

核准日期： xx 年xx 月xx日

利奥西呱片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：禁用于妊娠期。孕妇使用利奥西呱很有可能会导致严重的出生缺陷， 动物研究显示本品存在生殖毒性，并可通过胎盘转运（参见【药理毒理】和【禁忌】）。有生育能力的女性在开始治疗前、治疗期间和停止治疗后1个月，应排除妊娠。每月都进行妊娠测试。治疗期间和停止治疗后1个月，请使用可接受的避孕方法预防妊娠。

【药品名称】

通用名称：利奥西呱片

商品名称：安吉奥® (Adempas®)

英文名称：Riociguat Tablets

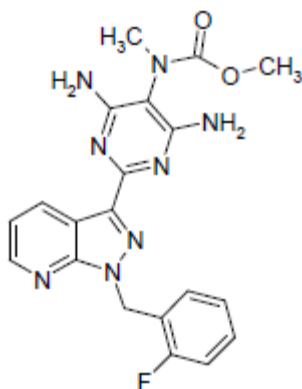
汉语拼音：Li'aoxigua Pian

【成份】

本品主要成份为：利奥西呱

化学名称：4,6-二氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1*H*-吡唑[3,4-*b*]吡啶-3-基]-5-嘧啶(甲基)氨基甲酸甲酯

化学结构式：



分子式：C₂₀H₁₉FN₈O₂

分子量：422.42

【性状】

本品为白色（0.5mg规格）、或淡黄色（1mg规格）、或橙黄色（1.5mg规格）、

或淡橙色（2mg规格）、或橙红色（2.5mg规格）薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】

慢性血栓栓塞性肺动脉高压（CTEPH）

用于治疗术后持续性或复发性 CTEPH、或不能手术的 CTEPH，且世界卫生组织心功能分级（WHO-FC）为 II-III 级的成年患者，从而改善患者的运动能力。

动脉性肺动脉高压（PAH）

作为单药、或与内皮素受体拮抗剂或前列环素联合使用，治疗患有动脉性肺动脉高压（PAH），且 WHO-FC 为 II-III 级的成年患者，从而改善患者的运动能力。本品确证性试验主要纳入了 WHO 心功能分级 II-III 级，并存在特发性或遗传性动脉性肺动脉高压或结缔组织疾病相关动脉性肺动脉高压患者。

【规格】

0.5mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg

【用法用量】

仅在有关 CTEPH 或 PAH 治疗经验的医师处方及监督下开始使用本品。

剂量

剂量滴定

推荐的起始剂量是每次 1 mg，每日 3 次，治疗 2 周。片剂应每隔 6 至 8 小时左右服用 1 次，每日 3 次（参见【药代动力学】）。

如果收缩压 $\geq$ 95 mmHg，并且患者无低血压的症状或体征，则可每隔 2 周增加一次剂量，每次增幅为 0.5 mg，每日 3 次，最大增至 2.5 mg，每日 3 次。如果收缩压 $<$ 95 mmHg，且患者无低血压的症状或体征，则应维持剂量不变。如果剂量上调期内任何时间的收缩压下降到 95 mmHg 以下，并且患者表现出低血压的症状或体征，那么当前剂量应减少 0.5 mg，每日 3 次。

在某些 PAH 患者中，每次口服 1.5 mg，每日 3 次时，6 分钟步行距离（6MWD）就可充分应答（参见【临床试验】）。

维持剂量

应维持已确定的个体剂量，除非出现低血压症状和体征。最大每日总剂量为 7.5 mg，即每次 2.5 mg，每日 3 次。如果漏服一次药物，应按照规定计划继续治疗，进行下一次给药。如果治疗已经中断 3 日或更长时间（治疗停止），按每次 1 mg，每日 3 次，为期 2 周的剂量水平重新开始治疗，并按照上述剂量滴定方案继续进行治疗。

