

核准日期：2019年10月23日
修改日期：2021年01月11日
修改日期：2021年04月26日
修改日期：2021年06月21日

注射用福沙匹坦双葡甲胺说明书

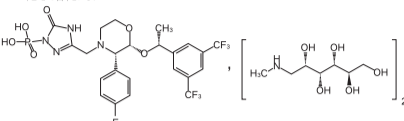
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用福沙匹坦双葡甲胺
英文名称：Fosaprepitant Dimethylglumine for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Fushapitan Shuangpujia[®] an

【成份】

本品主要成份为福沙匹坦双葡甲胺。
化学名称：1-脱氧-1-(甲氨基)-D-山梨醇-[3-[[[2R,3S)-2-[[1R]-1-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙氧基]-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]甲基]-2,5-二氧-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-1-基]膦酸盐 (2:1)
化学结构式：



分子式：C₂₃H₂₂F₇N₄O₈P • 2(C₆H₁₇NO)
分子量：1004.83
辅料：乳糖、聚山梨醇80、依地酸二钠、氢氧化钠、盐酸。

【性状】

本品为白色或类白色块状物或粉末。

【适应症】

与其他止吐药物联合给药，适用于成年和12岁以上的儿童患者预防：
(1) 高度致吐化疗药物（HEC）初次和重复治疗过程中出现的急性和迟发性恶心和呕吐；
(2) 中度致吐化疗药物（MEC）初次和重复治疗过程中出现的迟发性恶心和呕吐。

【规格】

150mg (按C₂₃H₂₂F₇N₄O₈P计)

【用法用量】

预防成人HEC和MEC引起的恶心和呕吐
在预防成人因HEC或MEC所致的恶心和呕吐时，本品、地塞米松和5-HT₃拮抗剂的推荐剂量如表1或表2所示。本品输注时间20-30分钟，于第一天化疗开始前30分钟完成静脉输注给药。

表1 预防成人HEC引起恶心呕吐的推荐给药剂量

	第1天	第2天	第3天	第4天
福沙匹坦	150mg 静脉输注 20-30分钟	0	0	0
地塞米松 [*]	6mg 口服给药	3.75mg 口服	3.75mg 口服, 2次/日	3.75mg 口服, 2次/日
5-HT ₃ 拮抗剂	推荐剂量请参阅合用5-HT ₃ 拮抗剂的药品说明书。	0	0	0

^{*}地塞米松应在第一天化疗开始前30分钟服用，第2~4天每日早晨给药，第3和4天晚上也服用地塞米松。地塞米松的剂量已考虑了活性物质的相互作用。

表2 预防成人MEC引起恶心呕吐的推荐给药剂量

	第1天
福沙匹坦	150mg 静脉输注 20-30分钟
地塞米松	6mg 口服给药
5-HT ₃ 拮抗剂	推荐剂量请参阅合用5-HT ₃ 拮抗剂的药品说明书。

地塞米松应在第1天化疗开始前30分钟服用。

【禁忌】

预防儿童HEC和MEC引起的恶心和呕吐
在预防儿童因单日HEC或MEC方案所致的恶心和呕吐时，联合使用5-HT₃拮抗剂，联合或不联合使用皮质类固醇激素时推荐的本品儿童给药剂量见表3。单日化疗方案包括HEC或MEC仅使用一天的方案。

用于单日化疗方案的本品给药方案

对于12岁~17岁接受单日HEC或MEC的儿童患者，本品给药剂量：单次给药方案：第1天通过中心静脉导管单次静脉输注本品，如表3所示；

本品输注时间超过30分钟（12~17岁），于第一天化疗开始前30分钟完成静脉输注给药。

表3 预防12岁~17岁儿童单日HEC或MEC方案引起恶心呕吐的单次给药方案

药物	年龄	方案
福沙匹坦	12~17岁	150mg 静脉输注超过30分钟
地塞米松 [*]	12~17岁	若与皮质类固醇（如地塞米松）合用，则在第1天和第2天将皮质类固醇的剂量减少50%
5-HT ₃ 拮抗剂	12~17岁	推荐剂量请参阅合用5-HT ₃ 拮抗剂的药品说明书

