

核准日期：2019 年 09 月 05 日

修改日期：2019 年 10 月 22 日

2020 年 03 月 09 日

2020 年 07 月 01 日

2020 年 08 月 28 日

# 波生坦分散片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

## 肝损伤和致畸性风险

### 肝损伤

在临床研究中，波生坦可导致 11% 的患者出现至少高于正常上限（ULN）3 倍的肝脏转氨酶（ALT，AST）升高，少数病例中伴有胆红素升高。因为这些改变是潜在严重肝损伤的标志，因此必须在给药开始前和用药后每月 1 次检查血清转氨酶浓度。在上市后阶段，在密切监测的条件下，患有多种合并症并接受多种药物治疗的患者中长时间给予（>12 个月）波生坦后，报告发生原因不明的肝硬化罕见病例。还有肝衰竭的报告。不能排除波生坦与这些事件的关联。

在至少 1 例病例中，所出现的初始表现症状（>20 个月给药后）包括伴有非特异性症状的转氨酶和胆红素水平明显升高，所有这些现象在停用波生坦后缓慢恢复。这个病例强调了在给药期间严格遵守每月 1 次监测方案和治疗方案的重要性，治疗方案包括出现伴有肝功能障碍体征或症状的转氨酶升高时停用波生坦。

需密切关注转氨酶升高的情况。通常应避免基线时肝脏转氨酶较高（>3xULN）的患者使用波生坦，因为对其肝损伤的监测可能会更加困难。如果肝脏转氨酶升高伴有肝损伤临床症状（如恶心、呕吐、发热、腹痛、黄疸或异常嗜睡或疲劳）或胆红素增高 $\geq 2xULN$ ，应停止波生坦治疗。没有在这种情况下重新使用波生坦的经验。

### 致畸性

根据动物实验数据，如果妊娠妇女使用波生坦有可能导致重大出生缺陷。因此，在开始使用波生坦治疗前必需排除妊娠。在给药过程中和停用波生坦 1 个月内育龄妇女必需使用 2 种可靠的避孕方法避孕，除非患者采用输卵管绝育或植入 Copper T380AIUD 或 LNG20 IUS 时不再需要其他避孕措施。不能使用激素类避孕药（包括口服、注射、透皮和植入剂型）作为唯一的避孕方式，因为激素类避孕药可能对给予波生坦的患者无效。必须每月进行 1 次妊娠试验。

### 【药品名称】

通用名称：波生坦分散片

商品名称：全可利®（Tracleer®）

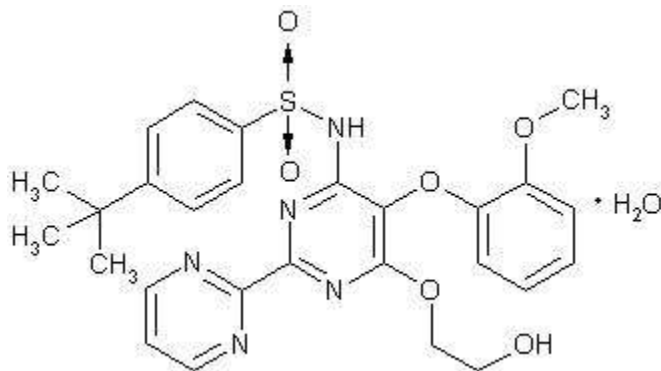
英文名称：Bosentan Dispersible Tablets

汉语拼音：Boshengtan Fensanpian

## 【成份】

化学名称：4-叔丁基-N-[6-(2-羟基乙氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-4-嘧啶基]苯磺酰胺一水合物

化学结构式：



分子式： $C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$

分子量：569.63

## 【性状】

本品为类白色至淡黄色异形片，一面有四等分刻痕，另一面凹刻有“32”字样。

## 【适应症】

本品适用于治疗肺动脉高压（PAH）（WHO 第1组）：

- 在年龄 $\geq 3$ 岁的儿科特发性或先天性 PAH 患者中改善肺血管阻力（PVR），预计可使运动能力得到改善。

对于 12 岁以上、18 岁以下儿童患者，推荐使用波生坦片，推荐剂量参考波生坦片说明书。

- 用于治疗 WHO 功能分级 II 级-IV 级的肺动脉高压（PAH）（WHO 第 1 组）的成人患者，以改善运动能力和减少临床恶化。有效性研究包括主要为 WHO 功能分级 II 级-IV 级、特发性或遗传性病因学的 PAH（60%）、与结缔组织病相关的 PAH（21%）和与左向右分流的先天性心脏病相关的 PAH（18%）的患者。

在成人受试者中进行的波生坦分散片与波生坦片生物利用度比较结果显示波生坦分散片的暴露量较低（见【药代动力学】）。因此仅可在无法服用波生坦片的成人患者中使用本品。

## 【规格】

32mg（以  $C_{27}H_{29}N_5O_6S$  计）

## 【用法用量】

本品应由有治疗肺动脉高压儿科患者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。

使用时先将本品溶解于适量水中，然后将药液给予患者服用。

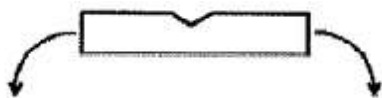
## 儿童推荐剂量和剂量调整

表 1: 儿童患者（年龄≤12 岁）的剂量推荐

患者（年龄≤12 岁）	初始 4 周和维持剂量（4 周后）
≥4-8kg	16mg/次，每日两次
>8-16kg	32mg/次，每日两次
>16-24kg	48mg/次，每日两次
>24-40kg	64mg/次，每日两次
>40kg	64mg/次，每日两次

**儿童患者（12 岁以上至 18 岁以下）：**对于 12 岁以上、18 岁以下儿童患者，推荐使用波生坦片，推荐剂量参考波生坦片说明书。在无法服用波生坦片的 12 岁以上、18 岁以下且体重≤40kg 的儿童患者中，本品的推荐初始剂量和维持剂量为 64mg/次，早晚各一次。在无法服用波生坦片的 12 岁以上、18 岁以下且体重>40kg 的儿童 PAH 患者中，本品推荐的初始剂量为 64mg/次，早晚各一次，持续 4 周，随后增加至推荐的维持剂量 128mg/次，早晚各一次。

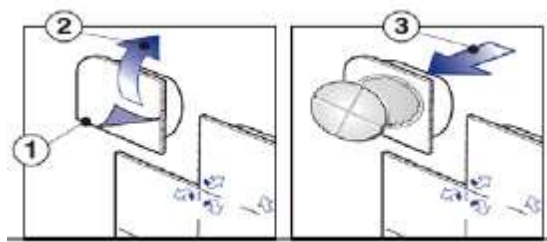
应将本品置于汤匙中并加入少量水，进行搅拌以使其溶解，再吞服。患者应再于汤匙中加入少量水并吞服，以确保所有药物均被服用。如有可能，应饮用一杯水以确保所有药物均被摄入。如有必要，可沿本品表面的刻痕将其掰开。用双手拇指与食指分别捏住药片的两边，使刻痕面朝上并沿刻痕掰开药片（参见下图）。



本品手工掰开二分之一片使用后，剩余的部分在室温下保存，应在 7 天内使用。

本品包装在儿童安全泡罩中。

应按如下步骤取出本品：



1. 在齿孔处分开
2. 按箭头方向剥离包装纸
3. 从泡罩中推出分散片

## 成人患者剂量推荐

本品仅在儿童患者中进行了临床研究。在成人受试者中进行的波生坦分散片与波生坦片生物利用度比较结果显示波生坦分散片的暴露量较低（见【药代动力学】）。因此仅可在无法服用波生坦片的成人患者中使用本品。在体重≤40kg 的成人患者中，本品的推荐初始剂量

和维持剂量为 64mg/次，早晚各一次。在体重>40kg 的成人患者中，本品推荐的初始剂量为 64mg/次，早晚各一次，持续 4 周，随后增加至推荐的维持剂量 128mg/次，早晚各一次。

#### 转氨酶持续升高患者的剂量调整

在治疗前必须检测肝脏转氨酶水平，并在治疗期间每月复查一次。如果发现转氨酶水平升高，就必须改变监测和治疗计划。下表为本品治疗过程中，转氨酶持续增高>3 倍正常值上限患者剂量调整和推荐监测的总结。如果肝脏转氨酶升高并伴有肝损害临床症状（如贫血、恶心、呕吐、发热、腹痛、黄疸、嗜睡和乏力、流感样综合征（关节痛、肌痛、发热））或胆红素升高≥2 倍正常值上限时，必须停药且不得重新应用本品。

表2：转氨酶持续增高>3倍正常值上限患者剂量调整和监测

ALT/AST 水平	剂量调整和监测的建议
> 3 且≤5×ULN	应再做一次肝脏功能检查进行确证；如确证，则应减少每日剂量或者停药，并至少每 2 周监测一次转氨酶水平。如果转氨酶恢复到用药前水平，可以酌情考虑继续或者重新用药。
> 5 且≤8×ULN	应再做一次肝脏功能检查进行确证；如确证，应停药，并至少每 2 周监测一次转氨酶水平。一旦转氨酶恢复到治疗前水平可考虑重新用药。
> 8×ULN	必须停药，且不得重新用药。

#### 重新用药：

仅当使用本品的潜在益处高于潜在风险，且转氨酶降至治疗前水平时，方可考虑重新用药。重新用药时应从初始剂量开始，且必须在重新用药后 3 天内进行转氨酶检测，2 周后再进行一次检测，随后根据上述建议进行监测。

