



普诺安®

核准日期：2018 年 07 月 31 日

修改日期：2022 年 09 月 20 日

# 安立生坦片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**警告：禁用于妊娠。** 妊娠妇女使用安立生坦很有可能会导致严重的出生缺陷，在动物中应用此药物时经常会观察到这种作用（见【禁忌】部分）。因此在开始治疗前必须排除妊娠。治疗过程以及停药后 1 个月内，应该使用合适的避孕方法进行避孕。每月都进行妊娠测试。

## 【药品名称】

通用名称：安立生坦片

英文名称：Ambrisentan Tablets

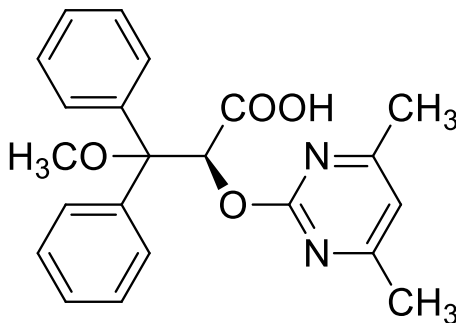
汉语拼音：Anlishengtān Piàn

## 【成份】

本品主要成份为安立生坦。

化学名称：(+)-(2S)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氧基]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸

化学结构式：



分子式：C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：378.42

## 【性状】

本品为黄色薄膜衣片,除去薄膜衣后显白色或类白色。

## 【适应症】

本品适用于治疗有 WHO II 级或 III 级症状的肺动脉高压患者（WHO 组 1），用以改善运动能力和延缓临床恶化。支持安立生坦有效性的研究主要包括特发性或遗传性 PAH(64%)或结缔组织病相关性 PAH（32%）病因学特征的患者。

## 【规格】

5mg

## 【用法用量】

必须由在肺动脉高压治疗方面有经验的医生决定是否开始本药治疗，并对治疗过程进行监测。

### 成人剂量

起始剂量为空腹或进餐后口服 5mg 每日一次；如果耐受则可考虑调整为 10mg 每日一次。

药片可在空腹或进餐后服用。不能对药片进行掰半、压碎、或咀嚼。没有在肺动脉高压患者中进行过高于 10mg 每日一次剂量的研究。在开始使用安立生坦治疗前和治疗的过程中要进行肝功能的监测(见【注意事项】部分)。

### 育龄期女性

女性只有在妊娠测试阴性、以及使用合适的避孕方法进行避孕的情况下才能接受治疗。接受安立生坦治疗的育龄期女性应该每月进行妊娠测试（见【禁忌】和【注意事项】部分）。

### 已存在的肝损害

目前尚无关于已存在的肝损害对安立生坦药代动力学影响的研究。因为体内和体外证据都表明，安立生坦的清除很大程度上依赖肝脏代谢和胆汁排泄，因此肝脏损害预计会对安立生坦的药代动力学产生明显的影响。不建议中度或重度肝功能损害患者使用安立生坦。目前没有关于安立生坦在已有轻度肝功能损害的患者中应用的资料；然而，在此类患者中安立生坦的暴露量可能会升高。

### 肝转氨酶升高

其它内皮素受体拮抗剂（ERAs）与转氨酶（AST，ALT）升高、肝毒性和肝衰竭病例相关。对于开始服用安立生坦后发生肝损伤的患者，应全面调查其肝损伤的诱因。如转氨酶升高 $>5x$  ULN 或转氨酶升高还伴随胆红素 $>2x$  ULN，或伴有肝功能不全的症状或体征，并且可排除其他原因，则停用安立生坦。

### 与环孢素 A 合用

与环孢素 A 合用时，安立生坦的剂量应控制在 5 mg 每日一次以内（见【药物相互作用】、【药代动力学】部分）。

### 【不良反应】

#### 关键临床研究的经验

在 480 多名 PAH 患者中进行的临床试验评价了安立生坦的安全性。从临床试验数据获得的药物不良反应（ADRs）按系统器官分类和发生频率总结如下。发生频率已经过安慰剂校正，定义为常见（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）和不常见（ $\geq 1/1000$ ， $< 1/100$ ）。不良反应的发生频率是基于临床试验经验分类的，并非一定能反映正常临床实践中的不良事件发生频率。