^{*}于第1天化疗前30分钟给予地塞米松

【药物配制】

表4 注射用福沙匹坦双葡甲胺的配制说明

第1步	在无菌条件下，将5ml 0.9%的氯化钠注射液（生理盐水）注入到玻璃瓶中，确保生理盐水沿瓶壁流下以防止起泡。轻轻旋动玻璃瓶。避免摇动及喷注入瓶。
第2步	在无菌条件下，用145ml生理盐水配制输液袋（不推荐使用PVC材质输液袋）。
第3步	在无菌条件下，将玻璃瓶里全部液体抽出并注入含145ml生理盐水的输液袋中，得到总体积为150ml，最终浓度为1mg/ml。
第4步	轻轻倒置输液袋2~3次。
第5步	根据推荐剂量（参见【用法用量】），确定此制备输液袋中的给药体积。 成人 应该给予所制备输液袋中的所有体积（150 ml）。 儿童 大于12岁患者，给药体积计算如下： 给药体积（ml）= 推荐剂量（mg） 在儿童患者中，可能不需要输液袋中的所有体积。
第6步	给药前，检查输液袋有无颗粒物质或变色。如果输液袋中出现颗粒物和/或变色，则丢弃不用。

注意：注射用福沙匹坦不应与尚未确定物理和化学相容性的溶液进行混合或重溶。福沙匹坦不应与任何含有二价阳离子（如Ca²⁺，Mg²⁺）的溶液配伍，包括乳酸林格氏溶液（Lactated Ringer's Solution）和哈特曼氏溶液（Hartmann's Solution）。

【贮存】

经溶解和配制的最终药物溶液可在室温条件下放置24小时（≤25℃）。

【特殊患者人群】

肝功能不全

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。目前尚无有重度肝功能不全（Child-Pugh分级评分>9分）的患者使用本品的临床研究资料。

肾功能不全

肾功能不全的患者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。

儿童

在12岁至17岁儿童患者中，已确定单次静注本品方案对于预防HEC和MEC所致的初次和重复治疗过程中出现的急性和迟发性恶心呕吐的安全性和有效性。

尚未确定连续多日注射本品，在12岁至17岁的儿童患者中的安全性。尚未确定本品在12岁以下儿童中，预防HEC或MEC所致的恶心和呕吐的安全性和有效性。

老年人（≥65岁）

老年人无需调整剂量。

【不良反应】

1. 临床研究经验

由于临床试验是在广泛不同条件下进行的，在临床试验中观察到的某种药物不良反应发生率不能直接与其它药物的不良反应发生率相比，而且可能无法反映其在临床实践中的发生率。

预防成人高度致吐化疗药物（HEC）引起恶心和呕吐的研究中的不良反应

在一项预防高度致吐化疗药物（HEC）引起恶心和呕吐、采用阳性对照的临床研究中，1143例接受HEC治疗的患者给予150mg注射用福沙匹坦治疗1天，1169例接受HEC治疗的患者给予阿瑞匹坦接受治疗3天，用以评估两者的安全性。安全性特征与阿瑞匹坦治疗HEC研究中的相似。然而，福沙匹坦组注射部位反应的发生率（3.0%）高于阿瑞匹坦组（0.5%）。在HEC研究中报道其他注射部位反应如下：注射部位红斑（0.5% vs. 0.1%），福沙匹坦：阿瑞匹坦，注射部位瘙痒（0.3% vs. 0.0%）和注射部位硬结（0.2% vs. 0.1%）。

预防成人中度致吐化疗药物（MEC）引起恶心和呕吐的研究中的不良反应

一项在接受MEC治疗患者中开展的预防恶心和呕吐的临床研究中，504例患者单次给予注射用福沙匹坦联合昂丹司琼和地塞米松治疗（福沙匹坦治疗方案）对比497例患者接受昂丹司琼和地塞米松治疗（标准治疗），用以评估福沙匹坦的安全性。最常见的不良反应如表5所示。

表5 接受MEC*治疗患者中最常见的不良反应

	注射用福沙匹坦、昂丹司琼和地塞米松 [†] (N = 504)	昂丹司琼和地塞米松 [†] (N = 497)
疲乏	15%	13%
腹泻	13%	11%
中性粒细胞减少	8%	7%
无力	4%	3%
贫血	3%	2%
周围神经病变	3%	2%
白细胞减少	2%	1%
消化不良	2%	1%
尿路感染	2%	1%
肢体疼痛	2%	1%

[†]福沙匹坦治疗方案中报道的发生率≥2%，且高于标准治疗组。
^{*}福沙匹坦治疗方案
[†]标准治疗

福沙匹坦治疗组患者中报道的注射部位反应发生率为2.2%，标准治疗组为0.6%。注射部位反应包括注射部位疼痛（福沙匹坦治疗组vs.标准治疗组为1.2%vs.0.4%）、注射部位刺激（0.2%vs.0.0%）、血管穿刺部位疼痛（0.2%vs.0.0%）和注射部位血栓性静脉炎（0.6%vs.0.0%）。

