



罗沙司他胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

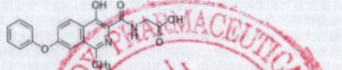


【药品名称】

通用名称: 罗沙司他胶囊
英文名称: Roxadustat Capsules
汉语拼音: Luoshasita Jiaonang

【成份】

活性成份: 罗沙司他
化学名称: [[4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-基]-氨基]-乙醇
化学结构式:



分子式: C₂₁H₂₆N₂O₂

分子量: 352.34

辅料: 乳糖 Tablettose 80, 微晶纤维素, 交联聚丙烯酸钠, 聚维酮, 硬脂酸镁, 明胶, 白蜡

【性状】

本品为白色硬胶囊, 内容为白色至黄色颗粒或粉末。

【适应症】

本品适用于慢性肾脏病(CKD)引起的贫血, 包括透析和非透析患者。

【用法用量】

本品的起始治疗需在专业医疗人员监督下进行。

推荐剂量

根据体重选择起始剂量: 透析CKD贫血患者为每次70 mg (40-60 kg) 或100 mg (≥60 kg), 非透析CKD贫血患者为每次50 mg (40-60 kg) 或70 mg (≥60 kg), 口服给药, 每日一次(TW)。医生可根据患者的具体情况采用个体化给药方案, 例如: 对于非透析CKD 5期贫血患者, 起始剂量可根据体重为70 mg (40-60 kg) 或100 mg (≥60 kg) 每周口服三次。

正在接受促红细胞生成素治疗的患者, 若血红蛋白水平达标且维持稳定, 在转换为本品治疗后可能会出现Hb水平波动, 建议转换前进行获益风险评估, 需有明确的临床理由方可转换。

研究显示进食不会显著影响罗沙司他的暴露量, 因此可空腹服用或与食物同服。对于正在接受血液透析或腹膜透析的患者, 可在透析治疗前后的任何时间服用罗沙司他。

如漏服药物, 勿需补服, 继续按原计划服用下次药物。

剂量调整

贫血的症状和结局会因年龄、性别和疾病的总体负担不同而表现不同, 医生应结合患者的具体临床情况进行评估。在起始治疗阶段, 建议每2周监测1次血红蛋白(Hb)水平, 直至其达到稳定, 随后每4周监测1次Hb。应根据Hb水平对罗沙司他的剂量进行调整, 以使Hb水平达到并维持在100-120g/L之间, 并最大限度地降低对输血的需求。建议根据患者当前的Hb水平及过去4周内Hb的变化, 每4周进行一次剂量调整。推荐的罗沙司他剂量调整方法见表1。

表1. 罗沙司他剂量调整方法

过去4周Hb的变化 (g/L)	剂量调整时Hb水平 (g/L)			备注
	<105	105-120	120-130	
<-10	↑	↑	无变化	暂停给药, 监测Hb; 当Hb<120 g/L时, 降低一个阶梯剂量, 恢复给药
-10-10	↑	无变化	↓	
>10	无变化	↓	↓	

剂量阶梯: 20, 40, 50, 70, 100, 120, 150和200 mg。

例如, 在70 mg的基础上增加剂量, 则新剂量为100 mg; 在150 mg的基础上减少剂量, 则新剂量为120 mg。

省略词: ↑ = 剂量增加; ↓ = 剂量减少

注:

剂量增加和减少:

- 按预设的剂量阶梯增加(↑)和减少(↓)剂量。
- 建议最大剂量为2.5mg/kg。
- Hb升高过快时的剂量调整:
- 如果患者的Hb在2周内增加>20g/L且Hb值>90g/L, 则剂量应降低一个阶梯。
- Hb升高过快时, 建议在4周内仅降低一次剂量。

特殊人群

老年患者: 65岁以上患者无需调整起始剂量。

儿童患者: 18岁以下患者中使用罗沙司他的安全性和有效性尚未确定。

肝功能损害患者: 轻度肝功能损害患者(Child-Pugh A级)无需调整起始剂量。目前尚不在中度或重度肝功能损害的患者(Child-Pugh B级或C级)中研究罗沙司他的安全性与有效性。须在这些患者中密切监测肝功能, 并且减少罗沙司他的起始剂量。

