核准日期：2018 年 12 月 07 日
修改日期：2020 年 03 月 04 日
2020 年 06 月 24 日

司来帕格片说明书

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：司来帕格片

商品名称：优拓比®（Uptravi®）

英文名称：Selexipag Tablets

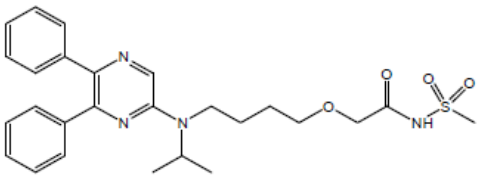
汉语拼音：Silaipage Pian

【成份】

本品活性成份：司来帕格

化学名称：2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(2-丙基)氨基]丁氧基}-N-(甲磺酰基)乙酰胺

化学结构式：



分子式：$C_{26}H_{32}N_4O_4S$

分子量：496.62

【性状】

0.2 mg：圆形、浅黄色薄膜衣片，一面刻有“2”字

0.4 mg：圆形、红色薄膜衣片，一面刻有“4”字

0.6 mg：圆形、浅紫色薄膜衣片，一面刻有“6”字

0.8 mg：圆形、绿色薄膜衣片，一面刻有“8”字

1.0 mg：圆形、橙色薄膜衣片，一面刻有“10”字

1.2 mg：圆形、深紫色薄膜衣片，一面刻有“12”字

1.4 mg：圆形、深黄色薄膜衣片，一面刻有“14”字

1.6 mg：圆形、棕色薄膜衣片，一面刻有“16”字

【适应症】

肺动脉高压

本品用于治疗肺动脉高压（PAH，WHO 第 1 组）以延缓疾病进展及降低因 PAH 而住院的风险。

本品的有效性已在一项长期研究中得到证实，该研究是在 WHO 功能分级 II-III 级的 PAH 患者中进行的。患者患有特发性或遗传性 PAH（58%），结缔组织病相关的 PAH（29%），与修复分流的先天性心脏病相关的 PAH（10%）(见【临床试验】)。

【规格】

（1）0.2 mg （2）0.4 mg （3）0.6 mg （4）0.8 mg （5）1.0 mg （6）1.2 mg （7）1.4 mg （8）1.6 mg

【用法用量】

应由具有肺动脉高压治疗经验的医生给予治疗及监测。

剂量

个体化剂量滴定

每位患者都应该进行剂量滴定至个人的最高耐受剂量，其剂量范围从0.2 mg、每日两次，到1.6 mg、每日两次（个体化维持剂量）。

推荐起始剂量为0.2 mg，每日两次，大约间隔12小时。之后以0.2 mg、每日两次的幅度增加剂量，通常每周增加一次。在治疗开始时和每次进行剂量增加时，建议在晚上服用第一剂。在剂量滴定期间可能发生反映本品作用机制的一些不良反应（例如，头痛、腹泻、恶心和呕吐、下颌疼痛、肌痛、肢体疼痛、关节痛和面部潮红），通常为一过性反应或者需进行对症治疗（见【不良反应】）。然而，如果达到了患者无法耐受的剂量，则应将剂量减少至前一个较低剂量。

对于未发生反映本品作用机制的不良反应但剂量递增受限的患者，可以再次尝试继续增加至个人的最高耐受剂量直到最高剂量1.6 mg、每日两次。

个体化维持剂量

应维持剂量滴定期间所达到的最高耐受剂量。如患者对于某个剂量的治疗随着时间逐渐无法耐受，则应考虑对症治疗和/或将剂量降至前一个较低剂量。

中断和停止治疗

如果漏服，应尽快补服，除非距离下一次服药时间已不足6小时。如果漏服3日或以上，则以较低的剂量重新服用本品并重新剂量滴定。

对于PAH患者突然中断本品治疗的经验有限。尚未观察到急性反跳的证据。

然而，如果决定停止服用本品，应逐步停用，同时开始替代性治疗。

肝功能不全患者

重度肝功能不全（Child-Pugh C级）患者不得使用本品。对于中度肝功能不全（Child-Pugh B级）患者，本品的起始剂量应为0.2 mg、每日一次，每隔一周增加0.2 mg、每日一次直至出现无法耐受或医疗上无法处理的反映司来帕格作用机制的不良反应为止。轻度肝功能不全（Child-Pugh A级）患者无需调整给药方案。

肾功能不全患者

轻度或中度肾功能不全患者无需调整给药方案。重度肾功能不全（估计肾小球滤过率（eGFR） < 30 mL/min/1.73 m^2）患者无需改变起始剂量；对这些患者进行剂量滴定时应谨慎（见【注意事项】）。

与 CYP2C8 中效抑制剂合并给药时的剂量调整

当与 CYP2C8 中效抑制剂（例如氯吡格雷、地拉罗司和特立氟胺）合并给药时，应将本品的剂量减少至每日一次。当与 CYP2C8 中效抑制剂合并给药停止时，应恢复本品的给药频率至每日两次。

给药方法

口服使用。

应早、晚服用本品。为提高耐受性，建议随餐服用本品，并在每次剂量增加阶段开始时，在晚间服用第一次增加的剂量。

不应将药片掰开、压碎或咀嚼，应用水送服。

视力不佳或失明患者在剂量滴定期间服用本品时应有他人的协助。

【不良反应】

安全性特征总结

最常被报告的不良反应是头痛、腹泻、恶心呕吐、下颌疼痛、肌痛、肢体疼痛、关节痛和面部潮红。这些反应在剂量滴定期间较常发生。这些不良反应中在严重程度上大部分为轻度至中度。

