

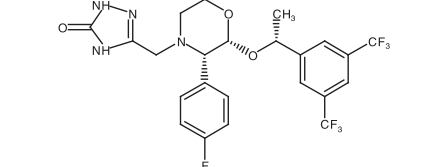
核准日期：2013年12月19日
修改日期：2014年09月28日
修改日期：2015年12月21日
修改日期：2016年10月22日
修改日期：2018年10月23日
修改日期：2020年04月28日
修改日期：2020年11月24日

## 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
商品名称：意美®
英文名称：Aprepitant Capsules
汉语拼音：Aripuitan 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]乙氧基]-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮
化学结构式：



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>
分子量：534.43

**【性状】**本品为胶囊剂，内容为类白色小丸。
80mg：白色不透明硬胶囊，印有“461”和“80mg”的字样。
125mg：不透明硬胶囊，白色囊身和棕色囊帽，印有“462”和“125mg”的字样。

**【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-HT<sub>3</sub>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-HT<sub>3</sub>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。

在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 125 mg	口服 80 mg	口服 80 mg	无
地塞米松**	口服 6 mg	口服 3.75 mg	口服 3.75 mg	口服 3.75 mg
格拉司琼†	静脉输注 3 mg	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。

轻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 and 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，肌酐酰升高，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。本品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为19%，而标准治疗组约为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于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临床研究。

**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，本品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%，标准治疗组约为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**

**全球临床试验**

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包括如下：

【常见（≥1/100，<1/10），不常见（≥1/1000，<1/100），罕见（≥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贫血

**代谢性和营养性疾病：**

罕见：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

**耳部和迷路性疾病：**

罕见：耳鸣

**心脏疾病：**

不常见：心动过缓、心悸

**血管疾病：**

不常见：面色潮红

**呼吸系统、胸部和纵膈疾病：**

常见：咽痛

罕见：胸部疼痛、喷嚏、咳嗽、鼻后滴漏、咽喉刺激

**胃肠道疾病：**

不常见：消化不良

不常见：暖气、恶心、胃食管返流性疾病、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、口臭、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、皮脂湿、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：**

罕见：疲乏无力

不常见：虚弱、不舒适

罕见：水肿、胸部不适、步伐失调

**研究数据：**

罕见：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、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预防术后至恶心及呕吐（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、视觉障碍、胃部不适、视觉灵敏度下降、气喘。

另外，在预防术后恶心和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低血压性水肿及荨麻疹。

**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，以及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：** 过敏反应，包括过敏性反应

**【禁忌】**

禁用于对本产品中任何成份过敏者。

本品不应与匹莫齐特、非那那定、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125 mg/80 mg疗法对CYP3A4的中度抑制作用可使这些同时服用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。需要长期使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”）。

在本品服药期间和服药后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影响，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高代动力学的影响**

作为CYP3A4的中度（125 mg/80 mg）抑制剂，阿瑞匹坦可增加通过CYP3A4代谢的口服药物的血药浓度。阿瑞匹坦（125 mg/80 mg）也可增加通过CYP3A4代谢的静脉用药的血浆浓度，但相对口服药物程度较小。

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

研究表明，阿瑞匹坦可诱导通过CYP2C9代谢的S（-）华法林和甲苯磺丁脲的代谢。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，原因是在临床药物相互作用研究中，本品与地高辛之间未显示出相互作用。

***5-HT<sub>3</sub>拮抗剂***：在临床药物相互作用研究中，阿瑞匹坦对昂丹司琼、格拉司琼或羟苯多拉司琼（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125 mg与第1天口服地塞米松20 mg联合治疗以及本品每日80 mg与第2至第5天口服地塞米松8 mg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2.2倍。因此，如果与阿瑞匹坦（125 mg/80 mg 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”）。