【不良反应】

临床试验中的不良反应

本说明书描述了在临床试验中观察到的可能由罗沙司他引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床试验是在各种不同条件下进行的, 在一个药物临床试验中观察到的不良反应的发生率不能直接与另一个药物临床试验中观察到的不良反应发生率直接比较, 也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性数据概述

在中国, 安全性数据来自2项II期临床试验和2项III期临床试验, 包括一项在非透析CKD贫血患者中进行的III期研究FGCL-4592-047 (N=91), 一项在透析CKD贫血患者中进行的III期研究FGCL-4592-048 (N=96), 一项在非透析CKD贫血患者中进行的III期研究FGCL-4592-808 (N=154) 和一项在透析CKD贫血患者中进行的III期研究FGCL-4592-806 (N=305)。在这些临床试验中, 共554名受试者接受了罗沙司他治疗, 其中229名受试者用药>6个月, 102名受试者用药>1年。II期研究中, 受试者接受的剂量范围为1.2-2.5 mg/kg (50-180mg) TW; III期研究中, 受试者接受的剂量范围为1.2-2.5 mg/kg (20-200mg) TW。

在罗沙司他的全球研发项目中(包括中国), 共有947例健康受试者和12386例慢性肾脏病(CKD)贫血患者在接受罗沙司他治疗中接受了研究药物, 健康受试者中有863例接受了罗沙司他, 84例接受了安慰剂治疗; CKD贫血患者中包括5994例非透析CKD贫血患者和6392例透析CKD贫血患者。727名患者接受了罗沙司他。其余5159名患者接受了活性对照药物(阿法依泊汀、达依泊汀)或安慰剂。

中国临床试验中的不良反应

透析CKD贫血患者

FGCL-4592-806是一项关于罗沙司他治疗透析CKD贫血患者的有效性和安全性的随机、开放、阳性对照(阿法依泊汀)的III期研究。患者以2:1的比例随机接受口服罗沙司他或阿法依泊汀治疗, 包括26周的初始治疗期和26周治疗扩展期(仅纳入随机分配接受罗沙司他的受试者)。表2列出了FGCL-4592-806研究中26周初始治疗期内报告的发生率≥1%且严重程度≥3级的不良反应(使用19.1版MedDRA词典对不良事件进行编码, 按系统器官分类和首选术语列出)。报告与罗沙司他治疗相关的不良事件的发生率较低(<5%), 且多数为1-2级。这些不良事件与CKD患者已知的并发症一致。

表2. FGCL-4592-806研究中26周初始治疗期内报告的发生率≥1%且严重程度≥3级的不良反应*

系统器官分类	罗沙司他 N=204		阿法依泊汀 N=100		
	首选术语	N	%	N	%
眼耳鼻喉疾病					
眼睑水肿	2	1.0%	0	0.0%	
胃肠系统疾病					
腹部不适	2	1.0%	0	0.0%	
腹胀	2	1.0%	0	0.0%	
消化不良	2	1.0%	0	0.0%	
胃肠胀气	2	1.0%	0	0.0%	
胃食管反流病	2	1.0%	0	0.0%	
恶心	6	2.9%	0	0.0%	
呕吐	4	2.0%	0	0.0%	

全身性疾病及给药部位各种反应

不良反应	罗沙司他	N	%	阿法依泊汀	N	%
乏力	7	3.4%	0	0.0%		
胸部不适	2	1.0%	0	0.0%		
免疫系统疾病						
超敏反应 ^b	1	0.5%	0	0.0%		
感染及感染类疾病						
肺部感染 ^a	1	0.5%	0	0.0%		
上呼吸道感染	2	1.0%	0	0.0%		
各类检查						
ALT/AST升高 ^a	2	1.0%	1	1.0%		
血糖升高	2	1.0%	1	1.0%		
代谢及营养类疾病						
食欲下降	2	1.0%	0	0.0%		
各类神经系统疾病						
头晕	3	1.5%	0	0.0%		
呼吸系统、胸及纵隔疾病						
呃逆	2	1.0%	0	0.0%		
血管与淋巴管类疾病						
高血压 ^a	9	4.4%	7	7.0%		