预防儿童患者6个月至17岁HEC或MEC引起恶心和呕吐的研究中的不良反应

单次静注给药方案

在两项阳性对照和一项单臂临床研究中，对接受HEC或MEC的儿童患者（6个月至17岁），进行单次静注方案的安全性评价。患者同时接受昂丹司琼治疗（联合或不联合地塞米松）。不良反应特征与成人相似。对69名接受推荐剂量治疗的儿童患者及70名接受单次高于推荐剂量治疗的儿童患者进行安全性分析，在接受推荐剂量的患者中，最常见的不良反应（发生率>15%）为贫血，中性粒细胞减少，血小板减少和发热性中性粒细胞减少。

2. 上市后经验

阿瑞匹坦和福沙匹坦国外上市后，报告了以下不良反应。由于这些反应由是一些数量不确定的人群中自发报告的，所以通常并不能准确评估这些不良反应的发生率或确立与药物暴露之间的因果关系。

皮肤及皮下组织病症：瘙痒，皮疹，荨麻疹，史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson）/中毒性表皮坏死松解症（Toxic Epidermal Necrolysis）。

免疫系统紊乱：包括过敏反应在内的超敏反应（参见【禁忌】）。神经系统异常：福沙匹坦双葡甲胺与异环磷酰胺合用后有报告出现异环磷酰胺诱导的神经毒性事件。

【禁忌】

以下患者禁用本品治疗：

- 对本品中任何成份超敏者。已报告的超敏反应包括过敏，潮红，红斑和呼吸困难（参见【不良反应】）。
- 正在服用匹莫齐特、特非那定、阿司咪唑和西沙比利的患者。

【注意事项】

1. 具有临床意义的CYP3A4药物相互作用

福沙匹坦为阿瑞匹坦的前药，是一种弱CYP3A4抑制剂；阿瑞匹坦为一种CYP3A4底物、抑制剂和诱导剂。

当福沙匹坦与主要通过CYP3A4代谢和治疗范围较窄的活性物质同时给药时需谨慎，如环孢菌素，他克莫司，西罗莫司，依维莫司，阿芬太尼，甾体类固醇衍生物，芬太尼和奎尼丁。此外，与伊立替康同时给药要特别小心，可能导致毒性增加。

福沙匹坦不得与匹莫齐特联用，因可能引起匹莫齐特血药浓度显著升高，并潜在导致QT周期延长（一种已知的匹莫齐特的不良反应）（参见【禁忌】）。

当福沙匹坦与CYP3A4强或中等抑制剂（如酮康唑，地尔硫卓）联用时，可能导致阿瑞匹坦血药浓度升高，增加福沙匹坦相关不良反应的风险。

当福沙匹坦与CYP3A4强诱导剂（如利福平）联用时，可能导致阿瑞匹坦血药浓度降低，影响福沙匹坦的疗效。

本品与其它药物之间可能出现的显著药物相互作用参见【药物相互作用】部分。表7和表8列出了常用药物的潜在相互作用。

2. 超敏反应

严重的超敏反应，包括：全身性过敏反应、过敏性休克，在注射本品期间或注射后迅速出现。已报道的症状包括潮红、红斑、呼吸困难、低血压和晕厥等。

输注期间及输注后需对患者进行监护。如发生超敏反应，应停止输注并采取适当的治疗措施。既往出现过超敏反应的患者不建议再次使用。

3. 注射部位反应

有报道本品使用过程中可能出现注射部位反应（ISRs），严重的ISRs主要包括与发泡性化疗药（环磷酰胺类）同时用药，尤其是伴有外渗时发生血栓性静脉炎和血管炎。有报道与发泡性化疗药联用可能导致坏死。大多数注射部位反应在第1、2或第3次暴露于单剂量福沙匹坦时出现，部分患者的不良反应会持续两周或更长时间。对严重注射部位反应的治疗包括药物治疗，部分患者需要手术或者干预治疗。

避免将福沙匹坦注入小静脉或使用蝴蝶导管注射本品。如果注射过程中出现严重的注射部位反应，应停止注射并采取适当的治疗措施。

4. 与华法林同时使用降低临床凝血酶原国际标准化比率(INR)

福沙匹坦与华法林（CYP2C9的底物）同时用药可能引起临床凝血酶原国际标准化比率(INR)明显降低。长期接受华法林治疗的患者，每个化疗周期中启用福沙匹坦后将降低2周期的INR值临床监测，特别是在第7-10天（参见【药物相互作用】）。