如果无法耐受，可随时考虑减量。

食物

通常可随餐或空腹服用片剂。因为与餐时相比，空腹状态下利奥西呱的血浆峰浓度升高，所以对于易发生低血压的患者，不建议在餐时服药和空腹服药之间转换（参见【药

代动力学】)。

特殊人群

在治疗开始时，进行个体化剂量滴定，使滴定后剂量满足患者需要。

儿童人群

尚无临床数据支持在 18 岁以下儿童和青少年患者中使用利奥西呱的安全性和有效性。临床前数据显示，利奥西呱对骨骼生长有不良反应（参见【药理毒理】）。在意义明确之前，应避免在儿童和生长期青少年中使用利奥西呱（参见【注意事项】）。

老年人群

老年患者（≥ 65 岁）的低血压风险增加，因此个体化剂量滴定过程中应非常谨慎（参见【药代动力学】）。

肝功能损害

因尚未对重度肝功能损害患者（Child Pugh C 级）进行研究，所以禁止在这些患者中使用利奥西呱（参见【禁忌】）。本品在中度肝功能损害患者（Child Pugh B 级）中的暴露水平升高（参见【药代动力学】），因此在个体化剂量滴定期间需非常谨慎。

肾功能损害

重度肾功能损害患者（肌酐清除率<30 mL/min）的数据有限，并且未获得透析患者的数据。因此，不建议在这些患者中使用利奥西呱（参见【注意事项】）。

因为中度肾功能损害患者（肌酐清除率<30~50 mL/min）的药物暴露水平升高（参见【药代动力学】），所以肾功能损害患者的低血压风险升高，在个体化剂量滴定时应特别慎重。

吸烟者

与非吸烟者相比，吸烟者体内利奥西呱的血浆浓度降低。由于存在疗效降低的风险，建议目前吸烟者停止吸烟。吸烟或治疗期间开始吸烟的患者剂量需要增至每次 2.5 mg，每日 3 次（参见【药物相互作用】和【药代动力学】）。停止吸烟的患者可能需要减量。

给药方法

口服。

粉碎片剂

对于无法吞服整片药物的患者，可粉碎利奥西呱片剂，并与水或软性食物（例如苹果酱）混合后立即口服（参见【药代动力学】）。

【不良反应】

安全性特征总结

在 III 期研究中，对利奥西呱的安全性进行了评估，其中 681 名 CTEPH 和 PAH 患者至少接受 1 次利奥西呱治疗（参见【临床试验】）。大多数不良反应为血管或胃肠道平滑肌细胞松弛所致。在利奥西呱治疗期间，≥10% 的患者发生的最常见不良反应（最大

剂量 2.5 mg，每日 3 次）为头痛、头晕、消化不良、外周水肿、恶心、腹泻和呕吐。在接受利奥西呱治疗的 CTEPH 或 PAH 患者中，观察到严重的咯血和肺出血，包括死亡结局的病例（参见【注意事项】）。CTEPH 和 PAH 患者的利奥西呱安全性特征相似。12 和 16 周安慰剂对照临床研究中确认的不良反应该按汇总频率显示于下表（参见表 1）。

不良反应列表

根据药事管理的标准医学术语集（MedDRA）系统器官分类和发生频率对不良反应进行分类。发生频率按以下定义分类：非常常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）和不常见（ $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ）。利奥西呱治疗期间观察到的不良反应见下表。

表 1：III 期临床研究中利奥西呱的不良反应该

MedDRA 系统器官分类	非常常见	常见	不常见
感染及侵染类疾病		胃肠炎	
血液及淋巴系统疾病		贫血（包括相应的实验室参数）	
各类神经系统疾病	头晕、头痛		
心脏器官疾病		心悸	
血管与淋巴管类疾病		低血压	
呼吸系统、胸及纵膈疾病		咯血、 鼻衄、 鼻充血	肺出血*
胃肠系统疾病	消化不良、 腹泻、 恶心、 呕吐	胃炎、 胃食管反流病、 吞咽困难、 胃肠道疼痛和腹痛、 便秘、 腹胀	
全身性疾病及给药部位各种反应	外周水肿		