*: 不良反应的定义是由研究者及申办方判定为与研究药物相关或可能相关的不良事件(AE)。

^a: 发生率<1%且严重程度≥3级的不良反应(根据CTCAE分级标准)。

^b: ALT升高和AST升高均为暂时性的。

^c: 研究和不同中心对高血压AE报告标准不一, 对受试者基线后的血压变化进行分析显示, 罗沙司他组平均血压(平均动脉压)没有升高, 也没有增加降压药物使用。尚不能确定高血压与罗沙司他的相关性。

在参加FGCL-4592-806研究扩展治疗期(27周-52周)的111名受试者中, 报告发生率≥1%的不良反应包括4(3.6%)例高血压, 与26周初始治疗期相似。

非透析CKD贫血患者

FGCL-4592-808是在非透析CKD贫血患者中进行的一项随机、多中心、双盲、安慰剂对照研究。患者以2:1的比例随机接受罗沙司他或安慰剂治疗, 同样包括26周初始治疗期和26周的治疗扩展期。初始治疗期为8周的双盲治疗期和18周的开放治疗期。表3列出了FGCL-4592-808研究中8周双盲安慰剂对照治疗期内的报告发生率≥1%的不良反应(使用19.1版MedDRA词典对不良事件进行编码, 按系统器官分类和首选术语列出)。

表3. FGCL-4592-808研究中8周双盲治疗期报告的发生率≥1%的不良反应*

系统器官分类	罗沙司他	N=101	%	安慰剂	N=51	%
系统术语	N <td></td> <td></td> <td>N<td>%</td></td>			N <td>%</td>	%	
胃肠系统疾病						
恶心	3	3.0%	1	2.0%		
腹痛	1	1.0%	0	0.0%		
胃肠出血	1	1.0%	0	0.0%		
胃食管反流病	1	1.0%	0	0.0%		
全身性疾病及给药部位各种反应						
外周水肿	2	2.0%	1	2.0%		
胸部不适	1	1.0%	0	0.0%		
各类检查						
ALT/AST升高 ^a	1	1.0%	1	2.0%		
代谢及营养类疾病						
食欲下降	2	2.0%	0	0.0%		
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病						
肌肉疲劳	2	2.0%	0	0.0%		
肌痛	2	2.0%	0	0.0%		
关节痛	1	1.0%	0	0.0%		
皮肤及皮下组织类疾病						
皮疹	2	2.0%	0	0.0%		
药疹	1	1.0%	0	0.0%		
血管与淋巴管类疾病						
高血压	1	1.0%	0	0.0%		

*: 不良反应的定义是由研究者及申办方判定为与研究药物相关或可能相关的不良事件。

^a: 罗沙司他组的ALT升高和AST升高均为暂时性的。

131例患者(罗沙司他组87例, 安慰剂组44例)进入开放初始治疗期接受罗沙司他治疗。在FGCL-4592-808研究的9周到27周初始治疗期内, 报告发生率≥1%的不良反应为4(3.1%)例ALT升高, 2(1.6%)例AST升高; 报告发生率≥1%但严重程度≥3级的不良反应包括: 高血压、小脑梗死、血压升高, 均为1(0.8%)例。在研究的52周治疗扩展期内的不良反应与初始治疗期相似。

中国已完成的临床试验中的心血管不良事件

已经有报道促红细胞生成素(ESAs)可能增加CKD患者心血管事件的风险。本节对罗沙司他临床试验中的心血管不良事件进行了描述。心血管事件包括了研究中报告术语为心肌梗死、心力衰竭、脑血管意外、血栓形成和严重高血压的不良事件。

