

与地高辛之间未显示有相互作用。

SAH-1制剂：在临药药理学相互作用研究中，阿瑞匹坦对昂丹司琼、格拉司琼或托贝多拉司琼(多拉司琼)的药代动力学的影响没有临床意义。

临床数据

地塞米松：阿瑞匹坦125mg与第1次口服地塞米松20mg联合治疗以及本品每日80mg与第2至第5次口服地塞米松8mg联合治疗，可导致CYP3A4底物地塞米松在第1和第5天的AUC增加2.2倍。因此，如果与阿瑞匹坦(125mg/80mg)联合使用，地塞米松的常规口服剂量应约为50%。地塞米松的暴露水平与未使用本品时的暴露水平相当。关于阿瑞匹坦对地塞米松诱导的恶心呕吐的临床研究中，地塞米松的每日剂量为10mg，约等于50%剂量。

甲氧基芬太尼：第1次口服阿瑞匹坦125mg、第2至第3次口服80mg、阿瑞匹坦C₁₂底物甲氧基芬太尼在第1天和第3天的AUC分别增加1.3倍和2.5倍，其中甲氧基芬太尼在第1天和第3天的AUC分别增加1.3倍和2.5倍。因此，与阿瑞匹坦(125mg/80mg)联合使用时，甲氧基芬太尼的常规静脉输注剂量必须减少为约25%，而口服甲氧基芬太尼的常规剂量应减少约50%。甲氧基芬太尼的暴露水平与未使用阿瑞匹坦时的暴露水平相当。

阿瑞匹坦-巴比妥类药物(戊戌二苯基药物)：与阿瑞匹坦联合使用多种苯二氮卓类、苯巴比妥、依佐吉尼、依匹替康、异丙氟烷、顺环丙烷、伊马替尼、长春瑞滨、长春酰胺以及长春新碱。在临床试验中，阿瑞匹坦(125mg/80mg)方案通常与治疗药物、长春瑞滨、多索茶碱、异丙氟烷、环磷酰胺、依匹替吉尼以及长春酰胺合用。在研究中没有对可能产生相互作用的治疗药物进行详细调查。没有足够的关于阿瑞匹坦与其他通过CYP3A4代谢的药物相互作用的数据。建议对于使用上述药物者主要通过CYP3A4代谢的药物，在临床试验期间应进行详细评估。在上布列安临床试验中有报告阿瑞匹坦和异丙氟烷联合使用，出现了神经毒性，这是异丙氟烷使用的一种不良反应。(见不良反应事件)

在临床试验中，接受CYP3A4底物长春酰胺和长春新碱的患者数量较少，因此这些药物与阿瑞匹坦联合使用信息有限，必须特别密切监测接受长春酰胺和长春新碱接受过CYP3A4代谢的药物患者的安全性。多西他赛是一项单独的药代动力学研究中，阿瑞匹坦(125mg/80mg)疗法对于多西他赛的药代动力学产生影响。

长春瑞滨：在一项单独的药代动力学研究中，阿瑞匹坦(125mg/80mg)未对长春瑞滨的药代动力学产生影响。

华法林：在稳定接受标准华法林治疗的健康受试者中，在第1天单次口服阿瑞匹坦125mg，在第2天和第3天口服80mg，尽管阿瑞匹坦对第3天测定的(4)或(5)华法林的AUC没有影响，但在阿瑞匹坦治疗结束后第5天(5)华法林(CYP2C9底物)的谷浓度下降44%，而凝血酶原时间(报告为国际标准化比值或INR)缩短14%。在接受标准华法林治疗的受试者中，在每个治疗周期内为第3天的阿瑞匹坦治疗前，必须在治疗前口服凝血酶原时间(INR)进行密切监测，以免其大于10/0.9。