***伊索美尼松：***第1天口服阿瑞匹坦125 mg，第2至第3天口服每日80 mg，可使CYP3A4底物伊索美尼松在第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125 mg，静脉输注，第2天和第3天口服80 mg。因此，与阿瑞匹坦（125 mg/80 mg 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%，而使用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，EMEND（125 mg/80 mg 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联合。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EMEND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，故与其它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（125 mg/80 mg 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（125 mg/80 mg 疗法）未对长春瑞滨的单独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125 mg，在第2天和第3天口服每日80 mg。尽管阿瑞匹坦对第3天测定的（+）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，在每个化疗周期的为期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，尤其是至10天内。

***甲苯磺丁脲：***第1天口服阿瑞匹坦125 mg，第2天和第3天口服每日80 mg，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500 mg后，甲苯磺丁脲（CYP2C9底物），在第4、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100 mg胶囊，每日一次，为期14天与含35 μg炔雌醇和1 mg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 125 mg，第9天和第10天口服阿瑞匹坦每日80 mg，在第9天给予昂丹司琼 32 mg 静脉输注并单次口服地塞米松12 mg，第9、10和11天口服地塞米松每日8 mg。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80%。

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125 mg，第2至5天口服每日80 mg，并在第1天和第5天单次口服咪达唑仑2 mg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（125 mg/80 mg）与这些药物时，必须考虑到咪达唑仑或其它通过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125 mg，第2天和第5天单次口服咪达唑仑2 mg后，阿瑞匹坦可使敏感的CYP3A4底物咪达唑仑在第4、8和15天给予咪达唑仑2 mg，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 1.5 mg后1小时给予咪达唑仑2 mg，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（例如氟康唑）时，必须谨慎；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400 mg治疗的第5天单次口服125 mg阿瑞匹坦时，阿瑞匹坦的AUC大约增加3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抑制剂时必须谨慎。

***利福平：***在为期14天的强效CYP3A4诱导剂利福平，每日600 mg治疗的第9天单次口服375 mg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230 mg胶囊剂剂相似的阿瑞匹坦片剂，每日一次与地尔硫卓 120 mg，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效的变化外，这些药代动力学效应还导致心电图、心率或血压出现有临床意义的变化。

***氟罗西汀：***联合使用与85 mg或170 mg胶囊相似的阿瑞匹坦片剂–每日一次，与氟罗西汀20 mg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<sub>max</sub>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600 mg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375 mg，每日一次，最长为为期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375 mg阿瑞匹坦和在第2至5天口服250 mg，每日一次，基本上具有良好的耐受性。

1名接受1440 mg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。

**【临床试验】**

**高度致吐性化疗（HEC）**

**国内临床研究**

在中国开展的一项随机、双盲、安慰剂对照、平行分组、多中心、Ⅲ期临床研究中，在接受化疗（包括预防≥70 mg/m<sup>2</sup>）的412例中国患者中对阿瑞匹坦治疗方案与标准治疗方案用于预防化疗引起的呕吐（CINV）的作用进行了比较。阿瑞匹坦治疗方案包括：第1天阿瑞匹坦服用剂量为125 mg，第2-3天剂量为80 mg/天，与格拉司琼（3 mg 静脉输注，第1天）和地塞米松（第1天6 mg，第2–4天3.75 mg）进行联合治疗。标准治疗方案包括安慰剂与格拉司琼（第1天3 mg 静脉输注）和地塞米松（第1天10.5 mg，第2–4天7.5 mg）进行的联合治疗。

在第1周期中，对急性期（顺铂治疗后0–24小时）、延迟期（顺铂治疗后25–120小时）和总观察期（顺铂治疗后0–120小时）阿瑞匹坦的止吐活性进行了评价。主要疗效评价是基于总观察期中报告为完全缓解（没有出现过吐和使用补救治疗）的患者比例。次要疗效评价是基于报告如下情况的患者比例：在急性期和延迟期中报告为完全缓解，在总观察期、急性期和延迟期中没有出现过吐，以及在总观察期中没有对日常生活和首次呕吐发作的时间造成影响。探索性评价是基于报告如下情况的患者比例：在急性期、延迟期和总观察期中报告为完全控制和总体控制，在总观察期中未出现任何显著恶性和未出现恶性（具体见表1）。

