

化疗药物：已知的通过CYP3A4代谢的化疗药物包括多烯紫杉醇、紫杉醇、依托泊苷、伊立替康、异环磷酰胺、环磷酰胺、伊马替尼、长春瑞滨、长春碱以及长春新碱。在临床研究中，阿瑞匹坦胶囊（125mg/80mg方案）通常与依托泊苷，长春瑞滨，多烯紫杉醇，异环磷酰胺，环磷酰胺，伊立替康以及紫杉醇合用。在研究中没有对可能产生药物相互作用的药物剂量进行调整。没有足够的关于阿瑞匹坦胶囊与其他通过CYP3A4代谢的化疗药物的相互作用的数据。建议对于使用上述药物或其它主要通过CYP3A4代谢的化疗药的病人谨慎并应注意进行监测。在上市后安全性事件中有报道阿瑞匹坦和异环磷酰胺合用时，出现了神经毒性，这是异环磷酰胺潜在的一种不良反应（详见“注意事项”）。

在国内临床研究中，接受CYP3A4底物长春花碱和长春新碱的患者数量少，故与这些药物相互作用信息有限。必须特别注意监测接受长春花碱和长春新碱或其它通过CYP3A4代谢的化疗药物的患者安全。

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

华法林：在接受接受长期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天口服每日80mg。尽管阿瑞匹坦对第3天测定的R（+）或S（-）华法林的血浆AUC没有影响，但在阿瑞匹坦治疗结束后5天内，S（-）华法林（CYP2C9底物）的谷浓度下降34%，而凝血酶原时间（报告为国际标准化比值或INR）缩短14%。因此，在接受长期华法林治疗的患者中，在每个化疗周期的为期3天的阿瑞匹坦治疗后，必须在2周时间内对凝血酶原时间（INR）进行密切监测，尤其是7至10天内。

甲苯磺丁脲：第1天口服阿瑞匹坦125mg，第2天和第3天口服每日80mg，而在为期3天的阿瑞匹坦治疗前和第4、8和15天单次口服甲苯磺丁脲500mg后，甲苯磺丁脲（CYP2C9底物）在第4天、第8天和第15天的AUC分别降低23%、28%和15%。

口服避孕药：联合使用阿瑞匹坦100mg胶囊，每日一次，为期14天与含35μg炔雌醇和1mg炔诺酮的口服避孕药可使炔雌醇的AUC降低43%，炔诺酮的AUC降低8%。

在另一项研究中，在第1至21天口服炔雌醇和炔诺酮的口服避孕药，每日一次，在第8天口服阿瑞匹坦125mg，第9天和第10天口服阿瑞匹坦每日80mg，在第8天给予昂丹司琼32mg静脉输注并单次口服地塞米松12mg，第9、10和11天口服地塞米松每日8mg。在这项研究中，炔雌醇在第10天的AUC下降19%，而在第9至21天，炔雌醇的谷浓度下降64%。尽管阿瑞匹坦对于第10天的炔诺酮AUC没有影响，但在第9至21天，炔诺酮的谷浓度下降60%。

在阿瑞匹坦治疗期间和治疗后28天内，激素类避孕药的有效性下降。在阿瑞匹坦治疗期间和最后一次阿瑞匹坦治疗后1个月内，应使用备选或备份避孕方法。

咪达唑仑：在第1天口服阿瑞匹坦125mg，第2至5天口服每日80mg，并在第1天和第5天单次口服咪达唑仑2mg后，阿瑞匹坦可使敏感的陈YP3A4底物咪达唑仑在第1天和第5天的AUC分别增加2.3倍和3.3倍。联合使用阿瑞匹坦（125mg/80mg）与这些药物时，必须考虑到咪达唑仑或其它通过CYP3A4代谢的苯二氮卓类药物（阿普唑仑、三唑仑）的血药浓度升高的潜在影响。

在另一项关于咪达唑仑，静脉输注的研究中，在第1天口服阿瑞匹坦125mg，第2天和第3天口服阿瑞匹坦每日80mg，在为期3天的阿瑞匹坦治疗前以及阿瑞匹坦治疗第4、8和15天给予咪达唑仑2mg，静脉输注。与第1至3天的阿瑞匹坦治疗期相比，本品可使咪达唑仑在第4天的AUC升高25%，而使咪达唑仑在第8天的AUC下降19%。这些效应不存在重要的临床意义。咪达唑仑在第15天的AUC与基线期的观察结果相似。

还完成了一项关于静脉给药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1.5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