5. 降低激素类避孕药效果的风险

当激素类避孕药与福沙匹坦同时使用时，在用药期间及最后一次用药后28天内其效果会下降。在福沙匹坦治疗期间及最后一次用药后1个月内需用替代或备用的避孕方法（参见【药物相互作用】）。

6. 对驾驶以及操作机器的影响

本品可能对驾驶以及操作机器有轻微的影响。在本品给药后可能会出现头晕和疲劳。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

对于福沙匹坦和阿瑞匹坦，尚无在孕期暴露的临床数据。尚不完全清楚福沙匹坦和阿瑞匹坦潜在生殖毒性，因为本品在动物研究中的暴露水平未能达到高于人体治疗剂量的暴露水平。这些研究没有显示对妊娠、胚胎/胎儿发育、分娩或产后发育有直接或间接的不良影响（参见【药理毒理】）。尚不清楚神经激素调节的改变是否对生育有影响。在妊娠期间不能使用本品，除非有明确的必要性。

哺乳

福沙匹坦经静脉给药后，阿瑞匹坦可经大鼠乳汁分泌，这同阿瑞匹坦口服给药是一致的。尚不清楚阿瑞匹坦是否可以分泌至人类乳汁中。因此，不建议在哺乳期间使用本品。

避孕

在福沙匹坦治疗期间以及给药后28天内，可能会降低激素类避孕药的功效。在福沙匹坦治疗期间以及福沙匹坦用药后1个月内，应使用替代的非激素类避孕方法。

生育力

尚不完全清楚福沙匹坦和阿瑞匹坦对生育力的潜在影响，因为本品在动物研究中的暴露水平未能达到高于人体治疗剂量的暴露水平。这些研究没有显示对交配、生育力、胚胎/胎儿发育或精子数量和运动性有直接或间接的不良影响（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

在12岁至17岁儿童患者中，已确定单次静注本品方案对于预防HEC和MEC所致的初次和重复治疗过程中出现的急性和迟发性恶心呕吐的安全性和有效性。

在成人中进行的本品的充分对照研究为12岁至17岁年龄组的患者提供了证据支持，并为该年龄组患者提供了额外的安全性、有效性和药代动力学数据。

尚未确定连续多日注射本品，在12岁至17岁的儿童患者中的安全性。

【老年用药】

在国内外进行的HEC和MEC研究中，共计1649例成年癌症患者接受静注福沙匹坦治疗，其中27%的患者≥65岁，5%的患者≥75岁。在福沙匹坦的其他临床经验报告中，老年患者与年轻患者之间未见差异。一般来说老年患者需要谨慎用药，因为老年患者出现肝肾功能障碍或心脏功能降低，以及存在合并症或接受其他药物治疗的几率更高。

【药物相互作用】

1. 福沙匹坦/阿瑞匹坦对其他药物药代动力学的影响

福沙匹坦是阿瑞匹坦的前药，静脉给药后在30min内转化为阿瑞匹坦。因此注射福沙匹坦后与口服阿瑞匹坦的药物相互作用发生情况相似。

福沙匹坦为CYP3A4弱抑制剂，当给予150mg单剂量时，这种弱的CYP3A4抑制作用能够持续2天。单剂量的福沙匹坦不会对CYP3A4产生诱导作用。福沙匹坦不与P-糖蛋白转运蛋白相互作用。相比口服阿瑞匹坦，福沙匹坦较少或不显著诱导CYP2C9、CYP3A4和葡萄糖醛酰化作用，并缺乏对CYP2C8和CYP2C19的影响。阿瑞匹坦是CYP3A4的底物、抑制剂和诱导剂，也是CYP2C9的诱导剂。