#### 血液和淋巴系统异常

常见：贫血（血红蛋白和/或红细胞压积下降）

#### 免疫系统异常

不常见：过敏（如血管性水肿、皮疹）

#### 神经系统异常

常见：头痛

#### 心脏异常

常见：心悸

#### 血管功能异常

常见：潮红

#### **呼吸系统、胸和纵膈异常**

常见：鼻充血、鼻窦炎、鼻咽炎

在使用安立生坦治疗期间，鼻充血的发生率呈剂量相关性。

#### **胃肠系统异常**

常见：腹痛、便秘

#### **全身性疾病和给药部位各种反应**

常见：液体潴留、外周性水肿

#### **长期临床研究的经验**

在 500 多名 PAH 患者中评价了安立生坦的长期安全性 (>3 个月)。根据非安慰剂对照临床试验数据确定的药物不良反应如下。反应频率定义为非常常见 ( $\geq 1/10$ ) 和常见 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )。

#### **血液和淋巴系统异常**

非常常见：贫血（血红蛋白和/或红细胞压积下降）

#### **免疫系统异常**

常见：过敏（包括药物过敏）

#### **神经系统异常**

非常常见：眩晕、头痛

#### **心脏异常**

非常常见：心悸

#### **血管功能异常**

非常常见：潮红（包括潮热）

#### **呼吸系统、胸和纵膈异常**

非常常见：鼻充血、鼻窦炎、鼻咽炎、呼吸困难（活动时呼吸困难）

#### **胃肠系统异常**

非常常见：腹痛（包括上腹痛和下腹痛）、恶心

常见：呕吐、便秘

#### **皮肤及皮下组织类异常**

常见：皮疹（红斑性发疹、周身皮疹、斑状皮疹、丘疹样皮疹、皮疹瘙痒）

#### **全身性疾病和给药部位各种反应**

非常常见：疲劳、液体潴留（包括体液超负荷）、外周性水肿

常见：虚弱

#### **眼器官异常**

常见：视觉损害（包括视物模糊）

#### **上市后经验**

除了在临床研究中确定的不良反应外，在批准后的使用阶段确定了下列不良反应。由于这些事件是自发报告的，来自于规模大小不详的人群，因此无法估计其发生频率。

#### **血液及淋巴系统异常**

未知：需要输血的贫血

#### **心脏异常**

未知：心力衰竭（与液体潴留有关）

#### **肝胆异常**

常见：肝转移酶升高

未知：肝损伤，自身免疫性肝炎

在使用安立生坦治疗过程中，有报道发生自身免疫性肝炎（包括自身免疫性肝炎加重）和原因不明的肝损伤。

### **血管异常**

未知：低血压

### **【禁忌】**

在妊娠妇女中应用安立生坦可能会导致胎儿损害。安立生坦口服剂量分别在大鼠 $\geq 15$  mg/kg/day 以及在兔子 $\geq 7$  mg/kg/day 时有致畸作用；目前没有关于更低剂量的研究。在两个种属动物中都可以观察到下颚、硬腭和软腭、以及心脏和大血管的畸形，以及胸腺和甲状腺的形成障碍。致畸性是内皮素受体拮抗剂的一类作用。目前没有关于在妊娠妇女中应用安立生坦的数据。

安立生坦禁用于确实或可能已经怀孕的妇女。如果在妊娠期间应用该药，或在应用该药的过程中怀孕，患者应该被告知可能会对胎儿产生的危害。

对于有生育能力的女性，在开始治疗前必须排除妊娠，并且在治疗过程中以及治疗后 1 个月内都应该使用合适的避孕方法进行避孕，并建议用药期间，每个月复查妊娠试验，直至停止治疗后 4 周。

