

核准日期：2017 年 09 月 29 日
修改日期：2020 年 05 月 09 日
2020 年 09 月 10 日
2020 年 11 月 17 日
2021 年 02 月 02 日
2021 年 06 月 02 日
2022 年 08 月 02 日
2023 年 03 月 23 日
2024 年 05 月 15 日

马昔腾坦片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

胚胎-胎儿毒性

本品因具有胎毒性，禁止用于妊娠女性。育龄女性在治疗开始前、治疗期间的每月和停止治疗后 1 个月都需排除妊娠的可能性，在治疗期间和停止治疗后 1 个月都应采取可靠避孕措施。

【药品名称】

通用名称：马昔腾坦片

商品名称：傲朴舒®（OPSUMIT®）

英文名称：Macitentan Tablets

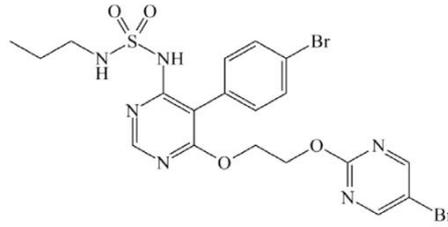
汉语拼音：Maxitengtān Piàn

【成份】

本品活性成份：马昔腾坦

化学名称：N-[5-(4-溴苯基)-6-[2-[(5-溴代嘧啶-2-基)氧基]乙氧基]-嘧啶-4-基]-N'-丙基磺酰二胺

化学结构式：



分子式: C₁₉H₂₀Br₂N₆O₄S

分子量: 588.27

辅料: 乳糖一水合物, 微晶纤维素, 羧甲淀粉钠 (A 型), 聚维酮, 硬脂酸镁, 聚山梨酯 80, 欧巴代® AMB 白。

【性状】

本品为白色或类白色双面凸起的圆形薄膜衣片, 双面均刻有“10”字样, 除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品是一种内皮素受体拮抗剂 (ERA), 用于治疗肺动脉高压 (PAH, WHO 第 1 组), 以延缓疾病进展。疾病进展包括: 死亡、静脉 (IV) 或皮下给予前列腺素类药物, 或 PAH 临床恶化 (6 分钟步行距离降低, PAH 症状恶化并需要其他的 PAH 治疗)。本品也降低了 PAH 患者住院治疗。

本品的有效性研究是一项在 WHO 功能分级 II 级-III 级的 PAH 患者中平均治疗 2 年的长期研究。患者用本品单药治疗, 或与磷酸二酯酶-5 抑制剂、吸入性前列腺素类药物合用。患者包括特发性或遗传性 PAH (57%), 与结缔组织病相关的 PAH (31%), 与修复分流的先天性心脏病相关的 PAH (8%)。

【规格】

10mg

【用法用量】

应该由在肺动脉高压治疗方面具有经验的医生启动治疗, 并对治疗进行监测。

剂量

本品的推荐剂量是 10mg, 每日一次口服。可随餐或空腹服用。薄膜包衣片

必须用水整片吞服，不得咀嚼、掰开或压碎。尚未在 PAH 患者中进行过高于 10mg，每日一次剂量的研究，故不建议使用。

漏服

应每天在固定时间服用本品。如果漏服，应尽快补服，并在固定时间服用下一剂药物，同时需告知患者不得服用双倍剂量来弥补漏服的那次剂量。

育龄期女性的妊娠试验

育龄期女性只有妊娠试验结果为阴性时才可开始使用本品治疗。治疗期间应每月进行一次妊娠试验（见【孕妇及哺乳期妇女用药】部分）。

肝功能不全患者

根据药代动力学数据，在轻度、中度或重度肝功能损伤患者中，无需进行剂量调整（见【药代动力学】部分）。然而，在中度或重度肝功能损伤的 PAH 患者中，尚没有应用本品的临床经验。不推荐在中度肝损伤患者中使用本品。不得在重度肝损伤患者中或肝脏转氨酶出现有临床意义增高（高于正常值上限 3 倍（ $> 3 \times \text{ULN}$ ））的患者中启动本品治疗。在开始使用本品前应进行肝酶检查，并在治疗期间依据临床情况复查。（见【注意事项】部分）。

肾功能不全患者

根据药代动力学数据，在肾功能损伤患者中不需调整剂量。尚无本品在重度肾功能损伤 PAH 患者中使用的临床经验，建议在此人群使用要谨慎。肾功能不全的患者使用本品治疗过程中出现低血压和贫血的风险可能更高，因此，应考虑监测血压和血红蛋白。不推荐在接受透析的患者中使用本品（见【药代动力学】部分）。

【不良反应】

临床显著不良反应包括：

- 胚胎-胎儿毒性（见【注意事项】部分）

- 肝毒性（见【注意事项】部分）
- 体液潴留（见【注意事项】部分）
- 血红蛋白降低（见【注意事项】部分）

临床试验经验[PAH，特发性肺纤维化，原发性高血压]

因为临床试验是在差异很大的条件下开展的，不能将在临床试验中观察到的一种药物的不良反应率与在临床试验中观察到的另一种药物的发生率进行直接比较，也不能反映出临床实践中所观察到的发生率。

本品的安全性数据主要来自一项在 742 例肺动脉高压患者中进行的安慰剂对照临床研究（SERAPHIN 研究）（见【临床试验】部分）。在该试验中，本品暴露最长达 3.6 年，暴露时间中位数约为 2 年（1 年： N=542；2 年： N=429； > 3 年： N=98）。接受马昔腾坦 10 mg 治疗组和安慰剂组间因不良事件停止治疗的总体发生率相似（约为 11%）。表 1 显示了接受马昔腾坦治疗组比安慰剂组发生频率高于 3% 的不良反应。