阿瑞匹坦是CYP3A4的底物；因此，联合使用阿瑞匹坦与可抑制CYP3A4活性的药物可导致阿瑞匹坦的血药浓度升高。因此，在联合使用阿瑞匹坦与强效CYP3A4 抑制剂（例如酮康唑）时，必须慎重；但联合使用本品和中度CYP3A4抑制剂（例如地尔硫卓）不会导致阿瑞匹坦的血浆浓度发生有临床意义的变化。

阿瑞匹坦是CYP3A4的底物；因此，联合使用阿瑞匹坦与可强效诱导CYP3A4活性的药物（例如利福平）可导致阿瑞匹坦的血浆浓度下降，可能导致阿瑞匹坦的疗效减退。

酮康唑：在为期10天的强效CYP3A4抑制剂酮康唑，每日400mg治疗的第5天单次口服125mg阿瑞匹坦时，阿瑞匹坦的AUC大约增加5倍，而阿瑞匹坦的平均终末半衰期大约延长3倍。联合使用阿瑞匹坦和强效CYP3A4抑制剂时必须慎重。

利福平：在为期14天的强效CYP3A4诱导剂利福平，每日600mg治疗的第9天单次口服375mg阿瑞匹坦时，阿瑞匹坦的AUC大约下降11倍，而平均终末半衰期大约缩短3倍。联合使用阿瑞匹坦与可诱导CYP3A4活性的药物可导致阿瑞匹坦的血药浓度下降和疗效减退。

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胶囊制剂相似的阿瑞匹坦片剂，每日一次与地尔硫卓120mg，每日三次，为期5天可致阿瑞匹坦的AUC增加2倍，而地尔硫卓的AUC增加1.7倍。除了地尔硫卓单独导致的变化外，这些药代动力学效应未导致心电图、心率或血压出现有临床意义的变化。

帕罗西汀：联合使用与85mg或170mg胶囊相似的阿瑞匹坦片剂片剂每日一次，与帕罗西汀20mg每日一次，可致阿瑞匹坦和帕罗西汀的AUC大约下降25%，且C_{max}大约下降20%。

【药物过量】

尚未获得本品过量用药的特定信息。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。在参加非CINV研究的患者中，阿瑞匹坦375mg，每日一次，最长为时期42天基本上具有良好的耐受性。在33名癌症患者中，在第1天单次口服375mg阿瑞匹坦和在第2至5天口服250mg，每日一次，基本上具有良好的耐受性。

1名接受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活性，因此采用药物诱导呕吐的措施对阿瑞匹坦可能无效。

阿瑞匹坦无法通过血液透析清除。

【药理作用】

药理作用

阿瑞匹坦是人P物质神经激肽-1（NK₁）受体的选择性高亲和力拮抗剂。对其现有治疗化疗引起恶心呕吐（CINV）和术后恶心呕吐（PONV）的药物的作用靶点5-羟色胺受体3（5-HT₃）、多巴胺受体和糖皮质激素受体的亲和力或无亲和力。

临床前研究显示，NK₁受体拮抗剂可抑制细胞毒化疗药物如顺铂，引起的呕吐。阿瑞匹坦的临床前和人体正电子发射断层显像（PET）研究显示，阿瑞匹坦可透过血脑屏障，占领脑内NK₁受体。阿瑞匹坦可抑制顺铂引起的急性期和延迟期呕吐，并增强5-HT₃受体拮抗剂昂丹司琼和糖皮质激素地塞米松的止吐活性。

毒理研究

大鼠连续6个月经口给予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（雌鼠和雄鼠的全身暴露水平分别近似或低于成人剂量的全身暴露水平），可导致肝脏重量增加伴随肝细胞肥大、甲状腺重量增加伴随甲状腺滤泡细胞肥大和/或增生以及垂体细胞空泡形成。该结果是大鼠中肝肝CYP酶诱导产生的种属特异性结果，这些病理变化在给予其它与阿瑞匹坦结构和药理作用不同的肝肝CYP酶诱导物的大鼠中同样可以观察到。

犬连续9个月经口给予阿瑞匹坦的重复给药毒性试验中，在≥5mg/kg每日两次的剂量下（全身暴露水平大于或等于成人剂量全身暴露水平的13倍），毒性表现为血清碱性磷酸酶活性略微升高和白蛋白/球蛋白比值下降；在≥25mg/kg每日两次的剂量下（全身暴露水平为成人剂量全身暴露水平的31倍），可观察到体重增加幅度显著减少、睾丸退变和前列腺萎缩；在500mg/kg每日两次的剂量下（全身暴露水平为成人剂量全身暴露水平的70倍），可观察到肝脏重量略微增加，但无组织学相关性。犬连续1年每日给予阿瑞匹坦32mg/kg（全身暴露水平为成人剂量全身暴露水平的6倍），未观察到毒性。