表1 合并分析的主要研究结果的总结 根据治疗组和阶段，接受高度致吐性化疗的患者百分比—第1周期			
	阿瑞匹坦治疗组*	标准治疗组**	P值
	(n/m) †	(n/m) †	%
<b>完全缓解（无呕吐和没有补救治疗）</b>			
总观察期‡	69.6	57.0	0.007
	(142/204)	(118/207)	
急性期§	79.4	79.3	0.942
	(162/204)	(165/208)	
延迟期¶	74.0	59.4	0.001
	(151/204)	(123/207)	
<b>无呕吐（患者日志中无呕吐或干呕）</b>			
总观察期	70.6	57.0	0.003
	(144/204)	(118/207)	
急性期	80.4	79.8	0.882
	(164/204)	(166/208)	
延迟期	74.0	59.4	0.001
	(151/204)	(123/207)	
<b>完全控制（无呕吐，没有补救治疗，恶心最大VAS† &lt;25 mm）</b>			
总观察期	63.2	54.6	0.074
	(129/204)	(112/205)	
急性期	76.0	77.7	0.698
	(155/204)	(160/206)	
延迟期	66.7	57.1	0.041
	(136/204)	(117/205)	

\* 阿瑞匹坦治疗方案：在第1天口服阿瑞匹坦 125 mg，第2天和第3天口服阿瑞匹坦 80 mg，每日一次；第1天时，阿瑞匹坦与格拉司琼3 mg（静脉输注）和地塞米松6 mg（口服）进行联合治疗；第2–4天时，阿瑞匹坦与地塞米松 3.75 mg（口服，每天一次）进行联合治疗。
\*\*标准治疗方案：第1天时，安慰剂与格拉司琼3 mg（静脉输注）和地塞米松 10.5 mg（口服）进行联合治疗；第2–4天时，安慰剂与地塞米松7.5 mg（口服）进行联合治疗。

†接受顺铂和研究药物以及至少有一个治疗后有有效性评价的患者数。
‡总观察期：顺铂治疗后0–120小时。
§急性期：顺铂治疗后0–24小时。
¶延迟期：顺铂治疗后 25–120小时。
†视觉模拟量表（VAS）评分范围：0=未出现恶心；100=恶心极其严重。

阿瑞匹坦治疗方案在总观察期和延迟期中的完全缓解（主要终点）和未出现呕吐（次要终点）均显示优效性。另外，对于首次出现呕吐时间这一次要终点，阿瑞匹坦治疗方案相对于标准治疗方案对患者具有更佳的治疗受益。此外，对于一些探索性终点，例如总观察期和延迟期中的完全控制、总体控制、未出现显著恶心和未出现恶心，阿瑞匹坦治疗方案的治疗受益在数值上优于标准治疗方案。

根据性别进行的亚组分析显示，女性患者在总观察期中达到完全缓解的比例（阿瑞匹坦治疗方案的64.7%相对于标准治疗方案的32.9%）高于男性患者（阿瑞匹坦治疗方案的72.1%相对于标准治疗方案的70.1%）。阿瑞匹坦治疗方案的治疗受益始终更佳。

#### 全球临床研究

在2项对照、随机化临床研究中，在1094名接受包含顺铂，≥70 mg/m<sup>2</sup>的化疗的患者中对阿瑞匹坦治疗方案与标准治疗方案预防化疗引起的呕吐（CINV）进行了比较。其中部分患者还接受了其它化疗药物，例如吉西他滨、依托泊苷、氟尿嘧啶、酒石酸长春瑞滨、多柔比星、环磷酰胺、氟尿嘧啶或多西他赛。阿瑞匹坦疗法为第1天口服阿瑞匹坦 125 mg，第2天和第3天每日口服80 mg，第1天给予昂丹司琼 32 mg静脉输注并口服地塞米松12 mg，第2至4天口服8 mg，每日一次。标准疗法为安慰剂加第1天给予昂丹司琼 32 mg静脉输注并口服地塞米松 20 mg，第2至4天口服8 mg，每日两次。该临床试验中采用了静脉输注昂丹司琼32mg为对照，由于在研究中发现昂丹司琼高剂量使用引起心脏不良事件增加（剂量依赖性QT间期延长），该剂量已不再被推荐使用，请参考所选择的5–HT<sub>3</sub>拮抗剂的说明书以选择合适的剂量。