不良反应列表

在一项纳入了 1156 名具有症状性 PAH 患者的长期安慰剂对照 3 期研究中，对司来帕格的安全性进行了评价。接受司来帕格治疗的患者平均治疗期为 76.4 周（中位数 70.7 周），安慰剂组为 71.2 周（中位数 63.7 周）。司来帕格的暴露的时间最长为 4.2 年。

从关键性临床研究中发现的不良反应如下表所示。在各个发生频率类别中，不良反应均以严重程度降序呈现。

系统器官分类	**十分常见** **（≥ 1/10）**	**常见** **（≥ 1/100 且< 1/10）**	**偶见** **（≥ 1/1,000 且< 1/100）**
血液与淋巴系统疾病		贫血 血红蛋白下降	
内分泌系统疾病		甲状腺功能亢进症 促甲状腺激素减少（见【注意事项】）	
代谢与营养类疾病		食欲不振 体重减轻	
神经系统疾病	头痛*		
心脏疾病			窦性心动过速（见【注意事项】）
血管类疾病	面部潮红*	低血压（见【注意事项】）	
呼吸、胸及纵隔疾病	鼻咽炎（非感染起因）	鼻充血	
胃肠系统疾病	腹泻* 呕吐* 恶心*	腹痛	
皮肤与皮下组织类疾病		皮疹 荨麻疹 红斑	
肌肉骨骼与结缔组织疾病	下颌疼痛* 肌痛* 关节痛* 肢体疼痛*		

全身性疾病及给药部位症状		疼痛	

* 参见特定不良反应说明章节。

特定不良反应说明

剂量滴定和维持治疗相关的药理作用

经常观察到与司来帕格作用机制相关的不良反应，尤其在个体化剂量滴定阶段，列表如下：

类前列环素相关不良反应	剂量滴定阶段		剂量维持阶段	
	司来帕格	安慰剂	司来帕格	安慰剂
头痛	64%	28%	40%	20%
腹泻	36%	12%	30%	13%
恶心	29%	13%	20%	10%
下颌疼痛	26%	4%	21%	4%
肌痛	15%	5%	9%	3%
肢体疼痛	14%	5%	13%	6%
呕吐	14%	4%	8%	6%
面部潮红	11%	4%	10%	3%
关节痛	7%	5%	9%	5%

这些作用通常为一过性，或者可通过对症治疗进行处理。在接受司来帕格的患者中，有 7.5%因这些不良反应停药。严重不良反应的发生率，在司来帕格组为 2.3%，安慰剂组为 0.5%。在临床实践中，胃肠道不良事件已观察到止泻药、止吐药和治疗恶心和/或胃肠功能紊乱药品有效。疼痛相关不良事件常以止痛剂（如对乙酰氨基酚）治疗。

血红蛋白降低

一项针对 PAH 患者的 3 期安慰剂对照研究，司来帕格组患者在常规访视时的血红蛋白水平相对于基线值，平均绝对变化范围为-0.34 至-0.02 g/dL 之间，相较于安慰剂组为-0.05 至 0.25g/dL。血红蛋白浓度相对于基线值降低至 10g/dL 以下的报告中，在司来帕格组有 8.6%，安慰剂组是 5.0%。

甲状腺功能检查

一项针对 PAH 患者的 3 期安慰剂对照研究，甲状腺功能亢进症的报告，在司来帕格组有 1.6%，安慰剂组无病例报告（见【注意事项】）。在司来帕格组大部分访视中观察到促甲状腺激素中位数值降低（自基线中位数值 2.5 MU/L 最多减少 0.3 MU/L）。安慰剂组中位数值变化不明显。三碘甲状腺氨酸或甲状腺素在此两组中均无显著变化。

心率加快

一项针对 PAH 患者的 3 期安慰剂对照研究，给药后 2-4 小时观察到平均心率一过性增加 3-4 bpm。心电图检查显示司来帕格组 11.3%患者和安慰剂组 8.8%患者表现窦性心动过速（见【注意事项】、【药理毒理】）。

【禁忌】

- 对本品任何成份过敏者。
- 严重冠状动脉心脏病或不稳定型心绞痛。
- 最近 6 个月内曾发生心肌梗塞。
- 未严密监控的失代偿性心力衰竭。
- 严重心律失常。
- 最近 3 个月内曾发生脑血管事件（例如短暂性脑缺血发作、卒中）。
- 与心肌功能疾病相关的且与肺高压无关的先天性或获得性瓣膜缺损。
- 合用 CYP2C8 强效抑制剂（例如吉非罗齐，见【药物相互作用】和【 药代动力学】）。

【注意事项】

低血压

本品具有血管舒张特性，可能造成血压降低。在处方本品之前，医生应谨慎考虑患有基础疾病的患者（例如接受降压治疗或存在安静状态低血压、低血容量、严重左心室出口通道阻塞或自主神经功能异常的患者）是否受到血管舒张作用的不良影响。

甲状腺功能亢进症

使用本品时观察到甲状腺功能亢进。当出现甲状腺功能亢进的征兆或症状时，建议进行甲状腺功能检查。

肺静脉闭塞性疾病

当血管扩张剂（主要为前列环素）用于肺静脉闭塞性疾病患者时，曾有肺水肿的病例报告。因此，如果 PAH 患者服用本品时发生肺水肿体征，应考虑肺静

脉闭塞性疾病的可能性。如确诊，应停用本品。

老年患者（年龄≥65 岁）

目前超过 75 岁患者使用本品的临床经验有限，在此人群中使用本品应谨慎（见【老年用药】）。

肝功能不全

目前并无重度肝功能不全（Child-Pugh C 级）患者使用司来帕格的临床经验，因此本品不得用于此类患者。司来帕格及其活性代谢产物在中度肝功能不全（Child-Pugh B 级）受试者中表现出较高的暴露量（见【药代动力学】）。对于中度肝功能不全的患者，应每日给予本品一次（见【用法用量】）。