CYP3A4的一些底物与福沙匹坦之间存在着禁忌。如表6所示，一些CYP3A4和CYP2C9底物的剂量可能需要调整。

表6 福沙匹坦/阿瑞匹坦对其他药物药代动力学的影响

CYP3A4底物	
匹莫齐特、特非那定、阿司咪唑、西沙比利	
临床影响	增加匹莫齐特、特非那定、阿司咪唑、西沙比利的暴露量。
措施	禁止与福沙匹坦/阿瑞匹坦合用(参见【禁忌】)。
窄治疗窗药物/免疫抑制剂	
临床影响	增加窄治疗窗药物如环孢菌素、他克莫司、西罗莫司、依维莫司、阿芬太尼和奎尼丁的暴露量
措施	与福沙匹坦同时使用时需谨慎, 与免疫抑制剂(比如环孢菌素、他克莫司、依维莫司、西罗莫司)同时用药时, 在使用福沙匹坦当天以及之后, 不推荐基于治疗剂量监测来减少免疫抑制剂的剂量。
苯二氮卓类药物	
临床影响	增加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)的暴露量, 可能导致不良反应的发生风险增加。
措施	监测与苯二氮卓类药物相关的不良反应。
地塞米松	
临床影响	增加地塞米松的暴露量。
措施	将地塞米松的口服剂量降低约50%。(【用法用量】中地塞米松用量已经根据药物相互作用进行了调整。)
甲泼尼龙	
临床影响	增加甲泼尼龙的暴露量。
措施	接受HEC治疗的患者在第1天和第2天, 及接受MEC治疗的患者在第1天将甲泼尼龙的口服剂量降低约50%。接受HEC治疗的患者在第1天和第2天, 及接受MEC治疗的患者在第1天将甲泼尼龙的静脉注射剂量降低约25%。
经CYP3A4代谢的化疗药物	
临床影响	增加化疗药物的暴露量, 可能导致不良反应的发生率增加。
措施	长春碱、长春新碱、异环磷酰胺或其他化疗药物: 监测与化疗药物相关的不良反应。 依托泊苷、长春瑞滨、紫杉醇和多西他赛: 无需调整给药剂量。
激素类避孕药	
临床影响	在本品治疗期间和治疗结束后28天内, 激素类避孕药暴露量降低(参见【注意事项】)。
措施	在本品治疗期间及末次给药后1个月内, 应该采用其他有效的避孕措施(例如避孕套和杀精子剂)。
示例	避孕药丸, 皮肤贴片, 植入剂以及某些宫内节育器(IUDs)。
CYP2C9底物	
华法林	
临床影响	降低华法林的暴露量, 延长凝血酶原时间(INR)(参见【注意事项】)。
措施	在长期接受华法林治疗的患者中, 在每个化疗周期内开始使用福沙匹坦治疗后为第2周内应密切监测凝血酶原时间(INR), 尤其是在第7~10天。
其他药物	
5-HT ₃ 拮抗剂	
临床影响	5-HT ₃ 拮抗剂的暴露量无变化。
措施	无需调整给药剂量。
示例	昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼

2. 其他药物对福沙匹坦/阿瑞匹坦药代动力学的影响

阿瑞匹坦是CYP3A4的底物。福沙匹坦或阿瑞匹坦与CYP3A4抑制剂或诱导剂合用时, 可能导致阿瑞匹坦的血浆药物浓度升高或降低, 如表7所示。

表7 其他药物对福沙匹坦/阿瑞匹坦药代动力学的影响

中等至强CYP3A4抑制剂	
临床影响	阿瑞匹坦的暴露量显著增加, 可能导致与福沙匹坦或阿瑞匹坦相关的不良反应发生风险增加(参见【不良反应】)。
措施	避免与福沙匹坦或阿瑞匹坦合用。
示例	中等抑制剂: 地尔硫卓 强抑制剂: 酮康唑、伊曲康唑、奈法唑酮、醋竹桃霉素、克拉霉素、利托那韦、奈非那韦
强CYP3A4诱导剂	
临床影响	在长期接受强CYP3A4诱导剂治疗的患者中, 阿瑞匹坦的暴露量显著降低, 从而可能降低福沙匹坦或阿瑞匹坦的疗效。
措施	避免与福沙匹坦或阿瑞匹坦合用。
示例	利福平、卡马西平、苯妥英、苯巴比妥。

【药物过量】

目前还没有治疗福沙匹坦或阿瑞匹坦过量用药的具体信息。如果出现药物过量, 应停用福沙匹坦和/或阿瑞匹坦并给予常规支持治疗和密切监测。由于本品具有止吐作用, 因此使用药物催吐可能无效。

阿瑞匹坦不能通过血液透析的方法清除。

【药理毒理】

药理作用

福沙匹坦是阿瑞匹坦的前药, 其止吐作用来源于阿瑞匹坦。阿瑞匹坦是一种人P物质/神经激肽1(NK1)受体的选择性高亲和力和拮抗剂。对现有化疗引起恶心和呕吐(CINV)的作用靶点(如5-HT₃、多巴胺受体和皮质类固醇受体)的亲力和低或无亲和力。

非临床研究显示, NK1受体拮抗剂可通过中枢作用抑制细胞癌化疗药物(如顺铂)引起的呕吐。阿瑞匹坦的非临床和人体正电子发射断层成像(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对顺铂引起的呕吐的止吐活性。