*非对照长期扩展研究中报告了致死性肺出血。

【禁忌】

- 联合使用特异性 5 型磷酸二酯酶（PDE-5）抑制剂（例如西地那非、他达拉非或伐地那非）或非特异性 PDE 抑制剂（例如双嘧达莫或茶碱）（参见【药物相互作用】）。
- 重度肝功能损害（Child Pugh C 级）。
- 对本品有效成分或者任何一种辅料过敏。
- 妊娠（参见【注意事项】、【药物相互作用】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。
- 与任何形式的硝酸盐类药物或一氧化氮供体药物（例如亚硝酸戊酯）联合应用（参见【药物相互作用】）。
- 开始治疗时收缩压 < 95 mm Hg 的患者。
- 特发性肺间质纤维化（PH-IP）相关性肺动脉高压。

【注意事项】

在动脉性肺动脉高压中，利奥西呱研究主要在特发性或遗传性动脉性肺动脉高压和结缔组织疾病相关动脉性肺动脉高压患者中进行。不建议利奥西呱用于尚未研究的其他类型的 PAH（参见【临床试验】）。

在慢性血栓栓塞性肺动脉高压中，肺动脉内膜剥脱术是可能的根治性治疗。根据医疗实践标准，在接受利奥西呱治疗前，必须由专家对手术指征进行评估。

肺静脉闭塞性疾病

肺血管扩张剂可显著恶化肺静脉闭塞性疾病（PVOD）患者的心血管状况。因此不建议此类患者服用利奥西呱。一旦患者出现肺水肿的体征，则应考虑可能发生相关肺静脉闭塞性疾病，并且应停止利奥西呱治疗。

呼吸道出血

在肺动脉高压的患者中，特别是在正在接受抗凝治疗的患者中，发生呼吸道出血的可能性升高。建议根据医疗常规，对服用抗凝剂的患者进行密切监测。

在利奥西呱的治疗下，特别是存在多种危险因素的情况下，例如严重咯血近期发作（包括已经给予支气管动脉栓塞术处理者），发生严重和致死性呼吸道出血的风险可进一步升高。在有严重咯血病史或既往接受支气管动脉栓塞术的患者中，不得接受利奥西呱治疗。如果出现呼吸道出血，处方者应定期评价继续治疗的获益-风险状况。

在慢性血栓栓塞性肺动脉高压研究（CHEST-1）和动脉性肺动脉高压研究（PATENT-1）人群中，使用利奥西呱 490 例，安慰剂 214 例。2.4%（12/490）服用利奥西呱的患者与 0/214 服用安慰剂的患者出现严重出血。1%（5/490）服用利奥西呱的患者与 0/214 服用安慰剂的患者出现严重咯血，包括 1 例死亡结局事件。严重出血事件还包括 2 名患者出现阴道出血，2 名患者出现导管部位出血，各 1 名患者出现硬膜下血肿、呕血和腹腔内出血。

低血压

利奥西呱可导致血压降低。在开具利奥西呱处方之前，医师应仔细考虑患者是否存在某些易感因素，例如患者正在接受降压治疗或患有静息期低血压、血容量不足、重度左心室流出道梗阻或自主神经功能障碍等。

利奥西呱不得用于收缩压低于 95 mmHg 的患者（参见【禁忌】）。

肾功能损害

重度肾功能损害患者（肌酐清除率 <30 mL/min）的数据有限，并且未获得透析患者的数据。因此，不建议在这些患者中使用利奥西呱。因为轻中度肾功能损害患者的药物暴露水平升高（参见【药代动力学】），所以肾功能损害患者的低血压风险升高，在个体化剂量滴定时应特别慎重。

肝功能损害

尚无重度肝功能损害患者（Child Pugh C 级）中的经验，利奥西呱禁用于这些患者（参见【禁忌】）。药代动力学数据显示，在中度肝功能损害患者（Child Pugh B 级）中，利奥西呱的暴露水平升高（参见【药代动力学】），因此，在个体化剂量滴定期间，必须特别谨慎。