肾功能不全

对于重度肾功能不全（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）的患者，应谨慎进行剂量滴定。目前并无本品用于透析患者的经验（见【药代动力学】），因此本品不得用于此类患者。

对驾驶能力与操作机器能力的影响

本品对驾驶能力与操作机器能力有轻微影响。在考虑患者驾驶和操作机器的能力时，应留意患者的临床状态和使用司来帕格的不良反应资料（如头痛或低血压）。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

具有生育能力的女性

具有生育能力的女性在服用司来帕格期间应采取有效的避孕措施。

妊娠

目前并无妊娠女性使用司来帕格的资料。动物研究未显示与生殖毒性相关的直接或间接的有害作用。体外生殖毒性试验表明司来帕格与其主要代谢产物的前列环素（IP）受体效价，在动物较人类低 20 至 80 倍。因此，对生育力产生潜在影响方面，由 IP 受体介导的安全性临界值较非 IP 相关的低（见【药理毒理】）。

妊娠期间以及具有生育能力但未采取避孕措施的女性不建议使用本品。

哺乳

尚不清楚司来帕格或其代谢产物是否会分泌至人乳中。在大鼠中，司来帕格或其代谢产物会分泌至乳汁中（见【药理毒理】）。目前无法排除对哺乳婴幼儿的风险。哺乳期间不应使用本品。

生育力

目前尚无可用临床资料。在大鼠研究中，高剂量的司来帕格会一过性干扰动情周期但不影响生育力（见【药理毒理】）。此与人类的相关性尚未明确。

【儿童用药】

本品在 0 到 18 岁以下儿童的安全性和疗效尚未确立，目前无相关资料。不建议在儿科患者中使用司来帕格。动物研究提示肠套叠的风险增加，但目前这些发现与临床相关性未知（见【药理毒理】）。

【老年用药】

老年患者无需调整给药方案（见【药代动力学】）。年龄超过 75 岁患者中的临床经验有限，因此在此人群中使用本品应谨慎（见【注意事项】）。

【药物相互作用】

其他药物对司来帕格的影响

司来帕格通过羧酸酯酶水解成其活性代谢产物（见【药代动力学】）。司来帕格及其活性代谢产物主要通过 CYP2C8 进行氧化代谢，少部分是通过 CYP3A4 代谢。UGT1A3 和 UGT2B7 会催化活性代谢产物的葡萄糖醛酸化。司来帕格及其活性代谢产物均为 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。司来帕格是 P-gp 外排泵的弱性底物。其活性代谢产物是乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的一种弱性底物。

司来帕格及其活性代谢产物的药代动力学特性并不受华法林影响。

CYP2C8 抑制剂

当与 600 mg 吉非罗齐（一种强效 CYP2C8 抑制剂）每日两次合用时，司来帕格的暴露量约为原来的 2 倍，而其活性代谢产物（主要疗效因子）的暴露量约为原来的 11 倍。本品不得与强效 CYP2C8 抑制剂（例如吉非罗齐）合用（见【禁忌】）。

司来帕格与 CYP2C8 中效抑制剂氯吡格雷（负荷剂量 300 mg 或维持剂量 75 mg、每日一次）合并给药时，给予氯吡格雷负荷剂量和维持剂量后，对司来帕格的暴露量无相关影响，而司来帕格活性代谢产物的暴露量分别增加了约 2.2 和 2.7 倍。

CYP2C8 诱导剂

在与 600 mg 利福平（一种 CYP2C8（和 UGT 酶）诱导剂）每日一次合并用药时，不会改变司来帕格的暴露量，而其活性代谢产物的暴露量减半。与 CYP2C8 诱导剂（例如利福平、卡马西平、苯妥英）合用时可能需调整司来帕格剂量。

UGT1A3 和 UGT2B7 抑制剂

尚未有针对强效 UGT1A3 和 UGT2B7 抑制剂（丙戊酸、丙磺舒和氟康唑）对司来帕格及其活性代谢产物暴露量影响的研究。当本品与这些药品合用时，需谨慎使用。不能排除与强效UGT1A3和UGT2B7抑制剂有潜在药动学相互作用。

CYP3A4 抑制剂和诱导剂

当与 400/100 mg 洛匹那韦/利托那韦（CYP3A4 强效抑制剂）每日两次合用时，司来帕格的暴露量约为原来的 2 倍，而司来帕格活性代谢产物的暴露量未发生改变。由于活性代谢产物效价较司来帕格高 37 倍，因此这种影响不具临床相关性。由于 CYP3A4 强效抑制剂不影响其活性代谢产物的药动学特性，说明 CYP3A4 路径在其活性代谢产物清除过程中并不重要，估计 CYP3A4 诱导剂对其活性代谢产物的药动学特性不会有影响。

PAH 特异性治疗

在一项针对 PAH 患者的 3 期安慰剂对照试验中，司来帕格与内皮素受体拮抗剂（ERA）和 PDE-5 抑制剂合用时，其活性代谢产物暴露量减少 30%。

转运蛋白抑制剂（洛匹那韦/利托那韦）

当与 400/100 mg 洛匹那韦/利托那韦（OATP（OATP1B1 和 OATP1B3）和 P-gp 强效抑制剂）每日两次合用时，司来帕格的暴露量约为原来的 2 倍，而其活性代谢产物的暴露量未改变。由于大部分药理作用由其活性代谢产物所产生，这种影响并不具临床相关性。