在透析受试者中共进行了2项随机临床试验。在II期试验FGCL-4592-048中, 74名受试者接受了罗沙司他治疗; 在III期试验FGCL-4592-806的为期6个月的初始治疗期中, 有204名受试者接受了罗沙司他治疗, 其中的111名受试者又继续接受罗沙司他治疗至一年。在非透析受试者中共进行了2项随机临床试验。在II期试验FGCL-4592-047中, 61名受试者接受了罗沙司他治疗; 在III期试验FGCL-4592-808中, 128名受试者接受了罗沙司他治疗6个月。这些临床试验中的心血管事件发生率列于表4。

表4. 中国临床试验 (II期和III期) 中罗沙司他组受试者的心血管事件发生率

心血管事件	透析CKD受试者	非透析CKD受试者
心力衰竭	1.5%	2.5%
心肌梗死	0.4%	0.0%
血栓形成	4.2%	1.2%
高血压(严重)	0.4%	1.6%

来自全球关键性III期临床试验和上市后经验的不利反应

罗沙司他的全球慢性肾脏病贫血的研发项目中, 共已完成6项关键性III期研究, 包括: 3项在非透析CKD贫血患者中比较罗沙司他与安慰剂的研究(FGCL-4592-060/ANDES, 1517-CL-0608/ALPS和D5740C00001/OLYMPUS)和3项在透析CKD贫血患者中比较罗沙司他与阿法依泊汀的研究(FGCL-4592-063/HIMALAYAS, FGCL-4592-064/SIERRAS, D5740C00002/ROCKIES)。这6项III期临床试验共纳入8150例CKD患者, 其中4326例患者接受罗沙司他治疗(718.9患者暴露年), 1940例患者接受阿法依泊汀治疗(3743.6患者暴露年), 1884例患者接受安慰剂治疗(2323.2患者暴露年)。

透析CKD贫血患者

不良反应数据来源于3项随机开放性阳性对照研究的汇总(FGCL-4592-063, FGCL-4592-064, D5740C00002), 共纳入3880例患者, 其中包括1940例接受罗沙司他治疗的患者, 1940例接受阿法依泊汀治疗的患者。接受罗沙司他治疗的患者平均暴露时间为1.71年, 63%的患者暴露时间>1年, 43%的患者暴露时间>2年。接受阿法依泊汀治疗的患者平均暴露时间为1.93年, 71%的患者暴露时间>1年, 52%的患者暴露时间>2年。

对1526例在开始接受罗沙司他(760例)或阿法依泊汀(766例)治疗前4个月内开始透析的患者进行亚组分析(初始透析患者), 罗沙司他的平均暴露持续时间为1.45年, 其中51%的患者暴露时间>1年, 30%的患者暴露时间>2年。阿法依泊汀组患者的平均暴露持续时间为1.55年, 54%的患者暴露时间>1年, 34%的患者暴露时间>2年。该亚组不良反应的发生率与总体透析患者的不良反应发生率相当。

非透析CKD贫血患者

不良反应数据来源于3项随机双盲安慰剂对照研究的汇总(FGCL-4592-060, 1517-CL-0608, D5740C00001), 共纳入4270例患者, 其中包括2386例接受罗沙司他治疗的患者, 1884例接受安慰剂治疗的患者。接受罗沙司他治疗的患者平均暴露时间为1.62年, 71%的患者暴露时间>1年, 34%的患者暴露时间>2年。安慰剂组患者的平均暴露持续时间为1.23年, 53%的患者暴露时间>1年, 21%的患者暴露时间>2年。

不良反应

药品不良反应按监管活动医学词典(MedDRA)的系统器官分类(SOC)及频率列出, 见表5。按照以下分类定义频率: 十分常见(≥1/10); 常见(≥1/100至<1/10); 偶见(≥1/1,000至<1/100); 罕见(≥1/10,000至<1/1,000); 十分罕见(<1/10,000); 未知(无法从现有数据中估算)。

表5. 不良反应

Table with 3 columns: System Organ Class (SOC), Frequency, and Adverse Reaction. Rows include Infections and parasitic diseases, Endocrine system diseases, Nervous system diseases, Blood and lymphatic system diseases, Gastrointestinal diseases, and Skin and subcutaneous tissue diseases.