在治疗开始前肝转氨酶水平升高（> 3 倍正常上限（ULN））或直接胆红素水平升高（> 2 倍 ULN）的患者尚无利奥西呱的临床经验，在这些患者中不建议使用利奥西呱。

吸烟者

与非吸烟者相比，吸烟者利奥西呱的血浆浓度降低。在利奥西呱治疗期间开始或停止吸烟的患者中，需要进行剂量调整（参见【用法用量】和【药代动力学】）。

和其他药品的合并用药

- 因为导致利奥西呱暴露水平明显升高，不建议利奥西呱与强效多途径细胞色素 P450（CYP）抑制剂和 P-糖蛋白/乳腺癌耐药蛋白（P-gp/BCRP）抑制剂联合使用，例如唑类抗真菌药（例如酮康唑、伊曲康唑）或 HIV 蛋白酶抑制剂（例如利托那韦）（参见【药物相互作用】和【药代动力学】）。
- 利奥西呱与强效 CYP1A1 抑制剂（例如酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼），以及和强效 P-糖蛋白/乳腺癌耐药蛋白（P-gp/BCRP）抑制剂（例如免疫抑制剂环孢霉素 A）的联合应用，可导致利奥西呱的暴露水平升高（参见【药物相互作用】和【药代动力学】）。因此，应谨慎使用这些药品，监测患者的血压水平，并考虑降低利奥西呱的剂量。

儿童人群

尚无临床数据支持在 18 岁以下儿童和青少年患者中使用利奥西呱的安全性和有效性。临床前数据显示，利奥西呱对骨骼生长有不良反应（参见【药理毒理】）。在意义未明之前，应避免在儿童和生长期青少年中使用利奥西呱。

辅料

存在半乳糖不耐受、拉普乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传性疾病的受试者不应使用本品。

妊娠期/避孕

利奥西呱禁用于妊娠期。因此，有生育能力的女性必须采取有效的避孕措施。同时，建议开始治疗前、治疗期间每月以及治疗结束后 1 个月进行妊娠测试。

生育力

尚未在人类中开展利奥西呱对生育力的影响研究。在大鼠生殖毒性研究中，可观察到睾丸重量下降，但对生育力无任何影响（参见【药理毒理】）。该结果与人类的相关性未知。

对驾驶和操作机械能力的影响

利奥西呱对驾驶或使用机械能力产生中度影响。头晕可能影响驾驶和使用机器的能力（参见【不良反应】）。驾驶或操作机器前，患者必须了解对本品的反应。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

尚未获得孕妇中使用利奥西呱的数据。动物研究显示本品存在生殖毒性，并可通过胎盘转运（参见【药理毒理】）。因此，利奥西呱禁用于妊娠期（参见【禁忌】）。在治疗前、治疗期间每月和停止治疗后 1 个月，应排除妊娠。同时，有生育能力的女性建议开始治疗前、治疗期间每月和停止治疗后 1 个月进行妊娠测试。

哺乳期

尚未获得哺乳期妇女使用利奥西呱的数据。动物研究表明，利奥西呱可被分泌至乳汁中。由于在哺乳婴儿时可能导致严重的不良反应，哺乳期不得使用利奥西呱。同时，不能排除本品对哺乳儿童的风险。因此，在本品治疗期间，必须停止哺乳。

【儿童用药】

尚无临床数据支持在 18 岁以下儿童和青少年患者中使用利奥西呱的安全性和有效性。临床前数据显示，利奥西呱对骨骼生长有不良反应（参见【药理毒理】）。在意义未明之前，应避免在儿童和生长期青少年中使用利奥西呱。

【老年用药】

老年患者（≥ 65 岁）的低血压风险增加，因此进行个体化剂量滴定时应非常谨慎（参见【药代动力学】）。

老年患者（≥65 岁）的血浆药物浓度高于年轻患者的相应数据，在老年人中，平均 AUC 数值约高出 40%，这主要是由老年人群中总（表观）清除率和肾清除率下降所造成。

