kg/天（按AUC计，相当于ITP患者在75 mg/天剂量时暴露量的3倍），未影响雄性生育力。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠经口给予本品10、20、60 mg/kg/天，高剂量时胎仔体重降低，颈肋发生率轻度升高，并具有母体毒性，但是未观察到大的结构畸形。妊娠兔经口给予本品30、80、150mg/kg/天（按AUC计，分别相当于ITP患者在75 mg/天剂量时暴露量的0.04、0.3、0.5倍），未见胎仔毒性、胚胎致死性和致畸性。

围产期毒性试验中，大鼠给予本品剂量达20 mg/kg/天（按AUC计，相当于ITP患者在75 mg/天剂量时暴露量的2倍）时，对母体生殖功能和子代的发育未见不良影响，子代（F1）血浆中可检测到艾曲泊帕乙醇胺，母体给药后子代的血药浓度升高。

### 致癌性

2年致癌性试验中，小鼠和大鼠分别经口给予本品达75mg/kg/天或40mg/kg/天（按AUC计，相当于ITP患者在75 mg/天剂量时暴露量的4倍），未见致癌性。

### 其他

体外试验中本品具有光毒性，啮齿动物体内试验中未观察到皮肤或眼光毒性。

在啮齿类动物中检测到给药相关的白内障，且呈剂量和时间依赖性。按AUC计，以ITP患者75mg/天剂量时暴露量的6倍或以上剂量，对小鼠给药6周后、对大鼠给药28周后观察到白内障。按AUC计，以ITP患者75mg/天剂量时暴露量的4倍或以上剂量，对小鼠给药13周后、对大鼠给药39周后观察到白内障。

在小鼠和大鼠14天试验中，在与致病和死亡率相关的暴露量时观察到肾小管毒性。在小鼠2年致癌性试验中，小鼠经口给予本品25、75、150 mg/kg/天（按AUC计，低剂量相当于ITP患者75mg/天剂量时暴露量的1.2倍），也观察到肾小管毒性。以高于2年致癌性试验中引起肾脏变化剂量的暴露量对小鼠给药13周，未观察到相似影响，提示该影响为剂量和时间依赖性。

## 【药代动力学】

### 药代动力学

将两项研究中的88例ITP患者中收集的 plasma 艾曲泊帕乙醇胺浓度-时间数据与从群体PK分析中111例健康成人受试者，其中包括东亚受试者和非东亚受试者中收集的数据合并。提供了ITP受试者的 plasma 艾曲泊帕乙醇胺AUC<sub>(0-τ)</sub> 和C<sub>max</sub> 和估计值（表6）。东亚裔（即，日本、中国、台湾和韩国）患者的艾曲泊帕乙醇胺暴露量较高。

表6：成人ITP患者中稳态 plasma 艾曲泊帕乙醇胺药代动力学参数的几何平均值（95%置信区间）

艾曲泊帕乙醇胺 剂量（每日一次）	N	AUC <sub>(0-τ)</sub> <sup>a</sup> （μg.hr/mL）	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> （μg/mL）
30 mg	28	47（39，58）	3.78（3.18，134）
50 mg	34	108（88，134）	8.01（6.73，9.53）
75 mg	26	168（143，198）	12.7（11.0，14.5）

<sup>a</sup> AUC<sub>(0-τ)</sub> 和C<sub>max</sub> 基于群体PK分析事后估计值

### 吸收和生物利用度

本品口服给药后2~6小时达到峰浓度。本品与抗酸药或含多价阳离子的其他产品（如奶制品和矿物质补充剂）合用，会显著降低本品的暴露量。尚未确定人口服本品后的绝对生物利用度。根据尿中排泄药量和粪便中排出的代谢产物估计，单次口服本品液体制剂75 mg后，药物相关物质的吸收率至少为52%。