在第1周期中，对阿瑞匹坦在急性期（顺铂治疗后0至24小时）、延迟期（顺铂治疗后25至120小时）和总观察期（顺铂治疗后0至120小时）的止吐疗效进行了评估。根据以下复合参数对有效性进行评估：完全缓解（定义为未出现呕吐发作和未使用补救治疗）和完全控制（定义为未出现呕吐发作、未使用补救治疗和最大恶心视觉模拟量表 [VAS]评分小于25 mm）。对每项研究和2项研究合并后的结果进行评估（具体见表2）。

表2 合并分析的主要研究结果的总结 接受高度致吐性化疗并产生缓解的患者百分比，按不同的治疗组和时期—第1周期			
	阿瑞匹坦治疗组*	标准治疗组**	p值
	(N = 521)† %	(N = 524)† %	
<b>完全缓解（无呕吐和没有补救治疗）</b>			
总观察期‡	67.7	47.8	< 0.001
急性期§	86.0	73.2	< 0.001
延迟期¶	71.5	51.2	< 0.001
<b>完全控制（无呕吐、没有补救治疗，恶心最大 VAS† &lt;25 mm）</b>			
总观察期	59.5	44.9	< 0.001
急性期	82.4	69.6	< 0.001
延迟期	63.7	47.8	< 0.001

\*阿瑞匹坦治疗方案：在第1天口服阿瑞匹坦 125 mg，第2天和第3天口服阿瑞匹坦80 mg 每日一次，第1天给予昂丹司琼32 mg静脉输注并口服地塞米松 12 mg，第2至4天口服8 mg，每日一次。

\*\*标准治疗方案：在第1天给予安慰剂加昂丹司琼 32 mg静脉输注，并口服地塞米松20 mg，第2至4天口服8 mg，每日两次。
†N：接受顺铂、研究药物和至少1次化疗后有有效性评估的患者人数。
‡总观察期：顺铂治疗后0至120小时。
§急性期：顺铂治疗后0至24小时。
¶延迟期：顺铂治疗后 25至120小时。
†视觉模拟量表（VAS）评分范围：0 = 未出现恶心；100 = 恶心极其严重。
在合并分析中，接受阿瑞匹坦治疗的患者在第1周期获得完全缓解和完全控制的比例显著高于接受标准治疗的患者。在接受阿瑞匹坦治疗和标准治疗的患者中，第1周期的急性期和延迟期观察到的完全缓解和完全控制的比例有显著的统计学差异。对这两个参数进行分析，也可观察到上述结果。
使用功能生活指数–呕吐（FLIE）评估恶心和呕吐对患者日常生活的影响，这是经过验证的患者报告的结果。在混合分析中，根据FLIE总分评估，接受阿瑞匹坦治疗的患者中，恶心和呕吐对日常生活未产生影响的比例显著（p < 0.001）高于接受标准疗法的患者。同上，也可观察到这些结果。
*多周期扩展期*：在相同的2项临床研究中，共有 851 名患者继续参加最多 6 个化疗周期的多周期扩展期。在所有周期中，阿瑞匹坦疗法的有效性得以维持。

#### 中度致吐性化疗（MEC）

在一项随机、双盲临床研究中，共有 866 名患者接受了包含环磷酰胺 750–1500 mg/m<sup>2</sup>；或环磷酰胺500–1500 mg/m<sup>2</sup>和多柔比星（60 mg/m<sup>2</sup>）或柔比星（100 mg/m<sup>2</sup>）的化疗。研究比较了阿瑞匹坦加昂丹司琼/地塞米松疗法与标准疗法（安慰剂加昂丹司琼8 mg口服（第1天2次，第2天和第3天每隔12小时）加地塞米松 20 mg口服，第1天）。

