

核准日期：2021年05月08日
修改日期：2021年07月27日
修改日期：2023年05月24日



阿瑞匹坦胶囊说明书

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：阿瑞匹坦胶囊
英文名称：Aprepitant Capsules

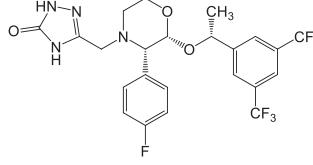
汉语拼音：Aruipitan Jiaonang

【成份】

本品主要成份为阿瑞匹坦

化学名称：5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯基]基氧基]-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]甲基]-1,2-二氯-3H-1,2,4-三唑-3-酮

化学结构式：



分子式： $C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$

分子量：534.43

【性状】

本品为硬胶囊，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糖皮质激素和一种5-HT3拮抗剂联合治疗方案中，本品给药3天。在开始治疗前需仔细阅读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天早晨每天一次口服80mg。

一项在中国开展的临床研究中，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125mg	口服80mg	口服80mg	无
地塞米松**	口服6mg	口服3.75mg	口服3.75mg	口服3.75mg
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确定。

†在第1天化疗前30分钟使用格拉司琼。

一般信息

关于本品与糖皮质激素联合应用时的其它信息参见“药物相互作用”。

联合使用的止吐剂可参见其说明书。

本品可以与食物同时服用，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。

重度肾功能不全的患者（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。

轻、中度肝功能不全（Child-Pugh分级评分5-9分）的患者不需要调整本品的给药剂量。目前尚没有重度肝功能不全（Child-Pugh分级评分>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

在接受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研究，在该研究中412名患者在化疗第1周期接受了阿瑞匹坦的治疗，其中240名患者继续进入第2阶段的化疗。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。临床中出现的主要不良事件为轻度到中度。

在第一周期，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，采用标准疗法的患者的不良事件约为13.3%。

阿瑞匹坦治疗组中最常见且略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%）。

在阿瑞匹坦组和标准治疗组有着类似的与药物相关的实验室变化，发生率分别为5.4%和6.7%。阿瑞匹坦治疗组高于标准治疗组的与药物相关的实验室变化包括血糖水平升高，血肌酐升高，血钾升高，血尿素升高，中性粒细胞减少，蛋白尿。发生比率分别为0.5%和0%。

第二周期的不良事件特征总体上类似于第一周期。

全球临床研究

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名患者在化疗的第一个周期中接受了阿瑞匹坦治疗，而其中413名患者继续进入到多周期至6个周期的化疗。阿瑞匹坦胶囊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。在这些临床研究中，大多数不良反应都是轻度到中度程度的。

在第一周期化疗中，药物相关的不良反应在阿瑞匹坦治

疗组的发生率约达19%，而标准治疗组约达14%。由于药物相关的不良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：呃逆（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高度致吐性化疗的阳性药物对照临床研究中，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。

中度致吐性化疗（MEC） 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名患者在化疗的第一个周期接受了阿瑞匹坦治疗，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2项研究中，阿瑞匹坦胶囊与昂丹司琼和地塞米松（阿瑞匹坦方案）联合使用的患者基本上具有良好的耐受性。在这些临床研究中，大多数不良反应都是轻度到中度程度的。

在对这2项研究的第一周期数据的合并分析中，药物相关性不良反应在阿瑞匹坦治疗组报告的发生率约14%，标准治疗组为15%。由于药物相关性不良反应而终止阿瑞匹坦治疗的患者在阿瑞匹坦治疗组为0.7%，而在标准治疗组中为0.2%。

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

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如下：

[常见 ($\geq 1/100, < 1/10$)，不常见 ($\geq 1/1000, < 1/100$)，罕见 ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$)]