该不良反应与使用罗沙司他的透析CKD患者相关。

特定不良反应的描述

皮肤反应

全身剥脱性皮炎是一种严重皮肤不良反应 (SCAR), 在上市后有报告, 并显示与罗沙司他治疗相关 (频率未知)。

【禁忌】

- 以下患者禁用罗沙司他: 妊娠期和哺乳期女性; 已知对本品活性成份或任何辅料过敏的患者

【注意事项】

- 1. 血红蛋白水平升高: 在CKD患者中, 血红蛋白水平不应超过用法用量建议的目标值上限。过高血红蛋白水平与血红蛋白上升过快可能增加深静脉血栓形成、血管通路血栓形成的风险。
2. 血压监测: 在临床试验中观察到高血压不良反应, 但这可能受到基础疾病、透析等因素的影响, 药物相关性尚不明确。
3. 中度和重度肝损害的患者: 本品在中度和重度肝损害患者中的有效性和安全性尚未确定。
4. 严重感染: 在接受罗沙司他治疗的透析CKD患者和非透析CKD患者中均发生过严重感染, 包括致命的严重感染。
5. 败血症: 败血症是最常见的严重感染事件, 建议致死性事件。
6. 深静脉血栓形成: 在透析和非透析CKD患者的临床试验中, 与安慰剂或阿法依泊汀治疗的患者相比, 接受罗沙司他治疗的患者深静脉血栓形成的发生率增加。
7. 血管通路血栓形成: 在接受罗沙司他治疗的患者血管通路血栓形成的发生率增加。
8. 惊厥发作: 在接受罗沙司他治疗的患者中, 惊厥发作的发生率增加。
9. 继发性甲状腺功能减退症: 有病例报告在使用罗沙司他后出现继发性甲状腺功能减退, 停用罗沙司他后这些反应是可逆的。
10. 罗沙司他不应与ESAs同时使用。
11. 运动员慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇 罗沙司他尚未在孕妇中开展临床试验。动物中进行的生殖毒性研究显示罗沙司他会降低胚胎及幼仔的体重, 因此妊娠期女性禁用罗沙司他, 育龄期女性在服药期间及下次服药后7天内应采取高效的避孕措施。
哺乳期妇女 目前尚不知罗沙司他能否通过人乳分泌。一项大型实验显示罗沙司他能通过乳汁分泌, 并可能导致幼仔死亡率升高、生长缓慢、发育延迟。因此哺乳期女性禁用罗沙司他。

【儿童用药】

18岁以下患者中使用罗沙司他的安全性和有效性尚未确定。
老年用药 65岁以上患者无需根据年龄调整剂量。对FGCL-4592-806和FGCL-4592-808研究中≥65岁和<65岁的受试者的血红蛋白水平和罗沙司他剂量进行了分析。结果显示≥65岁和<65岁受试者的血红蛋白水平和罗沙司他剂量无明显差异。