阿瑞匹坦-孕激素：在健康受试者中，第1次口服阿瑞匹坦125mg，第2至第3次口服80mg，而在第3天的阿瑞匹坦治疗前，第1和第5天口服孕酮并口服丁酮50mg后，孕酮(第2天)和第5天的AUC分别降低32%和28%至15%。

口服孕酮3%：联合使用阿瑞匹坦100mg暴露量，每日一次，为期14天与含35μg炔雌醇和1mg孕酮口服剂口服孕酮孕酮口服剂的AUC降低43%，炔雌醇的AUC降低8%。

在一项研究中，在第1至第2天口服炔雌醇和炔雌醇口服剂口服孕酮，每日一次；在第8天口服阿瑞匹坦125mg，第2至第3次口服80mg，每日一次；在第5天口服孕酮并口服丁酮50mg，孕酮(第2天)和第5天的AUC分别降低32%和28%至15%。第1天和第5天的AUC分别降低32%和28%至15%。

口服孕酮2%：联合使用阿瑞匹坦100mg暴露量，每日一次，为期14天与含35μg炔雌醇和1mg孕酮口服剂口服孕酮孕酮口服剂的AUC降低43%，炔雌醇的AUC降低8%。

在一项关于咪达唑仑、静脉输注的研究中，在第1次口服阿瑞匹坦125mg，第2和第3天口服阿瑞匹坦80mg后，在第3天的阿瑞匹坦治疗前以及阿瑞匹坦治疗第4、8和15天静脉输注咪达唑仑2mg。静脉输注咪达唑仑，本品可能使咪达唑仑每天口服AUC降低52%，而咪达唑仑口服的AUC下降1%。这一效应可能并不存在重要的临床意义。咪达唑仑在第15天的AUC与咪达唑仑的结果相类似。

还完成了一项关于静脉输注的咪达唑仑和阿瑞匹坦的研究。在单次口服阿瑞匹坦125mg后1小时给予咪达唑仑2mg，静脉输注咪达唑仑的血浆AUC增加11倍。这一效应无重要的临床意义。

其它药物对阿瑞匹坦的药代动力学的影响

阿瑞匹坦与CYP3A4的抑制剂：因此，联合使用阿瑞匹坦与可抑制CYP3A4活性的药物可能导致阿瑞匹坦的暴露量增加。因此，在使用阿瑞匹坦与强效CYP3A4抑制剂(例如唑来帕坦)联合使用时，必须仔细评估联合使用本品和强效CYP3A4抑制剂(例如唑来帕坦)是否会导致阿瑞匹坦的暴露量发生有临床意义的变化。

阿瑞匹坦与CYP3A4的诱导剂：因此，联合使用阿瑞匹坦与可诱导强效CYP3A4活性的药物(例如利福平)可能导致阿瑞匹坦的血浆浓度下降，可能降低阿瑞匹坦的治疗效果。

酮康唑：在为期1天的阿瑞匹坦和阿瑞匹坦酮康唑，每日400mg治疗第5天单次口服125mg阿瑞匹坦时，阿瑞匹坦的AUC约增加5倍，阿瑞匹坦的C₁₂平均每天暴露量大约仅3倍。联合使用阿瑞匹坦和强效CYP3A4抑制剂唑来帕坦。

利福平：在为期1天的阿瑞匹坦和强效CYP3A4诱导剂利福平，每日600mg治疗第9天单次口服375mg阿瑞匹坦时，阿瑞匹坦的AUC约下降11倍，而平均每天暴露量大约仅降低3倍。联合使用阿瑞匹坦与诱导CYP3A4活性的药物可能导致阿瑞匹坦的血浆浓度下降和疗效减弱。

其它相互作用

地尔硫卓：在轻度至中度高血压患者中，口服与230mg地尔硫卓剂量相似的阿瑞匹坦100mg，每日一次与地尔硫卓230mg，每日一次，为期5天联合治疗，阿瑞匹坦增加了地尔硫卓的AUC11倍。除了对心率轻度减慢和轻度血压下降外，未发现其他临床意义。心电图显示没有临床意义的变化。