司来帕格对其他药物的影响

司来帕格与其活性代谢产物在临床相关浓度下不会抑制细胞色素 P450 酶。司来帕格与其活性代谢产物不会抑制转运蛋白。

抗凝剂或血小板聚集抑制剂

司来帕格在体外是一种血小板聚集抑制剂。在一项针对 PAH 患者的 3 期安慰剂对照试验中，包括司来帕格与抗凝剂（例如肝素、香豆素类抗凝剂）或血小板聚集抑制剂联用时，并未检测到司来帕格较安慰剂有增加出血的风险。在一项健康受试者的研究中，给予单剂 20 mg 华法林之后，司来帕格（0.4 mg、每日两次）并未改变 S-华法林（CYP2C9 底物）或 R-华法林（CYP3A4 底物）的暴露量。司来帕格并未影响华法林对国际标准化比率（INR）的药效学作用。

咪达唑仑

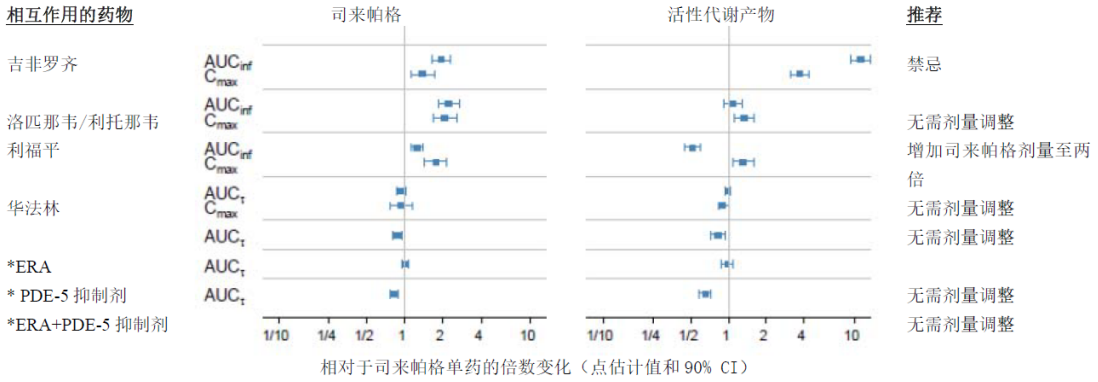
在司来帕格滴定至 1.6 mg、每日两次的稳态下，并未观察到咪达唑仑（一种敏感的肠道和肝脏 CYP3A4 底物）或其代谢产物 1-羟基咪达唑仑与临床相关的暴露量变化。因此司来帕格与 CYP3A4 底物合用时无需调整剂量。

激素类避孕药

与激素类避孕药的特定药物相互作用的研究尚未进行。由于司来帕格并未影响 CYP3A4 底物咪达唑仑和 R-华法林或 CYP2C9 底物 S-华法林的暴露量，因此预计不会降低激素类避孕药的疗效。

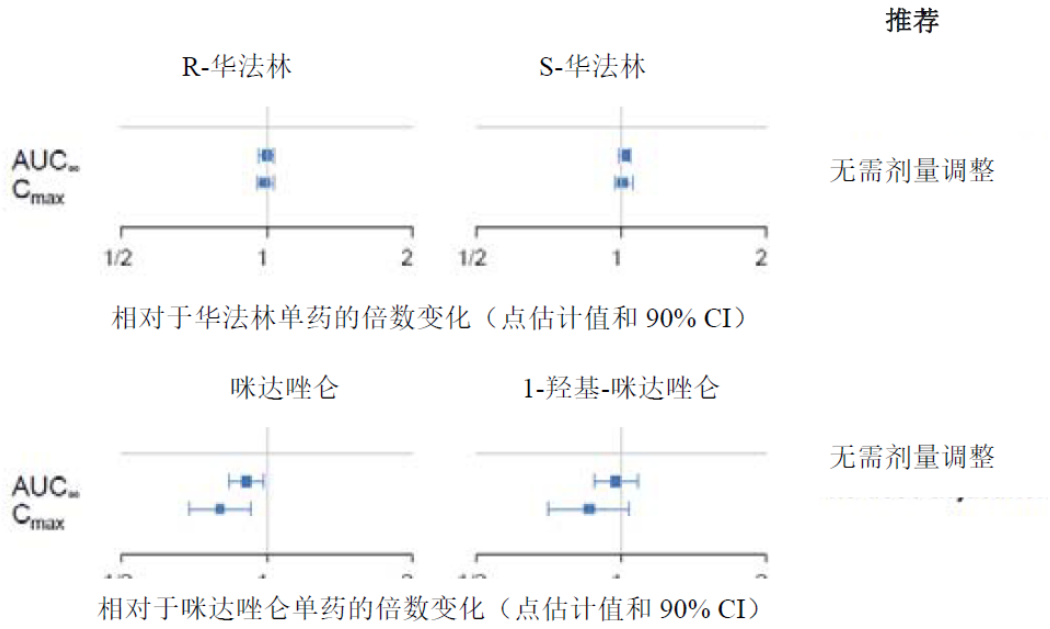
图 1 和图 2 中给出了体内药物相互作用研究的结果。

图 1 其他药物对司来帕格及其活性代谢产物的影响



*来自于 GRIPHON 的 ERA 和 PDE-5 抑制剂数据

图 2 司来帕格对其他药物的影响



【药物过量】

曾报告有用药过量达 3.2 mg 的散发孤立病例，结果仅造成为轻微、暂时性的恶心。如发生药物过量事件，根据需要采取支持性措施。因为司来帕格及其活性代谢产物的蛋白结合率较高，透析可能无效。

【临床试验】

肺动脉高压

在一项多中心、双盲、安慰剂对照、平行组、事件驱动型研究（GRIPHON）中证实了司来帕格对肺动脉高压疾病进展的影响。1156 名症状性 PAH 患者（分别有 0.8%、46%、53%、1%的患者为 WHO 功能分级 I、II、III、IV 级）随机分配至安慰剂组（N＝582）或司来帕格组（N＝574）。每周以 0.2mg 每日两次的增幅提升剂量，直至达到 1.6mg 每日两次的最高耐受剂量。