表1 不良反应

不良反应	马昔腾坦 10 mg (N=242) (%)	安慰剂 (N=249) (%)
贫血	13	3
鼻咽炎/咽炎	20	13
支气管炎	12	6
头痛	14	9
流感	6	2
泌尿道感染	9	6

上市后经验

在批准后使用本品期间发现了下列不良反应。由于这些反应是由样本量未知的人群自发报告，因此并不可能始终可靠地估计其发生频率或确定其与药物暴露之间的因果关系。

各类免疫系统疾病：超敏反应（血管性水肿、瘙痒和皮疹）

血管与淋巴管类疾病：潮红

呼吸系统、胸及纵隔疾病：鼻塞

胃肠系统疾病：本品用药期间报告了肝脏转氨酶(ALT,AST)升高和肝损伤；

大多数病例中可确定备择病因（心力衰竭、肝淤血、自身免疫性肝炎）。已知转氨酶升高、肝脏毒性以及肝功能衰竭病例与内皮素受体拮抗剂（ERA）有关（见【注意事项】部分）。

全身性疾病及给药部位各种反应：水肿/体液潴留。在使用本品几周内出现水肿和体液潴留的不良反应，一些需要通过利尿剂、体液管理或住院以治疗失代偿性心力衰竭（见【注意事项】部分）。

心脏疾病：症状性低血压

【禁忌】

已知对马昔腾坦或本品的任何辅料过敏的患者禁用本品。

妊娠

在妊娠妇女中应用本品可能会导致胎儿损害。本品禁用于孕妇。在动物研究中，马昔腾坦显示出致畸作用。如果在妊娠期间应用该药，患者应被告知可能会对胎儿产生的危害。（见【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】部分）。

【注意事项】

1. 胚胎-胎儿毒性

妊娠期间应用本品可对胎儿产生损害，故本品禁用于妊娠女性。在育龄期女性中，治疗开始前应排除妊娠，确保其使用可靠的避孕措施并在治疗期间每月进行一次妊娠试验（见【用法用量】和【孕妇及哺乳期妇女用药】部分）。

2. 肝毒性

肝脏转氨酶（丙氨酸氨基转移酶[AST]、天门冬氨酸氨基转移酶[ALT]）增高已经被认为与肺高压（PH）和内皮素受体拮抗剂（ERA）相关。应用内皮素受体拮抗剂（ERAs）会引起转氨酶升高、肝毒性和肝衰竭。马昔腾坦治疗肺动脉高压的研究中患者转氨酶升高的发生率见表 2。

表2 SERAPHIN研究中转氨酶升高的发生率

	马昔腾坦10 mg	安慰剂
--	-----------	-----

	(N=242)	(N=249)
> 3 x 正常值上限	3.4%	4.5%
> 8 x 正常值上限	2.1%	0.4%

在马昔腾坦的安慰剂对照研究中，马昔腾坦 10 mg 组中因肝脏不良事件停药的有 3.3%，安慰剂组为 1.6%。在开始使用本品前应进行肝酶检查，并在治疗期间依据临床情况复查（见【不良反应】部分）。

在重度肝功能损伤或肝脏转氨酶增高（高于 3 倍正常值上限[ULN]）的患者中不可启动本品治疗，不推荐在中度肝功能损伤患者中使用本品。建议在开始本品治疗前应进行肝酶检查。

需告知患者应报告提示有肝损伤的症状（恶心、呕吐、右上腹疼痛、疲劳、厌食、黄疸、黑尿、发热或瘙痒）。如果发生临床相关的转氨酶升高，或转氨酶升高伴有胆红素升高大于 2 倍正常值上限，或伴有临床肝损伤症状，应停用本品。当未发生临床肝损伤症状的患者肝酶水平恢复正常时，可以考虑再次开始使用本品。

3. 体液潴留

外周水肿和体液潴留是 PAH 的已知临床后果，同时也是内皮素受体拮抗剂（ERA）的已知不良反应。在 PAH 患者中开展的马昔腾坦安慰剂对照研究中，马昔腾坦 10 mg 组水肿的发生率为 21.9%，安慰剂组为 20.5%。

患有基础性左心室功能障碍的患者开始内皮素受体拮抗剂（ERA）治疗后有发生显著体液潴留的特定风险。在因左心室功能障碍导致肺动脉高压的患者中开展了一项小型研究，结果表明与随机分配至安慰剂组的患者相比，马昔腾坦组有更多的患者发生显著体液潴留，并因心力衰竭恶化导致住院的次数更多。上市后报告指出开始马昔腾坦治疗数周内发生了水肿和体液潴留，某些患者需要利尿剂干预或住院治疗失代偿性心力衰竭（见【不良反应】部分）。

开始马昔腾坦治疗后应监测体液潴留体征。如发生具有临床意义的体液潴留事件，应对患者进行评估以明确病因，例如是否可归因于本品或基础性心力衰竭，以及是否需要停用本品。

4. 血红蛋白降低

在应用其它内皮素受体拮抗剂（ERAs）后会出现血红蛋白浓度和红细胞比容的下降，在马昔腾坦的研究中也观察到了相似的情况。这些下降在用药早期发生，随后稳定。在肺动脉高压患者中进行的安慰剂对照研究中，马昔腾坦 10 mg 治疗组中血红蛋白自基线到 18 个月平均降低了约 1.0 g/dL，安慰剂组没有变化。马昔腾坦 10 mg 治疗组中有 8.7% 的患者报告血红蛋白下降至 10.0 g/dL 以下，安慰剂组中有 3.4%。这些血红蛋白降低的患者很少需要输血。不推荐严重贫血的患者启用本品治疗。在开始使用本品前应检测血红蛋白，并在治疗期间依据临床情况重复检查（见【不良反应】部分）。