阿托罗丁：联合使用与85mg或170mg阿托罗丁剂量相似的C₁₂底物，每日一次，与阿托罗丁570mg每日一次，可导致阿瑞匹坦和地尔硫卓的AUC分别下降25%，而C₁₂分别下降20%。

【药物过量】

尚未获得本品过量服药的特定信息。健康受试者单次口服最大剂量为600mg的阿瑞匹坦通常具有良好的耐受性。在参加I-NCV研究的患者中，阿瑞匹坦口服375mg，每日一次，最大为期5天基本上具有良好的耐受性。在33名健康受试者中，在第1天单次口服375mg阿瑞匹坦和第2至第5次口服80mg阿瑞匹坦，每日一次，基本上具有良好的耐受性。

1.接受1440mg阿瑞匹坦治疗的患者出现了困倦和头痛的症状。如果发生过量用药，必须停止本品治疗，并采取一般支持性治疗和监测。由于阿瑞匹坦具有止吐作用，因此采用药物诱导呕吐的推荐阿瑞匹坦可能无效。

阿瑞匹坦无光通量血液透析清除。

【不良反应】

药物性作用

阿瑞匹坦是人P物质神经激素1(NK₁)受体的选择性高亲和力拮抗剂，对其他现有治疗药物引起恶心呕吐(CINV)和术后恶心呕吐(PONV)的药物的作用配5-羟色胺受体(5-HT₁)、多巴胺受体和乙酰胆碱受体配体的技术无效或低亲和力。

在临床前研究中，NK₁受体拮抗剂阿瑞匹坦可抑制由阿瑞匹坦引起，引起的呕吐，阿瑞匹坦的临床前人体试验中观察到NK₁受体拮抗剂阿瑞匹坦可抑制由阿瑞匹坦引起，引起的呕吐，阿瑞匹坦的临床前人体试验中观察到阿瑞匹坦引起的急性期延迟呕吐抑制，并增强5-HT₁受体拮抗剂昂丹司琼减轻阿瑞匹坦引起呕吐反应的止吐性。

毒理研究

大鼠连续6个月经给药阿瑞匹坦的重复给药毒性试验中，给药剂量达最大可行剂量1000mg/kg，每日两次(相当于成人剂量暴露水平的13倍)，毒性表现为血液碱性磷酸酶活性升高和白蛋白/球蛋白比值下降；在≥250mg/kg剂量的阿瑞匹坦(全身暴露水平为成人剂量暴露水平的33倍)，可观察到体重减轻、甲状腺肿大和肝酶活性升高。在给药剂量达最大可行剂量1000mg/kg，每日两次(相当于成人剂量暴露水平的13倍)，可观察到体重减轻、甲状腺肿大和肝酶活性升高。在大鼠连续1年内给药阿瑞匹坦32mg/kg(全身暴露水平为成人剂量暴露水平的6倍)，未观察到毒性。

32mg/kg(全身暴露水平为成人剂量暴露水平的6倍)，未观察到毒性。阿瑞匹坦在成人剂量AmeS试验、人类类母细胞瘤(TK6)人类突变试验、大鼠肝细胞DNA损伤试验和中国人

位胚肾(CHO)细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

遗传毒性：阿瑞匹坦最大可行剂量为1000mg/kg，每日给药两次；对雄性和雌性生育力或生殖行为未见影响。阿瑞匹坦在啮齿类动物的生殖毒性研究未发现对生殖力有临床意义的变化。在啮齿类动物中未发现对生育力有临床意义的变化。

妊娠、哺乳期和经产妇口服阿瑞匹坦，剂量分别为100mg/kg、每日两次或每日25mg/kg(按暴露量计算)相对于人类妊娠时暴露量的1.6倍和1.4倍)，未观察到妊娠的益处；在某些剂量下，阿瑞匹坦可能观察到大鼠和妊娠大鼠。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