【药物相互作用】

CKD患者通常有多种合并用药。下述为与罗沙司他合用时需予以注意的药物:
磺结合剂、口服铁 罗沙司他(200mg)与碳酸司维拉姆(2400mg)或醋酸钙(1900mg)合并用药可导致血浆罗沙司他曲线下面积(AUC)分别下降67%和46%, 最大血浆浓度(Cmax)分别下降66%和52%。应在磺结合剂、口服铁、含铝/铝抗酸剂或其他含多价阳离子药物和矿物补充剂使用前至少间隔1小时服用罗沙司他。该限制不适用于碳酸镧, 因罗沙司他与碳酸镧合并用药对罗沙司他AUC或Cmax未显示有临床意义的影响。
活性吸附剂 与口服活性炭(如Kremesin®)合并用药对罗沙司他AUC或Cmax未显示有临床意义的影响。
丙磺舒 (UGT和OAT1/OAT3抑制剂) 罗沙司他(100mg)与丙磺舒(500mg, 一天2次)合并用药可导致罗沙司他AUC和Cmax分别增加2.3倍和1.4倍。应谨慎开始或结束罗沙司他与丙磺舒, 其他OAT1/OAT3抑制剂(如托吡酰胺)、UGT抑制剂(如丙戊酸)以及UGT诱导剂(如利福平)的合并用药, 必要时可考虑调整罗沙司他用药剂量。
他汀类药物 罗沙司他(200mg)与辛伐他汀(40mg)合并用药可导致辛伐他汀的AUC和Cmax分别增加1.6倍和1.9倍, 而辛伐他汀(辛伐他汀活性代谢物)的AUC和Cmax分别增加1.9倍和2.8倍, 两者间隔2、4和10小时服用均不能减少相互作用。
罗沙司他(200mg)与瑞舒伐他汀(10mg)合并用药导致瑞舒伐他汀的AUC和Cmax分别增加2.9和4.5倍。罗沙司他(200mg)与阿托伐他汀(40mg)合并用药导致阿托伐他汀的AUC和Cmax分别增加2.0和1.3倍。与其它他汀类药物(OATP1B1转运底物, 如格列本脲)合用, 预期也会有相互作用。
为了避免他汀类药物过量和他汀类药物对骨骼肌的可能影响(如肌痛、肌痛以及罕见的横纹肌溶解症), 建议与罗沙司他合并用药时应考虑减少他汀类药物剂量并监测他汀类药物的不良反应。
吉非罗齐 (CYP2C8和OATP1B1抑制剂) 罗沙司他(100mg)与吉非罗齐(600mg, 一天2次)合并用药可导致罗沙司他AUC和Cmax分别增加2.3倍和1.4倍。应谨慎开始或结束罗沙司他与吉非罗齐, 其他OATP1B1抑制剂(如环孢素)、CYP2C8抑制剂以及CYP2C8诱导剂(如利福平)的合并用药, 必要时可考虑调整罗沙司他用药剂量。
罗沙司他与吉非罗齐或丙磺舒合并用药时会增加罗沙司他血浆暴露量, 有导致Hb水平上升过快的潜在风险。通过定期监测Hb水平相应调整剂量可减少该风险。关于丙磺舒和吉非罗齐在CKD患者人群中的使用, 请参阅其说明书。
奥美拉唑 (胃酸抑制剂) 罗沙司他与奥美拉唑合并用药对罗沙司他的AUC和Cmax未显示有临床意义的影响, 预期罗沙司他与其它质子泵抑制剂无相互作用。
CYP450抑制剂/诱导作用 与罗沙司他合并用药对经CYP2B6(安非他酮)、CYP2C8(罗格列酮)或CYP2C9(S-华法林)酶代谢的药物AUC或Cmax未显示有临床意义的影响。当罗沙司他和通过CYP代谢的药物合并使用时预期无明显临床相互作用(CYP代谢抑制)。
体外实验显示临床相关浓度下, 罗沙司他不抑制CYP酶。在CYP450酶体外实验中, 罗沙司他不抑制CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1

和3A4/3A5)的作用。结果显示罗沙司他是CYP2B6、2C8和2C9的混合抑制剂, K值分别为110、16和140μmol/L。罗沙司他能非竞争性抑制CYP2A6和3A4/3A5, K值分别为340和460μmol/L。罗沙司他对CYP1A2、2D6和2E1几乎无直接抑制作用(IC50 > 500 μmol/L)。虽然在人体中评估罗沙司他对CYP1A2、2A6、2C19、2D6、2E1和3A4/3A5底物的药物代谢动力学的影响, 但未能观察到罗沙司他与CYP2C8、2C9和2B6的探针药物发生有临床意义的药物相互作用, 因而罗沙司他更不太可能抑制其CYP酶的底物。

【不良反应】

罗沙司他与氧氟喹诺酮合并用药对罗沙司他的暴露量无影响。

【药物过量】

尚未确定罗沙司他的最大耐受剂量。研究中健康受试者最高剂量为单剂5 mg/kg (最高50mg), CKD患者最高为每次400mg, 每周三次。用药过量可导致药物作用增强, 如Hb水平上升过快或心率加快, 包括心动过速。用药过量时应采取对症支持治疗, 如Hb水平过高, 暂停罗沙司他治疗。血液透析对罗沙司他无明显清除作用。

