

批准日期：2024.06.28

修订日期：2024.07.22

修订日期：2024.11.20

## 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

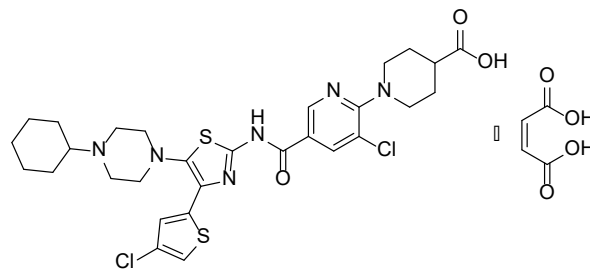
汉语拼音：Malaisuan Afaqubopa Pian

### 【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-氯噻吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-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： $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：765.73

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

**【性状】**本品为淡黄色圆形双面凸起的薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

### 【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。慢性肝病患者的血小板计数不得通过服用本品来恢复正常的血小板计数。

本品适用于既往对糖皮质激素、免疫球蛋白等治疗反应不佳的慢性原发性免疫性血小板减少症（ITP）成人患者，使血小板计数升高并减少或防止出血。本品

仅用于因血小板减少和临床条件导致出血风险增加的 ITP 患者。

**【规格】** 20mg（按  $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2$  计）

**【用法用量】**

**慢性肝病相关血小板减少症患者：**

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( $\times 10^9/L$ )	日剂量	口服时间
<40	60 mg（3 片）	5 天
40 ~ <50	40 mg（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。

**成人原发免疫性血小板减少症（ITP）患者：**

本品在 ITP 患者中建议的起始剂量为 20mg（1 片），每天一次，应与食物同服。

若出现漏服，应在发现时立即服药。但患者不得在同一时间服用两次的剂量以弥补漏服的剂量，并应根据当前给药方案服用下一剂。

服用最低有效剂量使血小板计数达到并维持  $\geq 50 \times 10^9/L$ ，以降低出血风险。不得通过服用本品来恢复正常的血小板计数。根据患者的血小板计数选择推荐剂量（参见表 2 和表 3）。每日剂量不得超过 40 mg（2 片）。

**表 2：ITP 患者阿伐曲泊帕剂量调整**

血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	剂量调整或措施
---------------------------	---------

至少 2 周给药后, < 50	根据表 3 上调 1 个剂量水平。 继续治疗 2 周后, 评估该方案的效果, 考虑后续的剂量调整。
≥50 至≤150	保持当前剂量。
>150 至≤250	根据表 3 下调 1 个剂量水平。 继续治疗 2 周后, 评估该方案的效果, 考虑后续的剂量调整。
≥250	暂停服用本品。 每周监测 2 次血小板计数。 当血小板计数<100×10 <sup>9</sup> /L 时, 根据表 3 下调 1 个剂量水平, 并重新开始给药。
40 mg 每天一次, 给药 4 周后, < 50	停用本品。
20 mg 每周一次, 给药 2 周后, >250	停用本品。

**表 3: ITP 患者阿伐曲泊帕剂量水平**

给药剂量 <sup>‡</sup>	剂量水平
40mg, 每天一次	6
一周中, 3 天每天 40 mg, 剩余 4 天每天 20 mg	5
20mg, 每天一次*	4
每周三次, 每次 20 mg	3
每周两次, 每次 20 mg, 或每周一次, 每次 40 mg	2
每周一次, 每次 20 mg	1

\*所有慢性免疫性血小板减少症患者的初始给药方案, 联用中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重诱导剂或抑制剂除外。

<sup>‡</sup>服用阿伐曲泊帕少于每日一次的患者应每周以一致的服药频率服药

剂量水平 3: 每周不连续的三天, 如星期一、星期三和星期五

剂量水平 2: 每周不连续的天, 如星期一和星期五

剂量水平 1: 每周的同一天, 如星期一

**监测:** 开始本品治疗后, 每周测定血小板计数, 直至血小板计数稳定在≥50×10<sup>9</sup>/L 且≤150×10<sup>9</sup>/L。在治疗的最初几周, 对于每周只接受一次或两次阿伐曲泊帕治疗的患者, 应进行每周两次的血小板计数监测。治疗期间如果调整阿伐曲泊帕剂量,