#### 治疗前有肝损伤患者的用药

中度和重度肝脏损伤患者应禁用本品，轻度肝损伤患者不需调整剂量。（见【禁忌】、【注意事项】、【药代动力学】）。

#### 治疗前有肾损伤患者的用药

肾损伤患者无需调整剂量。正在接受透析的患者无需调整剂量。

#### 与利托那韦联合使用

服用利托那韦的患者联合使用本品：

在接受利托那韦治疗至少 10 天的患者中，根据个体患者的耐受性以本品的推荐初始剂量开始服用，每天 1 次或隔天 1 次。

服用本品的患者联合使用利托那韦：

开始给予利托那韦前至少应停用本品 36 个小时。使用利托那韦至少 10 天后，再根据个体患者的耐受性按本品的推荐初始剂量每天 1 次或隔天 1 次恢复给药。

#### 漏服

如果本品预定给药过程中出现了漏服，不得服用双倍剂量来弥补漏服的那次剂量。患者

应在规定的下次给药时间再服用本品。

### 治疗中止

尚无肺动脉高压患者在推荐剂量下突然中止使用本品的经验。但是为了避免同类疾病的其它治疗药物停药时出现临床情况突然恶化，应对患者进行密切监测，并考虑逐步减量（停药前的 3~7 天将剂量减至一半）。在停药期间应加强病情监测。

### 【不良反应】

在 20 项安慰剂对照研究中，患者因各种适应症应用波生坦治疗。共有 2486 例患者接受波生坦治疗（每日剂量 100mg–2000mg），1838 例患者接受安慰剂治疗。平均治疗时间为 45 周。不良反应定义为波生坦治疗组发生率不小于 1%，且其发生率较安慰剂组发生率高 0.5% 的事件。最常见的不良反应为头痛（11.5%）、水肿/体液潴留（13.2%）、肝功能检查结果异常（10.9%）和贫血/血红蛋白减少（9.9%）。

波生坦治疗与剂量依赖的肝转氨酶升高和血红蛋白浓度下降相关（见【注意事项】）。

按照发生频率对 20 项安慰剂对照波生坦研究中的不良反应 /非预期作用进行排列：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000$ ）；十分罕见（ $< 1/10,000$ ）；未知（无法根据现有数据进行估计）。

在每个频率分组内，不良反应按照严重程度由高到低排序。总数据集与已批准适应症之间不良反应发生率的差异不具有临床意义。

**表 3：波生坦在 20 项安慰剂对照研究及上市后经验中的不良反应数据**

系统器官分类	频率	不良反应
血液及淋巴系统疾病	常见	贫血，血红蛋白降低（见【注意事项】）
	未知	需要输注红细胞的贫血或血红蛋白下降 <sup>1</sup>
	偶见	血小板减少症 <sup>1</sup>
	偶见	中性粒细胞减少症，白细胞减少症 <sup>1</sup>
免疫系统疾病	常见	超敏反应（包括皮炎、皮肤瘙痒、皮疹） <sup>2</sup>
	罕见	速发过敏反应和/或血管性水肿 <sup>1</sup>
神经系统疾病	十分常见	头痛 <sup>3</sup>
	常见	晕厥 <sup>1,4</sup>
眼部疾病	未知	视物模糊 <sup>1</sup>
心脏疾病	常见	心悸 <sup>1,4</sup>
血管疾病	常见	潮红
	常见	低血压 <sup>1,4</sup>
呼吸系统、胸部和纵隔疾病	常见	鼻充血 <sup>1</sup>
胃肠道疾病	常见	胃食管反流病，腹泻
肝胆疾病	十分常见	肝功能检测结果异常（见【注意事项】）
	偶见	伴随肝炎的转氨酶升高（包括潜在的肝炎恶化）和/或黄疸 <sup>1</sup> （见【注意事项】）
	罕见	肝硬化，肝功能衰竭 <sup>1</sup>
皮肤及皮下组织疾病	常见	红斑
全身性疾病及用药部位状况	十分常见	水肿，体液潴留 <sup>5</sup>

<sup>1</sup>从上市后经验中获得的数据，频率基于安慰剂对照临床试验数据的统计学建模。

<sup>2</sup>波生坦治疗组和安慰剂治疗组的超敏反应发生率分别为9.9%和9.1%。

<sup>3</sup>波生坦治疗组和安慰剂治疗组的头痛发生率分别为11.5%和9.8%。

<sup>4</sup>此类不良反应可能与基础疾病有关。

<sup>5</sup>波生坦治疗组和安慰剂治疗组的水肿或体液潴留发生率分别为13.2%和10.9%。

波生坦上市后，在患有多种合并症并采用了多种药物治疗的患者中使用波生坦进行长期治疗后，有罕见的原因不明的肝硬化病例报告。同时也有罕见的肝脏衰竭报告。这些病例说明，在波生坦治疗期间严格进行每月一次肝功能监测非常重要。

## 儿童用药：

### 儿童患者中的非对照研究

波生坦片用于儿童患者研究中的安全性特征（BREATHE-3: n=19, 中位年龄为10岁[范围3~15岁], 2mg/kg, 每日两次, 开放标签研究; 治疗时长为12周）与关键试验中成年PAH患者的结果相似，在BREATHE-3中，最常见的不良反应为潮红（21%）、头痛和肝功能检查异常（各16%）。

基于儿童 PAH 患者中的非对照研究进行了汇总分析，100 名患者接受波生坦分散片 32mg（FUTURE 1/2，FUTURE 3/扩展研究）的治疗，2mg/kg，每日两次（n=33），2mg/kg，每日三次（n=31）或者 4mg/kg，每日两次（n=36）。入组时，6 名患者介于 3 个月至 1 岁，15 名介于 1 至 2 岁，79 名介于 2 至 12 岁。中位治疗时长为 71.8 周（范围为 0.4-258 周）。

该项儿童 PAH 患者的非对照研究的汇总分析表明，安全性特性除感染外与关键试验中成年 PAH 患者的结果相似，相比成人，儿童患者中感染被报告得更频繁（69.0% vs 41.3%），感染频率的差异可能部分是因为儿童患者人群（中位数 71.8 周）比成人患者人群（中位数 17.4 周）中位治疗暴露时间更长。最常见的不良事件为上呼吸道感染（25%）、肺（动脉）高压（20%）、鼻咽炎（17%）、发热（15%）、呕吐（13%）、支气管炎（10%）、腹痛（10%）和腹泻（10%）。年龄高于与低于 2 岁的患者中未见不良事件发生率存在显著差异，但仅基于 21 个低于 2 岁的儿童，其中包括 6 个 3 个月到 1 岁之间的儿童。肝功能异常和贫血/血红蛋白降低的不良事件发生率分别为 9%和 5%。

一项在新生儿持续性肺高压（PPHN）患者开展的随机、安慰剂对照研究（FUTURE-4）中，共有 13 名新生儿接受了 2mg/kg 每日两次的波生坦分散片制剂治疗（8 名接受安慰剂）。接受波生坦或安慰剂治疗的中位时长分别为 4.5 天（范围 0.5-10 天）和 4.0 天（范围 2.5-6.5 天）。波生坦治疗组和安慰剂治疗组患者中最常见的不良事件分别为贫血或血红蛋白降低（7 例和 2 例）、全身性水肿（3 例和 0 例）和呕吐（2 例和 0 例）。

### 实验室检测结果异常

#### 肝功能检测结果异常

在临床项目中，剂量依赖性的肝脏转氨酶升高一般发生于开始用药的前 26 周内，通常逐步进展，且多无症状。

发生这类不良反应的机制尚不清楚。当患者维持原剂量或降低剂量后，转氨酶升高可逆转。但可能需要中断或停止波生坦治疗（见【注意事项】）。

在对 20 项安慰剂对照研究的数据整合后发现，波生坦治疗组和安慰剂治疗组发生肝转氨酶升高 $\geq 3$  倍正常值上限的患者比例分别为 11.2%和 2.4%， $\geq 8$  倍正常值上限的比例分别为 3.6%和 0.4%。波生坦治疗组和安慰剂治疗组发生转氨酶升高伴胆红素升高（ $\geq 2$  倍正常值上限），且没有胆管梗阻证据的患者比例分别为 0.2%（5 例）和 0.3%（6 例）。

在 FUTURE 1/2 和 FUTURE 3/扩展研究等 100 名 PAH 儿童患者的非对照研究的汇总分析中，观察到有 2%的患者肝转氨酶升高 $\geq 3xULN$ 。

FUTURE-4 研究包含 13 名 PPHN 新生儿患者，患者服用波生坦 2mg/kg，每日两次不超过 10 天（范围 0.5-10.0 天），治疗期间未见肝转氨酶 $\geq 3xULN$  的病例，但有一例在波生坦治疗结束后 3 天出现肝炎。

#### 血红蛋白

在成年患者的安慰剂对照研究中，波生坦治疗组和安慰剂治疗组血红蛋白浓度从基线水平降至 10g/dL 以下的比例分别为 8.0%和 3.9%（见【注意事项】）。

在 FUTURE 1/2 和 FUTURE 3/扩展研究等 100 名 PAH 儿童患者的非对照研究的汇总分析中，10.0%的患者出现血红蛋白浓度从基线降至 10g/dL 以下。未见降至 8g/dL 以下的患者。