遗传毒性：阿瑞匹坦Ames试验、人类淋巴瘤细胞（TK6）基因突变试验、大鼠肝细胞DNA断裂试验、中国仓鼠卵巢（CHO）细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：阿瑞匹坦最大可行剂量1000mg/kg、每日给药两次，对雌雄大鼠生育力或生殖行为未见影响，雄性大鼠该剂量下的暴露量低于人推荐剂量下的暴露量，雌性大鼠的暴露量相当于人的1.61倍。

妊娠大鼠和免经口给予阿瑞匹坦，剂量分别高达1000mg/kg、每日两次和每日25mg/kg（暴露量分别相当于人推荐剂量时暴露量的1.6倍和1.4倍），未见对胎仔的伤害；在这些剂量下，阿瑞匹坦可转运到大鼠和兔胎盘中。在大鼠和免中，胎仔血浆中的阿瑞匹坦浓度约为母体血浆阿瑞匹坦浓度的27%和56%。

哺乳大鼠长期给予阿瑞匹坦1000mg/kg、每日两次，乳汁中可观察到较高浓度的阿瑞匹坦。在这个剂量下，乳汁药物平均浓度为药物平均浓度的90%。

致癌性：在SD大鼠和CD-1小鼠中进行了为期2年的致癌性试验。大鼠给药组为0.05-1000mg/kg、每日2次，最高剂量下的暴露量约为人推荐剂量125mg/天时暴露量的0.7-1.6倍。雄性大鼠在5-1000mg/kg、每日2次剂量下甲状腺滤泡细胞腺瘤和甲状腺滤泡细胞癌发生率增加。雌性大鼠在5-1000mg/kg、每日2次剂量下肝细胞腺瘤、125-1000mg/kg、每日2次剂量下肝细胞癌与甲状腺滤泡细胞腺瘤发生率增加。

小鼠给药剂量为2.5-2000mg/kg/天，最高剂量下的暴露量约为人推荐剂量时暴露量的2.8-3.6倍。雄性小鼠在剂量为125-500mg/kg可见皮肤纤维肉瘤。

【药代动力学】

吸收

阿瑞匹坦的平均绝对口服生物利用度约60%至65%，阿瑞匹坦在大约4小时（T_{max}）可达到平均峰血浆浓度（C_{max}）。与标准餐同服阿瑞匹坦胶囊，对于阿瑞匹坦的生物利用度不存在有临床意义的影响。

在临床剂量范围内，阿瑞匹坦的药代动力学为非线性。在健康年轻人成人中，在餐后单次口服80mg至125mg剂量后，AUC_{0-∞}的增加程度比剂量的增加程度大26%。在第1天单次口服125mg阿瑞匹坦，第2天和第3天口服80mg，每日一次后，第1天和第3天的AUC_{0-24hr}分别约为19.5μg·hr/mL和20.1μg·hr/mL。第1天和第3天的C_{max}分别为1.5μg/mL和1.4mcg/mL，并在大约4小时（T_{max}）内达到。

健康中国青年受试者接受阿瑞匹坦3天治疗方案（包括第1天125mg单次口服以及第2-3天80mg单次口服），第一天和第三天的几何平均AUC_{0-24hr}分别为19.4μg·hr/mL和27.8μg·hr/mL。第一天和第三天的几何平均C_{max}分别为1.4 μg/mL和1.8μg/mL。第一天和第三天的Tmax中位值相同，均为4小时。

分布

阿瑞匹坦与血浆蛋白的结合率大于95%。在人体中，稳态表观分布容积（Vd_s）的几何平均值约为66L。阿瑞匹坦可穿透大鼠胎盘，并可穿透大鼠和雪貂的血脑屏障。在人体中进行的PET研究提示，阿瑞匹坦可穿透血脑屏障（参见“药理毒理”，药理作用）。

代谢

阿瑞匹坦可进行广泛的代谢。在健康年轻人成人中，单次口服300mg[¹⁴C]-阿瑞匹坦后72小时内，阿瑞匹坦大约占血浆放射性标记物的24%，表明血浆中存在大量代谢产物。在人类血浆中发现了7种阿瑞匹坦代谢产物，它们仅有微弱的活性。阿瑞匹坦的代谢作用主要通过吗啉环和侧链上的氧化作用发生。使用人类肝脏微粒体的体外研究提示，阿瑞匹坦主要通过CYP3A4代谢，少数通过CYP1A2和CYP2C19代谢，而CYP2D6、CYP2C9或CYP2E1对其无代谢作用。