### **特发性肺纤维化（IPF）**

特发性肺纤维化（IPF）伴或不伴继发性肺动脉高压患者禁用安立生坦。

### **重度肝功能损害**

对安立生坦、大豆或安立生坦片中任何一种辅料过敏者禁用。

### **【注意事项】**

本品应由有治疗肺动脉高压丰富经验的医生决定是否开始本药治疗，并对治疗过程进行严格监测。处方本品之前应当阅读本品的医学信息手册，并告知患者服用本品的注意事项。开始本品治疗之前，患者应当先阅读本品的医学信息手册（给患者部分）。

尚未在足够数量的患者中进行研究以权衡本品治疗WHO I 级肺动脉高压的获益和风险。尚未在WHO IV 级肺动脉高压患者中确定本品作为单药治疗的疗效。

**育龄妇女：**在开始治疗前必须排除妊娠。首次使用本品治疗前以及治疗期间每月进行妊娠检测。在发药前确认是否完成了妊娠检测。在治疗过程中以及治疗后 1 个月内都应该使用合适的避孕方法进行避孕。如在服用本品期间或停药后 30 天内怀孕，与处方医师联系。

### **潜在的肝脏损害**

应用内皮素受体拮抗剂（ERAs）可见肝酶升高。在开始安立生坦治疗前应评估肝功能，如果转氨酶（谷丙转氨酶，ALT 或谷草转氨酶，AST）大于正常值上限的 3 倍，则不推荐使用安立生坦。

对于患有临床意义的右心衰竭、既往患有肝脏疾病、既往转氨酶升高或合并用药可引起转氨酶升高的患者，安立生坦治疗中可能出现转氨酶升高风险，根据临床指征监测转氨酶。

建议监测患者的肝损伤体征，必要时每月监测 ALT 和 AST。如果患者发生持续、原因不明且有临床意义的 ALT 和/或 AST 升高，或者 ALT 和/或 AST 的升高伴有肝损伤体征或症状（例如，黄疸），应停止安立生坦治疗。

如果患者无肝损伤或黄疸症状，在肝酶异常消退之后，可考虑重新使用安立生坦。

已知肺动脉高压(PAH)患者会发生肝损伤和自身免疫性肝炎，特发性肺动脉高压(IPAH)患者经常产生自身抗体。已报告多例使用安立生坦时发生了自身免疫性肝炎(包括可能的基础自身免疫性肝炎加重)和肝损伤，尚不清楚安立生坦在这些事件中的作用。

因此，当单独使用安立生坦或与其他已知与肝损伤有关的药品合用时，应临床上观察肝损伤的症状并慎重使用，因为尚不清楚安立生坦与这些药物是否有叠加效应。肺动脉高压(PAH)患者在开始安立生坦治疗前和治疗过程中，应优化其自身免疫性肝炎的管理。如果患者出现肝炎体征或症状，或者已有自身免疫性肝炎恶化，应停用安立生坦。

### **血液学改变**

在应用内皮素受体拮抗剂(包括安立生坦)后曾观察到血红蛋白浓度及红细胞压积下降，也有一些导致贫血，有时需要输血的情况出现。这些指标的下降出现在开始安立生坦治疗后的前几周，之后则保持稳定。在为期12周的安慰剂对照研究中，接受安立生坦治疗的患者在治疗结束时的血红蛋白与基线时相比平均下降0.8g/dL。在3期关键临床研究的长期开放延长研究，为期4年安立生坦治疗期间，血红蛋白浓度与基线时相比平均下降0.9~1.2g/dL。

有7%接受安立生坦治疗的患者(其中10%的患者每日剂量为10mg)出现血红蛋白明显下降(与基线相比降低幅度>15%，并且绝对值低于正常值低限)，而与之相比安慰剂组仅有4%的患者发生此类情况。目前尚不清楚导致血红蛋白下降的原因，但它似乎不是由于出血或溶血所致。