【药物相互作用】

药效学相互作用

硝酸盐类药物

临床研究发现，口服最高剂量利奥西呱（2.5 mg 片剂，每日 3 次）后 4 小时和 8 小时，舌下含服硝酸甘油（0.4 mg）的降压效应被加强。因此，禁止利奥西呱与任何形式的硝酸盐类药物或一氧化氮供体药物（例如亚硝酸戊酯）联合应用（参见【禁忌】）。

PDE-5 抑制剂

利用动物模型开展的临床前研究结果显示，在利奥西呱与西地那非或伐地那非联合用药的情况下出现降低收缩压的累加效果。随着剂量增大，在某些病例中观察到对收缩压所造成的过度累加效果。

在一项药物相互作用的探索性研究中，纳入 7 名患有动脉性肺动脉高压且稳定接受西地那非治疗（20 mg，每日 3 次）的患者为研究对象，单次给予利奥西呱（0.5 mg 和

1 mg 循序给药) 显示累加的血流动力学效应。此研究未进行 1 mg 以上剂量利奥西呱的研究。

在一项为期 12 周联合用药研究中, 以 18 名患有动脉性肺动脉高压, 并稳定接受西地那非治疗 (20 mg, 每日 3 次) 和利奥西呱治疗 (1~2.5 mg, 每日 3 次) 的患者为研究对象, 并与西地那非单药治疗组相比较。在此研究长期扩展部分 (非对照), 西地那非和利奥西呱的联合应用主要因低血压而导致高停药率。在研究人群中, 不存在联合用药产生有利临床效果的证据。禁止联合应用利奥西呱和 PDE-5 抑制剂 (例如西地那非、他达拉非、伐地那非) (参见【禁忌】)。

华法林/苯丙香豆素

利奥西呱与华法林联合治疗, 不改变抗凝剂所诱导的凝血酶原时间延长。联合使用利奥西呱与其他香豆素类衍生物 (例如苯丙香豆素) 也不会改变凝血酶原时间。

体内研究证明, 利奥西呱和 CYP2C9 底物华法林之间无药代动力学相互作用。

乙酰水杨酸

在人体内, 利奥西呱治疗既不促进乙酰水杨酸造成的出血时间延长, 也不影响血小板聚集。

其他成分对利奥西呱的影响

利奥西呱主要通过细胞色素 P450 (CYP1A1、CYP3A4、CYP3A5、CYP2J2) 介导氧化代谢途径清除。利奥西呱药物原型直接通过胆汁/粪便排泄, 以及通过肾小球滤过从肾脏中排泄。酮康唑为强效 CYP3A4 和 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂, 在体外试验中显示, 酮康唑是利奥西呱代谢和排泄的一种“多途径”CYP 和 P-糖蛋白/乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 抑制剂 (参见【药代动力学】)。酮康唑每次 400 mg, 每日 1 次的联合给药, 可导致利奥西呱的平均曲线下面积 (AUC) 增大 150% (最高达 370%), 平均峰浓度 (C_{max}) 升高 46%, 终末半衰期从 7.3 小时增加至 9.2 小时, 机体总清除率从 6.1 L/h 下降至 2.4 L/h。

因此不建议联合使用强效多途径 CYP 和 P-糖蛋白/乳腺癌耐药蛋白抑制剂, 例如唑类抗真菌剂 (例如酮康唑、伊曲康唑) 或 HIV 蛋白酶抑制剂 (例如利托那韦) (参见【注意事项】)。

应谨慎使用强效抑制 P-糖蛋白/乳腺癌耐药蛋白的药物, 例如免疫抑制环孢霉素 A (参见【注意事项】和【药代动力学】)。

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 (UGT) 1A1 和 1A9 抑制剂可能增加利奥西呱代谢产物 M1 的暴露水平。M1 具有药理学活性, 其药理学活性是利奥西呱的 1/10 至 1/3。