毒理研究

遗传毒性

阿瑞匹坦和福沙匹坦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

静脉注射后福沙匹坦迅速转化为阿瑞匹坦。在福沙匹坦和阿瑞匹坦的生殖毒性试验中, 经口给予阿瑞匹坦后获得最大暴露量。每日两次经口给予阿瑞匹坦最大可行剂量1000mg/kg, 对雌雄大鼠生育力或生殖行为未见影响, 雌性大鼠该剂量下的暴露量低于人用推荐剂量下的暴露量, 雌性大鼠的暴露量约等于人用推荐剂量下的暴露量。

妊娠大鼠和免经口给予阿瑞匹坦, 分别在最高剂量1000mg/kg、每日两次和最大耐受量每日25mg/kg(暴露量均约等于人用推荐剂量时暴露量), 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免胎盘中。在大鼠和兔中, 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小鼠中进行了为期两年的阿瑞匹坦致癌性试验。大鼠每日经口给予0.05-1.42mg/kg阿瑞匹坦, 最高剂量下的暴露量约等于(雌性大鼠)或低于(雄性大鼠)人用推荐剂量150mg时的暴露量。雄性大鼠每日两次给予阿瑞匹坦5-1000mg/kg, 甲状腺滤泡细胞腺瘤和甲状腺滤泡细胞癌发生率增加。雌性大鼠每日两次给予阿瑞匹坦, 在5-1000mg/kg剂量下甲状腺滤泡腺瘤发生率增加, 在125-1000mg/kg剂量下甲状腺滤泡细胞癌发生率增加。小鼠给药剂量为2.5-2000mg/kg/天, 最高剂量下的暴露量约为人用推荐剂量时暴露量的2倍。雄性小鼠在125-500mg/kg剂量下可见皮肤纤维肉瘤。

福沙匹坦尚未进行致癌性研究。

【药代动力学】

福沙匹坦给药后转化为阿瑞匹坦

健康受试者在20分钟内单次静脉输注给予150mg福沙匹坦(一种阿瑞匹坦的前药)后, 阿瑞匹坦平均AUC_{0-24h} = 37.4 ± 14.8mcg · hr · mL⁻¹, 平均C_{max} = 4.2 ± 1.2mcg · mL⁻¹。输注完成后30分钟内, 福沙匹坦的血浆浓度低于定量限度(10ng/mL)。

分布

福沙匹坦可迅速转化为阿瑞匹坦。阿瑞匹坦的血浆蛋白结合率超过95%。人的平均稳态表观分布体积约为70L。

消除

代谢

福沙匹坦在人肝制品和多种其他人体组织(包括肾, 肺和回肠)的S9制品中体外孵育可转化为阿瑞匹坦。因此, 可以看出除肝组织外, 其它大多数肝外组织都能将福沙匹坦转化为阿瑞匹坦。阿瑞匹坦有多种代谢途径。体外人肝微粒体研究表明, 阿瑞匹坦主要由CYP3A4代谢, 少量经CYP1A2及CYP2C19代谢。其代谢主要通过结构中的吗啉环和侧链被氧化。未检测到CYP2D6, CYP2C9或CYP2E1代谢。

健康的年轻成人中, 单剂量口服300mg [14C]-阿瑞匹坦72小时后, 在血浆中可检测到24%的放射性, 表明本品在血浆中存在大量的代谢物。已在人体血浆中鉴定出7种代谢物, 但活性极微弱。

排泄

健康受试者单剂量静脉给予100mg [14C]-福沙匹坦后, 尿液中检测到57%放射性物质, 粪便中为45%。

阿瑞匹坦主要通过代谢消除, 不通过肾脏排泄。表观末端半衰期约为9-13小时。

特殊人群

种族: 老年患者

第1天单剂量口服125mg阿瑞匹坦, 第2到第5天每天一次口服80mg, 与年轻的成年人相比, 老人(≥65岁)第1天的AUC_{0-24h}高出21%, 第5天高出36%; C_{max}第1天高出10%, 第5天高出24%。这些差别无临床显著性意义, 老年患者无需调整剂量。

年龄: 儿童患者

单次静脉给药方案: 表8显示了12-17岁患者的阿瑞匹坦全身暴露量, 包括AUC_{0-24h}, 第1天的最大血药浓度(C_{max})和第1天(C₂₄), 第2天(C₄₈)和第3天(C₇₂)结束时的浓度。

表8 单次静脉给药方案儿童患者阿瑞匹坦的全身暴露量

人群	单次静脉给药方案	几何平均值				
		AUC _{0-24h} (mcg*hr/mL)	C _{max} (mcg/mL)	C ₂₄ (mcg/mL)	C ₄₈ (mcg/mL)	C ₇₂ (mcg/mL)
12-17岁	150mg	29.4	3.4	0.7	ND*	ND*