5.伴有肺静脉闭塞性疾病（PVOD）的肺水肿

如果使用本品时发生肺水肿体征，需考虑相关 PVOD 的可能性。如确定，应停用本品。

6.精子计数下降

本品与其它内皮素受体拮抗剂（ERAs）一样，可以对精子生成产生不良效应。应告知男性患者本品对生育力的潜在影响（见【孕妇及哺乳期妇女用药】和【药理毒理】部分）。

7.与其他药品的相互作用（参见【药物相互作用】）

CYP3A4 强效诱导剂，如利福平可显著降低马昔腾坦的暴露。应避免本品与 CYP3A4 强效诱导剂（如利福平、圣约翰草、卡马西平、苯妥英）合用。

与 CYP3A4 强效抑制剂，如酮康唑合用几乎使得马昔腾坦的暴露加倍。很多 HIV 药物，如利托那韦是 CYP3A4 强效抑制剂。应避免本品与 CYP3A4 强效抑制剂（如伊曲康唑、酮康唑、伏立康唑、克拉霉素、泰利霉素、奈法唑酮、利托那韦和沙奎那韦）合用。当 HIV 治疗必需使用到 CYP3A4 强效抑制剂时，需选择其它肺动脉高压治疗药物。

当本品与中效 CYP3A4 和 CYP2C9 双重抑制剂（如氟康唑和胺碘酮）同时使用时应谨慎。

当本品与中效 CYP3A4 抑制剂（如环丙沙星，环孢霉素，地尔硫卓，红霉

素，维拉帕米）和中效 CYP2C9 抑制剂（如咪康唑，胡椒碱）联合用药时应谨慎。

8.请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

风险总结

根据动物生殖研究的数据，当妊娠女性用药时，马昔腾坦可能引起胚胎-胎儿毒性，包括出生缺陷和胎儿死亡，在妊娠期间禁用马昔腾坦。在妊娠期，肺动脉高压会对孕妇和胎儿产生风险（参见临床考虑）。妊娠女性使用马昔腾坦的数据有限。马昔腾坦在家兔和大鼠中的所有测试剂量下均具有致畸性。如果在妊娠期间使用本品，或患者在服用本品期间怀孕，患者应被告知可能会对胎儿产生的危害（见【禁忌】）。尚不清楚目标人群出现重大出生缺陷和流产的估计背景风险。所有妊娠均有出生缺陷、胚胎丢失或其他不良结局的背景风险。在美国整体人群中，临床确认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2-4%和 15-20%。

临床考虑

疾病相关的孕妇或胚胎/胎儿风险

在肺动脉高压患者中，孕妇和胎儿发病率和死亡率增加与妊娠相关，包括自然流产、宫内发育迟缓和早产。

数据-动物数据

在兔和大鼠中均有心血管和下颌牙弓融合异常。雌性大鼠从妊娠晚期至哺乳期接受给药，在所有测试剂量水平下马昔腾坦均可导致幼仔存活率下降以及雄性幼仔生育力受损。

哺乳期妇女

尚不清楚本品是否分泌进入人乳汁。马昔腾坦及其代谢产物出现在哺乳期大鼠的乳汁中。由于很多药物可分泌进入乳汁中，并且由于婴儿可能对马昔腾坦产生严重不良反应，故建议哺乳期妇女停止哺乳或停用本品。

育龄期女性和男性

女性

妊娠试验：育龄期女性患者在开始本品治疗前妊娠试验结果必须为阴性，并在服用本品期间每月进行一次妊娠试验，并在停药后一个月进行一次妊娠试验。需告知患者如果发生妊娠或疑似妊娠应联系医护人员。无论何种原因，如怀疑妊娠，应进行妊娠试验。对于妊娠试验结果阳性的患者，应告知她们药物对胎儿的潜在风险（见【注意事项】和【用法用量】部分）。

避孕：服用本品治疗期间及治疗后一个月，育龄期女性患者应使用可靠的避孕措施。患者可选择一个高效的避孕方式（宫内节育器（IUD）、皮下埋植剂或输卵管绝育术）或组合措施（激素法与一种或两种屏障法）。如果配偶选择输精管切除术作为避孕措施，必须同时使用一种激素或屏障避孕法。应为患者妊娠的计划和预防提供咨询，包括紧急避孕，或指定其它受过避孕咨询培训的医护人员提供咨询（见【注意事项】部分）。

男性

睾丸作用：与其它内皮素受体拮抗剂（ERAs）一样，本品可对精子的生成产生不良作用（见【注意事项】和【药理毒理】部分）。

不育：根据动物中的结果，OPSUMIT 可能损害有生育能力的雄性动物的生育力。尚不清楚对生育力的影响是否可逆（见【注意事项】和【药理毒理】部分）。

用马昔腾坦治疗后，观察到雄性动物出现睾丸精小管萎缩。在接受 ERA 治疗的患者中观察到精子计数降低。与其他 ERA 一样，本品可能会对男性的精子生成产生不良影响。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在应用本品治疗肺动脉高压的临床研究中，14%的受试者为 65 岁以上，这些受试者与较年轻受试者相比较，在安全性和有效性方面没有观察到整体差异。在年龄 >75 岁患者中使用本品的临床经验有限，因此在此人群中使用本品应谨慎。