也应进行每周两次的血小板计数监测。

由于在治疗的最初几周内血小板计数存在超过  $400 \times 10^9/L$  的潜在风险，需要仔细监测患者任何血小板增多的体征或症状。在达到稳定的血小板计数后，每月至少监测一次血小板计数。停用本品后需要每周监测一次血小板计数，至少 4 周。

**停用本品：**如果以最大剂量 40 mg 每天一次治疗 4 周后，血小板计数未升高到  $50 \times 10^9/L$  以上，则停用本品治疗。如果 20 mg 每周一次治疗服用 2 周后，血小板计数  $>250 \times 10^9/L$ ，则停用本品治疗。

### **ITP 患者联用中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重诱导剂或抑制剂时的推荐剂量：**

表 4 总结了 ITP 患者在接受合并用药时本品的推荐起始剂量。

**表 4：ITP 患者接受合并用药时本品的推荐起始剂量**

合并用药	推荐的起始剂量
中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重抑制剂	每周三次，每次 20 mg（1 片）
中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重诱导剂	每天一次，每次 40 mg（2 片）

### **【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。

### **慢性肝病相关血小板减少症患者**

阿伐曲泊帕的安全性特征总结数据来自两项设计相同的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验（ADAPT-1 和 ADAPT-2），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）或者安慰剂（n = 156），并在给药后进行一次安全性评估。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 60 mg/次，每天一次，

连续口服 5 天

- **高基线血小板计数队列** ( $40 \sim <50 \times 10^9/L$ )，口服本品 40 mg/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 5 汇总了两项试验合并数据中阿伐曲泊帕组 (60 mg 或 40 mg) 的常见不良反应 (发生率 $\geq 3\%$ )。

**表 5: 阿伐曲泊帕组中发生率  $\geq 3\%$  的不良反应 (ADAPT-1 研究及 ADAPT-2 研究合并数据)**

	低基线血小板计数队列 ( $<40 \times 10^9/L$ )		高基线血小板计数队列 ( $\geq 40$ 至 $<50 \times 10^9/L$ )		合并队列 ( $<50 \times 10^9/L$ )	
	阿伐曲泊帕 60 mg (N=159) %	安慰剂 (N=91) %	阿伐曲泊帕 40 mg (N=115) %	安慰剂 (N=65) %	总计 阿伐曲泊帕 (N=274) %	总计 安慰剂 (N=156) %
不良反应 <sup>a</sup>						
发热	11	9	8	9	10	9
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

<sup>a</sup>按照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**，60 mg 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**，40 mg 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。

## 成人原发免疫性血小板减少症（ITP）患者

阿伐曲泊帕用于 ITP 患者的安全性特征总结数据来自四项在境外开展的和一项在中国境内开展的临床试验：两项境外 III 期试验（E5501-G000-302：一项随机、双盲、安慰剂对照试验；E5501-G000-305：一项随机、双盲、阳性药物对照试验）、一项境内 III 期试验（AVA-ITP-CN301：一项随机、双盲、安慰剂对照试验）和两项境外 II 期试验（501-CL-003：一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量范围探索试验；501-CL-004：一项开放标签扩展试验）。

上述四项境外开展的临床试验中，双盲和开放标签扩展阶段共纳入 161 例 ITP 患者，共 128 例患者接受过阿伐曲泊帕 2.5mg 至 40mg，每天一次的治疗，中位暴露时间为 29.1 周，至少有 1 次给药后安全性评估。大多数患者为女性（63%），中位年龄为 50.5 岁（18-88 岁）。种族和族裔分布为：白人占 84%、黑人占 6%、亚洲人占 6%，其他人种占 6%。