*ND =未确定。没有收集药代动力学样品以支持参数值。

性别

单剂量口服40mg至375mg阿瑞匹坦后, 女性受试者的AUC_{0-24h}和C_{max}分别比男性高9%和17%。女性受试者的半衰期比男性受试者短25%, 血药浓度达峰时间(T_{max})几乎相同。这些差别无临床显著性意义。阿瑞匹坦在儿童患者(6个月至17岁)中的群体药代动力学分析表明性别对阿瑞匹坦的药代动力学无临床显著性影响。

种族/族裔

单剂量口服40mg至375mg阿瑞匹坦, 西班牙裔与高加索人相比, AUC_{0-24h}大约高出27%; C_{max}大约高出19%。亚洲人与高加索人相比, AUC_{0-24h}大约高出74%, C_{max}大约高出47%。黑人和高加索人之间AUC_{0-24h}和C_{max}无差别。这些差别无临床显著性意义。阿瑞匹坦在儿童患者(6个月至17岁)中的群体药代动力学分析表明种族对阿瑞匹坦的药代动力学无临床显著性影响。

体重指数(BMI)

一项受试者体重指数(BMI)范围在18-36kg/m²的研究结果显示, 受试者体重每增加5kg/m², 阿瑞匹坦的AUC_{0-24h}和C_{max}分别下降9%和10%。这些变化不被认为具有临床意义。

肾功能不全

严重肾功能不全患者(24小时肾清除率测试, 肌酐清除率 <30mL/min/1.73m²)和肾疾病晚期(ESRD)需做血液透析的患者单剂量口服240mg阿瑞匹坦。

与健康受试者(Cockcroft-Gault 法测定肌酐清除率>80mL/min)相比, 严重肾功能不全患者的血浆中总阿瑞匹坦(包括与血浆蛋白结合的)与未与血浆蛋白结合的)AUC_{0-24h}降低21%, C_{max}降低32%; 需血液透析的ESRD患者AUC_{0-24h}降低42%, C_{max}降低32%。由于肾病患者体内阿瑞匹坦与蛋白结合率中度下降, 与健康受试者相比, 肾功能不全患者的有药理活性游离药物的AUC没有差异。给药4小时或者48小时后血液透析对阿瑞匹坦的药代动力学无影响, 透析回收的剂量低于0.2%。

肝功能不全

福沙匹坦经不同的肝外组织代谢, 因此肝功能不全不影响福沙匹坦转化为阿瑞匹坦。

轻度肝功能不全患者(Child-Pugh分级5到6)第1天单剂量口服125mg阿瑞匹坦, 第2及第3天单剂量口服80mg, 与相同用法用量的健康受试者相比, 阿瑞匹坦AUC_{0-24h}第1天低11%, 第3天低36%。与相同用法用量的健康受试者相比, 中度肝功能不全患者(Child-Pugh分级7到9), 阿瑞匹坦AUC_{0-24h}第1天高出10%, 第3天高出18%。AUC_{0-24h}的这些差别无临床学显著性意义, 因此轻度到中度肝功能不全患者无需剂量调整。

尚无重度肝功能不全患者(Child-Pugh分级大于9)的临床或药理学数据。

药物相互作用研究

福沙匹坦作为CYP3A4的弱抑制剂, 当单剂量给予150mg后, 没有证据表明第4天时该药还对CYP3A4具有抑制或诱导作用。福沙匹坦单剂量给药后, 对CYP3A4的弱抑制作用能够持续2天。其代谢产物阿瑞匹坦是CYP3A4的底物、抑制剂和诱导剂, 同时还是CYP2C9的诱导剂。

福沙匹坦或阿瑞匹坦都不会与P-糖蛋白底物的药物发生相互作用。

福沙匹坦或阿瑞匹坦对其他药物药代动力学的影响

CYP3A4底物
咪达唑仑: 与咪达唑仑联用时, 第1天和第4天分别单剂量口服给予2mg咪达唑仑, 第1天单剂量静脉注射福沙匹坦150mg, 第1天咪达唑仑的AUC增加了约1.8倍, 第4天对咪达唑仑的AUC已无影响。