应在开始安立生坦治疗前、开始治疗后第1个月、以及随后定期检测血红蛋白。

如果患者伴有临床意义的贫血，则不推荐使用安立生坦治疗。如果患者在治疗过程中出现有临床意义的贫血、并且排除了其它诱因，则应考虑停止安立生坦治疗。

### **液体潴留**

外周性水肿是内皮素受体拮抗剂类药物的一种已知效应，同时它也是肺动脉高压和肺动脉高压恶化的临床结果。在安慰剂对照研究中，与安慰剂组相比，接受5或10mg安立生坦治疗的患者外周性水肿的发生率更高(见【不良反应】部分)。大部分水肿的严重性为轻至中度。

此外，目前已有关于肺动脉高压患者在使用安立生坦治疗后的几周内发生液体潴留的上市后报告。患者需要使用利尿剂、限制液体摄入，或者，在某些情况下还因为心功能衰竭失代偿而需要住院治疗。如果患者之前出现过体液超负荷，则应在使用安立生坦之前进行适当的临床处理。

如果有临床意义的液体潴留进一步发展(伴或不伴体重增加)，应该开展进一步的评估以明确病因(如安立生坦或潜在心衰)，在必要的时候进行特殊治疗或中断安立生坦治疗。

### **精子计数下降**

为期6个月的另一种内皮素受体拮抗剂(波生坦)研究评估了药物对睾丸功能的影响，受试者为25名患有WHO功能III级和IV级肺动脉高压并且基线精子计数正常的男性患者。使用波生坦治疗3或6个月后，有25%的患者精子计数下降了至少50%。其中一名患者在3个月时发生了明显的精子减少，并且在随后6周的2次随访中所检测的精子计数仍然很低。停止波生坦治疗后两个月，精子计数恢复到基线水平。在22名完成6个月治疗的患者中，精子计数维持在正常范围内，并且没有观察到精子形态、精子活动力、或者激素水平的变化。根据这些关于内皮素受体拮抗剂的发现和临床前数据(见【药理毒理】部分)，不能排除如安立生坦类的内皮素受体拮抗剂会对精子发生产生不良效应。

### **肺静脉闭塞性疾病**

如果患者在接受血管扩张药(如内皮素受体拮抗剂)治疗的初始阶段出现急性肺水

肿，则应考虑肺静脉闭塞性疾病的可能性，如确诊，应停用本品。

#### **辅料：**

本品含有乳糖，有罕见的半乳糖耐受遗传问题，乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收障碍的患者不要服用此药。

#### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

##### **妊娠患者**

安立生坦禁用于确实或可能已经怀孕的妇女。如果在妊娠期间应用该药，或在应用该药的过程中怀孕，患者应该被告知可能会对胎儿产生的危害。（见【禁忌】部分）。

##### **哺乳母亲**

目前还不清楚安立生坦是否会随着乳汁进行分泌。不推荐在服用安立生坦的时候进行母乳喂养。一项在大鼠中开展的临床前期研究显示，从妊娠晚期至断奶给母鼠喂食安立生坦会导致新生小鼠生存率下降（中至高剂量），并且会影响小鼠睾丸的大小和成熟度（高剂量）。所检测出的剂量分别为人类最大口服剂量（10mg）的 17、51 和 170 倍（分别为低、中、高剂量），单位为 mg/mm<sup>2</sup>。

#### **【儿童用药】**

目前尚未确立本品在儿科患者中应用的安全性和有效性。

#### **【老年用药】**

在两项关于安立生坦的安慰剂对照临床研究中，有 21% 的患者 ≥65 岁，而有 5% 的患者 ≥75 岁。老年患者（≥65 岁）接受安立生坦治疗后在步行距离方面的改善程度要差于较年轻的患者，但对此类亚组分析的结果必需进行谨慎的解释。与较年轻的患者相比，外周性水肿在老年患者中更为常见。

#### **【药物相互作用】**

##### **体外研究**

用人类肝脏组织进行的研究表明，安立生坦由 CYP3A、CYP2C19、5'-二磷酸葡萄糖基转移酶（UGTs）、1A9S、2B7S 以及 1A3S 进行代谢。体外实验提示，安立生坦是有机阴离子转运蛋白（OATP）的底物，同时也是 P-gp 的底物（而非抑制剂）。