在第1周期，对阿瑞匹坦在急性期（化疗后0至24小时）、延迟期（化疗后 25至120小时）和总观察期（化疗后0至120小时）的止吐活性进行了评估。根据以下复合参数对有效性进行评估：完全缓解（定义为未出现呕吐发作和未使用补救治疗）和恶心和呕吐对日常生活的影响（见表3）。

表3 关键的临床研究结果总结 接受中度致吐性化疗并产生缓解的患者百分比，按不同的治疗组和时期—第1周期			
	阿瑞匹坦治疗组*	标准治疗组**	p值
	(N = 433)† %	(N = 424)† %	
<b>完全缓解（无呕吐和没有补救治疗）</b>			
总观察期‡	51	42	0.015
急性期§	76	69	0.034
延迟期¶	55	49	0.064
<b>未对日常生活产生影响（功能生活指数–呕吐 [FLIE]总评分大于108）</b>			
总观察期	64	56	0.019

\* 阿瑞匹坦治疗方案：在第1天口服阿瑞匹坦 125 mg，在第2天和第3天口服 80 mg，第1天2次口服昂丹司琼8 mg，第1天口服地塞米松12 mg。
\*\*标准治疗方案：安慰剂加昂丹司琼8 mg，口服（第1天2次，第2天和第3天每隔12小时），第1天口服地塞米松20 mg。
†N：入选完全缓解的主要分析的患者人数。
‡总观察期：化疗后0至120小时。
§急性期：化疗后0至24小时。
¶延迟期：化疗后25至120小时。

在这项研究中，在接受阿瑞匹坦治疗的患者（51%）中，第1周期内出现总观察期内完全缓解（主要终点）的比例显著（p=0.015）高于接受标准治疗的患者（42%）。未经调整的完全缓解的绝对差异（8.3%）提示了20%的相对改善率（相对风险比=1.2，阿瑞匹坦疗法/标准疗法）。此外，在接受阿瑞匹坦治疗的患者中，第1周期出现急性期和延迟期内完全缓解的比例高于接受标准治疗的患者。

在这项研究中，根据FLIE总评分大于108，在接受阿瑞匹坦治疗的患者中，第1周期内恶心和呕吐未对日常生活产生影响的比例显著高于接受标准治疗的患者，有统计学差异。

*多周期扩展期*：共有 744 名患者继续参加最多4个化疗周期的多周期扩展期。在所有周期内，阿瑞匹坦疗法的有效性得以维持。
在第2项多中心、随机、双盲、平行分组的临床研究中，在 849 名接受包含任何静脉输注的奥沙利铂、卡铂、表柔比星、伊达比星、环磷酰胺、伊立替康、柔红霉素、多柔比星，环磷酰胺，静脉输注（小于1500 mg/m<sup>2</sup>）；或阿瑞胞苷，静脉输注（大于1 g/m<sup>2</sup>）的化疗方案的患者中对阿瑞匹坦疗法与标准疗法进行了比较。随机接受阿瑞匹坦疗法的患者包括76%的女性和24%的男性。接受阿瑞匹坦疗法的患者因各种肿瘤类型接受了化疗，包括52%的乳腺癌患者、21%的胃肠道癌（包括结肠直肠癌患者）、13%的肺癌患者和6%的妇科癌症患者。阿瑞匹坦疗法为第1天口服EMEND 125 mg，第2天和第3天每日口服 80 mg，第1天2次口服昂丹司琼 8 mg，第1天口服地塞米松 12 mg。标准疗法为安慰剂加昂丹司琼8 mg口服（第1天2次，第2天和第3天每隔12小时），第1天口服地塞米松 20 mg。

在第1周期，对阿瑞匹坦在急性期（开始化疗输注后0至24小时）、延迟期（开始化疗输注后25至120小时）和总观察期（开始化疗输注后0至120小时）的止吐活性进行了评估。根据以下主要终点和关键的次要终点对有效性进行评估：在总观察期（化疗后0至120小时）内未出现呕吐、阿瑞匹坦疗法预防化疗引起的呕吐（CINV）的安全性和耐受性评估，以及在总观察期（化疗后0至120小时）内的完全缓解（定义为未出现呕吐和未使用补救治疗）。