哺乳期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

大鼠哺乳期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

小鼠妊娠期大鼠给予阿瑞匹坦100mg/kg，每日两次，乳汁中可观察到致高浓度的阿瑞匹坦。在这个期间下，乳汁药物均约为母体药物浓度的10%。哺乳期大鼠的哺乳期暴露量达大鼠母体药物浓度的0.05-100mg/kg，每日一次，最高剂量的暴露量为约1.6倍(和1.4倍)。未观察到妊娠的益处。在大鼠体内，胎中存活的阿瑞匹坦暴露度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的7%和50%。

南京正大天晴制药有限公司
NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD





安多林®

艾瑞匹坦胶囊

说明书

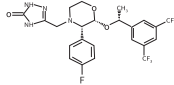
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称:艾瑞匹坦胶囊
英文名称: Aprepitant Capsules
汉语拼音: Aripuitan Jiaonang

【成份】

本品主要成份为艾瑞匹坦
化学名称:5-[2R,3S)-2-[(1R)-1-[(3S)-2-(三氟甲基)苯基]乙氧基]-3-(4-氧杂萘)-4-吗啉基]甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮
化学结构式:



分子式: C₂₃H₂₇F₃N₅O
分子量: 534.43

【性状】

本品为胶囊剂,内容物为白色或类白色小丸。

【适应症】

阿瑞匹坦胶囊与其它止吐药物联合给药,适用于预防高度致吐性抗肿瘤化疗的初次和重复治疗过程中出现的急性期和迟发性恶心和呕吐。(参见“用法用量”)。

【规格】

(1) 80mg; (2) 125mg

【用法用量】

本品的剂型为口服胶囊。
在阿瑞匹坦胶囊与一种神经质酸酯类和一种5-HT₃拮抗剂联合治疗方案中,本品给药3天。在开始化疗前需仔细研读5-HT₃拮抗剂的说明书。本品的推荐剂量是在化疗前1小时口服125mg(第1天),在第2和第3天早晨每次口服80mg。
在一项在中国开展的临床试验中,使用了以下治疗方案预防高度致吐性抗肿瘤化疗导致的恶心和呕吐:

	第1天	第2天	第3天	第4天
阿瑞匹坦*	口服125 mg	口服80 mg	口服80 mg	
地塞米松**	口服6 mg	口服3.75 mg	口服3.75 mg	口服3.75 mg
格拉司琼†	静脉输注3mg	无	无	无

* 在第1天化疗前1小时以及第2天和第3天早晨口服阿瑞匹坦。
** 在第1天化疗前30分钟以及第2-4天的早晨服用地塞米松,服用剂量根据药物相互作用使用指南。
† 在第1天化疗前30分钟使用格拉司琼。
一般信息

本品与含有神经质酸酯类联合应用时的其它信息参见“药物相互作用”。
联合使用上述制剂可参见其说明书。
本品可与食物同时服用,也可以不与食物同时服用。
不同年龄、性别、种族及身体质量指数(BMI)的患者不需要调整药物的剂量。
肾功能轻度不全的患者(肌酐清除率<30ml/min)和进行血液透析的终末期肾病患者均不需要调整本品的给药剂量。
在严重肝功能障碍患者(Child-Pugh分级评分5-9分)的患者不需要调整本品的给药剂量。目前尚无有重度肝功能不全(Child-Pugh为级评分9分)的患者使用本品的临床研究资料。