根据重组 CYP 亚型的体外研究, CYP1A1 最有效地催化利奥西呱主要代谢产物的形成。酪氨酸激酶类抑制剂为一类强效 CYP1A1 抑制剂, 其中厄洛替尼和吉非替尼表现出的体外抑制效力最高。因此, 特别是在吸烟人群中, 由 CYP1A1 抑制而产生的药物-药物相互作用可导致利奥西呱的暴露水平升高。(参见【药代动力学】)。强效 CYP1A1

抑制剂应谨慎使用（参见【**注意事项**】）。

利奥西呱在中性 pH 下比在酸性介质中的溶解度下降。与可升高上消化道 pH 值的药物联合治疗时，可导致其口服生物利用度下降。

与抗酸剂氢氧化铝/氢氧化镁联合给药，使利奥西呱的平均 AUC 减少 34%，并使平均 C_{max} 减少 56%（参见【**用法用量**】）。应在利奥西呱口服前至少 2 小时或口服后至少 1 小时服用抑酸剂。

据报道，波生坦是 CYP3A4 的一种中效诱导剂，可导致动脉性肺动脉高压患者的利奥西呱稳态血浆浓度下降 27%（参见【**适应症**】和【**临床试验**】）。

利奥西呱和强效 CYP3A4 诱导剂，如苯妥英、卡马西平、苯巴比妥或贯叶连翘的联合应用也可导致利奥西呱血浆浓度下降。

吸烟

在吸烟者中，利奥西呱的暴露水平下降 50%~60%（参见【**药代动力学**】）。因此，建议患者戒烟（参见【**用法用量**】）。

利奥西呱对其他药物的影响

在体外，治疗性血浆浓度下，利奥西呱及其主要代谢产物既不是主要 CYP 亚型（包括 CYP3A4）或转运蛋白（例如 P 糖蛋白/乳腺癌耐药蛋白）的抑制剂，也不是其诱导剂。

患者不得在利奥西呱治疗期间怀孕（参见【**禁忌**】）。当健康女性受试者接受利奥西呱（每次 2.5 mg，每日 3 次）治疗，并与含左炔诺孕酮和乙炔雌二醇的口服避孕药合并给药时，利奥西呱不会对合并使用的口服避孕药血浆水平产生具有临床意义的影响。鉴于本研究的结果，且利奥西呱不是任何相关代谢酶的诱导剂，预计利奥西呱不会与其他激素类避孕药产生药代动力学相互作用。

体外研究显示，利奥西呱及其主要代谢产物是 CYP1A1 的强效抑制剂。因此，与通过 CYP1A1 介导的生物转化所清除的药物，如厄洛替尼或格拉司琼，合用时临床相关的药物-药物相互作用无法排除。

【药物过量】

试验报告的利奥西呱药物过量每日总剂量为 9~25 mg，为期 2~32 天。药物过量出现的不良反应与服用较低剂量药物而观察到的不良反应相似（参见【**不良反应**】）。

如果发生药物过量，必须按要求采取标准支持措施。如果出现显著低血压，必须给予积极的心血管支持治疗。鉴于血浆蛋白结合率较高，预计利奥西呱不可透析。

【临床试验】

临床有效性和安全性

慢性血栓栓塞性肺动脉高压（CTEPH）患者中的有效性

在 261 名成年患者中进行了一项随机、双盲、多国家、安慰剂对照的 III 期临床研究（CHEST-1），72%患者患有不能手术治疗的慢性血栓栓塞性肺动脉高压（CTEPH），

28%的患者为肺动脉内膜剥脱术（PEA）后持续或复发性 CTEPH。共有 32 名中国患者入组并随机，其中 90.6%的患者有不能手术治疗的 CTEPH，9.4%的患者为 PEA 手术后持续性或复发性 CTEPH。前 8 周期间，根据患者的收缩压和低血压的症状或体征，每 2 周逐步增加利奥西呱的给药剂量，直到确定个体化的最适给药剂量（每次 0.5 mg 到 2.5 mg，每日 3 次），后 8 周内患者维持使用已确定的个体化最适给药剂量。本研究的主要终点是：安慰剂调整的 6 分钟步行距离（6MWD）在最后一次访视时（第 16 周）相对于基线的变化。