##### **体内研究**

安立生坦与下述药物联合应用不会导致有临床意义的安立生坦暴露量改变：

- 酮康唑
- 奥美拉唑
- 昔多芬
- 西地那非或他达拉非
- 利福平

联合应用安立生坦不会导致下述药物暴露量的改变：

- 华法令
- 地高辛
- 昔多芬
- 西地那非或他达拉非
- 乙炔雌二醇/炔诺酮

## 环孢素 A

一项在健康受试者中进行的临床试验显示，10mg 安立生坦稳态剂量不会对复合口服避孕药（Ortho-Novum 1/35）中乙炔雌二醇或炔诺酮成分的单剂药代动力学产生显著影响。根据此项药代动力学研究，安立生坦预计不会对雌激素或黄体酮类避孕药的暴露产生影响。

与环孢素 A（P-gp 和 OATP 的抑制剂）合用后，安立生坦在健康志愿者中的稳态血药浓度提高 2 倍。因此，如果与环孢素 A 合用，安立生坦的给药剂量应控制在 5mg 每天一次以内（见【用法用量】部分）。未观察到安立生坦对环孢素 A 的暴露产生有临床意义的影响（见【药代动力学】部分）。

健康志愿者首次合并使用安立生坦和利福平（OATP 的抑制剂，CYP3A 和 2C19 的强诱导剂，P-gp 和 UGTs 的诱导剂）后，安立生坦的暴露量一过性升高（约 2 倍）。然而，在用药后第 7 天，利福平的稳定给药对安立生坦的暴露量无临床相关影响。因此，与利福平合用时，无须调整安立生坦的给药剂量（见【药代动力学】部分）。

### 【药物过量】

目前没有关于安立生坦超量给药的经验。健康志愿者中应用的安立生坦最高单剂量为 100mg，而肺动脉高压患者中为 10mg 每日一次。在健康志愿者中，50mg 和 100mg 单剂量（最大推荐剂量的 5 至 10 倍）会伴随出现头痛、面部发红、眩晕、恶心、和鼻充血。严重超剂量可能会导致需要治疗干预的低血压。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

内皮素-1（ET-1）是一种有效的自分泌和旁分泌肽。两种受体亚型（ET<sub>A</sub> 和 ET<sub>B</sub>）共同调节 ET-1 在血管平滑肌和内皮细胞中的作用。ET<sub>A</sub> 的主要作用是血管收缩和细胞增殖，而 ET<sub>B</sub> 的主要作用是血管舒张、抑制增殖、以及清除 ET-1。

在患有肺动脉高压的患者中，血浆 ET-1 的浓度增高了 10 倍，并且与右心房平均压力的增加和疾病的严重程度相关。肺动脉高压患者肺组织中 ET-1 和 ET-1mRNA 浓度增加 9 倍，主要集中在肺动脉内皮细胞。这些发现提示 ET-1 可能在肺动脉高压的发病和进展中起重要作用。

安立生坦是一种与 ET<sub>A</sub> 高度结合（K<sub>i</sub>=0.011 nM）的受体拮抗剂，与 ET<sub>B</sub> 相比对 ET<sub>A</sub> 有高选择性（>4000-倍），有关对 ET<sub>A</sub> 高选择性的临床影响未知。

在一项随机、阳性和安慰剂对照、平行组研究中，健康受试者被分为三组，第一组先服用安立生坦 10mg 每日一次，然后增至每日一次服用 40mg；第二组先服用安慰剂，然后改为每日一次服用 400mg 莫西沙星；第三组仅服用安慰剂。安立生坦 10mg 每日一次对 QTc 间期未见明显影响。安立生坦 40mg 则会延长平均 QTc，T<sub>max</sub> 为 5ms，95% 可信区间上限为 9ms。对于那些每日服用安立生坦 5-10mg、并且没有同时使用代谢抑制剂的患者，预计不会出现明显的 QTc 延长。