【药理毒理】

1. 药理作用

罗沙司他为低氧诱导因子-脯氨酸羟化酶抑制剂。罗沙司他体外可抑制脯氨酸羟化酶PHD1、PHD2、PHD3, 在Hep3B细胞系生长株1G6细胞中可导致低氧诱导因子-α(HIF-α)的蛋白可逆的活化, 可诱导Hep3B细胞促红细胞生成素(EPO)水平升高。罗沙司他可升高正常小鼠和鼠、炎性或肾切除诱导贫血模型大鼠的血红蛋白和红细胞压积。

2. 毒理研究

遗传毒性:

罗沙司他Ames试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠骨髓核试验结果均为阴性。

生殖毒性:

大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中, 大鼠经口给予罗沙司他5、15、30 mg/kg, 雄鼠于交配前14天至试验结束每周给药三次, 雌鼠于交配前14天至交配期间每周给药三次, 妊娠第0天至第7天每天给药一次, 30mg/kg剂量时雌性大鼠附睾和精囊重量降低, 但生育力未受影响; 雌性大鼠的生育力未受影响, 但30mg/kg剂量时死胎数、着床后丢失率升高; 30、15mg/kg时亲代雌鼠大鼠可见脾脏增大、脾脏重量和系数升高, 雌鼠还可见肝脏重量升高。大鼠胚胎-胎仔毒性试验中, 大鼠于妊娠第7天至第17天经口给予罗沙司他5、15、30 mg/kg/天, 30 mg/kg剂量组孕鼠给孕前期体重降低、给药期间摄食量下降, 同时胎仔体重下降、雄性胎仔胎盘平均重量升高、颈动脉异常发生率升高。大鼠胚胎-胎仔毒性试验中, 免于妊娠第7天至第17天经口给予罗沙司他15、35、100 mg/kg/天, 35、100 mg/kg剂量时流产率升高, 胎仔未见明显异常。

大鼠围产期毒性试验中,

大鼠于妊娠第7天至哺乳期第20天经口给予罗沙司他5、10、20 mg/kg, 20mg/kg剂量引起母体(F0代)哺乳期摄食量和体重降低, 红细胞压积明显升高、脾脏重量和系数升高; 10 mg/kg及以上剂量时F1代幼仔出现剂量依赖性死亡率升高, 并见明显异常临床体征。20mg/kg因死亡率升高而终止了F1代的离乳评价, 5 mg/kg及以上剂量时F1代幼仔摄食量和体重降低, 反射延迟(翻正反射、听觉惊厥反射)和生成延迟。被动适应性降低、睾丸重量和系数升高、脾脏重量和系数降低, 10mg/kg剂量时F1代妊娠期体重和性能降低; 5、10 mg/kg剂量时F2代部分胎仔可见外观异常, 该发现与药物相关性尚不明确。罗沙司他可以通过胎盘屏障, 并可经乳汁排出, 乳汁中浓度明显高于同期母体血液浓度。

致癌性

罗沙司他给予罗沙司他15、30、60 mg/kg, 大鼠经口给予罗沙司他2.5、5、10 mg/kg, 每周给药三次, 连续2年, 未见罗沙司他相关的致癌性。

【药代动力学】

罗沙司他药代动力学的数据来源来自中国健康受试者中进行的一项单剂量递增研究和一项多剂量递增研究(剂量范围40-200 mg), 一项中国III期研究(血透患者)中的药代动力学亚组研究、2项中国III期研究(分别为非透析CKD患者和透析CKD患者)中的药代动力学亚组研究, 一项中国生物等效性研究和一项在新加坡华人受试者中进行的生物等效性研究。其他关于剂量递增、药物相互作用、人体药代平衡、饮食影响、生物等效性和体外药代动力学等数据来自于在美国、欧洲和日本进行的多项研究。

吸收

罗沙司他会随给药后快速吸收, 空腹时中位血浆浓度达峰时间为2小时。治疗剂量范围内, 罗沙司他暴露量(Cmax和AUC)随剂量增加而相应增加。健康受试者中平均清除半衰期约为8-11小时, CKD非透析患者中约为12小时, 透析患者中约为10-12小时。在推荐剂量每周3次给药情况下, 未见明显药物蓄积。