【药物相互作用】

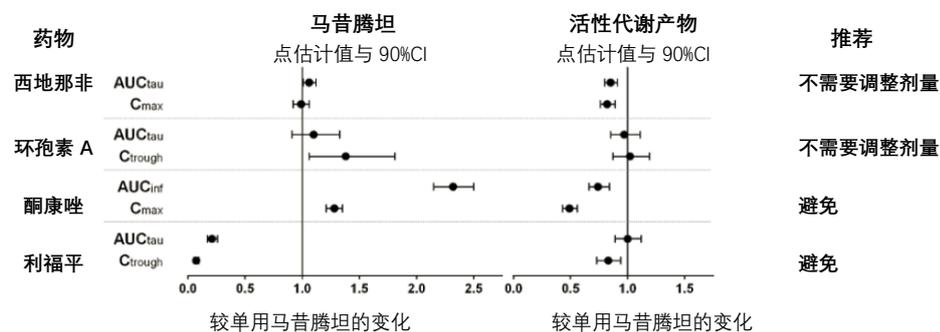
体外研究

在马昔腾坦 10mg，每日一次给药所获得血浆浓度下，马昔腾坦对 CYP 酶没有相关的抑制或诱导作用，既不是多药耐药蛋白（P-gp，MDR-1）的底物也不是其抑制剂。马昔腾坦及其活性代谢产物既不是有机阴离子转运多肽（OATP1B1 和 OATP1B3）的底物也不是其抑制剂，与参与肝胆盐转运的蛋白，即胆盐输出泵（BSEP）和钠依赖性牛磺胆酸共转运多肽（NTCP）之间没有明显的相互作用。

体内研究

其它药物对马昔腾坦的作用：在健康受试者中研究的其它药物对马昔腾坦及其代谢产物的作用如图 1 所示。

图 1 在健康受试者中研究的其它药物对马昔腾坦及其代谢产物的作用



其它强效 CYP3A4 抑制剂，如利托那韦对马昔腾坦的作用尚未研究，但与在酮康唑中观察到的作用相似，可能会导致马昔腾坦达稳态时暴露量增加。

华法林：马昔腾坦每日一次没有改变 R-华法林和 S-华法林的暴露或它们对

国际标准化比率（INR）的作用。华法林不影响本品及其活性代谢产物的药代动力学。

西地那非：合用马昔腾坦 10mg、每日一次与西地那非 20 mg、每日三次，达稳态时，西地那非的暴露量增加了 15%。西地那非（一种 CYP3A4 底物）不会影响本品的药代动力学，而本品的活性代谢产物的暴露量则降低了 15%。这些变化被认为无临床意义。在 PAH 患者的安慰剂对照试验中，证明了本品与西地那非联合治疗的疗效和安全性。

酮康唑：使用酮康唑（一种强效 CYP3A4 抑制剂）400 mg 每日一次的情况下，本品的暴露量增加约 2 倍，本品的活性代谢产物的暴露量降低了 26%。本品与强效 CYP3A4 抑制剂（如伊曲康唑，酮康唑，伏立康唑，克拉霉素，泰利霉素，奈法唑酮，利托那韦和沙奎那韦）联合给药时应谨慎。

氟康唑：根据生理药代动力学（PBPK）模型，在与每日 400 mg 氟康唑（一种中效的 CYP3A4 和 CYP2C9 双重抑制剂）联合给药的情况下，本品的暴露量可能增加约 3.8 倍。但是，本品活性代谢物的暴露量并无临床相关改变。当本品与中效 CYP3A4 和 CYP2C9 双重抑制剂（如氟康唑和胺碘酮）同时使用时应谨慎。

当本品与中效 CYP3A4 抑制剂（如环丙沙星，环孢霉素，地尔硫卓，红霉素，维拉帕米）和中效 CYP2C9 抑制剂（如咪康唑，胡椒碱）联合用药时应谨慎。

环孢素 A：与环孢素 A（CYP3A4 与 OATP 抑制剂）100 mg 每日两次联合给药，本品及其活性代谢产物的稳态暴露量未见有临床意义的变化。

利福平：与每日 600 mg 利福平（一种强效的 CYP3A4 诱导剂）联合给药使本品的稳态暴露量减少 79%，但不影响活性代谢物的暴露量。在强效 CYP3A4 诱导剂（如利福平）存在下，应考虑本品的疗效可能会降低。

激素类避孕药：马昔腾坦 10 mg 每日一次给药不会影响口服避孕药（炔诺酮 1mg 和炔雌醇 35µg）的药代动力学。

乳腺癌耐药蛋白（BCRP）底物药物：马昔腾坦 10mg 每日一次给药不会影响口服利奥西呱或瑞舒伐他汀（利奥西呱 1mg；瑞舒伐他汀 10mg）的药代动力学。

【药物过量】

健康受试者曾接受高达 600 mg（批准剂量的 60 倍）的单次给药，观察到不良反应是头痛、恶心和呕吐。在出现药物过量的情况下，应根据需要采取常规支持治疗。因为马昔腾坦的蛋白结合率很高，透析未必有效。

【临床药理】

作用机制

内皮素-1 (ET-1) 及其受体 (ET_A 和 ET_B) 介导了多种不良效应，如血管收缩、纤维化、增生、肥大和炎症，在如肺动脉高压 (PAH) 等的疾病状态下，可见局部 ET 系统的上调并参与了血管肥大和器官损伤。

马昔腾坦为内皮素受体拮抗剂，可阻止 ET-1 与 ET_A 和 ET_B 受体结合。

药效学

在健康受试者中，马昔腾坦单次和多次给药后，血浆 ET-1 浓度呈剂量依赖性升高。

肺血流动力学：在肺动脉高压患者中进行的临床疗效研究评价了患者亚组治疗 6 个月后的血流动力学参数。马昔腾坦 10 mg 治疗组 (N=57) 与安慰剂组 (N=67) 相比肺血管阻力降低了 37% (中位数) (95%CI 22-49)，心脏指数增加 0.6 L/min/m² (95%CI 0.3-0.9)。

心脏电生理：一项在健康受试者中实施的随机、安慰剂对照、四相交叉研究中，多次给予马昔腾坦 10mg 和 30mg（推荐剂量的 3 倍）没有对 QTc 间期产生显著影响。