【不良反应】

在大约6500名患者中对阿瑞匹坦的总体安全性进行了评估。
高度致吐性化疗 (HEC)
国内临床试验
在预防高度致吐性抗肿瘤化疗(HEC)的中国患者中开展了一项随机对照的临床试验。在该研究中412名患者在化疗第1周期接受阿瑞匹坦的治疗,其中240名患者继续进入到第2周期的化疗。阿瑞匹坦联合格拉司琼和地塞米松(阿瑞匹坦治疗组)给药方案的总体耐受性良好。临床中出现的不良事件均为轻度到中度。
在第1周期,阿瑞匹坦治疗组大约有11.7%的患者报告了药物相关性不良事件,相比之下,采用标准治疗组的患者报告不良事件为13.3%。
阿瑞匹坦治疗组中患者自述高于标准治疗组的药物相关性临床不良事件为便秘(分别为7.8%和7.6%)和食欲减退(分别为2.9%和1.9%)。
在阿瑞匹坦联合标准治疗组与药物相关的实验室变化,发生率分别为5.4%和6.0%。阿瑞匹坦治疗组高于标准治疗组的药物相关的实验室变化包括血肌酐水平升高,血肌酐升高,血钾升高,血尿素氮升高,中性粒细胞减少,血红蛋白。发生率分别为0.5%和0.0%。
第1-3周期的不良事件特征总体上类似于第1周期。

全球临床试验

在接受高度致吐性抗肿瘤化疗(HEC)的患者中进行的2项随机对照的临床试验中,544名患者在化疗的第1周期接受阿瑞匹坦治疗,而其中413名患者继续进入到多周期至整个研究周期。本品与昂丹司琼和地塞米松联合使用(阿瑞匹坦方案)的患者总体上具有良好的耐受性。在这些临床试验中,大多数不良反应都是轻度到中度程度的。
在第1周期化疗中,药物相关的不良反应在阿瑞匹坦治疗组的发生率约为19%,而标准治疗组约为14%。由于药物相关的不反应而终止阿瑞匹坦治疗的患者在阿瑞匹坦治疗组为0.6%,而在标准治疗组中为0.4%。
在阿瑞匹坦治疗组中最常见的且高于标准治疗组的药物相关性不良反应包括:恶心(6.5%),ALT(丙氨酸氨基转移酶)升高(2.8%),消化不良(2.6%),便秘(2.4%),头痛(2.0%),和食欲减退(2.0%)。
在另一项1169名患者接受阿瑞匹坦针对于高度致吐性化疗的预防性药物临床试验研究中,不良事件特征总体上类似于阿瑞匹坦应用于高度致吐性化疗的其他研究。

全球临床研究

在接受中度致吐性抗肿瘤化疗(MEC)的患者中进行的2项随机对照的临床试验中,868名患者在化疗的第1周期接受阿瑞匹坦治疗,而其中686名患者继续进入到多周期至4个周期的化疗。在这些研究中,本品与昂丹司琼和地塞米松(阿瑞匹坦方案)联合使用的患者总体上具有良好的耐受性。在这些临床试验中,大多数不良反应都是轻度到中度程度的。
在阿瑞匹坦治疗组中患者自述高于标准治疗组的药物相关性不良反应包括:恶心(4.6%),ALT(丙氨酸氨基转移酶)升高(2.8%),消化不良(2.6%),便秘(2.4%),头痛(2.0%),和食欲减退(2.0%)。
在另一项1169名患者接受阿瑞匹坦针对于高度致吐性化疗的预防性药物临床试验研究中,不良事件特征总体上类似于阿瑞匹坦应用于高度致吐性化疗的其他研究。
全球临床试验
在接受中度致吐性抗肿瘤化疗(MEC)的患者中进行的2项随机对照的临床试验中,868名患者在化疗的第1周期接受阿瑞匹坦治疗,而其中686名患者继续进入到多周期至4个周期的化疗。在这些研究中,本品与昂丹司琼和地塞米松(阿瑞匹坦方案)联合使用的患者总体上具有良好的耐受性。在这些临床试验中,大多数不良反应都是轻度到中度程度的。
在阿瑞匹坦治疗组中患者自述高于标准治疗组的药物相关性不良反应包括:恶心(4.6%),ALT(丙氨酸氨基转移酶)升高(2.8%),消化不良(2.6%),便秘(2.4%),头痛(2.0%),和食欲减退(2.0%)。
在另一项1169名患者接受阿瑞匹坦针对于高度致吐性化疗的预防性药物临床试验研究中,不良事件特征总体上类似于阿瑞匹坦应用于高度致吐性化疗的其他研究。