感染和传染病：

罕见：念珠菌病、葡萄球菌感染

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：多饮

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、昏睡、味觉异常

眼部疾病：

罕见：结膜炎

耳部和迷路疾病：

罕见：耳鸣

心脏病：

不常见：心动过缓、心悸

血管疾病：

不常见：面色潮红

呼吸系统、胸部和纵隔疾病：

常见：呃逆

罕见：口咽疼痛、喷嚏、咳嗽、鼻后滴漏、咽喉刺激

胃肠道疾病：

常见：消化不良

不常见：嗳气、恶心、胃食管反流性疾病、呕吐、腹痛、口干、肠胃胀气

罕见：硬便、穿孔性十二指肠溃疡、中性粒细胞减少性的结肠炎、口炎、腹胀

皮肤和皮下组织疾病：

不常见：皮疹、痤疮

罕见：光敏反应、多汗、皮脂溢、皮肤病变、皮疹、瘙痒

肌肉骨骼和结缔组织疾病：

罕见：肌肉痉挛、肌肉虚弱

肾脏和泌尿系统疾病：

不常见：排尿困难

罕见：尿频

全身疾病和给药部位疾病：

常见：疲乏无力

不常见：虚弱、不适

罕见：水肿、胸部不适、步伐失调

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、糖尿病、嗜中性粒细胞降低

多周期至最长6个周期的化疗过程中，不良反应总体情况与第一个周期化治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1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。

其它临床研究

在接受全身平衡麻醉但未接受化疗的患者中进行了阿瑞匹坦单剂量40mg预防术后恶心和呕吐（PONV）的研究。

在这些研究中，发现的比阳性对照药（昂丹司琼）发生率高的不良反应包括：ALT降低、上腹部疼痛、腹部肠鸣音、发音不良、呼吸困难、感觉减退、失眠、瞳孔缩小、恶心、直觉障碍、胃部不适、视觉敏感度下降、气喘。

另外，在预防术后恶心及呕吐的研究中服用高剂量阿瑞匹坦出现2例严重不良事件：便秘及分肠梗阻。

在一项非CINV/非PONV的临床研究中，服用阿瑞匹坦的一名患者报告出现了血管性水肿及荨麻疹。

上市后经验：

在阿瑞匹坦的上市后使用中，报告了以下不良反应。这些不良反应来自自发报告的患者，且为样本量不详的人群，通常无法可靠地估算这些不良反应的发生率或确定它们与药物之间的因果关系。

皮肤和皮下组织疾病：瘙痒、皮疹、荨麻疹、罕见的Stevens-Johnson综合征及毒性表皮坏死症

免疫系统疾病：超敏反应，包括过敏性反应

【禁忌】

禁用于对本品中任何成份过敏者。

本品不应与匹莫齐特、特非那定、阿司咪唑、西沙比利同时使用。阿瑞匹坦可对细胞色素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或危及生命的不良反应（见“药物相互作用”）。

【注意事项】

本品是一种剂量依赖性CYP3A4抑制剂，在主要通过CYP3A4代谢的药物的患者中联用时必须慎用；某些化疗药物是通过CYP3A4代谢的（参见药物相互作用）。阿瑞匹坦125mg/80mg疗法对CYP3A4的中度抑制作用可使这些同时服用的药物的血药浓度升高（参见“药物相互作用”）。

本品与华法林同时使用时，可导致凝血酶原时间的国际标准化比率（INR）明显降低。需要长期服用华法林治疗的患者，在每个化疗周期开始使用本品的3天给药方案后的两周时间内，特别是在第7-10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，可使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和对照良好的研究。只有当对母亲和胎儿的潜在收益超过潜在风险时，才可在妊娠期间使用阿瑞匹坦。

阿瑞匹坦可以分泌到大鼠的乳汁中。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人乳汁中，并且本品对接受哺乳的婴儿可能产生的不良反应，因此，必须根据药物对母亲的重要性决定是否停止哺乳或停止药物治疗。

【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】

在临床研究中，老年人（年龄≥65岁）使用本品的安全性和有效性与较年轻患者（<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的底物、较轻至中度（剂量依赖性）抑制剂和诱导剂。阿瑞匹坦也是CYP2C9诱导剂。

药物相互作用数据均来自国外研究。在一项国内临床研究中观察到中国患者的阿瑞匹坦暴露水平较高。必须慎重监测临床相关的药物相互作用。

阿瑞匹坦对其它药物的药代动力学的影响

作为CYP3A4的中度（125mg/80mg）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代谢的静脉用药物的血浆浓度，但相对口服药物程度较小。

本品不得与匹莫齐特、特非那定、阿司咪唑、或西沙必利联合使用。阿瑞匹坦对CYP3A4的剂量依赖性抑制作用可能导致这些药物的血药浓度升高，可能导致严重的或危及生命的反应（见“禁忌”）。

