

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) 介导了多种不良反应,如血管收缩、纤维化、增生、肥大和炎症。在肺动脉高压 (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,可组织ET-1与ET_A和ET_B受体结合。

药理学

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10mg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0.6L/min/m² (95%CI 0.3-0.9)。

心电图生理:一项在健康受试者中实施的随机、安慰剂对照、四交叉研究中,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 (Vss/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现消除半衰期分别为16小时和48小时。马昔腾坦具有4个主要的代谢途径。磺胺酰基的氧化脱丙基作用产生具有药理活性的代谢物。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。活性代谢物在人体内循环,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影响。

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) 15-29mL/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≥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得到对治疗组设置的独立裁决委员会的确认。关键的主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26%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,大部分入组患者 (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/口服前列环素类药物 (6%)。

安慰剂组和马昔腾坦10mg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10mg组至双盲治疗结束前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10mg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

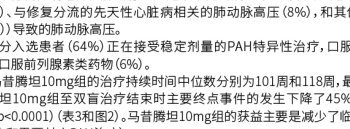


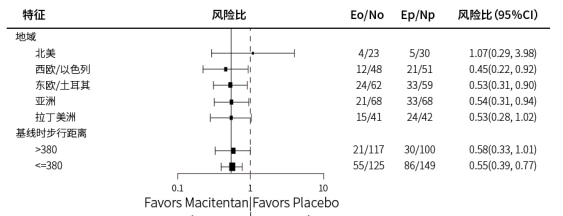
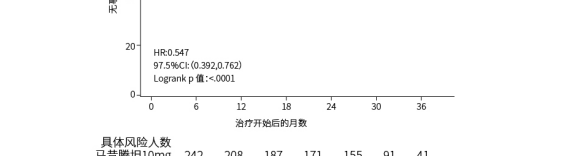
表3 主要终点事件总结

| | 安慰剂 N=250 n (%) | 马昔腾坦10mg 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10mg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10mg马昔腾坦的确切有效性。

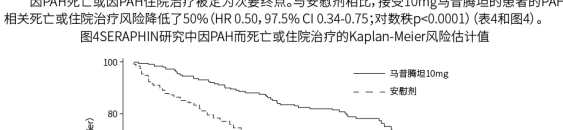
图3 SERAPHIN研究的亚组分析



* 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1例基线为WHO功能分级II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10mg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死亡或住院治疗的Kaplan-Meier风险估计值



表因PAH死亡和因PAH住院治疗的总结

| | 安慰剂 N=250 n (%) | 马昔腾坦10mg 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10mg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II/IV级或功能分级II/III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10mg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治疗的患者长期随访中,1、2、3、4、5、6和7年的Kaplan-Meier生存率估计值分别为 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日死亡 (全因) 时间的Kaplan-Meier估计值,10mg 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) 介导了多种不良反应,如血管收缩、纤维化、增生、肥大和炎症,在肺动脉高压 (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受体有较高亲和力和可持久地结合。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,体外试验估计其效力约为母体药物的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10mg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0.6L/min/m² (95%CI 0.3-0.9)。

心电图生理:一项在健康受试者中实施的随机、安慰剂对照、四交叉研究中,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,可见冠状动脉内腺增厚。基于种属间药代动力学和安全窗,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,未见肝脏组织改变。

遗传毒性:马昔腾坦Ames试验、小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验、人淋巴瘤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,未见对雄鼠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,未见对孕鼠的明显影响。

免和大鼠中,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。

致毒性: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毒性。

【贮藏】30°C以下保存。
【包装】聚氯乙稀/聚乙烯/聚丙烯二元乙稀 (PVC/PE/PVDC) 固体药用复合硬片和药用铝箔包装; 7片/板, 2板/盒, 7片/板, 4板/盒, 15片/板, 2板/盒。

【有效期】24个月
【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准YBH12892023
【批准文号】国药准字H202334258

【上市许可持有人】企业名称:南京正大天晴制药有限公司
【生产企业】企业名称:南京正大天晴制药有限公司
注册地址:南京经济技术开发区惠恩路9号
生产地址:南京经济技术开发区惠恩路9号
邮政编码:210031
电话号码:025-85109999
传真号码:025-85803122
网 址:www.njctqt.com