表 6 汇总了上述四项境外临床试验中阿伐曲泊帕组常见的不良反应（发生率  $\geq 10\%$ ）。

**表 6: 接受阿伐曲泊帕治疗的 ITP 患者中发生率  $\geq 10\%$  的不良反应 - 临床试验的合并数据**

不良反应	阿伐曲泊帕 (N=128) %	安慰剂 (N= 22) %
头痛	31	14
疲劳	28	9
挫伤	26	18
鼻衄	19	18
上呼吸道感染	15	5
关节痛	13	0
牙龈出血	13	0
出血点	11	9
鼻咽炎	10	0

在阿伐曲泊帕组中，严重不良反应的发生率为 9%（12/128）。超过 1 例患者报告的严重不良反应为头痛，发生率为 1.6%（2/128）。

超过 1 例患者报告的导致阿伐曲泊帕停药的不良反应，为头痛，发生率为 1.6%（2/128）。

中国进行的随机、安慰剂对照 III 期研究（AVA-ITP-CN301）中共入组了 74 名中国 ITP 受试者，其中 48 名在 6 周的双盲阶段接受阿伐曲泊帕片治疗。整个研究阶段中，共有 72 例受试者接受阿伐曲泊帕治疗，整体暴露时间的均值（SD）

为 170.5 (33.61) 天，阿伐曲泊帕的平均日剂量均值 (SD) 为 17.2 (9.38) mg。阿伐曲泊帕组中最常报告的与治疗相关的 AE 是血小板计数升高，这与阿伐曲泊帕治疗作用相关 (表 7)。

**表 7: 接受阿伐曲泊帕治疗的 ITP 患者中发生率≥5%的不良反应 (核心治疗阶段)**

系统器官分类(SOC) /首选术语(PT)	阿伐曲泊帕(N=48)	安慰剂(N=26)
各类检查	13 (27.1)	0
血小板计数升高	13 (27.1)	0
各类神经系统疾病	7 (14.6)	1 (3.8)
头痛	6 (12.5)	1 (3.8)
困倦	3 (6.3)	0

MedDRA 版本 25.0

整个研究接受阿伐曲泊帕治疗期间，发生率≥5%的不良反应包括：血小板计数升高，共 22 例 (30.6%)受试者发生；头痛，共 12 例(16.7%)受试者发生。

### 上市后不良反应

在本品批准后使用期间已发现了以下不良反应。因为这些不良反应是由不确定规模的使用人群自发地报告，并非总是能够可靠地估计其发生频率或建立与药物暴露的因果关系。

免疫系统疾病：过敏反应，包括瘙痒，皮疹，胸闷，红斑，咽水肿，泛发性皮肤瘙痒，黄斑皮疹，面部肿胀和舌头肿胀。

### 【禁忌】

对本品活性成分或任何辅料过敏者禁用。

### 【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=1/274, 0.4%)在治疗期间发生门静脉血栓形成事件。接受本品治疗的慢性免疫性血小板减少症患者中，有 7% (9/128) 的患者发生血栓栓塞事件 (动脉或静脉血栓栓塞)。合并已知血栓栓塞危险因素的患者，包括遗传性血

栓前期状态（凝血因子 V Leiden 突变，凝血酶原基因 20210A 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。

慢性肝病患者或慢性免疫性血小板减少症患者不得通过服用阿伐曲泊帕恢复正常的血小板计数。应参照【用法用量】使用本品，以达到目标血小板计数。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

目前妊娠期妇女用药的数据不足。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】）。如妊娠期妇女经医生评估获益风险后，仍需使用本品治疗，则应充分告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是否有阿伐曲泊帕分泌，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，本品极有可能会出现在人乳汁中，并有可能导致母乳喂养婴儿出现严重不良反应，因此在本品治疗期间和最后一剂用药后至少 2 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】