药代动力学

主要在健康受试者中进行了马昔腾坦及其活性代谢产物的药代动力学研究。每日一次给予马昔腾坦，其药代动力学在 1mg-30mg 范围内呈比例化剂量反应关系。

一项交叉研究比较显示马昔腾坦及其活性代谢产物在肺动脉高压患者中的暴露与在健康受试者中观察的相似。

吸收和分布

口服给药后约 8 小时达到马昔腾坦的峰浓度。目前对马昔腾坦的绝对生物利用度尚不清楚。在一项健康受试者的研究中，高脂肪早餐后马昔腾坦及其活性代谢产物的暴露没有改变。所以马昔腾坦可与食物同服，也可不与食物同服。

马昔腾坦及其活性代谢产物可以与血浆蛋白高度结合 (>99%)，主要与白蛋白结合，其次是与 α -1-酸性糖蛋白结合。马昔腾坦及其活性代谢产物在健康受试者中的表观分布容积 (V_{ss}/F) 分别约为 50L 和 40L。

代谢和排泄

口服给药后，马昔腾坦及其活性代谢产物的表观消除半衰期分别为 16 小时和 48 小时。马昔腾坦具有 4 个主要的代谢途径。磺酰胺的氧化脱丙基作用产生具药理活性的代谢物。此反应依赖细胞色素 P450 系统，主要是 CYP3A4，而 CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 的贡献较小。活性代谢物在人血浆中循环，可能有助于药理作用。其他代谢途径产生的产物没有药理活性。在这些途径中，主要起作用的是 CYP2C9，CYP2C8、CYP2C19 和 CYP3A4 的作用较小。

马昔腾坦仅在广泛代谢后才排出。主要的排泄途径是通过尿液，约占剂量的 50%。

特殊人群

年龄、性别或种族对马昔腾坦及其活性代谢产物的药代动力学没有产生临床相关性效应。

肾功能损伤：与健康受试者相比，重度肾功能损伤患者（肌酐清除率 (CrCl) 15-29 mL/min）中马昔腾坦及其活性代谢产物的暴露分别增加了 30%和 60%。不认为这种增加是临床相关的。

肝功能损伤：在轻度、中度和重度肝功能损伤（Child-Pugh A、B 和 C 类）受试者中马昔腾坦的暴露分别降低了 21%、34%和 6%，其活性代谢产物的暴露分别降低了 20%、25%和 25%。不认为这种降低是临床相关的。

遗传药理学

未进行该项实验且无可靠参考文献。

【临床试验】

肺动脉高压 (PAH)

一项长期（平均暴露持续时间约为 2 年）、多中心、安慰剂对照研究证实了马昔腾坦对肺动脉高压疾病进展的作用。742 名有症状（WHO 功能分级 (FC) II 级-IV 级）的肺动脉高压患者被随机分配至安慰剂组（n=250）、马昔腾坦每日一次 3mg 组（n=250）或马昔腾坦每日一次 10mg 组（n=242）。

主要研究终点是至第一次发生死亡、显著发病事件（定义为双盲期治疗+7 天内接受心房间隔切开术、肺移植、静脉或皮下注射前列腺素类药物或“肺动脉高压的其它恶化”）的时间。其它恶化的定义为下列几项：1）6 分钟步行距离（6MWD）自基线持续降低 $\geq 15\%$ ，2）肺动脉高压的症状恶化（WHO 功能分级的恶化），3）需要其它肺动脉高压治疗。所有这些其它恶化事件均需得到对治疗分组设盲的独立裁决委员会的确认。关键的次要终点是至肺动脉高压死亡或肺动脉高压住院治疗的时间。

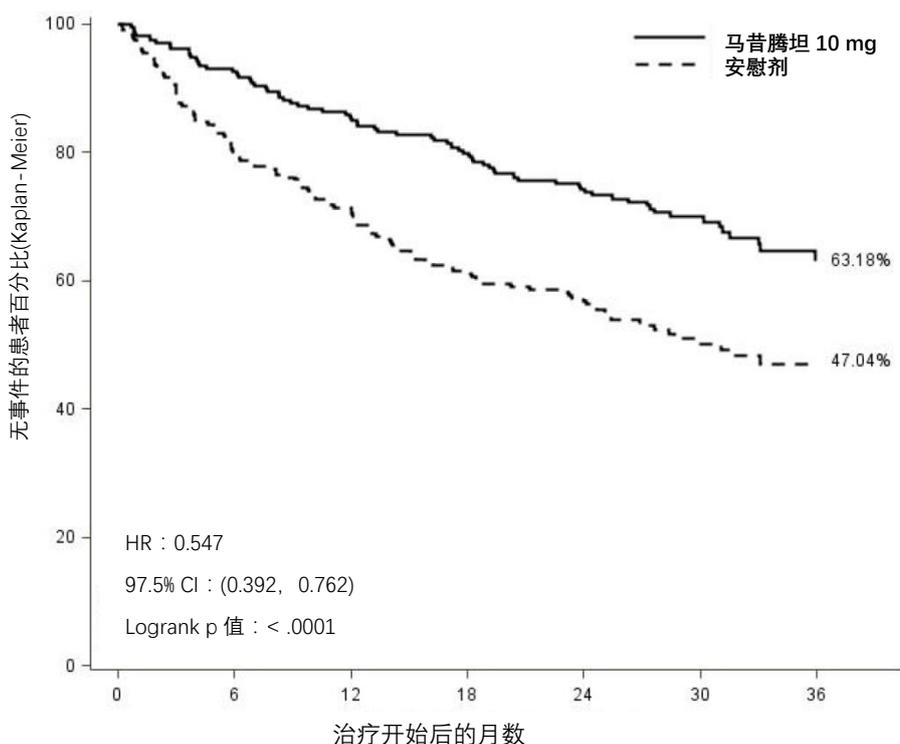
患者平均年龄为 46 岁（14%为 65 岁或 65 岁以上）。大多数患者为白种人（55%）或亚洲人（29%），女性（77%）。大约有 52%、46%和 2%的患者分别为 WHO 功能分级 II 级、III 级和 IV 级。