FUTURE-4 研究中，接受波生坦治疗的 13 名 PPHN 新生儿患者中有 6 名在治疗期间血红蛋白从基线时的正常范围内降至正常范围下限以下。

### 【禁忌】

以下患者禁用本品：

- 对波生坦及本品所含任何组分过敏者；
- 孕妇或者未采取充分避孕措施（至少采用 2 种可靠的避孕措施）的育龄期妇女。在动物中曾有胎仔畸形的报道；
- 中度或重度肝功能损伤患者和/或肝脏转氨酶即天门冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）的基线值高于正常值上限（ULN）3 倍，尤其是总胆红素增加超过正常值上限（ULN）2 倍的患者；
- 合并使用环孢素 A 者；
- 合并使用格列本脲者。

### 【注意事项】

#### 肝毒性

波生坦所致的肝脏转氨酶（如 AST 和 ALT）升高呈剂量依赖性。肝酶升高通常出现在开始用药的前 26 周内，但也可能出现在治疗后期。通常进展缓慢，无明显症状，且可在治疗中断或停药后逆转。在继续使用波生坦进行治疗时，转氨酶升高也可能自发逆转。

如果波生坦和胆盐输出泵抑制剂，如利福平、格列本脲和环孢霉素 A 联合使用时，发生肝功能损害的风险会增加（见【禁忌】和【药物相互作用】），但相关数据有限。

在上市后阶段，患有多种并发症并采用了多种药物治疗的患者使用波生坦进行长期治疗（>12 个月）后，罕见有原因不明的肝硬化病例报告。同时也罕见肝脏衰竭的报告。尚不能排除波生坦与这些病例之间的关系。

至少在 1 个病例中，其最初的临床表现（>20 个月的治疗后）为伴有非特异性的症状的转氨酶和胆红素水平显著升高，所有症状在停用波生坦后随时间而缓慢消退。这一情况强调了使用波生坦治疗期间严格执行每月监测肝功能以及治疗方案的重要性，包括出现转氨酶升高并伴有肝脏功能不全体征或症状时停用波生坦。

**务必开始使用波生坦治疗前检测肝脏转氨酶水平，并在治疗期间每月复查一次。**

治疗期间出现肝脏转氨酶升高患者应进行剂量调整和肝功能监测（详见【用法用量】）。转氨酶升高且伴有肝脏损伤的临床症状（如恶心、呕吐、发热、腹痛、黄疸或异常嗜睡或疲劳、流感样综合征（关节痛，肌痛，发热））或胆红素升高 $\geq 2$  倍正常值上限时，必须停药且不得重新应用本品。

用药前存在既往肝脏损伤：肝脏转氨酶，即 AST 和/或 ALT 基线值超过  $3 \times \text{ULN}$ （正常值上限），尤其总胆红素水平增加超过  $2 \times \text{ULN}$ （正常值上限）的患者，禁用波生坦（见【禁忌】）。

#### 体液潴留

外周水肿是肺动脉高压及其恶化的一种已知临床后果，同时也是波生坦及其它内皮素受体拮抗剂的一种已知副作用。在使用波生坦治疗的 PAH 临床试验中，1.7%的患者中（安慰



剂校正后)有体液潴留或水肿的不良事件报道(见【临床试验】)。

此外,目前已有大量上市后报告指出肺动脉高压患者在开始波生坦治疗数周后即发生体液潴留。患者需要接受利尿剂、体液管理,如并发失代偿性心力衰竭还需住院治疗。

如果发生具有临床意义的体液潴留事件,伴有或不伴有体重增加,应开展进一步评估以明确病因,例如是否可归因于波生坦或基础性心力衰竭,以及是否需要进行治疗或中止波生坦治疗。

### **血红蛋白浓度**

波生坦治疗可引起剂量相关的血红蛋白减少(见【不良反应】)。在安慰剂对照研究中,与波生坦相关的血红蛋白浓度降低不是进行性的,且可在用药 4-12 周后趋于稳定。因此,建议在用药后的第 1 和 3 个月检测一次、随后每 3 个月检测一次血红蛋白浓度。如血红蛋白浓度发生具有临床意义的降低,须进一步评估和检查来确定原因以及是否需要特殊治疗。波生坦上市后,有报告需要进行红细胞输注的贫血病例。(见【不良反应】)。

### **育龄期女性患者**

育龄期女性患者不可应用波生坦治疗,除非采取切实可靠的避孕措施(见【药物相互作用】),并且用药前妊娠试验呈阴性(见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

育龄妇女开始波生坦治疗前必须先排除妊娠,然后提供关于可靠避孕方法的适当建议,并应采取可靠的避孕措施。患者和处方医生都应了解因为存在潜在的药代动力学相互作用,波生坦可能会导致激素类避孕药失效(见【药物相互作用】中“激素类避孕药”)。因此,育龄妇女不应单一使用激素类避孕药(包括口服、注射、透皮和植入剂型)作为避孕方法,还应同时采取额外的或替代的可靠避孕方法。如果患者对处方医生的避孕建议有任何疑问,建议咨询相关妇科医生。

因为在波生坦治疗期间使用激素类避孕药可能会导致避孕失败,同时肺动脉高压可能因怀孕存在重度恶化的风险,所以建议每月进行一次妊娠检查,以便在早期发现妊娠。

### **心血管**

患者收缩压大于 85mmHg 时才可应用波生坦治疗。

### **肺静脉闭塞性疾病**

当给予波生坦出现肺水肿的症状时,应考虑合并肺静脉闭塞性疾病的可能性,停用波生坦。

### **降低精子数量**

在一个开放标签、单组、多中心、安全性研究中,评估了波生坦 62.5mg (每天两次),连续 4 周,然后 125mg (每天两次),连续 5 个月给药对睾丸功能的影响。正常基线精子计数的 25 名男性 WHO 功能分级为 III 和 IV 级的 PAH 患者入组研究。23 名患者完成研究,2 名患者由于与睾丸功能不相关的不良事件中中断研究。治疗 3 或 6 个月后,25% 的患者的精子计数至少降低 50%。6 个月后所有 22 名患者的精子计数在正常范围内,未见精子形态、精子运动或激素水平出现改变。1 名患者在 3 个月时出现精子减少,随后 6 周内进行 2 次随访检测发现精子计数仍然较低。停用波生坦,2 个月后,精子计数恢复到基线水平。根据这些结果和内皮受体拮抗剂的临床前结果,不能排除波生坦对男性的精子生成产生不良影响的可能性。在男童中,不能排除波生坦治疗后对生育力的长期影响。

## 与其他药物的联合使用

格列本脲：由于会增加肝转氨酶升高的风险，波生坦不可与格列本脲联合使用（见【药物相互作用】）。有糖尿病治疗指征的患者应选用其他降糖药物治疗。

氟康唑：不推荐波生坦和氟康唑联合使用（见【药物相互作用】）。虽然未经研究证实，但两药联用可能会导致血浆中波生坦浓度明显升高。

利福平：不推荐波生坦和利福平联合使用（见【药物相互作用】）。

应避免波生坦与 CYP3A4 和 CYP2C9 抑制剂联合使用（见【药物相互作用】）。

## 苯丙酮尿症患者

波生坦分散片 32mg 中含有苯丙氨酸（阿司帕坦）。每片波生坦分散片 32mg 中含有 1.87 mg 苯丙氨酸。这可能会对苯丙酮尿症患者造成损害。患者应将波生坦分散片 32mg 计入所有来源的苯丙酮酸的每日总量。

## 对驾驶和操作机器能力的影响

尚未开展评估波生坦对驾驶和机器操作能力直接影响的特定研究。但是，波生坦可能诱导低血压，伴头晕、视物模糊或晕厥，这可能会影响驾驶或机器操作能力。

请置于儿童不易拿到处。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

波生坦具有潜在致畸性。当给予大鼠剂量 $\geq 60\text{mg/kg/天}$ （按  $\text{mg/m}^2$  折算相当于人口服剂量每次 125mg，每日两次的 2 倍）时，波生坦显示致畸性。在大鼠的胚胎-胎仔毒性研究中，波生坦显示剂量相关的致畸作用，包括头部、脸部和大血管畸形。剂量高达 1500mg/kg/天时，在家兔中没有观察到出生缺陷；但其血浆浓度低于大鼠的血浆浓度。波生坦诱导的畸形与其它内皮素受体拮抗剂在内皮素-1 基因敲除小鼠及其它动物中所观察到的畸形相似，表明致畸性是这一类药物的类效应。

**孕妇：**尚无关于波生坦用于妊娠妇女的可靠数据，其对人类的潜在风险尚不明确。波生坦禁用于妊娠妇女。

**育龄期妇女：**对有妊娠可能的妇女在开始波生坦治疗前，应明确其是否妊娠，然后对其避孕措施给予合理的建议，并开始采取可靠的避孕措施。患者和医生都必须知道，由于药动力学的相互作用，波生坦可能会导致激素类避孕药失效（见【药物相互作用】）。因此，有妊娠可能的女性患者不应单独应用激素类避孕药（包括口服、注射、透皮和植入等剂型），应加用或换用其他可靠的避孕方式。如果对应给予患者何种避孕建议有任何疑问，建议咨询妇科医生。因为应用波生坦治疗可能会导致激素类避孕药无效，且妊娠可能会使重度肺动脉高压病情恶化，因此建议应用波生坦治疗的患者应每月进行一次妊娠试验，以便早期发现妊娠。