## 分布

本品与人血浆蛋白结合率很高 (> 99.9%), 尤其是白蛋白。本品是BCRP的底物, 但不是P-糖蛋白或OATP1B1的底物。

## 生物转化

本品的代谢主要是通过裂解、氧化以及与葡萄糖醛酸、谷胱甘肽或半胱氨酸结合。在人体内的放射标记药物研究中, 艾曲泊帕乙醇胺约占血浆放射性碳AUC<sub>0-∞</sub>的64%。葡萄糖苷酸化和氧化后的次要代谢产物也被检测到。体外研究提示CYP1A2和CYP2C8负责艾曲泊帕乙醇胺的氧化代谢。二磷酸尿苷葡萄糖醛酸基转移酶UGT1A1和UGT1A3负责葡萄糖苷酸化代谢, 下段胃肠道中的细菌可能负责药物的裂解代谢。

## 消除

本品吸收入体内后被广泛代谢。本品排泄的主要途径是通过粪便(59%), 给药剂量的31%以代谢产物的形式从尿中排出。尿中未检测到原型母体药物(艾曲泊帕乙醇胺)。粪便中排出的原型药物艾曲泊帕乙醇胺约占给药剂量的20%。血浆中艾曲泊帕乙醇胺的消除半衰期约为21-32小时。

## 药代动力学相互作用

根据人体内对放射标记艾曲泊帕乙醇胺的研究, 葡萄糖苷酸化在本品的代谢中起次要作用。人肝微体研究发现UGT1A1和UGT1A3是负责艾曲泊帕乙醇胺葡萄糖苷酸化代谢的酶。在体外, 本品是很多UGT酶的抑制剂。因为每个UGT酶对艾曲泊帕乙醇胺葡萄糖苷酸化的贡献不大, 和葡萄糖苷酸化过程相关的药物相互作用预计不会有临床意义。

本品给药后约21%可能通过氧化代谢。人肝脏微粒体研究发现CYP1A2和CYP2C8是负责本品氧化代谢的酶。根据体外和体内研究数据, 本品在浓度为20-25μM (8.8至11μg/mL) 抑制CYP酶CYP2C8和CYP2C9。

体外研究表明, 本品是OATP1B1转运蛋白的抑制剂, 也是BCRP转运蛋白的抑制剂, 一项临床药物相互作用研究中, 本品使OATP1B1和BCRP的底物瑞舒伐他汀的暴露量升高。在本品的临床研究中, 推荐他汀类药物减量50%。

本品可与多价阳离子发生螯合作用, 如铁、钙、镁、铝、硒和锌。

单剂 50 mg 本品与标准的含有乳制品的高热量、高脂肪早餐同时服用, 本品的血浆 AUC<sub>(0-∞)</sub>和 C<sub>max</sub> 降低。而低钙食物(<50 mg 钙), 无论热量和脂肪含量高低, 对血浆中艾曲泊帕乙醇胺的暴露量均无明显影响。

## 特殊患者人群

### 肾功能损害

在肾功能损害成年患者中研究了本品的药代动力学。单次口服本品50 mg后,

与健康志愿者相比，轻-中度肾功能损害受试者中艾曲泊帕乙醇胺的 $AUC_{0-\infty}$ 降低了32~36%，重度肾功能损害受试者中艾曲泊帕乙醇胺的 $AUC_{0-\infty}$ 降低60%。肾功能损害患者和健康志愿者的暴露量有很大的个体差异并有明显重叠。本品的蛋白结合率很高，未检测到非结合型（活性）药物浓度。肾功能受损的患者应慎用本品，且需密切监测，如监测血清肌酐和/或尿液分析。尚未确定本品在中度至重度肾功能损害和肝功能损害受试者中的有效性和安全性。