清除

阿瑞匹坦主要通过代谢进行清除；阿瑞匹坦无法通过肾脏排泄。在健康受试者中单次口服300mg[¹⁴C]-阿瑞匹坦后，尿液和粪便中分别回收5%和86%的放射性标记物。

阿瑞匹坦的表观血浆清除率约为60至84mL/min。表观终末半衰期约为9至13小时。

患者中的特征

性别

单次口服阿瑞匹坦后，阿瑞匹坦在女性中的AUC_{0-24hr}和C_{max}比男性分别高9%和17%。阿瑞匹坦在女性中的半衰期比男性短大约25%，而在男性和女性中的T_{max}相似。这些差异无临床意义。无需根据性别对本品进行剂量调整。

老年入

老年人（≥65岁）在第1天单次口服125mg阿瑞匹坦，第2至5天口服80mg阿瑞匹坦每日一次后，阿瑞匹坦在第1天和第5天的AUC_{0-24hr}分别比年轻人升高21%和36%；第1天和第5天的C_{max}分别比年轻人升高10%和24%。这些差异无临床意义。在老年患者中，无需对本品进行剂量调整。

儿童

尚未在年龄小于18岁的患者中对本品的药代动力学进行评估。

人种

单次口服本品后，西班牙人的AUC_{0-24hr}大约比高加索人和黑人高27%和31%。西班牙人的C_{max}比高加索人和黑人高19%和29%。单次口服本品后，亚洲人的AUC_{0-24hr}和C_{max}分别比高加索人高74%和47%。中国人的药物暴露水平AUC_{0-24hr}和C_{max}高于非中国受试者，这些差异无重要临床意义，进一步的药代比价研究正在进行中。目前不推荐根据人种对本品进行剂量调整。

身体质量指数（BMI）

身体质量指数对阿瑞匹坦的药代动力学没有临床显著性影响。

肝功能不全

本品在轻度至中度肝功能不全患者中具有良好的耐受性。在轻度肝功能不全患者（Child-Pugh评分为5至6）中，第1天单次口服125mg阿瑞匹坦，第2天和第3天口服80mg每日一次后，阿瑞匹坦在第1天和第3天的AUC_{0-24hr}分别比接受相同疗法的健康受试者低11%和36%。在中度肝功能不全患者（Child-Pugh评分为7至9）中，阿瑞匹坦在第1天和第3天的AUC_{0-24hr}分别比接受相同疗法的健康受试者高10%和18%。AUC_{0-24hr}的这些差异无临床意义；因此，在轻度至中度肝功能不全患者中，无需对本品进行剂量调整。

尚未获得重度肝功能不全患者（Child-Pugh评分大于9）的临床或药代动力学数据。

肾功能不全

在重度肾功能不全患者（CrCl小于30mL/min）和需要接受血液透析的终末期肾病（ESRD）患者中，单次口服了240mg阿瑞匹坦。

在重度肾功能不全患者中，体内所有阿瑞匹坦（结合了蛋白的和未结合蛋白的）的AUC_{0-∞}和C_{max}与健康受试者相比分别下降21%和32%。在接受血液透析的终末期肾病患者中，体内所有阿瑞匹坦的AUC_{0-∞}和C_{max}分别下降42%和32%。由于在肾病患者中，阿瑞匹坦的蛋白结合率仅有中度下降，因此在肾功能不全患者中，具有药理活性性的非蛋白结合药物的AUC与健康受试者相比未受到显著影响。在给药后3或48小时进行的血液透析对阿瑞匹坦的药代动力学不存在显著的影响；只有不到0.2%的剂量在透析液中回收。

在重度肾功能不全患者或接受血液透析的终末期肾病患者者中，无需对本品进行剂量调整。

【贮藏】

密封，30℃以下保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冲冲压成型固体药用复合硬片，药用铝箔。

组合包装：1粒125mg和2粒80mg/板/盒。

125mg：1粒/板、3粒/板、7粒/板。

80mg：2粒/板、6粒/板、7粒/板。

每盒内包装：

- （1）3粒装：1粒125mg/板和2粒80mg/板。
- （2）9粒装：3粒125mg/板和6粒80mg/板。
- （3）14粒装：7粒125mg×2板或7粒80mg×2板。
- （4）21粒装：7粒125mg/板和7粒80mg×2板。

【有效期】

36个月

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YBH04762021。

【批准文号】

- （1）80mg：国药准字H20213328；
- （2）125mg：国药准字H20213329。

【药品上市许可持有人】

名 称：正大天晴药业集团股份有限公司

注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司

生产地址：江苏省连云港市郁州南路369号

邮政编码：220262

电话号码：0518-85804002

传真号码：0518-85806524

网 址：http://www.cttg.com

健康咨询热线：4007885028