摄入高热量、高脂肪剂型制品的早餐后, 罗沙司他AUC未出现变化, Cmax降低25%。罗沙司他可与或不与食物同服。

分布

罗沙司他与人生血清蛋白高度结合(>98%), 主要与白蛋白结合。血液透析或腹膜透析对罗沙司他无明显清除作用。

代谢

罗沙司他在体内主要通过UGT1A9和CYP2C8被广泛代谢, 代谢产物主要有罗沙司他-O-葡萄糖苷和羟化-罗沙司他。

体外CYP450代谢酶类型确定研究对一系列常见的CYP酶(CYP1A1、1A2、2A6、1B1、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4和3A5)进行了评估, 结果表明, 在人类肝细胞中, CYP2C8负责罗沙司他转化为羟化-罗沙司他的主要CYP酶。

体外UGT代谢酶类型确定研究对一系列常见的UGT酶(UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15和2B17)进行了评估, 结果表明, 在人类肝细胞中, UGT1A9是罗沙司他葡萄糖苷化的主要酶。体外研究还表明在肝及肾脏微粒体中可检测到罗沙司他的O-葡萄糖苷酶活性。尽管在体外研究提示UGT1A7和UGT1A8在罗沙司他代谢中起作用, 但考虑到两者通常位于肝外, 且对人肝微粒体进行的关联分析未能验证两者的作用, 因而认为两者可能对罗沙司他在肾脏的葡萄糖苷化发挥作用。

清除

健康受试者服用放射性标记的罗沙司他, 平均放射性回收率约为96% (50%来自粪便, 46%来自尿液)。血浆中的放射性(>83%)大部分来自于原型罗沙司他, 血浆中未发现主要代谢物。

特殊人群

老年人: 与年轻受试者(18-45岁)相比, 罗沙司他在老年受试者(≥65岁)体内的Cmax和AUC0-∞分别升高了15%和23%, 这种差异不具有临床意义。在中国III期临床试验中, 65岁以上受试者的平均Hb相对基线的改变、不良事件和罗沙司他平均剂量均与65岁以下受试者相似。

肾功能损害患者: 在罗沙司他100 mg单次给药后, 中度肾功能损害(Child-Pugh B级)和肾功能正常受试者的平均罗沙司他AUC比肾功能正常受试者高23%, 平均Cmax比后者低16%, 与相匹配的健康受试者相比, 中度肾功能损害受试者的罗沙司他未结合分数升高(1.1% vs. 0.8%), 导致平均未结合暴露量显著增加(70%)。尚未研究罗沙司他在重度肾功能损害(Child-Pugh C级)患者中的药代动力学。

心脏生理

一项在健康受试者中开展的全面QT间期研究中, 罗沙司他12.75mg/kg和5.0mg/kg (最高达50mg)的剂量给药, 结果显示心率校正后的QT间期未延长。

【贮藏】

避光, 密封, 不超过30°C保存。请保持本品处于儿童不能接触的地方。

【包装】

铝塑袋/铝/聚氯乙烯/冷冲压成型硬片复合硬片剂型规格: 3粒/板, 6板/盒; 3粒/板, 2板/盒; 3粒/板, 4板/盒; 3粒/板, 8板/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH18702025

【批准文号】

(1) 20mg: 国药准字H20255034
(2) 50mg: 国药准字H20255034

【上市许可持有人】

名称: 昆山龙灯瑞迪制药有限公司
注册地址: 江苏省昆山开发区黄浦江中路2158号
邮政编码: 215300
电话号码: 0512-57707202/57702217
传真号码: 0512-57711634
网 址: www.rotamreddy.com
企业名称: 昆山龙灯瑞迪制药有限公司
生产地址: 江苏省昆山开发区黄浦江中路2158号
邮政编码: 215300
电话号码: 0512-57707202/57702217
传真号码: 0512-57711634
网 址: www.rotamreddy.com

追溯码查询方法:

请用支付宝扫码或码上放心网站查询。



638301