在研究人群中，特发性或遗传性肺动脉高压是最常见的病因（57%），其次是与结缔组织病相关的肺动脉高压（31%）、与修复分流的先天性心脏病相关的肺动脉高压（8%），和其他病因（药物和毒素（3%）以及 HIV（1%））导致的肺动脉高压。

基线时，大部分入选患者（64%）正在接受稳定剂量的 PAH 特异性治疗，口服磷酸二酯酶抑制剂（61%）和/或吸入/口服前列腺素类药物（6%）。

安慰剂组和马昔腾坦 10 mg 组的治疗持续时间中位数分别为 101 周和 118 周，最长为 188 周。与安慰剂组相比，马昔腾坦 10 mg 组至双盲治疗结束时主要终点事件的发生下降了 45%（HR 0.55，97.5% CI 0.39-0.76；对数秩 $p < 0.0001$ ）（表 3 和图 2）。马昔腾坦 10 mg 组的获益主要是减少了临床恶化事件（6MWD 降低、PAH 症状恶化和需要其它 PAH 治疗）。

图 2 SERAPHIN 研究中主要终点事件的 Kaplan-Meier 风险估计值



具体风险人数

马昔腾坦 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
安慰剂	250	188	160	135	122	64	23

表 3 主要终点事件总结

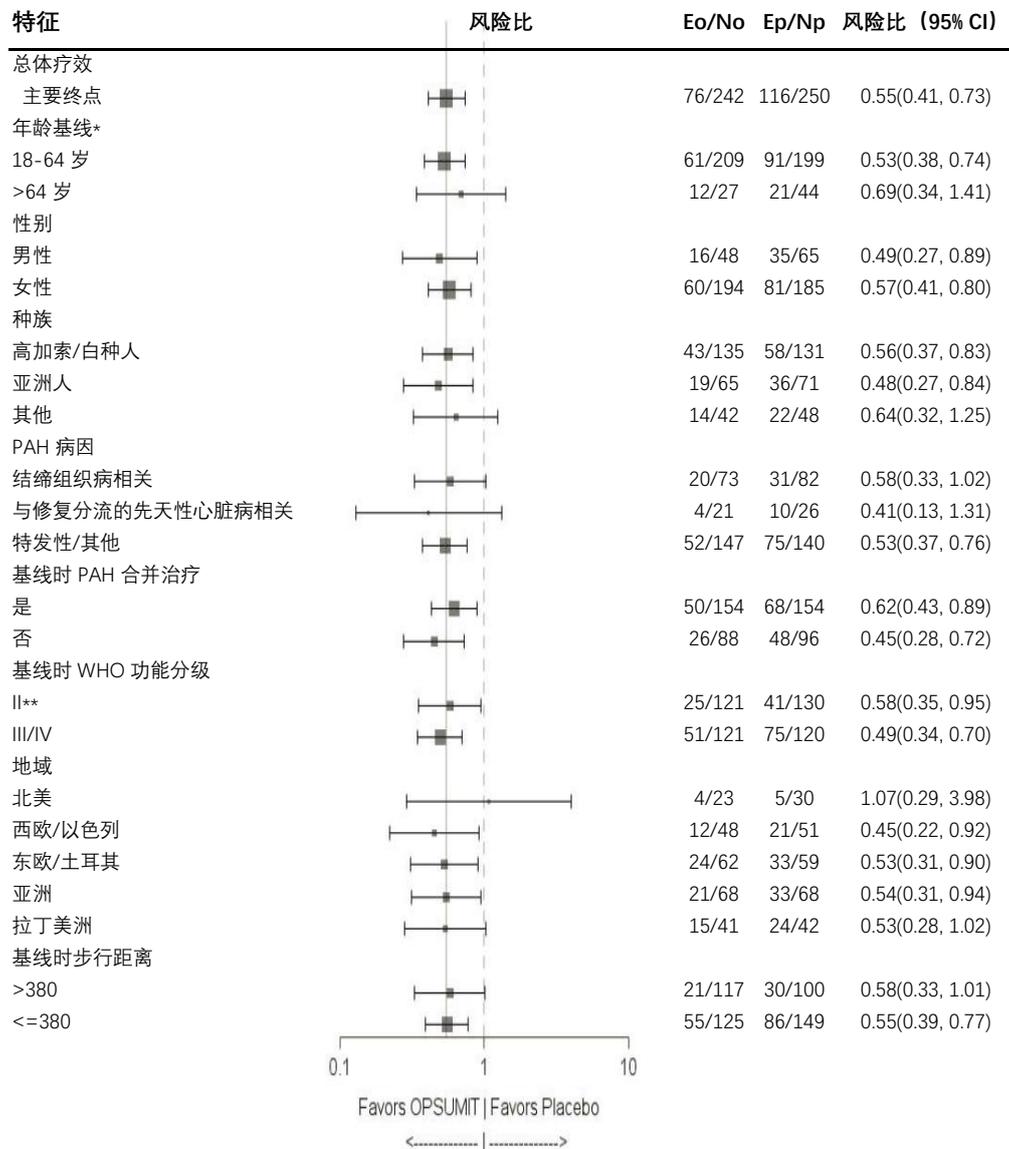
	安慰剂 N=250 n (%)	马昔腾坦 10 mg N=242 n (%)
发生主要终点事件的患者*	116 (46.4)	76 (31.4)
首个事件的组成		
肺动脉高压恶化	93 (37.2)	59 (24.4)
死亡	17 (6.8)	16 (6.6)
静脉/皮下给予前列腺素类药物	6 (2.4)	1 (0.4)