尚无本品用于 18 岁以下患者的临床实验数据。

### 【老年用药】

本品临床研究未能纳入足够的 65 岁及以上人群，因此尚不能判断老年患者用药后的安全性和有效性是否与年轻患者相同。

### 【药物相互作用】

已在健康受试者中给予单次 20mg 阿伐曲泊帕，和可能会合并使用的药物或者常用作药代动力学的探针药物，进行了药物相互作用研究。（参见表 8）。

表 8：药物相互作用：合并用药中阿伐曲泊帕药代动力学的变化

合并用药*	阿伐曲泊帕伴/不伴合并用药时 PK 几何平均值比值[90% CI]（无效应=1.00）
-------	---



	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
<b>强效 CYP3A 抑制剂</b>		
伊曲康唑	1.37 (1.10, 1.72)	1.07 (0.86, 1.35)
<b>中度 CYP3A 和 CYP2C9 抑制剂</b>		
氟康唑	2.16 (1.71, 2.72)	1.17 (0.96, 1.42)
<b>中度 CYP2C9 和强效 CYP3A 诱导剂</b>		
利福平	0.57 (0.47, 0.62)	1.04 (0.88, 1.23)
<b>P-gp 抑制剂</b>		
环孢素	0.83 (0.65, 1.04)	0.66 (0.54, 0.82)
<b>P-gp 和中度 CYP3A 抑制剂</b>		
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）

### **其他药物对慢性免疫性血小板减少症患者服用阿伐曲泊帕的影响**

#### **中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重抑制剂**

合并使用中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重抑制剂会增加阿伐曲泊帕的 AUC（见表 8），可能会增加阿伐曲泊帕的毒性风险。当与中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重抑制剂合并用药时，需减少阿伐曲泊帕的起始剂量（见表 4）。

接受阿伐曲泊帕治疗的患者，开始使用中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重抑制剂时，应监测其血小板计数，按需调整阿伐曲泊帕剂量（见【用法用量】）。

#### **中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重诱导剂**

合并使用中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重诱导剂会降低阿伐曲泊帕的 AUC（见表 8），这可能会降低阿伐曲泊帕的疗效。当与中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重诱导剂合并用药时，建议增加阿伐曲泊帕的起始剂量（见表 4）。

接受阿伐曲泊帕治疗的患者，开始使用中度或强效 CYP2C9 和 CYP3A4 双重诱导剂时，应监测其血小板计数，按需调整阿伐曲泊帕剂量（见【用法用量】）。

### **慢性肝病患者**

慢性肝病患者无需调整剂量。

## 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 CYP3A 无抑制作用，对 CYP1A、CYP2B6、CYP2C 和 CYP3A 无诱导作用，对 CYP2C8 和 CYP2C9 具有微弱诱导作用。

在体外，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 8）。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栓塞并发症。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。

### **【临床药理】**

## 药物作用机制

阿伐曲泊帕是一种口服的小分子 TPO 受体激动剂，作用机制见【药理毒理】。

## 药效学

### **血小板反应**

成人患者在接受本品治疗后，血小板计数呈现剂量和暴露依赖性升高。开始治疗后 3 至 5 天内可见血小板计数增加，10 至 13 天后达到峰值。治疗后，血小板计数逐渐减少，直至恢复至接近基线值。

### **心脏电生理学**

在与 40 mg 和 60 mg 剂量相似的暴露量下，本品未观察到有临床意义的 QT 间期延长。合并慢性肝病患者临床研究中的数据分析，在最高推荐治疗剂

量下，预计不会出现大于 20 ms 的平均 QTc 延长效应。

## 药代动力学

10 mg（最低获批剂量的 0.5 倍）至 80mg（最高获批剂量的 1.3 倍）剂量范围内单次给药后，阿伐曲泊帕的暴露随剂量增加成比例增加。健康受试者口服 40 mg 本品后，峰浓度（ $C_{max}$ ）的几何平均值（%CV）为 166 (84%) ng/mL， $AUC_{0-inf}$  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