主要研究终点为截至治疗结束（EOT）止首次发生下列事件的时间：死亡、或因 PAH 住院、或因 PAH 恶化而需要进行肺移植或者球囊房间隔造口、或开始接受注射用前列环素类药物或长期吸氧治疗、或其他疾病进展（6 分钟步行距离（6MWD）较基线时减少≥ 15%且 WHO 功能分级恶化、或 6 分钟步行距离（6MWD）较基线时减少≥ 15%且需要额外的 PAH 特异性治疗）。

患者平均年龄为 48 岁，大多数患者为白种人（65%）和女性（80%）。几乎所有患者在基线时为 WHO 功能分级 II 级和 III 级。

研究人群中，特发性或遗传性肺动脉高压是最常见的病因（58%），其次为结缔组织病相关的肺动脉高压（29%）、与修复分流的先天性心脏病相关的肺动脉高压（10%）、药物和毒素（2%）以及 HIV（1%）相关的肺动脉高压。

在基线时，大多数入选患者（80%）均已接受稳定剂量的 ERA（15%）、PDE-5 抑制剂（32%）或者两药合用（33%）。

司来帕格组中患者所达到的剂量为：0.2～0.4mg（23%）、0.6～1.0mg（31%）和 1.2～1.6mg（43%）。

与安慰剂组相比，司来帕格治疗可使主要终点事件的发生率降低 40%（99% CI：22%～54%；双侧对数秩 P 值< 0.0001）（表 1；图 3）。司来帕格的获益主要在于减少因 PAH 住院以及其他疾病进展事件（表 1）。当患者逐渐增量至其最高耐受剂量时，不管达到何种剂量，所观察到的司来帕格获益均相似（见【用法用量】）。