**哺乳期妇女：**尚不清楚波生坦是否分泌进入人乳汁。但因很多药物都可分泌到达乳汁，故建议服用波生坦的哺乳期妇女应停止哺乳。

## 【儿童用药】

尚未确立在小于 1 岁的患者中的安全性和疗效。

在患有新生儿持续性肺高压（PPHN）的患者中，尚未证明波生坦标准治疗的获益。尚

不能给出剂量推荐（见【临床试验】、【药代动力学】）。

### 【老年用药】

波生坦的临床研究没有包括足够的年龄在 65 岁及 65 岁以上的患者来确定他们的反应是否与年轻患者相同。

### 【药物相互作用】

#### 概况

细胞色素 P<sub>450</sub> 系统:

波生坦通过细胞色素 P<sub>450</sub> 同工酶 CYP2C9 和 CYP3A4 代谢。抑制这些同工酶可能会导致波生坦血药浓度增加（如酮康唑）。尚未进行 CYP2C9 同工酶抑制剂对波生坦血药浓度影响的研究，因而应谨慎考虑波生坦与此类药物的合用。氟康唑主要抑制 CYP2C9 同工酶，但对 CYP3A4 同工酶也有一定程度的抑制作用，两者合用时会导致波生坦血药浓度明显升高。因而不建议两者合用（见【注意事项】）。同理，也不建议波生坦与可能的 CYP3A4 同工酶抑制剂（如酮康唑、伊曲康唑和利托那韦）和 CYP2C9 同工酶抑制剂（如伏立康唑）合用。

波生坦是 CYP3A4 和 CYP2C9 的诱导剂。体外试验表明其对 CYP2C19 同工酶也具有诱导作用。所以，与波生坦合用时，通过这些同工酶代谢的药物的血浆浓度会降低。应当考虑到这些药物的疗效可能会发生改变。因而，在波生坦治疗开始、剂量调整或停用时需要调整这类药物的剂量。

波生坦对细胞色素 P<sub>450</sub> 同工酶 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A 无相关的抑制作用。因此，预计波生坦不会增加这些酶所代谢药物的血浆浓度。

#### 药物-药物相互作用

环孢素 A: 波生坦禁与环孢素 A（钙调磷酸酶抑制剂）联合应用（见【禁忌】）。波生坦与环孢素 A 联合使用第一天，波生坦谷浓度值约比单独用药时高 30 倍。稳态时血浆浓度比单独用药时高 3~4 倍。这种相互作用的机制很可能是环孢素抑制了转运蛋白介导的肝细胞摄入波生坦的过程。联合应用波生坦可使环孢素 A（CYP3A4 底物）的血药浓度下降约 50%。

他克莫司和西罗莫司: 虽未进行波生坦与他克莫司或西罗莫司的药物相互作用研究，但预计有与环孢素 A 类似的相互作用，可能会导致波生坦血药浓度升高。与波生坦联合用药可导致他克莫司和西罗莫司的血药浓度下降。因此，建议避免波生坦与他克莫司或西罗莫司的联合应用。

格列本脲: 联合使用格列本脲的患者中观察到转氨酶升高的风险。因此，禁止波生坦和格列本脲联合使用，应考虑用其它降血糖药物替代治疗（见【禁忌】）。合用波生坦可使格列本脲的血浆浓度降低约 40%。波生坦的血浆浓度也降低约 30%。预计波生坦也可能降低其它主要由 CYP2C9 和 CYP3A4 代谢的口服降血糖药物的血浆浓度。使用这些药物的患者，须考虑血糖难以控制的可能性。

激素类避孕药: 合用波生坦时，可使炔雌醇和炔诺酮的血浆浓度分别下降 31%和 14%。但单个受试者的血浆浓度可分别下降高达 56%和 66%。预计波生坦也可降低其它主要由 CYP3A4 代谢的甾体避孕药的血浆浓度。故无论何种给药途径（如口服、注射、透皮和植入剂型），单用激素避孕药进行避孕都不可靠，女性患者应该使用其它避孕方法而不是仅仅依赖激素类避孕药。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

华法林：合用波生坦 500mg、每日两次，共 6 天，可使 S-华法林（一种 CYP2C9 底物）和 R-华法林（一种 CYP3A 底物）的血浆浓度分别降低 29%和 38%。临床经验表明，当肺动脉高压患者合用波生坦与华法林时，对国际标准化比率（INR）和华法林剂量的改变（基线水平较之临床试验结束时）没有临床显著性影响。此外，在波生坦治疗组由于 INR 或不良事件调整华法林剂量的发生率与安慰剂组接近。开始应用波生坦后，不需要调整华法林及类似口服抗凝药的剂量，但建议加强 INR 监测，特别是在波生坦治疗初期及剂量增加时。

辛伐他汀和其它他汀类药物：合用波生坦 125mg、每日两次，5 日后辛伐他汀（CYP3A4 底物）及其  $\beta$ -羟基酸活性代谢产物的血浆浓度分别降低 34%和 46%。波生坦的血浆浓度并未受到合用辛伐他汀的影响。预计波生坦也可降低其它主要由 CYP3A4 代谢的他汀类药物的血浆浓度，如洛伐他汀和阿托伐他汀。对于这些他汀类药物，在开始波生坦治疗时，须考虑其药效下降的可能性，故应监测胆固醇水平并相应调整他汀类药物的剂量。

酮康唑：波生坦（62.5mg、每日两次）与酮康唑（CYP3A4 强效抑制剂）合用 6 日后，波生坦血浆浓度增加约 2 倍。但无需考虑调整波生坦用量。虽未经体内试验证实，但预计波生坦与其他 CYP3A4 强效抑制剂（如伊曲康唑）合用时也会出现类似的波生坦血浆浓度升高。但是，如果 CYP2C9 同工酶代谢功能差的患者在合用波生坦和 CYP3A4 抑制剂时，可能出现波生坦血浆浓度较大程度增加的风险。

利福平：波生坦 125mg、每日两次与 CYP2C9 及 CYP3A4 强效诱导剂利福平合用，7 天后波生坦的血浆浓度可下降 58%，单个病例中血浆浓度的下降可高达约 90%。因此，预计与利福平合用时波生坦的药效会显著减弱。尚缺乏波生坦与其它 CYP3A4 诱导剂如卡马西平、苯巴比妥、苯妥英和贯叶连翘提取物的数据，但预计与之合用时可导致波生坦的系统暴露量降低。故不能排除波生坦的临床疗效会出现显著降低。

依前列醇：一项儿童肺动脉高压患者的研究数据（见【临床试验】）显示，无论是否合并依前列醇持续输注，波生坦单次给药和多次给药后其  $C_{max}$  和 AUC 值相似。

西地那非：健康志愿者合用波生坦 125mg、每日两次（达稳态）与西地那非 80mg、每日三次（达稳态），西地那非的 AUC 降低了 63%，波生坦的 AUC 则增加了 50%。故两药合用应慎重。

他达拉非：多剂合用以后，波生坦（125mg，每日两次）使他达拉非（40mg，每日一次）的全身暴露量降低 42%， $C_{max}$  降低 27%。他达拉非未影响波生坦或其代谢产物的暴露量（AUC 和  $C_{max}$ ）。

地高辛、尼莫地平和氯沙坦：波生坦与地高辛、尼莫地平无明显药代动力学相互作用，氯沙坦对波生坦的血浆浓度也无明显影响。

#### 抗逆转录病毒药物

洛匹那韦+利托那韦（及其它利托那韦增强蛋白酶抑制剂）：健康志愿者合用波生坦 125mg、每日两次及洛匹那韦+利托那韦 400+100mg、每日两次共 9.5 天，波生坦在第 3~4 天的初始血浆谷浓度大约是单用时的 48 倍。第 9 天波生坦的血浆浓度可下降至单用时的 5 倍左右。此种药物相互作用的原因很可能是利托那韦通过抑制由转运蛋白介导的肝细胞摄入和抑制 CYP3A4 从而导致波生坦的清除率下降。波生坦与洛匹那韦+利托那韦或其它利托那韦增强强效蛋白酶抑制剂合用时的初始剂量应为 62.5mg、每天一次，并且在初始用药阶段和剂量递增至维持剂量 125mg、每天两次期间，应密切监测患者对波生坦的耐受性，以防发生低血压和肝脏功能异常。

与波生坦合用 9.5 天后，洛匹那韦和利托那韦的血浆暴露量可下降至无临床显著性意义（分别约为 14%和 17%）。但波生坦的诱导作用可能尚未完全发挥，故不能排除蛋白酶抑制剂血浆浓度会进一步下降。建议对 HIV 用药进行适当的监测。预计波生坦合用其它利托那韦增强的蛋白酶抑制剂会产生类似作用。

#### 其它抗逆转录病毒药物

由于尚缺乏相关的数据，故不能给出针对其它抗逆转录病毒药物的建议。应该强调的是，因为奈韦拉平的显著肝脏毒性可能会增加波生坦对肝脏的影响，故不建议波生坦与奈韦拉平联用。

#### 药物-食物相互作用

波生坦与食物同服时， $C_{max}$ （22%）和 AUC（10%）仅会出现临床上无关的轻微增加。波生坦可与食物同服，也可不与食物同服。

#### 药物-草药相互作用

尚无波生坦与草药之间相互作用的报告。

#### 儿童患者

仅在成年人中开展了药物相互作用研究。

### 【药物过量】

健康志愿者单次给药最高达 2400mg，或非肺动脉高压患者给药最高达 2000mg/天持续 2 个月，最常见的不良反应是轻中度的头痛。药物相互作用研究中，患者合用 500mg 或 1000mg 波生坦与环孢素 A，波生坦的初始血浆谷浓度增加 30 倍，结果导致严重头疼、恶心和呕吐，但没有出现严重不良事件。同时还观察到轻度血压降低和心率加快。