## 肝功能损害

在肝功能损害的成人受试者中开展了本品的药代动力学研究。单次50 mg口服后，与健康志愿者相比，轻度肝功能损害患者艾曲泊帕乙醇胺的 $AUC_{0-\infty}$ 升高41%，中度至重度肝功能损害患者艾曲泊帕乙醇胺的 $AUC_{0-\infty}$ 升高80~93%。肝功能损害患者和健康志愿者的暴露量有很大的个体差异，并有明显重叠。本品的蛋白结合率很高，未检测到非结合型（活性）药物浓度。

对28名健康成人和714例肝功能损害患者重复给药后，采用群体药代动力学分析，评价肝功能损害对本品药代动力学的影响。714例患者中，642例患轻度肝功能损害，67例患中度肝功能损害，2例患重度肝功能损害。与健康志愿者相比，轻度肝功能损害患者的血浆艾曲泊帕乙醇胺 $AUC_{(0-\tau)}$ 值升高约111%（95% CI: 45%~283%），中度肝功能损害患者的 $AUC_{(0-\tau)}$ 值升高约183%（95% CI: 90%~459%）。

因此，本品不应用于肝功能损害（Child-Pugh评分 $\geq 5$ ）的ITP患者，除非预期获益大于已识别的门静脉血栓形成风险。

## 种族

用群体药代动力学分析方法研究了东亚民族对本品药代动力学的影响，分析的数据包括111名健康成人（含31名东亚人）和88例ITP患者（含18名东亚人）。根据群体药代动力学分析的估计结果，未进行体重差异校正时，东亚（即日本、中国、台湾地区和韩国）ITP患者的血浆艾曲泊帕乙醇胺 $AUC_{(0-\tau)}$ 值比非东亚患者（主要是白种人）高约87%。

采用群体药代动力学分析方法在148例中国cITP患者中研究了本品在中国cITP患者中的药代动力学。根据群体药代动力学分析的估计结果，中国cITP患者的艾曲泊帕乙醇胺全身暴露量（ $AUC_{(0-\tau)}$ ）（TRA113765）是白种人cITP患者的艾曲泊帕乙醇胺（ $AUC_{(0-\tau)}$ ）全身暴露量的1.5倍。这些结果与先前观察结果日本和东亚cITP患者的艾曲泊帕乙醇胺全身暴露量高于西方人（主要是白种人）和非亚洲cITP患者的艾曲泊帕乙醇胺全身暴露量一致。

## 性别

采用群体药代动力学分析方法评估了性别对本品药代动力学的影响，分析的数据包括111例健康成人（14例女性）和88例ITP患者（57例女性）。根据群体药代动力学分析的估计结果，未进行体重差异校正的情况下，女性ITP患者的血浆艾曲泊帕乙醇胺 $AUC_{(0-\tau)}$ 值比男性患者高约50%。

**老年患者**

用群体药代动力学分析的方法评估了年龄对本品药代动力学的影响，分析的数据包括28名健康受试者和 714例慢性肝功能损害患者（19至74岁）。在≥75岁服用本品的患者中，尚无PK数据。基于模型的估计结果，老年（≥65岁）患者的血浆艾曲泊帕乙醇胺AUC<sub>(0-τ)</sub>值比较年轻患者约高41%。

**【贮藏】**

30℃以下保存，避免儿童接触。

**【包装】**

铝/铝泡罩包装：14片/盒，28片/盒。

**【有效期】**

48个月

**【执行标准】**

进口药品注册标准：JX20110112

**【批准文号】**

进口药品注册证号：

25mg（按  $C_{25}H_{22}N_4O_4$  计算）：           xxxxxxxxxx

50mg（按  $C_{25}H_{22}N_4O_4$  计算）：           xxxxxxxxxx

**【生产企业】**

公司名称：Novartis Pharma Schweiz AG  
生产企业：Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations)  
生产地址：Priory Street, Ware Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom.  
包 装 厂：Glaxo Wellcome S.A.  
地     址：Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain.  
驻中国办事处：上海市西藏中路 168 号都市总部大楼 6 楼；  
邮政编码：200001  
电话号码：（86 21） 23019800  
传真号码：（86 21） 23019801