在阿瑞匹坦治疗组中最常见的且明显高于标准治疗组的药物相关性不良反应是:疲乏(1.4%)。高度和中度致吐性化疗
全球临床试验

对高度致吐性化疗(HEC)或中度致吐性化疗(MEC)研究进行联合分析,在阿瑞匹坦治疗组中发生率高于标准治疗组的药物相关性不良反应包括如下:
[常见(≥1/100,<1/10),不常见(≥1/1000,<1/100),罕见(≥1/10,000,<1/1,000)]
感染和传染病:
罕见:念珠菌病、黄曲霉菌感染
血液和淋巴系统疾病:
不常见:贫血、嗜中性粒细胞减少性发热
代谢性和营养性疾病:
常见:食欲降低
罕见:多次
精神疾病:
不常见:焦虑
罕见:定向障碍、欣快感
神经系统疾病:
不常见:眩晕、嗜睡
罕见:认知障碍、嗜睡、味觉异常
眼部疾病:
罕见:结膜炎
耳部和迷路疾病:
罕见:耳鸣
心脏疾病:
不常见:心动过缓、心悸
心血管药:
不常见:面色潮红
呼吸系统、胸部和纵膈疾病:
常见:咽逆
罕见:咽喉疼痛、咳嗽、喉痛、鼻后滴漏、咽喉刺激
肾前性低血压:
常见:消化不良
不常见:恶心、恶心、胃食管反流性疾病、呕吐、腹胀、口干、肠胃胀气
罕见:便秘、穿孔性十二指肠溃疡、中性粒细胞减少性的结膜炎、口腔、皮肤
皮肤皮下组织疾病:
不常见:皮疹、痤疮
罕见:光敏反应、多汗、皮脂溢、皮肤炎等、皮疹、疼痛
肌肉骨骼和结缔组织疾病:
罕见:肌腱疼痛、肌腱断裂
罕见:肾结石
肾脏泌尿系统疾病:
不常见:尿原尿
罕见:尿频
全身疾病和给药部位疾病:
罕见:疲乏无力
不常见:不适、不适
罕见:水肿、胸部不适、步态失稳
研究发现:
常见:ALT水平升高
不常见:AST水平升高、血液碱性磷酸酶水平升高
罕见:尿量增加、尿红细胞阳性、血钠降低、体重降低、糖尿、嗜中性粒细胞降低
多周期至最长6个周期化疗过程中,不良反应总体情况与第一个周期化疗中所观察到的不良反应基本相似。

在另一项关于化疗引起的恶心和呕吐(CINV)的研究中有一名患者同时接受阿瑞匹坦和其他抗肿瘤化疗药物的治疗,报告了Stevens-Johnson综合征。
其他临床研究
在接受全身麻醉苏醒但未接受化疗的患者中进行了阿瑞匹坦剂量40mg预防术后恶心及呕吐(PONV)的研究。在这些研究中,发现的比组别对照药(昂丹司琼)发生率更高的不良反应包括:ALT降低、上腹部疼痛、腹部闷响声、恶心不宁、呼吸困难、感觉迟钝、失眠、瞳孔缩小、恶心、耳痒/痒痒、胃部不适、视觉模糊程度、产气。
另外,在预防化疗后恶心及呕吐的研究中服用阿瑞匹坦出现2例严重不良反应:便秘及膀胱梗死。
在一项非CINV非PONV的临床试验中,服用阿瑞匹坦的一名患者报告出现了血性月经及嗜睡。
上市后信息