波生坦严重过量时可能导致显著的低血压，需要给予积极的心血管支持治疗。波生坦上市后报告了 1 名成年男性患者过量服用波生坦 10000mg 的事件。该患者出现了恶心、呕吐、低血压、头晕、出汗、视力模糊的症状。在进行血压支持治疗后，该患者在 24 小时内完全恢复。波生坦不能通过透析被清除。

### 【临床试验】

#### 肺动脉高压（PAH）

##### WHO 功能分级为Ⅲ级-Ⅳ级患者的研究

分别对 32 名患者（AC-052-351 研究）和 213 名患者（AC-052-352 BREATHE-1 研究）开展了 2 项随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验，入选患者为 WHO 功能分级Ⅲ级或Ⅳ级的原发性肺高压（PPH）、或硬皮病和其它结缔组织病继发的 PAH 患者。BREATHE-1 研究将波生坦的 2 个剂量（125mg b.i.d.和 250mg b.i.d.）与安慰剂进行了比较，而 AC-052-351 研究将 125mg b.i.d.与安慰剂进行了比较。

上述两项研究中，患者在其既有治疗（口服血管扩张剂、抗凝血剂、利尿剂、强心苷和/或氧疗，但不包含依前列醇）的基础上分别加入波生坦或安慰剂。患者先服用波生坦 62.5mg 或对应的安慰剂每天两次、共 4 周，随后每天两次服用波生坦 125mg 或 250mg 或对应的安慰剂，再治疗 8 周（AC-052-351 研究）或 12 周（BREATHE-1）。主要研究终点为 6 分钟步行距离。此外，还对症状和功能状态进行了评价。AC-052-351 研究中第 12 周测量血液动力学参数。

研究的主要评价于第 12 周（AC-052-351 研究）或第 16 周（BREATHE-1）进行，而对患者的随访则长达 28 周。两项研究中，波生坦均可显著增加步行距离。主要疗效参数 6 分钟步行距离经安慰剂校正后的相对基线增加值为  $75.9 \pm 31.0\text{m}$ （95%CL=12.5, 139.2；t-检验,  $p=0.0205$ ）和  $44.2 \pm 11.6\text{m}$ （95%CL=21.4, 67.0；Mann-Whitney U-检验,  $p=0.0002$ ）。治疗（62.5mg b.i.d.）1 个月后步行距离即有明显的改善，治疗 2 个月后更为明显。在长达 7 个月的双盲试验中这种改善可以持续。（见【用法用量】）

AC-052-351 研究中评估了有创血液动力学参数。与安慰剂组相比，波生坦组从基线到第 12 周的肺动脉压力（PAP）、心脏指数（CI）、肺血管阻力（PVR）、右心房压力（RAP）和肺毛细血管楔压（PCWP）都有明显改善。

表 4：AC-052-351 研究中从基线到第 12 周的血液动力学参数变化

	基线值		绝对变化值		治疗差异
	波生坦	安慰剂	波生坦	安慰剂	
平均 PAP (mmHg)	n=20 53.7±13.4	n=10 55.7±10.5	n=20 -1.6±5.1	n=10 5.1±8.8	-6.7*
心脏指数 (L/min/m <sup>2</sup> )	n=20 2.35±0.73	n=10 2.48±10.33	n=20 0.50±0.46	n=10 -0.52±0.48	1.02**
PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )	n=19 896±425	n=10 942±430	n=19 -223±245	n=10 191±235	-415**
平均 RAP (mmHg)	n=19 9.7±5.6	n=10 9.9±4.13	n=19 -1.3±4.1	n=10 4.9±4.6	-6.2**
PCWP (mmHg)	n=19 9.3±2.4	n=10 8.3±3.4	n=19 0.1±3.6	n=10 3.9±5.6	-3.8*

数值为平均值±SD

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.001$

通过 WHO 功能分级、Borg 呼吸困难评分和“临床恶化”发生率对 PAH 的症状进行了评估。波生坦治疗组患者的步行试验期间的呼吸困难（Borg 呼吸困难评分）有所缓解，WHO 功能分级出现改善，且临床恶化率显著降低。

在 AC-052-351 研究中，波生坦治疗的 9 名患者（42.8%）的肺动脉高压 WHO 分级从 III 级改善至 II 级。安慰剂组中仅 1 名患者（9.1%）从 III 级改善至 II 级，而 2 名患者（18.1%）从 III 级恶化至 IV 级。在 AC-052-352 (BREATHE-1) 研究中，213 名患者中的 92% 基线时 WHO 功能分级为 III 级，8% IV 级。经波生坦治疗后，42.4% 患者的 WHO 功能分级出现了改善（安慰剂组为 30.4%）。

通过至死亡时间、因肺动脉高压住院、因肺动脉高压恶化中止治疗或需要依前列醇治疗等终点对临床恶化情况进行评价。下文中图 1 显示的是 Log-rank 检验，反映了 28 周内的临床恶化情况，下表则给出了各个临床恶化终点的发生率。

表 5: 临床恶化的发生率\*

	BREATHE-1		AC-052-351 研究	
	波生坦 125mg b.i.d. (n=74)	安慰剂 (n=69)	波生坦 125mg b.i.d. (n=21)	安慰剂 (n=11)
出现临床恶化的患者[n(%)]	5 (7%) <sup>(a)</sup>	14 (20%)	0 (0%) <sup>(b)</sup>	3 (27%)
死亡	1 (1%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
因 PAH 住院	3 (4%)	9 (13%)	0 (0%)	3 (27%)
因 PAH 恶化而中止试验	3 (4%)	6 (9%)	0 (0%)	3 (27%)
接受依前列醇 <sup>(c)</sup>	2 (3%)	3 (4%)	0 (0%)	3 (27%)

注：患者出现临床恶化的原因可能会超过一种

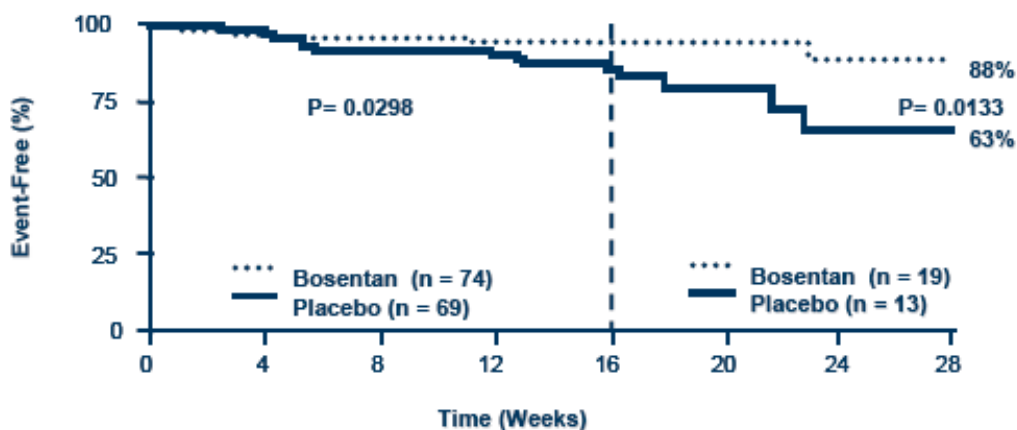
<sup>(a)</sup> 与安慰剂比较 Log-rank 检验的 p=0.015

<sup>(b)</sup> 与安慰剂比较 Fish 精确检验的 p=0.033

<sup>(c)</sup> 接受依前列醇往往是临床恶化的一个结果

\* 至死亡的最短时间、因 PAH 恶化而永久退出试验或住院、开始依前列醇治疗

图 1: BREATHE-1 试验中, 28 周内的随机分组至临床恶化时间  
至临床恶化时间



BREATHE-1 研究中, 随机分组至临床恶化时间以及失败比例的 Kaplan-Meier 估计值。所有患者 (波生坦组 n=74, 安慰剂组 n=69) 均完成了前 16 周研究。其中一部分患者 (波生坦组 n=19, 安慰剂组 n=13) 完成了 28 周的双盲研究。

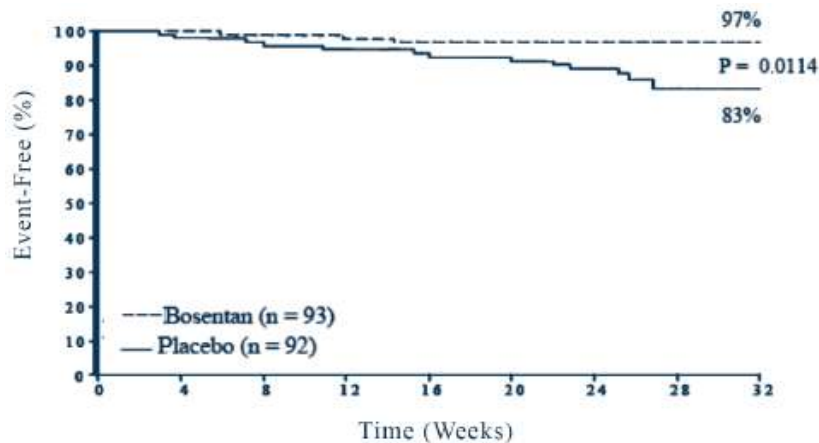
#### WHO 功能分级 II 级患者的研究

在一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验中 (AC-052-364, EARLY), 185 名 WHO 功能分级为 II 级的轻度 PAH 患者 (平均基线 6 分钟步行距离为 443 米) 服用波生坦 62.5mg

b.i.d., 4 周后服用波生坦 125mg b.i.d. (n=93) 或服用安慰剂 (n=92), 共 6 个月。入组患者均为首次接受治疗的患者 (n=156) 或是正在接受稳定剂量西地那非治疗的患者 (n=29)。复合主要终点为第 6 个月时 PVR 和 6 分钟步行距离相对基线的变化值。至临床恶化时间 (通过死亡、因 PAH 并发症住院或 PAH 症状进展进行评价)、Borg 呼吸困难指数、WHO 功能分级的变化以及血液动力学参数则作为次要终点进行评价。