#### 毒理研究

##### 遗传毒性：

安立生坦人淋巴细胞染色体畸变试验结果阳性，Ames 试验、大鼠体内微核试验（DNA 合成检测法）结果均为阴性。

##### 生殖毒性：

啮齿类动物长期给予内皮素受体拮抗剂可能会导致睾丸小管萎缩和生育力受损。

大鼠经口给予安立生坦≥10 mg/kg/天[人最大推荐剂量（MRHD）的 8 倍]两年，可见睾丸小管变性；小鼠经口给予安立生坦≥50 mg/kg/天（MRHD 的 28 倍）两年，可见睾丸损害

发病率升高。在生育力试验中，雄性大鼠经口给予安立生坦 $\geq 50$  mg/kg/天(MRHD 的 236 倍)，可见对精子计数、精子形态、交配能力和生育力的影响；安立生坦 $> 10$  mg/kg/天时，未见对生育力明显影响，可见对精子的影响以及睾丸组织病理改变。

大鼠围产期经口给予安立生坦可导致新生鼠生存率下降（中高剂量），并且影响新生鼠睾丸的大小和成熟度（高剂量），按照体表面积推算，低、中、高剂量分别为临床最大口服剂量（10mg）的 17、51 和 170 倍。

#### **致癌性：**

为期达两年的经口给药致癌性试验，大鼠给药初始剂量为 10、30 和 60mg/kg/天，按照体表面积推算，为 MRHD 的 8-48 倍；小鼠给药初始剂量为 50、150、和 250mg/kg/天，为 MRHD 的 28-140 倍。在大鼠，因其对生存率的影响，中高剂量在第 51 周时分别将剂量降为 20 和 40mg/kg/天，高剂量组雄性和雌性分别在第 69 和第 93 周时停药。雄性大鼠中剂量组皮肤/皮下良性基底细胞瘤和基底细胞癌的合并发生率（高剂量组不纳入分析）、高剂量组雄性动物乳腺纤维腺瘤发生率升高。在小鼠，高剂量组在第 39 周时剂量降至 150 mg/kg/天，并在第 96 周（雄性）或第 76 周（雌性）时停药。小鼠各给药组未见与给药相关的肿瘤发生率增加。

### **【药代动力学】**

#### **药物代谢动力学**

安立生坦（S-安立生坦）在健康受试者中的药代动力学是与剂量成比例的。目前对安立生坦的绝对生物利用度尚不清楚。安立生坦的吸收很迅速，在健康受试者和肺动脉高压患者中的峰浓度都出现在口服后 2 小时左右。进食不会影响药物的生物利用度。体外研究表明，安立生坦是 P-gp 的底物。安立生坦与血浆蛋白的结合非常紧密（99%）。安立生坦的清除主要通过非肾脏途径，但代谢和胆道清除的相对贡献目前还不是十分明确。在血浆中，4-羟甲基安立生坦的 AUC 约占母体 AUC 的 4%。在体内 S-安立生坦向 R-安立生坦的转化是微不足道的。安立生坦在健康受试者和肺动脉高压患者的平均口服清除率分别为 38 mL/min 和 19 mL/min。虽然安立生坦的终末半衰期为 15 小时，但稳态时安立生坦的平均谷浓度约为平均峰浓度的 15%，而在长期每日给药后的累积因子约为 1.2，这提示了安立生坦的有效半衰期约为 9 小时。

体外数据表明浓度不超过 300  $\mu$ M 的安立生坦不会显著抑制 UGT1A1、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 和细胞色素 P450 酶 1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 的活性。此外，体外研究还表明浓度不超过 100  $\mu$ M 的安立生坦不会抑制 P-糖蛋白（P-gp）、乳腺癌受体蛋白（BCRP）、多药耐药蛋白同工型-2（MRP2）或胆盐输出泵（BSEP），另外还显示安立生坦对 OATP1B3 和牛磺胆酸钠共转运体（NTCP）有弱体外抑制作用，IC<sub>50</sub> 值分别为 47  $\mu$ M、45  $\mu$ M 和 100  $\mu$ M。而且，安立生坦不会诱导 MRP2、P-gp 和 BSEP。根据体外研究数据，预期临床相关浓度的安立生坦对通过 BSEP、BCRP、P-gp、MRP2、OATP1B1/3 或 NTCP 的体外转运几乎无影响。