表4 研究2 关键的临床研究结果总结 在研究2中，接受中度致吐性化疗并产生缓解的患者百分比，按不同的治疗组和时期—第1周期			
	阿瑞匹坦治疗组*	标准治疗组**	p值†
	(N = 430)† %	(N = 418)† %	
主要终点			
<b>未出现呕吐</b>			
总观察期§	76	62	< 0.0001
关键的次要终点			
<b>完全缓解‡</b>			
总观察期	69	56	0.0003

\* 阿瑞匹坦治疗方案：在第1天口服阿瑞匹坦 125 mg，第2天和第3天口服 80 mg，第1天2次口服昂丹司琼 8 mg加第1天口服地塞米松 12 mg。
\*\*标准疗法为：安慰剂加昂丹司琼8 mg口服（第1天2次，第2天和第3天每隔12小时），第1天口服地塞米松20 mg。
†N：接受化疗、研究药物和至少1次化疗后有有效性评估的患者人数。
‡在检验次要终点的显著意义时，使用Hochberg程序进行多因素调整。
§总观察期：化疗后0至120小时。
¶完全缓解：未出现呕吐和未接受补救治疗。

在这项研究中，接受阿瑞匹坦疗法的患者在第1周期的总观察期未出现呕吐（主要终点）的比例（76%）显著（p<0.0001）高于接受标准疗法的患者（62%）。此外，接受阿瑞匹坦疗法的患者在第1周期的总观察期（0–120小时）出现完全缓解的比例高于接受标准疗法的患者。无论年龄、性别或肿瘤类型（乳腺、胃肠道、肺或其它）如何，根据未出现呕吐和完全缓解终点评估，阿瑞匹坦均优于标准疗法。

#### 【药理毒理】

#### 药理作用

阿瑞匹坦是人P物质神经激肽 1（NK1）受体的选择性高亲和力拮抗剂。对其他现有治疗化疗引起恶心呕吐（CINV）和术后恶心呕吐（PONV）的药物作用靶点5-羟色胺受体3（5-HT<sub>3</sub>）、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，NK<sub>1</sub>受体拮抗剂可抑制细胞毒性药物如顺铂，引起的呕吐。阿瑞匹坦的临床前和人体正电子发射断层成像（PET）研究显示，阿瑞匹坦可透过血脑屏障，占领脑内NK<sub>1</sub>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-HT<sub>3</sub>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

大鼠连续6个月经口服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1000 mg/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肝细胞肥大、甲状腺重量增加伴甲状腺滤泡细胞肥大和/或增生以及垂体细胞空泡化。该结果是大鼠中肝酶CYP酶诱导产生的种属特异性结果，这些高浓度发生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个月经口服给予阿瑞匹坦的重复给药毒性试验中，在≥5 mg/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增高和白蛋白/球蛋白比值下降；在≥25 mg/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500 mg/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32 mg/kg（全身暴露水平为成人剂量全身暴露水平的7倍），未观察到毒性。

**遗传毒性：**阿瑞匹坦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淋巴细胞试验结果均为阴性。

**生殖毒性：**阿瑞匹坦最大可行剂量1000 mg/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。

妊娠大鼠和兔经口服给予阿瑞匹坦，剂量分别高达1000 mg/kg、每日两次和每日25 mg/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1000 mg/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/天时暴露量的0.7–1.6倍。雌性大鼠在5–1000mg/kg、每日2次剂量下甲状腺滤泡细胞腺瘤和甲状腺滤泡细胞癌发生率增加。雌性大鼠在5–1000mg/kg、每日2次剂量下肝细胞腺瘤、125–1000mg/kg、每日2次剂量下肝细胞癌与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可见皮肤纤维肉瘤。

#### 【药代动力学】

#### 吸收

阿瑞匹坦的平均绝对口服生物利用度约为60%至65%，阿瑞匹坦在大约4小时（T<sub>max</sub>）可达到生物峰血浆浓度（C<sub>max</sub>）。与标准早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。在健康年轻人成入中，在餐后单次口服80 mg至125 mg剂量后，AUC<sub>0-∞</sub>的增加程度比剂量的增加程度大26%。