治疗 6 个月后, 相比安慰剂组波生坦治疗组的 PVR 降低了 22.6% ( $p < 0.0001$ )。波生坦组的 6 分钟步行距离增加而安慰剂组则减少, 两组间平均值和中位值的差异分别为 19.1 米和 13.8 米。但差异未达到统计学意义 (以 6 分钟步行距离中位值计,  $p = 0.0758$ )。波生坦组的至临床恶化时间 (首次观察到 PAH 症状进展的时间) 相比安慰剂组有显著的延迟 (风险比为 0.227,  $p = 0.0114$ )。与安慰剂组相比, 波生坦治疗组还降低了恶化至少 1 个功能分级的发生率 (波生坦 3.4%, 安慰剂 13.2%,  $p = 0.0285$ ), 同时血液动力学参数 (mPAP、TPR、心脏指数和 SVO<sub>2</sub>;  $p < 0.05$ ) 在两组之间有统计学意义的改善。分层分析同时发现, 不论基线时患者是否使用西地那非治疗, 出现的结果一致。

图 2:EARLY 研究中, 32 周内的随机分组至临床恶化时间



EARLY 研究中随机分组至临床恶化时间的 Kaplan-Meier 估计值。

长期治疗数据来自于 173 例患者, 他们在 EARLY 研究的对照期内接受波生坦治疗和/或在开放扩展期从安慰剂转向波生坦治疗。波生坦平均治疗时间为  $3.6 \pm 1.8$  年 (最长 6.1 年), 73% 的患者治疗时间超过 3 年, 62% 的患者治疗时间超过 4 年。在开放扩展期间, 如有必要可加用其他肺动脉高压治疗药物。大多数患者诊断为特发性或遗传性 PAH (61%), 总体上 78% 的患者保持在 WHO 功能分级 II 级。治疗开始后第 3 年和第 4 年的 Kaplan-Meier 生存率分别为 90% 和 85%。同样时间点, 分别有 88% 和 79% 的患者未出现肺动脉高压病情恶化 (定义为全因死亡、肺移植、房间隔造口术或开始静脉/皮下前列腺素治疗)。先前在双盲期的安慰剂治疗和开放扩展期间启用其他药物治疗的相关数据所占比重尚不明确。

### 肺动脉高压长期治疗

通过 2 项关键性安慰剂对照试验 (AC-052-351 和 AC-052-352) 及其开放性扩展试验 (AC-052-353 和 AC-052-354) 记录了 235 名患者使用波生坦治疗的长期生存状态。平均治疗时间为  $1.9 \pm 0.7$  年 (最短 0.1 年; 最长 3.3 年), 对患者持续观察的平均时间为  $2.0 \pm 0.6$  年。其中大部分患者诊断为原发性肺高压 (PPH; 72%), 且处于 WHO 功能分级 III 级 (84%)。结果显示经波生坦治疗 1 年和 2 年后患者生存率 (Kaplan-Meier) 分别是 93% 和 84%。在继发于系统性硬化的 PAH 患者亚组中, 生存率估计值较低。这些估计值可能受到治疗开始时



235 例患者中有 43 例患者接受了依前列醇治疗的影响。

这些非对照观察结果未能与未使用波生坦组进行比较，因此不能用于确定波生坦在死亡率方面的长期作用。

#### 伴有先天性心脏病的肺动脉高压患者

对 54 名 WHO 功能分级为 III 级、伴有先天性心脏病继发的艾森曼格（Eisenmenger）综合征（出现右向左分流）的 PAH 患者开展了一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照的研究 AC-052-405（BREATHE-5）。患者开始每天两次接受波生坦 62.5mg（n=37）或相应安慰剂（n=17），4 周后每天两次接受波生坦 125mg 或对应安慰剂，再治疗 12 周。

本研究共设定了 2 个主要终点。一为波生坦不会导致分流恶化或加重低氧血症；二为与安慰剂相比第 16 周时肺血管阻力指数（PVRi）相对基线的变化均值。此外还对 6 分钟步行距离进行了评估。

16 周后，与安慰剂相比，波生坦可使平均血氧饱和度增加 1.0%（95%CL=-0.7；2.8），证明波生坦不会使低氧血症恶化。波生坦治疗组的肺血管阻力比安慰剂组降低了  $472.0 \pm 221.9 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ ，并具有显著的统计学意义（95%CL=-917.6, -26.5；t 检验， $p=0.0383$ ）。

波生坦治疗可使步行距离发生统计学的显著改善，与安慰剂相比，其安慰剂校正后的增加值为  $53.1 \pm 19.2 \text{ m}$ （95%CL=14.5, 9.17；t 检验， $p=0.0079$ ）。

在 BREATHE-5 研究的 24 周开放扩展期（AC-052-409）中，有 26 名患者继续接受了波生坦治疗（平均治疗时间为  $24.4 \pm 2.0$  周），其疗效总体上得以维持。

#### 伴有人类免疫缺陷病毒感染的肺动脉高压患者

在一项非对照的开放性研究 AC-052-362（BREATHE-4）中入选了 16 名 WHO 功能分级为 III 级或 IV 级、未经依前列醇治疗并伴有人类免疫缺陷病毒（HIV）感染（稳定期，CD4 细胞  $>100$  个细胞/ $\text{mm}^3$ ）的 PAH 患者，受试者开始服用波生坦 62.5mg、每天两次，4 周后剂量递增至 125mg、每天两次，再治疗 12 周。

波生坦治疗 16 周后，6 分钟步行距离相对基线出现了显著改善，增加值为  $91.4 \pm 59.5 \text{ m}$ （95%CL=59.7, 123.3；t 检验， $p<0.001$ ）。Borg 呼吸困难指数也有所改善，第 16 周时（ $1.5 \pm 1.6$ ）相比基线（ $3.4 \pm 2.5$ ）有显著降低（95%CL=-3.3, -0.5；t 检验， $p<0.013$ ）。

基线时 16 名患者中的 15 名功能分级为 III 级，另 1 名为 IV 级。经波生坦 62.5mg b.i.d. 治疗 4 周后，9 名（56.3%）患者的功能分级出现了改善。再经 125mg b.i.d. 治疗 12 周后，16 名患者中 14 名（87.5%）分级相对基线出现了改善，包括基线时功能分级为 IV 级的那名患者。3 名患者从基线时的 III 级提高到 I 级，且没有出现功能分级恶化的患者。1 名患者出现了肺动脉高压临床状况恶化，并住院。

经波生坦治疗 16 周后以下指标相对基线出现了改善：心脏指数平均增加  $0.88 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2 \pm 0.72$ （95%CL=0.49, 1.26；t 检验， $p<0.001$ ）；mPAP 平均降低 11.0mmHg（95%CL=-17.4, -4.7；t 检验， $p=0.0002$ ）；PVR 平均降低  $339 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ （95%CL=-454, -223；t 检验， $p<0.001$ ）。值得注意的是本研究为非对照的开放性研究，上述数据应审慎解读。

#### 合用依前列醇的患者

通过 AC-052-355（BREATHE-2）和 AC-052-356（BREATHE-3）两项研究考察了波生坦与依前列醇的联合用药。AC-052-355 是针对 33 名合用依前列醇的重度肺动脉高压患者进行

的多中心、随机、双盲、平行分组、安慰剂对照的临床试验。AC-052-356 是针对儿科患者的开放、非对照的临床试验。19 名儿科患者中有 10 名在 12 周试验过程合用了波生坦与依前列醇。儿童及成人患者合用波生坦与依前列醇时均耐受良好。

### 对充血性心力衰竭无疗效

波生坦在伴有左心室功能紊乱的充血性心力衰竭患者中的治疗无效。在国外两项临床研究中，1613 例 NYHA 分级为 III-IV、左心室射血分数 < 35%，使用利尿剂、ACE 抑制剂和其它治疗的心力衰竭受试者随机使用安慰剂或波生坦（62.5mg 每日两次至 125mg 耐受剂量每日两次），并随访至 70 周。结果显示，波生坦治疗在患者的总体评估（主要终点）或死亡率方面没有获益。但是，在波生坦开始使用后的第 4 周到第 8 周因心力衰竭住院的情况更加常见。在严重慢性心力衰竭患者参加的安慰剂对照试验中发现，在开始使用波生坦治疗的第 4-8 周，因 CHF 相关的体重增加和加重的下肢水肿而住院的发生率增高。患者需要进行利尿，体液管理或因失代偿性心衰而住院治疗。

### 肺动脉高压儿童患者

#### BREATHE-3 (AC-052-356)

在一项 19 名年龄为 3-15 岁的儿科 PAH 患者中进行的开放性非对照研究中，对波生坦片进行了评价。本研究主要设计为药代动力学研究（见【药代动力学】部分）。患者在基线时患有原发性肺高压（10 名患者）或先天性心脏病相关 PAH（9 名患者），且属于 WHO 功能分级 II 级（n=15, 79%）或 III 级（n=4, 21%）。将患者根据体重分为三组，并以大约 2mg/kg 的剂量每日两次给予波生坦，为期 12 周。每组有一半的患者已接受依前列醇静脉给药，在研究持续期间依前列醇的剂量保持恒定。