*在安慰剂组和马昔腾坦 10 mg 组中没有患者接受肺移植或心房间隔切开术。

如图 3 所示,通过亚组分析以检验各因素对结果的影响。通过对年龄、性别、

种族、病因、单药治疗或与其它 PAH 治疗合用、6MWD 基线和 WHO 功能分级基线的亚组分析，都证明了 10 mg 马昔腾坦的确切有效性。

图 3 SERAPHIN 研究的亚组分析



* 马昔腾坦组有6例患者、安慰剂组有7例患者小于18岁

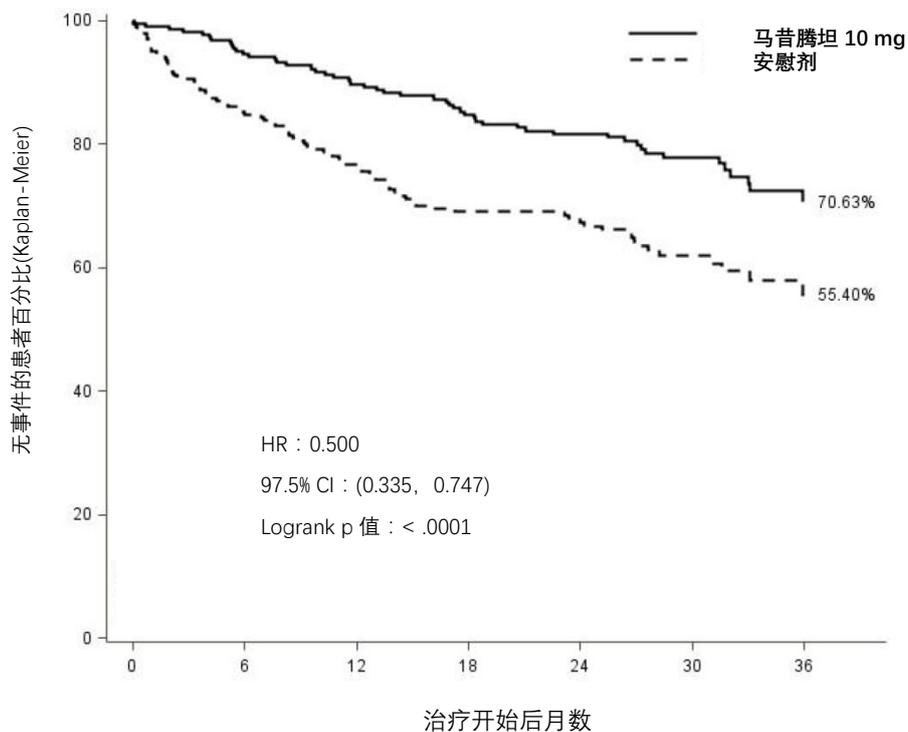
**包括马昔腾坦组1例基线为WHO功能分级I级的患者

Eo=马昔腾坦10mg组的事件数；No=随机分配到马昔腾坦10mg组的患者数

Ep=安慰剂组的事件数； Np=随机分配到安慰剂组的患者数

因 PAH 死亡或因 PAH 住院治疗被定为次要终点。与安慰剂相比，接受 10 mg 马昔腾坦的患者的 PAH 相关死亡或住院治疗风险降低了 50%(HR 0.50, 97.5% CI 0.34-0.75； 对数秩 p<0.0001) (表 4 和图 4)。

图 4 SERAPHIN 研究中因 PAH 而死亡或住院治疗的 Kaplan-Meier 风险估计值



具体风险人数

马昔腾坦 10 mg	242	203	183	166	152	86	39
安慰剂	250	188	155	132	119	62	22

表 4 因 PAH 死亡和因 PAH 住院治疗的总结

	安慰剂 (N=250) n (%)	马昔腾坦10 mg (N=242) n (%)
因PAH死亡或因PAH住院	84 (33.6)	50 (20.7)

首个事件的组成		
因PAH死亡	5 (2.0)	5 (2.1)
因PAH住院	79 (31.6)	45 (18.6)

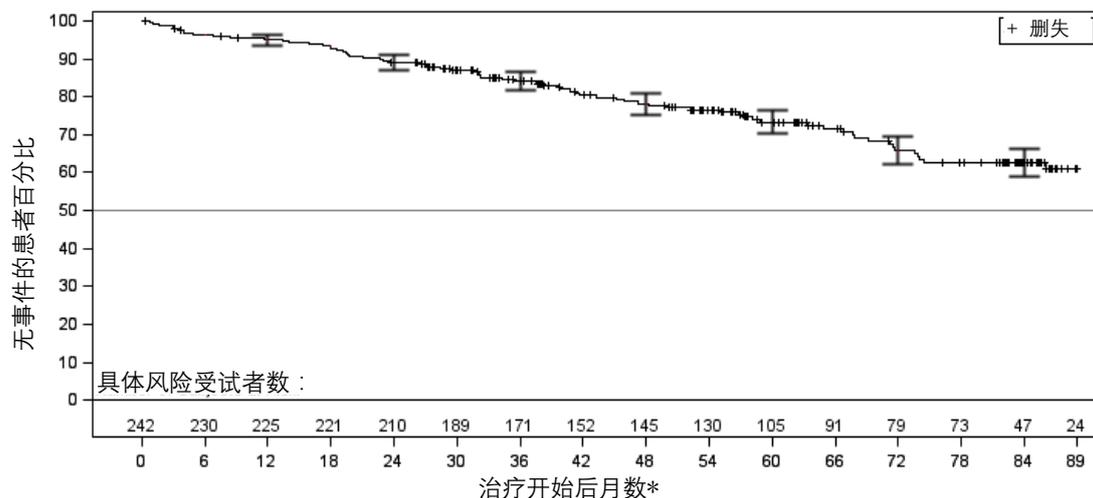
马昔腾坦 10 mg 组治疗 6 个月时 6 分钟步行距离 (6MWD) 相对安慰剂组的校正值平均增加了 22 米 (97.5% CI 3-41; p=0.0078), 比第 3 个月的 6MWD 有显著改善。6MWD 在 WHO 功能分级基线较差的患者中增加较多 (WHO 功能分级 III/IV 级和功能分级 I/II 级的患者相对安慰剂组校正值分别平均增加了 37 米和 12 米)。马昔腾坦治疗组获得的 6MWD 的增加在研究期间持续存在。

