



晴安欣®

马来酸阿伐曲泊帕片 说明书

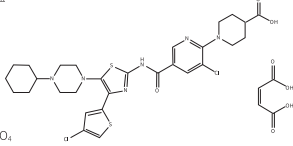
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：马来酸阿伐曲泊帕片
英文名称：Avatrombopag Maleate Tablets
汉语拼音：Malaisuan Afaquobopa Pian

【成份】

本品主要成份为马来酸阿伐曲泊帕
化学名称：1-[3-氯代-5-[4-(4-氯喹啉-2-基)-5-(4-环己基哌啶-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： $C_{29}H_{30}Cl_2N_6O_5S_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：765.73

辅料：乳糖、微晶纤维素、交联聚维酮、胶态二氧化碳、硬脂酸镁和薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后呈白色或类白色。

【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 $C_{29}H_{30}Cl_2N_6O_5S_2$ 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。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 ($\times 10^9/L$)	剂量	口服时间
<40	60mg (3片)	5天
40~<50	40mg (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）或与安慰剂（n=156），并在给药后进行一天安全性评估。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60mg/次，每天一次，连续口服5天。

• 高基线血小板计数队列 (40~<50 $\times 10^9/L$)，口服本品40mg/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（60mg或40mg）的常见不良反应（发生率≥

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

不良反应 ^a	低基线血小板计数队列 (<40 $\times 10^9/L$)	安慰剂 (N=91) %	阿伐曲泊 帕40mg (N=115) %	安慰剂 (N=65) %	合并队列 总计 阿伐曲泊帕 (N=274) %	总计 安慰剂 (N=156) %
	发热	11	9	8	9	10
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

a按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，60mg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，40mg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，包括遗传性血栓前状态（凝血因子V Leiden突变、凝血酶原基因2010A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小血小板计数。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

目前妊娠期间用药的数据不足。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】）。如妊娠期间女性医生评估获益风险后，仍需使用本品治疗，则应充分告知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无阿伐曲泊帕分泌，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，因此本品治疗期间和最后一剂给药后至少4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，因此不能判断老年患者用药后的安全性和有效性是否年轻患者相同。

【药物相互作用】

已在接受安慰剂患者中给予单次20mg阿伐曲泊帕，和可能会合并使用的药物或者常用药作药代动力学研究的探针药物，进行了药物相互作用研究。（参见表3）。

表3:药物相互作用；合作用药物中阿伐曲泊帕药代动力学的变化

合并用药 ^a	阿伐曲泊帕/不伴合并用药时PK几何平均值比值[90%CI] (无效应=1.00)	
	AUC _{0-∞}	C _{max}
伊曲康唑	1.37 (1.10,1.72)	1.07 (0.86,1.35)
中度CYP3A和CYP2C9抑制剂	2.16 (1.71,2.72)	1.17 (0.96,1.42)

中度CYP2C9和强效CYP3A4诱导剂		
利福平	0.57 (0.47,0.62)	1.04 (0.88,1.23)
P-gp抑制剂		
环孢素	0.83 (0.65,1.04)	0.66 (0.54,0.82)
P-gp和中度CYP3A4抑制剂		
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CYP3A4无抑制作用,对CYP1A、CYP2B6、CYP2C8和CYP3A4无诱导作用,对CYP2C8和CYP2C9具有微弱诱导作用。

在体内,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性并发症发生。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。

【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,可刺激骨髓巨核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(60mg/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、1000mg/kg/天,在具有母体毒性的剂量量(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。妊娠免于器官发生期经口给予阿伐曲泊帕100、300、600mg/kg/天,所有剂量组均可见自发流产,300和600mg/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100mg/kg/天下的暴露量为人推荐剂量(60mg/天)下AUC的10倍,大量和免的胚胎-胎仔发育无影响剂量分别为100mg/kg/天(以AUC计,相当于人体暴露量的53倍)和600mg/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5-600mg/kg、100、300、600mg/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50mg/kg/天(以AUC计,该剂量下母体暴露量相当于人推荐剂量60mg/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4-21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显著下降和性成熟延迟,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、160mg/kg和20、50、160mg/kg。雄性大鼠在160mg/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60mg/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20-300mg/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/天剂量下雌性大鼠的暴露量(以AUC计)相当于人推荐剂量60mg/天暴露量的14倍;雄性大鼠在300mg/kg/天剂量下可见肾脏局灶性钙化的肾实质性病变发生率增加,该剂量下雌性动物的暴露量(以AUC计)相当于人推荐剂量60mg/天暴露量的

50倍。

【药代动力学】

在10mg(最低获批剂量的0.25倍)至80mg(最高获批剂量的1.3倍)的中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40mg本品后,峰浓度(C_{max})的几何平均值(%CV)为166(84%)ng/mL,AUC_{0-∞}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-∞}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180L(25%)。阿伐曲泊帕与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6.9L/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(39-175kg)、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、CTP A、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(C_{Cr}≥30mL/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(C_{Cr}<30mL/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】

30℃以下保存。

【包装】

药用铝箔和聚酯铝/铝/聚氯乙烯冲压制成型固体药用复合硬片包装;

7片/板×1板/盒、7片/板×2板/盒、7片/板×4板/盒、10片/板×1板/盒、15片/板×1板/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

国家市场监督管理总局药品注册标准YBH18002023

【批准文号】

国药准字H20234563

【上市许可持有人】

企业名称:南京正大天晴制药有限公司
注册地址:南京经济技术开发区惠恩路9号
邮政编码:210038
电话:025-85109999
传真:025-85803122
网址:www.njctcq.com

【生产企业】

企业名称:南京正大天晴制药有限公司
生产地址:南京经济技术开发区惠恩路9号
邮政编码:210038
电话:025-85109999
传真:025-85803122
网址:www.njctcq.com



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