在 17 名患者中测定了血液动力学参数。心脏指数相对于基线平均增加 0.5L/min/m<sup>2</sup>，mPAP 平均降低 8mmHg，PVR 平均降低 389dyn.sec.cm<sup>-5</sup>。合并或未合并给予依前列醇时，上述血液动力学参数相对于基线的改善情况相似。第 12 周时运动试验参数相对于基线的变化高度变异，且均不显著。

#### FUTURE-1/2 (AC-052-365/AC-052-367)

FUTURE-1 是一项开放性、非对照研究，在 36 名 2~11 岁患者中以 4mg/kg、每日两次的维持剂量给予波生坦分散片。本研究主要设计为药代动力学研究（见【药代动力学】部分）。患者在基线时患有特发性（31 名患者[86%]）或遗传性（5 名患者[14%]）PAH，并且 WHO 功能分级为 II 级（n=23, 64%）或 III 级（n=13, 36%）。FUTURE-1 研究中，研究治疗的中位暴露时间为 13.1 周（范围：8.4-21.1 周）。其中有 33 名患者在 FUTURE-2 非对照扩展期继续接受波生坦分散片 4mg/kg、每日两次治疗，中位总体治疗时间是 2.3 年（范围：0.2-5.0 年）。在 FUTURE-1 基线时，9 名患者正在接受依前列醇治疗。9 名患者在研究期间刚开始接受 PAH 特异性药物治疗。2 年时 PAH 恶化（死亡、肺移植或者因 PAH 恶化而住院）的 Kaplan-Meier 无事件估计值为 78.9%。2 年时总生存率的 Kaplan-Meier 估计值为 91.2%。

#### FUTURE-3 (AC-052-373)

在一项使用波生坦 32mg 分散片进行的开放性随机研究中，将 64 名年龄 3 个月至 11 岁的稳定 PAH 患者随机分配至 24 周波生坦 2mg/kg、每日两次治疗组（n=33）或 2mg/kg、每日三次治疗组（n=31）。43（67.2%）名患者 ≥ 2~11 岁、15（23.4%）名患者 1~2 岁、6（9.4%）名患者 3 月龄至 1 岁。本研究主要设计为药代动力学研究（见【药代动力学】部分）。疗效终点仅为探索性终点。根据 Dana Point 分类，PAH 的病因包括特发性 PAH（46%），遗传性 PAH（3%），心脏矫正术后相关 PAH（38%），以及体肺分流导致的先天性心脏病相关的 PAH，

包括艾森曼格综合征（13%）。研究治疗开始时患者的 WHO 功能分级为 I 级（n=19, 29%）、II 级（n=27, 42%）或 III 级（n=18, 28%）。在入组研究时，患者接受 PAH 药物（最常用的是磷酸二酯酶-5 抑制剂[西地那非]单药治疗[35.9%]、波生坦单药治疗[10.9%]和波生坦、伊洛前列素和西地那非联合用药[10.9%]）并且在研究期间继续 PAH 治疗。

在研究开始时，不到一半的患者（45.3% [29/64]）接受了波生坦单药治疗，没有联合其他 PAH 药物。40.6%（26/64）的患者在 24 周研究治疗期间仍接受波生坦单药治疗，而未发生 PAH 恶化。对所包含的全部人群（64 名患者）进行的分析表明，基于治疗期间非儿科特异性 WHO 功能分级评估（97%每日两次，100%每日三次）和医生的临床总体印象（94%每日两次，93%每日三次），大多数患者保持了至少稳定的状态（没有恶化）。24 周时，每日两次组和每日三次组中 PAH 恶化（死亡、肺移植或因 PAH 恶化而住院）的 Kaplan-Meier 无事件估计值分别为 96.9%和 96.7%。

与 2mg/kg、每日两次组相比，2mg/kg、每日三次组没有任何临床获益证据。

在患有新生儿持续性肺高压（PPHN）的新生儿中进行的研究：

#### FUTURE-4（AC-052-391）

本研究为一项在患有 PPHN 的早产儿或足月儿（胎龄 36-42 周）中进行的双盲、安慰剂对照、随机化研究。对于接受了至少 4 小时持续治疗后，仍对吸入一氧化氮（iNO）反应不佳的患者，在 iNO 基础上，以波生坦分散片 2mg/kg、每日两次（N=13）或安慰剂（N=8）作为辅助治疗，经鼻胃管给药最长持续 14 天，直至停止使用 iNO 或治疗失败（定义为需要体外膜肺氧合[ECMO]或开始使用其他肺血管扩张剂）。

波生坦组中研究治疗的中位暴露时间为 4.5 天（范围：0.5 至 10.0 天），安慰剂组是 4.0 天（范围：2.5 至 6.5 天）。

结果并未表明波生坦在这一人群中额外获益。

- 波生坦组完全停止 iNO 的中位时间是 3.7 天（95%CL 1.17, 6.95），安慰剂组是 2.9 天（95% CL 1.26, 4.23）（p=0.34）。
- 波生坦组完全停止机械通气的中位时间是 10.8 天（95%CL 3.21, 12.21），安慰剂组是 8.6 天（95%CL 3.71, 9.66）（p=0.24）。
- 波生坦组 1 名患者的氧合指数值在研究药物首次给药后 8 小时内升高，因此将其视为治疗失败（根据试验方案定义，需要 ECMO）。该患者在 60 天随访期内痊愈。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

波生坦为双重内皮素受体拮抗剂，对内皮素受体 A（ET<sub>A</sub>）和内皮素受体 B（ET<sub>B</sub>）均有亲和力。波生坦可降低肺血管和全身血管阻力，并且在不增加心率的情况下增加心脏输出量。波生坦与内皮素竞争性地结合 ET<sub>A</sub> 和 ET<sub>B</sub> 受体，它与 ET<sub>A</sub> 受体的亲和力稍高于与 ET<sub>B</sub> 受体的亲和力。

#### 毒理研究

##### 遗传毒性：

波生坦 Ames 试验、程序外 DNA 合成试验、V-79 哺乳动物细胞突变试验、人淋巴细胞试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

### **生殖毒性:**

啮齿类动物长期给予内皮素受体拮抗剂,可见睾丸曲细精管萎缩发生率增加以及对生育力的影响。大鼠经口给予波生坦 1500mg/kg/天[按  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算,为人体最大推荐剂量(MRHD, 125mg/次, b.i.d.) 的 50 倍],或静脉注射 40mg/kg/天,未见对雄鼠精子数量或活力、雌雄大鼠交配能力或生育力的影响。大鼠经口给予波生坦 125mg/kg/天(约为 MRHD 的 4 倍)两年,可见雄鼠睾丸曲细精管萎缩发生率的增加;经口给予 1500mg/kg/天(约为 MRHD 的 50 倍)六个月,未见睾丸曲细精管萎缩发生率增加。仅在 4-6 周的生育力试验中研究了对精子数量和活性的影响。小鼠给予波生坦 4500mg/kg/天(约为 MRHD 的 75 倍)两年,犬给予波生坦 500mg/kg/天(约为 MRHD 的 50 倍)十二个月,未见曲细精管萎缩发生率的增加。

妊娠大鼠经口给予剂量相当于 2 倍 MRHD(按  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算)的波生坦,可见子代的颅面部、大血管畸形,所致畸形与其他内皮素受体拮抗剂及内皮素-1 基因敲除小鼠的表现相似,提示该类药物具有胚胎-胎仔毒性;2 倍和 10 倍 MRHD 剂量时,死产率和幼仔死亡率增加。兔经口给予剂量相当于人用 10.5g/天(按 70kg 计)时,未见出生缺陷,但该剂量下血药浓度低于大鼠。

幼年大鼠从出生后 4 天至成年(出生后 69 天)期间经口给予波生坦,离乳后可见体重减低、睾丸和附睾绝对重量降低、附睾精子数量减少,未见对睾丸组织结构、精子形态及功能的影响,NOAEL 时暴露量分别为人体治疗剂量暴露量的 4 倍(出生后 4 天)和 2 倍(出生后 69 天);最高剂量未见对整体发育、生长、感觉、认知功能和生殖功能的影响,该剂量暴露量相当于儿童 PAH 患者治疗剂量暴露量的 7 倍。

### **致癌性:**

小鼠经口给予波生坦 450mg/kg/天(按  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算,约为 MRHD 的 8 倍)两年,雄鼠肝细胞腺瘤和肝细胞瘤的发生率增加;剂量高于 2000mg/kg/天(约为 MRHD 的 32 倍)时,可见雄鼠和雌鼠结肠腺瘤发生率增加。

大鼠经口给予波生坦 500mg/kg/天(约为 MRHD 的 16 倍)两年,可见雄鼠脑星形胶质细胞瘤发生率增加。

### **【药代动力学】**

主要对健康受试者进行了波生坦的药代动力学研究。

在健康受试者中,波生坦显示与剂量和时间相关的药代动力学。随着静脉给药剂量的增加以及时间的推移,波生坦的清除率和分布容积随之下降。口服给药剂量不超过 500mg 时,系统暴露量与剂量呈比例关系。更高口服剂量时,  $C_{\text{max}}$  和 AUC 增加的比例低于剂量增加比例。