在第1天单次口服125 mg 阿瑞匹坦，第2天和第3天口服80 mg，每日一次后，第1天和第3天的AUC<sub>0-24h</sub>分别为19.5µg·hr/mL和20.1µg·hr/mL。第1天和第3天的C<sub>max</sub>分别为1.5µg/mL和1.4µg/mL，并在大约4小时（T<sub>max</sub>）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125 mg单次口服以及第2–3天80 mg单次口服），第1天和第3天的几何平均AUC<sub>0-24h</sub>分别为19.4µg·hr/mL和27.8µg·hr/mL。第1天和第3天的几何平均C<sub>max</sub>分别为1.4µg/mL和1.8µg/mL。第1天和第3天的T<sub>max</sub>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，稳态表现分布容积（V<sub>dis</sub>）的几何平均值为66 L。

阿瑞匹坦可穿透大鼠胎盘，并可穿透大鼠和雪貂的胎盘屏障。在人体中进行的PET研究提示，阿瑞匹坦可穿透血脑屏障（参见“药理毒理”，**药理学作用**）。

#### 代谢

阿瑞匹坦可进行广泛的代谢。在健康年轻人成入中，单次口服300 mg [<sup>14</sup>C]-阿瑞匹坦后72小时内，在人类血浆中大约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两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四咪唑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300 mg [<sup>14</sup>C]-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。

阿瑞匹坦的表现血浆清除率约为60至84 mL/min。表现终末半衰期约为9至13小时。

#### 患者中的特征

#### 性别

单次口服阿瑞匹坦，阿瑞匹坦在女性中的AUC<sub>0-24h</sub>和C<sub>max</sub>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<sub>max</sub>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125 mg阿瑞匹坦，第2至5天口服80 mg阿瑞匹坦每日一次后，阿瑞匹坦在第1天和第5天的AUC<sub>0-24h</sub>分别比年轻人成

升高21%和36%；第1天和第5天的C<sub>max</sub>分别比年轻人成入高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<sub>0-24h</sub>大约比高加索人和黑人高27%和31%。西班牙人的C<sub>max</sub>比高加索人和黑人高19%和29%。单次口服本品后，亚洲人的AUC<sub>0-24h</sub>和C<sub>max</sub>分别比高加索人高74%和47%。中国人的药物暴露水平AUC<sub>0-24h</sub>和C<sub>max</sub>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125 mg阿瑞匹坦，第2天和第3天口服80 mg每日一次后，阿瑞匹坦在第1天和第3天的AUC<sub>0-24h</sub>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<sub>0-24h</sub>分别比接受相同疗法的健康受试者高10%和18%。AUC<sub>0-24h</sub>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（CrCl<小30 mL/min）和需要接受血液透析的终末期肾病（ESRD）患者中，单次口服了240 mg阿瑞匹坦。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）AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>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<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>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，具有药理学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小时出行的血液透析对阿瑞匹坦的药代动力学不存在显著影响；只有不到0.2%的血浆在透析液中被回收。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】** 30℃以下原包装保存。

**【包装】** 铝塑包装。

80mg：1粒/盒
125mg：1粒/盒
组合装：每盒含1粒125mg胶囊和2粒80mg胶囊

**【有效期】** 36个月

**【执行标准】** JX20150137

#### 【批准文号】

80mg：国药准字J20160003
125mg：国药准字J20160004
80mg和125mg：国药准字J20160005
进口药品注册证号：
80mg：H20150377， H20150380
125mg：H20150378， H20150381
80mg和125mg：H20150379， H20150380， H20150381

#### 【生产企业】

药品上市许可持有人：Merck Sharp & Dohme B.V.
生产厂：Waardeweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands
地址：Alkermes Pharma Ireland Ltd.
地址：Monksland, Athlone, Co. Westmeath, Ireland
分包装厂名称：杭州默沙东制药有限公司
地址：杭州市杭州经济技术开发区文海北路199号
邮政编码：310018
国内联系方式：
电话：021–22118888
传真：021–22118899