马昔腾坦 10 mg 组治疗 6 个月时 22% 的患者 WHO 功能分级至少改善 1 个等级, 而接受安慰剂治疗的患者中, 该比例为 13%。

PAH 的长期治疗

在安慰剂对照研究 (N=242) 和开放性扩展研究中, 接受了马昔腾坦 10mg 治疗的患者的长期随访中, 1、2、3、4、5、6 和 7 年的 Kaplan-Meier 生存率估计分别为 95%、89%、84%、78%、73%、66% 和 63% [图 5]。马昔腾坦暴露的中位时间为 4.6 年。由于缺少对照组, 数据须谨慎解读。

图 5 SERAPHIN 及其开放性扩展研究中从治疗开始至 2016 年 10 月 31 日时死亡 (全因) 时间的 Kaplan-Meier 估计曲线, 10 mg 双盲/开放性, 安全分析集



注: 上图显示长达 89 个月的生存曲线, 与之相对应的 89 个月期间有 10% 以上患者处于风险中。

*治疗开始时间为 AC-055-302 研究中马昔腾坦 10mg 的双盲期开始时间。

【药理毒理】

药理作用

内皮素-1 (ET-1) 及其受体 (ET_A 和 ET_B) 介导了多种不良效应, 如血管收缩、纤维化、增生、肥大和炎症, 在如肺动脉高压 (PAH) 等的疾病状态下, 可见局部 ET 系统的上调并参与了血管肥大和器官损伤。

马昔腾坦为内皮素受体拮抗剂, 可阻止 ET-1 与 ET_A 和 ET_B 受体结合。在人肺动脉平滑肌细胞中, 马昔腾坦对 ET 受体有较高亲和力且可持久地结合。马昔腾坦的一个代谢产物也表现出了对 ET 受体的药理活性, 体外试验估计其效价约为母体药物的 20%。尚不清楚双重内皮素阻断的临床影响。

肺血液动力学: 在肺动脉高压患者中进行的临床疗效研究评价了患者亚组治疗 6 个月后的血流动力学参数。马昔腾坦 10 mg 治疗组 (N=57) 与安慰剂组 (N=67) 相比肺血管阻力降低了 37% (中位数) (95%CI 22-49), 心脏指数增加 0.6 L/min/m² (95%CI 0.3-0.9)。

心脏电生理: 一项在健康受试者中实施的随机、安慰剂对照、四相交叉研究中, 多次给予马昔腾坦 10mg 和 30mg (推荐剂量的 3 倍) 没有对 QTc 间期产生显著影响。

毒理研究

一般毒性

犬经口给予马昔腾坦, 当暴露量 (基于 AUC) 与人体治疗剂量下的暴露量相似时, 可见血压下降。犬给药 4~39 周, 当暴露量为人体暴露量 17 倍时, 可见冠状动脉内膜增厚。基于种属特异敏感性和安全窗, 认为以上结果与人体不相关。小鼠、大鼠和犬给予马昔腾坦的重复给药试验中, 当暴露量为人体暴露量的 12~116 倍时, 未见肝脏异常改变。

遗传毒性

马昔腾坦 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠和犬重复给药毒性试验显示, 当马昔腾坦暴露量分别为人体暴露量的 7 倍和 23 倍时, 可见睾丸小管扩张, 可恢复。大鼠经口给予马昔腾坦 2 年, 当暴露量为人体暴露量的 4 倍时, 可见睾丸小管萎缩。大鼠经口给予马昔腾坦, 当暴

露量为人体暴露量 19~44 倍时，未见对雌雄大鼠生育力的明显影响，未见对雄鼠的精子数量、活力和形态的明显影响。小鼠经口给予马昔腾坦 2 年，未见对睾丸的明显影响。

兔和大鼠中，在所有试验剂量下，马昔腾坦对子代生长发育有毒性，未确定其无作用剂量，均观察到胎仔心血管异常和下颌弓融合异常。

雌性大鼠于妊娠晚期至哺乳期给予马昔腾坦，当母体暴露量为人体暴露量的 5 倍时，可见幼仔存活率下降，雄性子代的生育力损害。

幼年大鼠自出生后第 4 天到第 114 天给予马昔腾坦，当暴露量为人体暴露量的 7 倍时，可见体重增长缓慢，睾丸小管萎缩，未见对生育力的明显影响。

致癌性

小鼠和大鼠经口给予马昔腾坦 2 年，当雄性和雌性小鼠的暴露量分别为人体暴露量（基于 AUC）的 75 倍和 140 倍时，雄性和雌性大鼠的暴露量分别为人体暴露量的 8.3 倍和 42 倍时，未见与给药相关的致癌性。

【贮藏】

30℃以下保存。

【包装】

铝塑包装，30 片/盒。

【有效期】

60 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20190175

【批准文号】

国药准字 HJ20170376

【药品上市许可持有人】

名称: Actelion Pharmaceuticals Ltd

注册地址: Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Switzerland

【生产企业】

企业名称: Excella GmbH & Co. KG

生产地址: Nürnberger Str. 12, 90537 Feucht Germany

【包装厂】

名称: Patheon France; Allpack Group AG

地址: 40, Boulevard de Champaret 38300 Bourgoin Jallieu, France ;
Pfeffingerstrasse 45, 4153, Reinach Switzerland

【境内联系人】

名称: 强生制药有限公司

注册地址: 北京市顺义区金航东路3号院11号楼610室(天竺综合保税区)

邮政编码: 101300

电话号码: 400-819-1188

*****END OF DOCUMENT*****