图 3 GRIPHON 中首次恶化/死亡事件的 Kaplan-Meier 估计值

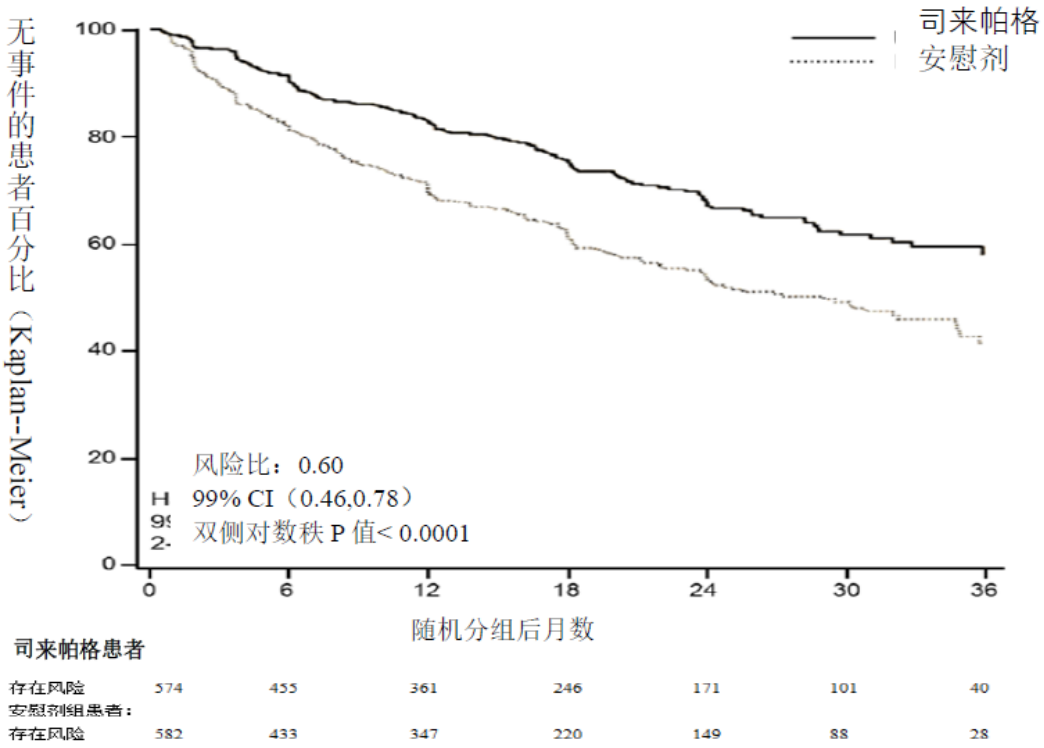


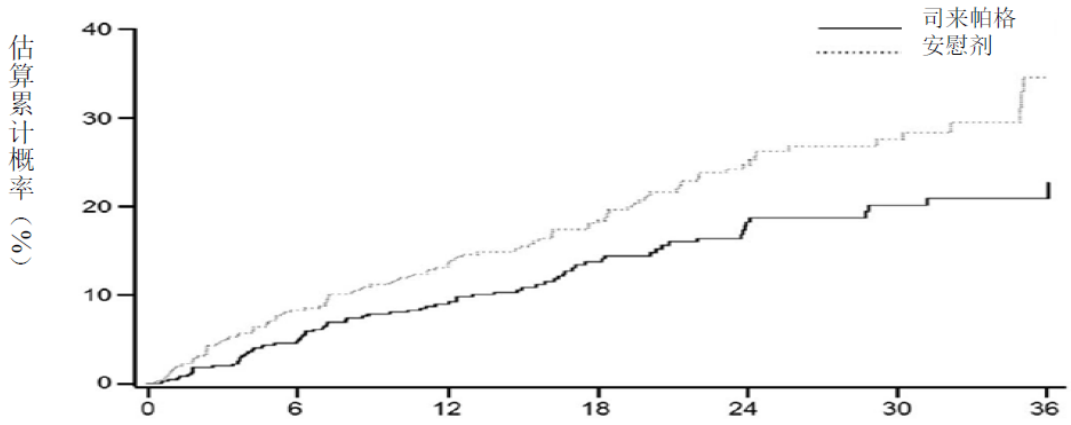
表 1　　GRIPHON 中的主要终点及其事件组成

	司来帕格 N=574		安慰剂 N=582		危险比（99% CI）	p 值
	n	%	n	%		
至治疗结束时的主要终点事件						
所有主要终点事件	155	27.0	242	41.6	0.60 [0.46,0.78]	<0.0001
首次事件：						
● 因 PAH 住院	78	13.6	109	18.7		
● 其他疾病进展（6MWD 降低且功能分级恶化或需要其他治疗）	38	6.6	100	17.2		
● 死亡	28	4.9	18	3.1		
● 开始接受注射用前列环素类药物或长期吸氧治疗	10	1.7	13	2.2		
● 因 PAH 恶化需要进行肺移植或者球囊房间隔造口术	1	0.2	2	0.3		

尚不明确司来帕格组死亡病例较多的情况是否与药物相关，因为死亡病例很少且在 GRIPHON 试验中直至 18 个月后才观察到两组不均衡的情况。

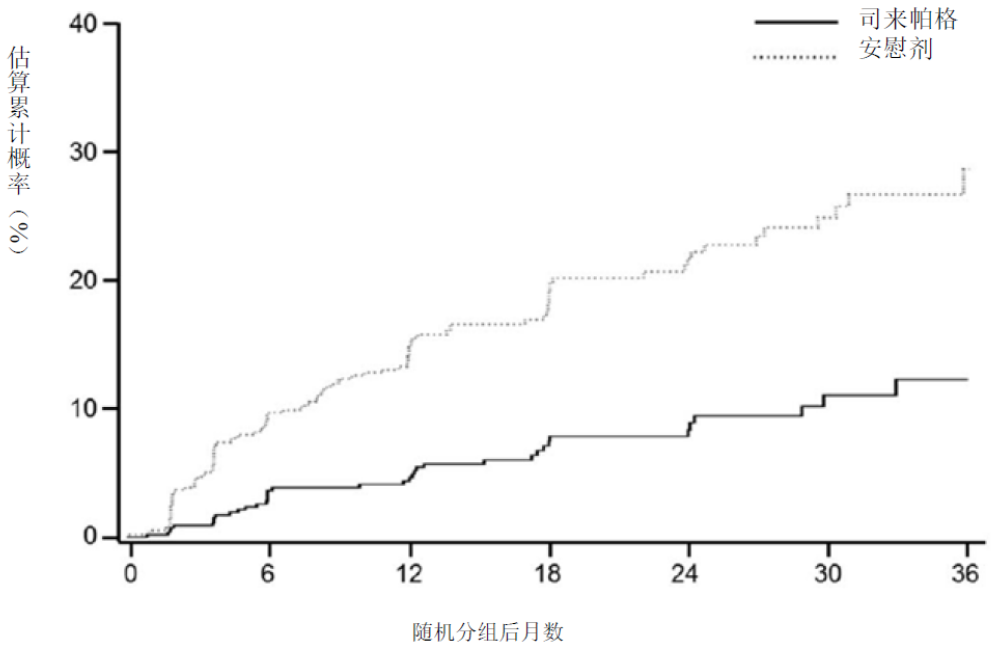
图 4A、B 和 C 针对至发生首次事件（主要终点组成）时间进行了分析：因 PAH 住院（A），其他疾病进展（B）以及死亡（C）。全部删失至任何主要终点事件后 7 天（因为安慰剂组许多患者在此时间点转为开放标签接受司来帕格治疗）。

图 4A　因 PAH 住院作为 GRIPHON 的主要终点事件



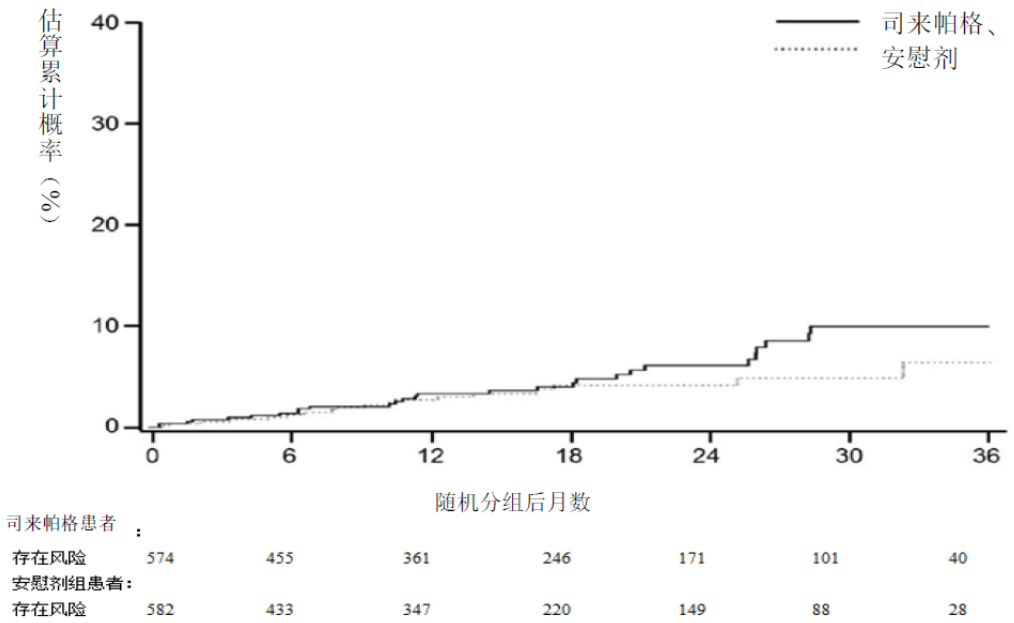
司来帕格患者							
存在风险	574	455	361	246	171	101	40
安慰剂组患者：							
存在风险	582	433	347	220	149	88	28