在健康受试者中研究了环孢素 A 重复给药（100 – 150 mg 每日两次）对安立生坦稳态药代动力学（5mg 每日一次）的影响，和安立生坦重复给药（5mg 每日一次）对环孢素 A 稳态药代动力学（100 – 150 mg 每日两次）的影响。安立生坦的 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>(0- $\infty$ )</sub> 在多次给予环孢素 A 后均增加（分别为 48% 和 121%）。基于这些变化，当环孢素 A 与安立生坦合用时，安立生坦的给药剂量应控制在 5mg 每日一次以内（见【用法用量】部分）。但是，重复给予安立生坦对环孢素 A 的暴露没有临床相关影响，因此合用时环孢素 A 的剂量无需调整。

在健康受试者中研究了利福平（600mg 每日一次）急性和重复给药对安立生坦（10mg



每日一次) 稳态药代动力学的影响。在利福平初始给药阶段, 安立生坦的  $AUC_{(0-\tau)}$  出现一过性升高 (第一次和第二次给予利福平后分别增加 87% 和 79%)。但是, 利福平给药 7 天后对安立生坦的暴露就不再有任何临床相关影响。因此安立生坦与利福平合用时无需调整剂量。

### **特殊人群**

#### **肾功能损害**

肾功能损害对安立生坦药代动力学的影响: 已经应用人群药代动力学方法在肌酐清除率介于 20 到 150mL/min 的肺动脉高压患者中进行了验证。轻到中度肾功能损害对安立生坦的暴露不会产生明显的影响。因此, 在轻到中度肾功能受损的患者中无需进行安立生坦剂量调整。目前尚无安立生坦在重度肾功能受损患者中应用的数据, 重度肾功能受损患者 (肌酐清除率 < 30 mL/min) 应慎用本品。

目前尚无关于血液透析对安立生坦分布的研究。

#### **肝脏损害**

目前尚无关于已存在的肝损害对安立生坦药代动力学影响的研究。因为体内和体外证据都表明, 安立生坦的清除很大程度上依赖肝脏代谢和胆汁排泄, 因此肝脏损害预计会对安立生坦的药代动力学产生明显的影响。不建议中度或重度肝功能损害患者使用安立生坦。目前没有关于安立生坦在已有轻度肝功能损害的患者中应用的数据; 然而, 在此类患者中安立生坦的暴露量可能会升高。

#### **肝转氨酶升高**

其它内皮素受体拮抗剂 (ERAs) 与转氨酶 (AST, ALT) 升高、肝毒性和肝衰竭病例相关。对于开始服用安立生坦后发生肝损伤的患者, 应全面调查其肝损伤的诱因。如转氨酶升高 > 5x ULN 或转氨酶升高还伴随胆红素 > 2x ULN, 或伴有肝功能不全的症状或体征, 并且可排除其他原因, 则停用安立生坦。

基于采用临床试验中接受安立生坦治疗患者数据而建立的最终群体药代动力学模型, 通过评价总胆红素可以发现安立生坦 CL/F 和肝功能之间有显著关系。但是, 总胆红素的改变量却相对较小。

#### **【贮藏】**

遮光, 密封, 在 30°C 以下保存。

#### **【包装】**

铝塑包装, 10 片/板 × 1 板/盒; 10 片/板 × 3 板/盒。

#### **【有效期】**

24 个月

#### **【执行标准】**

YBH02292018

#### **【批准文号】**

国药准字 H20183321

#### **【药品上市许可持有人】**

名称: 常州恒邦药业有限公司

地址: 常州市新北区辽河路 1028 号

#### **【生产企业 1】**

名称: 常州恒邦药业有限公司

地址: 常州市新北区辽河路 1028 号

邮政编码: 213000

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9：00-17：00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>

**【生产企业 2】**

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区庐山路 8 号

邮政编码：222047

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9：00-17：00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>

601083B03