多次给药时,波生坦血浆浓度可逐渐下降至单次给药后的 50%-65%。出现这种下降的原因可能是肝酶代谢时的自身诱导所致。波生坦可在 3-5 天内达到稳态。

波生坦与血浆蛋白(>98%)主要是白蛋白高度结合。波生坦不能穿透红细胞。

还不清楚波生坦的药代动力学是否受性别、体重、种族或年龄的影响。

下表为 PAH 患者的药代动力学参数总结。

**表 6：波生坦在肺动脉高压患者中的药代动力学参数总结**

	$C_{max}$	$t_{1/2}$	$AUC_{0-\infty}$
<b>14 天（125mg、每天两次）</b>	2286ng/ml (1234, 3337)	2.3 小时 (1.0-6.0)	8912ng.hr/ml (6296, 11531)

数据以算术平均值表示（及 95%置信区间），而  $t_{max}$  以中位数（及范围）表示。数据来自以 125mg b.i.d.维持剂量至少治疗 2 周的肺动脉高压患者。

**吸收：**波生坦的绝对生物利用度约为 50%，且不受食物影响。口服给药后 3-5 小时达到最高血浆浓度。目前已有成人 PAH 患者的口服和静脉给药的药代动力学数据。数据显示波生坦在成人 PAH 患者中的暴露量约为健康成人受试者的 2 倍。

**分布：**波生坦的分布容积约为 18L，清除率约为 8L/h。波生坦与血浆蛋白 (>98%) 主要是白蛋白高度结合。波生坦不能穿透红细胞。

**代谢：**波生坦在肝脏通过细胞色素 P<sub>450</sub> 同工酶 CYP3A4 和 CYP2C9 代谢。人血浆中可分离出三种波生坦代谢物。其中只有一种代谢物 Ro 48-5033 具有药理活性。该活性代谢物在成人患者中的暴露量高于健康受试者，且占波生坦效用最高可达 25%。明确有胆汁淤积的患者，其活性代谢物的暴露量可能会增加。

**排泄：**波生坦主要通过胆汁排泄清除。终末消除半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 为 5.4 小时。

### 不同剂型之间的比较

在一项药代动力学交叉研究 (AC-052-116) 中，16 名健康成人受试者接受波生坦 62.5mg（波生坦片 62.5mg）或 64mg（波生坦分散片 32mg）。波生坦分散片治疗组的波生坦暴露量低于波生坦片治疗组 ( $AUC_{0-\infty}$  几何均值比为 0.87 [90%CI: 0.78, 0.97])。波生坦的  $t_{max}$  和  $t_{1/2}$  未受到剂型的显著影响。

### 特殊人群及特殊状况

基于每种变量的调查范围，预计波生坦在成年人群中的药代动力学数据不会受到性别、体重、种族、或年龄的影响。

#### 儿童：

在 4 项临床研究中，考察了儿科患者的药代动力学（BREATHE-3、FUTURE-1、FUTURE-3 和 FUTURE-4；见【临床试验】）。由于 2 岁以下儿童的数据有限，尚未对该年龄组患者的药代动力学进行充分说明。

在研究 AC-052-356 (BREATHE-3) 中，19 名 3-15 岁 PAH 患者接受 2mg/kg、每日两次波生坦片给药，该研究评价了波生坦片单次和多次口服给药的药代动力学。在本研究中，波生坦的暴露量随着时间推移减少，这与波生坦的已知自身诱导特性一致。在接受 31.25、62.5 或 125mg、每日两次治疗的儿童患者中，波生坦的平均 AUC (CV%) 分别为 3496 (49)、5428 (79) 和 6124 (27) ng·h/mL，并且低于接受 125mg、每日两次治疗的成人 PAH 患者的观察结果 8149 (47) ng·h/mL。达到稳态后，体重 10-20kg、20-40kg 和 >40kg 的儿童患者

的系统暴露量分别是成人系统暴露量的 43%、67%和 75%。

在研究 AC-052-365 (FUTURE-1) 中, 36 名 2-11 岁的 PAH 儿童接受了波生坦分散片。在口服剂量为 2mg/kg 和 4mg/kg 时, 波生坦稳态血浆浓度和 AUC 相似 (2mg/kg、每日两次 AUC<sub>τ</sub> 为 3577ng·h/mL, 4mg/kg、每日两次的 AUC<sub>τ</sub> 为 3371ng·h/mL), 因此没有观察到剂量效应关系。波生坦在这些儿科患者中的平均暴露量大约是接受 125mg、每日两次维持剂量的成年患者的一半, 但是与成年患者的暴露量有较大重叠。

在使用分散片的研究 AC-052-373 (FUTURE-3) 中, 接受 2mg/kg、每日两次治疗的患者的暴露量与 FUTURE-1 研究中的暴露量相当。在总体人群中 (n=31), 2mg/kg、每日两次给药后的日暴露量为 8535ng·h/mL; AUC<sub>τ</sub> 为 4268ng·h/mL (CV: 61%)。在 3 月龄至 2 岁患者中, 日暴露量为 7879ng·h/mL; AUC<sub>τ</sub> 为 3939ng·h/mL (CV: 72%)。在 3 月龄至 1 岁患者中 (n=2), AUC<sub>τ</sub> 为 5914ng·h/mL (CV: 85%), 在 1-2 岁患者中 (n=7), AUC<sub>τ</sub> 为 3507ng·h/mL (CV: 70%)。在 2 岁以上患者中 (n=22), 日暴露量为 8820ng·h/mL; AUC<sub>τ</sub> 为 4410ng·h/mL (CV: 58%)。波生坦 2mg/kg、每日三次给药没有增加暴露量; 日暴露量为 7275ng·h/mL (CV: 83%, n=27)。

基于研究 BREATHE-3、FUTURE-1 和 FUTURE-3 的结果, 在儿科患者中, 波生坦暴露量达到平台期的剂量低于成人, 并且在儿科患者中, 高于 2mg/kg、每日两次以上的剂量 (4mg/kg、每日两次或 2mg/kg、每日三次) 没有导致波生坦的暴露量更高。

在新生儿研究 AC-052-391 (FUTURE-4) 中, 波生坦浓度在第一个给药间隔内缓慢且持续增加, 导致暴露量较低 (全血 AUC<sub>0-12</sub>: 164ng·h/mL, n=11)。稳态时, AUC<sub>τ</sub> 为 6165ng·h/mL (CV: 133%, n=7), 与接受 125mg、每日两次治疗并且血液/血浆分布比为 0.6 的成年 PAH 患者的暴露量观察结果相似。

上述结果在肝脏毒性方面的影响尚不可知。性别与静脉用依前列醇合并给药对波生坦药代动力学没有显著影响。

老年人: 尚未对年龄超过 65 周岁的患者进行波生坦的药代动力学评价。

性别: 波生坦的药代动力学参数与性别之间未见明显关联或倾向。

肝功能不全者: 轻度肝功能损害 (Child-Pugh 分级为 A) 患者的药代动力学无明显变化。轻度肝损伤患者的稳态波生坦 AUC 比健康志愿者高 9%, 其主要代谢物 Ro 48-5033 的稳态 AUC 高 33%。

在一项研究中研究了中度肝功能受损 (Child-Pugh B 级) 对波生坦及其主要代谢物 Ro 48-5033 的药代动力学的影响, 该项研究包含 5 名伴有 Child-Pugh B 级肝损伤和门静脉高压的肺动脉高压患者以及 3 名正常肝功能的其它原因 PAH 患者。在 Child-Pugh B 级肝损伤患者中, 波生坦稳态 AUC 均值[95%CI]: 360 [212-613]ng·h/mL, 即高于肝功能正常患者 4.7 倍 (波生坦: AUC 均值[95%CI]: 76.1 [9.07-638]ng·h/mL); 活性代谢物 Ro 48-5033 的 AUC 均值[95%CI]: 106 [58.4-192]ng·h/mL, 即高于肝功能正常患者 12.4 倍 (Ro 48-5033: AUC 均值[95%CI]: 8.57 [1.28-57.2]ng·h/mL)。尽管患者数有限并且有较高的差异性, 但这些数据仍

表明在中度肝功能受损（Child-Pugh B 级）患者中波生坦及其主要代谢物 Ro 48-5033 暴露量明显增加。

在 Child-Pugh C 级肝功能损害的患者中没有进行波生坦的药代动力学研究。波生坦在中度至重度肝损伤患者，即 Child-Pugh B 级或 C 级患者中禁用。

肾功能不全者：相比肾功能正常的志愿者，重度肾功能受损患者（肌酐清除率为 15-30mL/min）波生坦的血浆浓度约减少 10%，三种代谢物的血浆浓度增加约 2 倍。因为低于使用剂量 3% 的药物经尿排出，故肾功能受损的患者无需调整剂量。根据波生坦的物理化学性质和高度蛋白结合率，预期其在透析的过程中不会被显著清除。

**【贮藏】**

25°C 以下保存。

**【包装】**

防儿童开启的铝/铝泡罩包装，56 片/盒。

**【有效期】**

36 个月

**【执行标准】**

进口药品注册标准：JX20190159

**【批准文号】**

进口药品注册证号：H20190051

**【药品上市许可持有人】**

名称：Actelion Pharmaceuticals Ltd

注册地址：Gewerbstrasse 16, 4123 Allschwil, Switzerland

**【生产企业】**

企业名称：Patheon Inc.

生产地址：2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

**【境内联系机构】**

名称：爱可泰隆医药贸易（上海）有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区基隆路 6 号 5 层 517 室

邮政编码：200131

联系方式：800-8196-500

传真：021-80258310