图 4B　疾病进展作为 GRIPHON 的主要终点事件



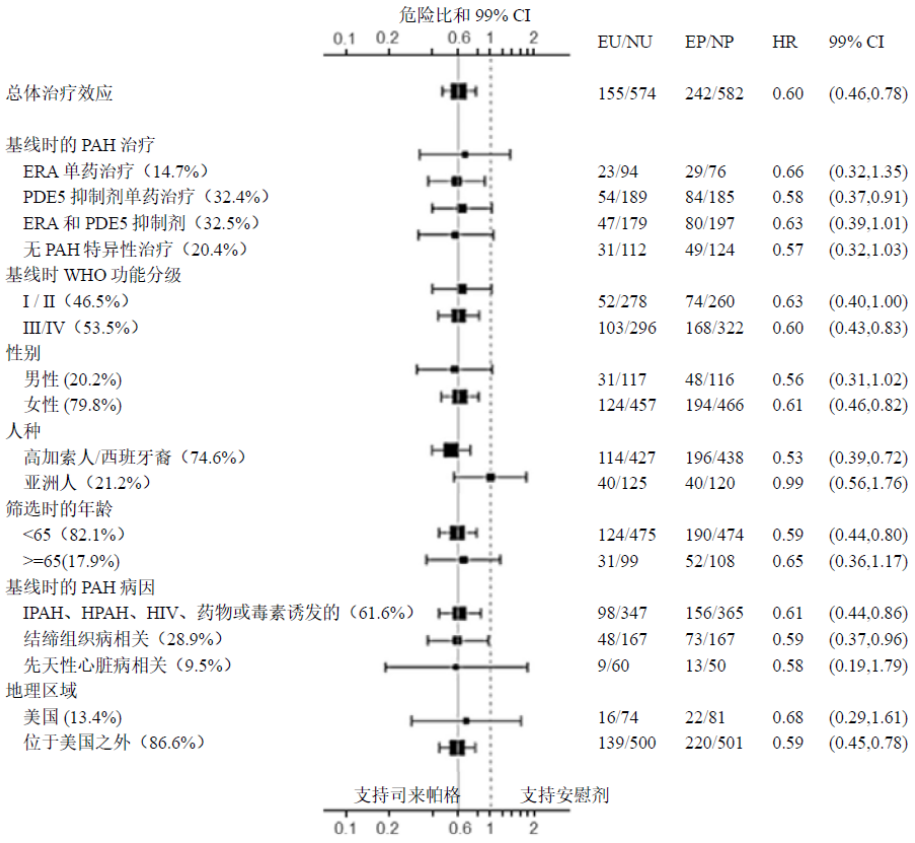
司来帕格患者 ：							
存在风险	574	455	361	246	171	101	40
安慰剂组患者：							
存在风险	582	433	347	220	149	88	28

图 4C　死亡作为 GRIPHON 的主要终点事件



司来帕格对“至发生首次主要终点事件时间”的治疗效应是一致的，无论何种 PAH 背景治疗（即分别与 ERA、PDE5 抑制剂联合，同时联合两种药物或者无背景治疗）（图 5）。

图 5　　GRIPHON 中主要终点的亚组分析



注：人种组中的"其他"未在分析中显示，因为该人群少于 30。EU =发生事件的司来帕格治疗患者数量，NU = 随机分配至司来帕格组的患者数量，EP = 发生事件的安慰剂治疗患者数量，NP = 随机分配至安慰剂组的患者数量，HR = 危险比，CI =置信区间，方框的面积代表了亚组中患者的数量。

注释：上图体现了各个亚组的治疗效应，所有分析因素均具有基线特征并且均是预先设定的。给出的 99% 置信区间未考虑对比的次数，可能不会体现对所有其他因素调整后某一个特定因素的作用。不应过度阐述各组间的明显同质性或异质性。

6 分钟步行距离（6MWD）

将运动能力作为一个次要终点进行评价。第 26 周时在波谷（即大约给药后 12 小时）所测量的 6MWD 较基线时的中位绝对变化在司来帕格组和安慰剂组分别为+4 米和-9 米。这使得安慰剂校正的中位治疗效应为 12 米（99% CI：1，24 米；双侧 P 值= 0.005）。

【药理毒理】

药理作用

司来帕格是一种口服前列环素受体（IP 受体）激动剂，其结构有别于前列环素。司来帕格经羧酸酯酶 1 水解为活性代谢产物，活性代谢产物的效力约为司来帕格的 37 倍。司来帕格及其活性代谢产物可选择性作用于 IP 受体，而对其他前列腺素受体（EP_{1-4}、DP、FP 和 TP）无作用。

毒理研究

遗传毒性

司来帕格及活性代谢产物的 Ames 试验、CHL 细胞体外染色体畸变试验、小鼠体内微核试验和大鼠体内彗星试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠经口给予司来帕格达 60 mg/kg/天（活性代谢产物为人治疗暴露量的 175 倍），未见对生育力的明显影响。妊娠大鼠于器官形成期（妊娠 7~17 天）经口给予司来帕格 2、6、20 mg/kg/天（以 AUC 计算，约为人最大推荐剂量时暴露量的 47 倍）时，可见母体及胎仔体重轻微减轻，未见对胎仔发育的不良影响。妊娠兔于器官形成期（妊娠 6~18 天）经口给予司来帕格 3、10、30 mg/kg/天（以 AUC 计算，约为人最大推荐剂量时暴露量的 50 倍）时，未见对胎仔发育的不良影响。