研究表明，阿瑞匹坦可诱导通过CYP2C9代谢的S(-)华法林和苯妥英丁脲的代谢。本品与这些药物和其它已知的通过CYP2C9代谢的药物如苯妥英联合使用时，可导致这些药物的血药浓度降低。

本品与P-糖蛋白转运蛋白的底物类药物之间没有相互作用，原因是它在临床药物相互作用研究中，本品与地高辛之间未显示有相互作用。

5-HT3拮抗剂：在临床药物相互作用研究中，阿瑞匹坦对昂丹司琼、格拉司琼或羟基多拉司琼（多拉司琼的活性代谢产物）的药代动力学的影响没有临床意义。

糖皮质激素：

地塞米松：阿瑞匹坦125mg与第1天口服地塞米松20mg联合治疗以及本品每日80mg与第2至第5天口服地塞米松8mg联合治疗，可导致CYP3A4底物地塞米松在第1天和第5天的AUC增加2.2倍。因此，如果与阿瑞匹坦（125mg/80mg疗法）联合使用，地塞米松的常规口服剂量应减少约50%，使地塞米松的暴露水平与未使用本品时的暴露水平相似。在关于阿瑞匹坦预防化疗诱导的恶心和呕吐的临床研究中，地塞米松的每日剂量大约减少50%（参见“用法用量”）。

甲基泼尼松龙：第1天口服阿瑞匹坦125mg，第2至第3天口服每日80mg，可使CYP3A4底物甲基泼尼松龙在第1天和第3天的AUC分别增加1.3倍和2.5倍，其中甲基泼尼松龙的给药方案为第1天给予125mg，静脉输注，第2天和第3天口服40mg。因此，与阿瑞匹坦（125mg/80mg疗法）联合使用时，甲基泼尼松龙的常规静脉输注剂量必须减少约25%，而口服甲基泼尼松龙的常规剂量应减少约50%。使甲基泼尼松龙的暴露水平与未使用阿瑞匹坦时的暴露水平相似。

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代谢的化疗药物的病人须谨慎并注意进行监测。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：在稳定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，在每个治疗周期的为期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天口服含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CYP3A4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他通过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天可导致阿瑞匹坦的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-每日一次，与帕罗西汀20mg每日一次，可导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。

【药理毒理】

药理作用

阿瑞匹坦是人P物质神经激肽-1（NK₁）受体的选择性高亲合力拮抗剂。对其他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低或无亲和力。

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肺脏细胞肥大、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。该结果是大鼠中肝脏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脏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1.6倍。

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1.6倍。

妊娠大鼠和兔经口给予阿瑞匹坦，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），未见对胎仔的损伤；在这些剂量下，阿瑞匹坦可转运到大鼠和兔胎盘中。在大鼠和兔中，胎仔血浆中的阿瑞匹坦浓度约与母体血浆阿瑞匹坦浓度的27%和56%。

哺乳期大鼠给予阿瑞匹坦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血浆药物平均浓度的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。大鼠给药剂量为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/kg/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次剂量下肝细胞瘤、125-1000mg/kg、每日2次剂量下肝细胞癌与甲状腺滤泡细胞瘤发生率增加。

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、每日2次剂量下肝细胞癌与甲状腺滤泡细胞瘤发生率增加。

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可观察到皮肤纤维肉瘤。

【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_{0-24h}分别约为19.5μg·h/mL和20.1μg·h/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_{0-24h}分别为19.4μg·h/mL和27.8μg·h/mL。第一天和第三天的几何平均C_{max}分别为1.4μg/mL和1.8μg/mL。第一天和第三天的T_{max}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（V_d）的几何平均值约66L。

阿瑞匹坦可穿透大鼠胎盘，并可穿透大鼠和雪貂的脑血屏障。在人体中进行的PET研究提示，阿瑞匹坦可穿透心血屏障（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，而通过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_{0-24h}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。

老年人

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_{0-24h}分别比年轻成人升高21%和36%；第1天和第5天的C_{max}分别比年轻成人高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_{0-24h}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_{0-24h}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_{0-24h}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_{0-24h}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_{0-24h}分别比接受相同疗法的健康受试者高10%和18%。AUC_{0-24h}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）中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4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中，无需对本品进行剂量调整。

【贮藏】

密封，30°C以下保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷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。

每盒内包含：

(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：222062

电话号码：0518-85804002

传真号码：0518-85806524

网址：<http://www.cttq.com>

健康咨询热线：4007885028