本品的中位达峰时间（ $T_{max}$ ）为给药后 5~6 小时。

## 食物影响

低脂膳食或高脂膳食对阿伐曲泊帕的  $AUC_{0-inf}$  和  $C_{max}$  没有影响。

与食物同服时，阿伐曲泊帕暴露量的变异度降低了 40%-60%。与空腹状态相比，本品与低脂或高脂膳食同服时， $T_{max}$  延迟了 0~2 小时（中位  $T_{max}$  范围为 5~8 小时）。

## 分布

阿伐曲泊帕的平均表观分布容积（%CV）为 180 L（25%）。阿伐曲泊帕与人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%）。阿伐曲泊帕的平均清除率（%CV）为 6.9 L/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 34%。仅 6%经尿液排泄。

## 特殊人群

年龄（18-86 岁）、体重（39-175 kg）、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, CTPA、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（CLcr  $\geq$ 30 mL/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（CLcr < 30 mL/min, Cockcroft-Gault），包括需血液透析的情况，对阿伐曲泊帕药代动力学的影响尚不清楚。

## **遗传药理学**

CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3 会因功能丧失导致 CYP2C9 酶活性降低。对阿伐曲泊帕研究中遗传药理学数据进行汇总分析，与野生型 CYP2C9 受试者（正常代谢者[n = 94]）的暴露量相比，由于基因多态性导致功能丧失的杂合 CYP2C9 受试者（中度代谢者[n = 24]）的暴露量提高了约 1.4 倍，纯合 CYP2C9 受试者（慢代谢者[n = 2]）的暴露量提高了约 2 倍。

## **【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，可刺激骨髓祖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。

阿伐曲泊帕能使成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）分别为人推荐最大剂量（60 mg/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、1000 mg/kg/天，在具有母体毒性的高剂量（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。妊娠兔于器官发生期经口给予阿伐曲

泊帕100、300、600 mg/kg/天，所有剂量组均可见自发流产，300和600 mg/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100 mg/kg/天下的暴露量为人推荐最大剂量（60 mg/天）下AUC的10倍。大鼠和兔的胚胎-胎仔无影响剂量分别为100 mg/kg/天（以AUC计，相当于人体暴露量的53倍）和600 mg/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5~600 mg/kg，100、300、600 mg/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50 mg/kg/天（以AUC计，该剂量下母体暴露量相当于人推荐最大剂量60 mg/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天~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增重下降和性成熟延迟，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、160 mg/kg和20、50、160 mg/kg。雌性大鼠在160 mg/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）相当于人推荐最大剂量60 mg/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20~300 mg/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/天剂量下雄性大鼠的暴露量（以AUC计）相当于人推荐最大剂量60 mg/天暴露量的14倍；雌性大鼠在300mg/kg/天剂量下可见肾脏局灶性矿化的背景性病变发生率增加，该剂量下雌性动物的暴露量（以AUC计）相当于人推荐最大剂量60 mg/天暴露量的50倍。

**【贮藏】** 不超过 30℃ 保存。

**【包装】** 药用铝箔、聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片，10 片/

板，1板/盒。

**【有效期】** 24个月

**【执行标准】** 国家药品监督管理局药品注册标准 YBH14512024

**【批准文号】** 国药准字 H20244288

**【上市许可持有人】**

名 称：北京凯因格领生物技术有限公司

注册地址：北京市北京经济技术开发区荣京东街6号3号楼1层1001室

邮政编码：100176

电话号码：010-67870991

传真号码：010-67872896

医学咨询热线：4009-955-790

网 址：[www.kawingreen.com](http://www.kawingreen.com)

**【生产企业】**

企业名称：天津药物研究院药业有限责任公司

生产地址：天津滨海高新区滨海科技园惠新路29号

邮政编码：300301

电话和传真号码：022-23006940；022-23009155

网 址：<http://www.cnpha.com>