大鼠从妊娠第 7 天到哺乳第 20 天经口给予司来帕格 2、6 或 20 mg/kg/天，高剂量组母体妊娠期间偶发肌肉松弛，摄食量短暂下降，体重增量轻度下降，未见对幼仔生存力、体重发育或外部分化的不良影响。

致癌性

在 2 年致癌性试验中，大鼠经口给予司来帕格达 100 mg/kg/天，小鼠经口给予司来帕格达 500 mg/kg/天（以 AUC 计算，为人体暴露量的 25 倍以上），未见致癌性的证据。

【药代动力学】

主要在健康受试者中对司来帕格及其活性代谢产物进行了药代动力学研究。在高达 0.8 mg 单剂量及 1.8 mg 每日两次的多剂量给药之后，司来帕格及其活性代谢产物的药代动力学与剂量呈线性相关。

在健康受试者中，司来帕格及活性代谢产物在稳态时暴露量（给药期间的曲线下面积，AUC）的受试者间变异分别为 43%和 39%。司来帕格及活性代谢产物暴露量的受试者内变异分别为 24%和 19%。

PAH 患者与健康受试者之间的司来帕格及活性代谢产物稳态暴露量较为相似。司来帕格及活性代谢产物在 PAH 患者中的药代动力学并未受到疾病严重程度的影响，不会随着时间的推移而发生变化。

在健康受试者和 PAH 患者中，口服给药后活性代谢产物的稳态暴露量约为司来帕格的 3～4 倍。健康受试者口服给药后与相同剂量静脉给药后相比，活性代谢产物暴露量约高 30%。

吸收

司来帕格的绝对生物利用度约为 49%。观察到司来帕格及活性代谢产物的最高血浆浓度分别在给药 1～3 小时和 3～4 小时达到。

当随餐服用时，司来帕格的吸收有所延迟，导致达峰浓度时间（T_{max}）延长且血浆浓度峰值（C_{max}）降低约 30%。司来帕格及活性代谢产物的暴露量（AUC）并未因食物的存在而发生显著变化。

分布

司来帕格的稳态分布容积为 11.7 L。

司来帕格及其活性代谢产物能与血浆蛋白发生高度结合（总体上约为 99%，与白蛋白及与 α1-酸性糖蛋白的结合程度相同）。

代谢

司来帕格在肝脏和肠道中经羧酸酯酶水解为活性代谢产物（游离羧酸）。主要通过 CYP2C8 以及少部分通过 CYP3A4 催化的氧化代谢形成羟基化物和脱烷烃产物。UGT1A3 和 UGT2B7 参与了活性代谢产物的葡醛酸结合反应。除了活性代谢产物之外，人体血浆中的循环代谢产物均未超过总体药物相关物质的 3%。在健康受试者和 PAH 患者中，口服给药后，活性代谢产物稳态时的暴露量约为母体化合物的 3-4 倍。

消除

司来帕格主要通过代谢消除，平均终末半衰期为 0.8～2.5 小时。活性代谢产

物的半衰期为 6.2～13.5 小时。司来帕格的机体总清除率为 17.9 L/h。在健康受试者中，给药后 5 天时药物完全排泄，主要经粪便排泄（占给药剂量的 93%），相比之下尿液中的排泄量仅占给药剂量的 12%。

特殊人群

在健康受试者或 PAH 患者中未观察到性别、种族、年龄或体重对司来帕格及其活性代谢产物的药代动力学具有临床相关性影响。

年龄

成年与老年受试者（年龄达 75 岁）的药代动力学变量（C_{max} 和 AUC）较为相似。PAH 患者的年龄对司来帕格及其活性代谢产物的药代动力学并无影响。

肝功能不全

在轻度肝功能损伤（Child-Pugh A 级）或中度肝功能损伤（Child-Pugh B 级）受试者中，司来帕格的暴露量是健康受试者暴露量的 2 倍和 4 倍。轻度肝功能损伤受试者中的司来帕格活性代谢产物暴露量几乎没有变化，而中度肝功能损伤受试者中的暴露量增加了 1 倍。

基于肝功能损伤受试者研究数据药代动力学建模结果，预计中度肝损伤（Child-Pugh B 级）受试者在每日一次给药方案后的稳态活性代谢产物暴露量与健康受试者在每日两次给药方案的暴露量相似。这些患者在接受每日一次给药方案时的稳态司来帕格暴露量预计约为健康受试者接受每日两次给药方案时暴露量的 2 倍。

肾功能不全

在重度肾功能损伤受试者（15 mL/min/1.73 m^2≤估算肾小球滤过率< 30 mL/min/1.73 m^2）中可观察到司来帕格及其活性代谢产物的暴露量（最大血浆浓度和血浆浓度-时间曲线下面积）增高 40%～70%。

【贮藏】

30℃以下保存。

【包装】

聚酰胺/铝/高密度聚乙烯/聚乙烯加嵌入式干燥剂/以铝箔密封的高密度聚乙烯泡罩包装

0.2 mg　60 片/盒，140 片/盒

0.4 mg　60 片/盒

0.6 mg　60 片/盒

0.8 mg　60 片/盒

1.0 mg　60 片/盒

1.2 mg　60 片/盒

1.4 mg　60 片/盒

1.6 mg　60 片/盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20180251

【进口药品注册证号】

0.2 mg: H20180078

0.4 mg: H20180079

0.6 mg: H20180080

0.8 mg: H20180081

1.0 mg: H20180082

1.2 mg: H20180083

1.4 mg: H20180084

1.6 mg: H20180085

【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】

生产厂名称：Excella GmbH & Co. KG

生产厂地址：Nürnberger Str.12, 90537, Feucht, Germany

国内联系方式

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

电话号码：800-8196-500

传真号码：021-80258310