阿瑞匹坦的上市后信息中,报告了以下不良反应,这些不良反应并非来自自发报告的患者,且与样本量不詳的人的不良反应无法可靠地证实这些不良反应的发生或确定它们与药物之间的因果关系。
皮肤过敏反应:皮疹;痒疹;皮炎;荨麻疹
罕见Stevens-Johnson综合征及毒性表皮坏死型皮炎
免疫系统疾病:过敏反应,包括过敏反应
【禁忌】
禁用于对本品中任何成份过敏者。
本品应与西莫替韦、特非那定、阿司咪唑、西沙必罗同时使用。阿瑞匹坦可能对细胞色素P450的同功酶3A4(CYP3A4)产生剂量依赖性抑制,而使这些药物的血药浓度升高,从而有可能引起严重的毒性及生命的不良反应(见“药物相互作用”)。

本品是一种剂量依赖性CYP3A4抑制剂,在主要通过CYP3A4代谢的药物中使用时必须慎用;某些药物是通过CYP3A4代谢的(参见“药物相互作用”)。阿瑞匹坦125mg/80mg的给药方案对CYP3A4的剂量抑制作用可能使正在服用该药物的药物的浓度升高(参见“药物相互作用”)。
在服用阿瑞匹坦期间,可能会导致血胆固醇和甘油三酯的浓度升高。INR明显降低,需要长期服用华法林治疗的患者,在开始化疗周期开始使用本品的第3次给药方案后的两周内,特别是在第1-10天,应该密切监测INR(见“药物相互作用”)。
在本品服用期间和服药后28天内,可性激素避孕药的疗效减低。因此,在使用本品治疗期间和在本品最后一次给药后的1个月内,应该选择其他避孕措施或使用补救方法进行避孕(见“药物相互作用”)。
【孕妇及哺乳期妇女用药】
尚未在孕妇中进行充分对照良好的研究。只有当对母亲和胎儿的潜在收益超过潜在风险时,才可在妊娠期服用阿瑞匹坦。
阿瑞匹坦在动物体内分泌和排泄的研究,尚不清楚本品是否可以分泌到人的乳汁中。由于许多药物可分泌到乳汁中,且本品可能对接受哺乳的婴儿可能产生的不良反应,因此,必须根据母亲用药的重要性决定是否停止哺乳或对母乳喂养。
【儿童用药】
在儿童中使用本品的安全性和有效性尚未确定。
【老年用药】
在临床研究,老年(年龄≥65岁)使用本品的安全性和有效性与年轻患者(≤65岁)相当。因此,老年患者使用本品无需调整剂量。
【药物相互作用】
阿瑞匹坦是CYP3A4的弱底物,经中度(剂量依赖性)抑制剂和诱导剂,阿瑞匹坦也是CYP2C9诱导剂。阿瑞匹坦具有潜在的酶诱导作用。在一项国内临床试验中观察到我国患者的阿瑞匹坦血浆水平较高,必须重视监测临床相关的药物相互作用。
阿瑞匹坦对其余药物的药代动力学的影响
作为CYP3A4的弱底物(125mg/80mg)和抑制剂,阿瑞匹坦可增加通过CYP3A4代谢的口服药物的血浆浓度。阿瑞匹坦(125mg/80mg)也可增加通过CYP3A4代谢的静脉给药药物的血浆浓度,但相对口服药物程度较小。本品与得与阿司咪唑、特非那定、西咪替丁、西沙必罗联合使用。阿瑞匹坦对CYP3A4的剂量依赖性抑制作用可能使正在服用该药物的药物的浓度升高,可能导致严重的毒性及生命的不良反应(参见“禁忌”)。
研究表明,阿瑞匹坦可诱导CYP2C9代谢的(4S)-华法林和甲氧基衍生的代谢。本品与这些药物和其他已知的CYP2C9代谢的药物如苯妥英类药物联合使用,可导致这些药物的血药浓度降低。
本品与P-糖蛋白转运蛋白的代谢类物质之间没有相互作用,原因是在临床药物相互作用研究中,本品