肾上腺皮质类固醇

地塞米松: 分别于第1、2及第3天每天口服给药8mg地塞米松, 第1天单剂量静脉注射150mg福沙匹坦, 第1和第2天地塞米松的AUC₀₋₂₄增加了约2倍。

甲泼尼龙: 阿瑞匹坦口服给药3天(125mg/80mg/80mg), 甲泼尼龙第1天静脉给药125mg, 第2、3天口服40mg。甲泼尼龙第1天AUC增加了1.34倍, 第3天AUC增加了2.5倍。

化疗药物

多西他赛: 在药代动力学研究中, 阿瑞匹坦口服给药3天(125mg/80mg/80mg), 对多西他赛的药代动力学无影响。
长春瑞滨: 在药代动力学研究中, 阿瑞匹坦口服给药3天(125mg/80mg/80mg), 对长春瑞滨的药代动力学没有达到临床显著程度的影响。

口服避孕药

口服避孕药: 与昂丹司琼、地塞米松以及含有乙炔雌二醇和快诺酮的口服避孕药联用时, 口服给药阿瑞匹坦3天(第1天125mg/第2天80mg/第3天80mg), 治疗3周后乙炔雌二醇和快诺酮的血药谷浓度降低了64%。

CYP2C9底物(华法林、甲苯磺丁脲):

华法林: 华法林长期稳定治疗的受试者, 第1天单剂量口服阿瑞匹坦125mg, 第2、3天分别口服给药80mg。虽然口服阿瑞匹坦第3天对于血浆中R(+)和S(-)华法林AUC没有影响, 但是口服阿瑞匹坦5天后, S(-)华法林的谷浓度降低了34%, 并且临床凝血酶原时间(国际标准化比率(INR))降低了14%。

甲苯磺丁脲: 第1天口服阿瑞匹坦125mg, 第2、3天分别口服给药80mg, 在阿瑞匹坦连续3天的给药方案前以及第4、第8和第15天分别单剂量给药500mg甲苯磺丁脲, 甲苯磺丁脲第4、第8天和第15天的AUC分别降低了23%, 28%和15%, 但是这些影响不认为具有临床重要意义。

其它药物

P-糖蛋白转运底物: 阿瑞匹坦不会与作为P-糖蛋白转运底物的药物发生相互作用。正如临床药物相互作用研究显示口服阿瑞匹坦和地高辛无相互作用。

5-HT₃受体拮抗剂: 在临床药物相互作用研究中, 阿瑞匹坦对昂丹司琼、格拉司琼或氟化多拉司琼(多拉司琼的活性代谢物)在药代动力学方面不具有临床意义的影响。

其他药物对福沙匹坦/阿瑞匹坦药代动力学的影响

利福平: 利福平是一种CYP3A4强效诱导剂, 每天600mg连续服用14天, 第9天单次口服375mg的阿瑞匹坦, 阿瑞匹坦的AUC降低了约11%, 平均终末半衰期降低了约3倍。

酮康唑: 酮康唑是一种CYP3A4强效抑制剂, 每天400mg连续服用10天, 第5天单次口服125mg阿瑞匹坦, 阿瑞匹坦的AUC增加了约5倍, 平均终末半衰期增加了约3倍。

地尔硫卓: 地尔硫卓是一种中度CYP3A4抑制剂, 在10例轻至中度高血压患者的研究中, 每日3次静脉输注福沙匹坦100mg, 地尔硫卓120mg, 阿瑞匹坦的AUC增加了1.5倍, 地尔硫卓的AUC增加了1.4倍。

福沙匹坦和地尔硫卓联合用药, 舒张压平均最大降幅明显大于地尔硫卓单独用药(与福沙匹坦联用24.3 ± 10.2mmHg, 单独用药15.6 ± 4.1mmHg), 收缩压平均最大降幅也明显大于地尔硫卓单独用药(与福沙匹坦联用29.5 ± 9.9mmHg, 单独用药23.8 ± 4.8mmHg)。但与地尔硫卓单独用药相比, 福沙匹坦和地尔硫卓联用并未引起心率、P-间期的任何其他临床显著性变化。

帕罗西汀: 联合使用帕罗西汀和阿瑞匹坦, 阿瑞匹坦口服170mg每日1次, 帕罗西汀20mg每日1次, 二者的AUC均降低约25%, C_{max}降低约20%。但这种作用不具有临床意义。

【贮藏】

密封, 在2-8°C保存。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶和注射剂用氯化丁基橡胶塞装, 1瓶/盒, 10瓶/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YHB08102021。

【批准文号】

国药准字H20190030

【药品上市许可持有人】

企业名称: 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

邮编: 222026

联系电话: 0518-85804002

传真号码: 0518-85806524

网址: http://www.cttg.com

健康咨询电话: 4007885028