全球数据显示，最后一次访视时，与安慰剂组相比，接受利奥西呱治疗的患者的 6MWD 增加 46 m（95%置信区间（CI）：25~67 m； $p<0.0001$ ）。这个结果与主要的亚组评价的结果相一致（意向性治疗（ITT）分析集，见表 2）。中国亚组数据分析显示，与安慰剂相比，接受利奥西呱治疗的患者的 6MWD 增加了 101.85 m（95% CI：38.94~164.76 m， $p=0.0010$ ）。

表 2：在 CHEST-1 的最后一次访视时，利奥西呱对 6MWD 的影响（全球数据）

全部患者人群	利奥西呱 (n = 173)	安慰剂 (n=88)
基线期 (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
相对于基线期的平均变化 (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
安慰剂校正后差异 (m) 95%置信区间, [p 值]	46 25 至 67 [< 0.0001]	
FC III 级患者人群	利奥西呱 (n=107)	安慰剂 (n=60)
基线期 (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
相对于基线期的平均变化 (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
安慰剂校正后差异 (m) 95%置信区间	56 29 至 83	
FC II 级患者人群	利奥西呱 (n=55)	安慰剂 (n=25)
基线期 (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
相对于基线期的平均变化 (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
安慰剂校正后差异 (m) 95%置信区间	25 -10 至 61	
不可手术患者人群	利奥西呱 (n=121)	安慰剂 (n=68)
基线期 (m)	335	351

[SD]	[83]	[75]
相对于基线期的平均变化 (m)	44	-8
[SD]	[84]	[88]
安慰剂校正后差异 (m) 95%置信区间	54 29 至 79	
接受 PEA 后出现 CTEPH 的患者人群	利奥西呱 (n=52)	安慰剂 (n=20)
基线期 (m)	360	374
[SD]	[78]	[72]
相对于基线期的平均变化 (m)	27	1.8
[SD]	[68]	[73]
安慰剂校正后差异 (m) 95%置信区间	27 -10 至 63	

运动能力的改善与伴随着多种临床相关次要终点的改善相一致。这些研究发现与额外的血液动力学参数的改善相一致。

表 3: 在 CHEST-1 的最后一次访视时, 利奥西呱对 PVR、NT-proBNP 和 WHO 心功能分级的影响

	全球数据		中国亚组数据	
PVR	利奥西呱 (n = 151)	安慰剂 (n = 82)	利奥西呱 (n=18)	安慰剂 (n=10)
基线期 (dyn s cm ⁻⁵)	790.7	779.3	1075.13	1037.22
[SD]	[431.6]	[400.9]	[354.00]	[584.31]
相对于基线期的平均变化 (dyn s cm ⁻⁵)	-225.7	23.1	-249.39	95.01
[SD]	[247.5]	[273.5]	[261.66]	[357.72]
安慰剂校正后差异 (dyn s cm ⁻⁵) 95%置信区间, [p 值]	-246.4 -303.3 至 -189.5 [< 0.0001]		-337.79 -576.60 至 -98.97 [0.0074]	
NT-proBNP	利奥西呱 (n = 150)	安慰剂 (n = 73)	利奥西呱 (n=21)	安慰剂 (n=11)
基线期 (ng/L)	1508.3	1705.8	1601.37	2021.99
[SD]	[2337.8]	[2567.2]	[1150.52]	[2492.26]
相对于基线期的平均变化 (ng/L)	-290.7	76.4	-538.31	510.11
[SD]	[1716.9]	[1446.6]	[1106.80]	[839.23]
安慰剂校正后差异 (ng/L) 95%置信区间, [p 值]	-444.0 -843.0 至 -45.0 [< 0.0001]		-1041.67 -1840.99 至 -242.36 [0.0124]	
WHO 心功能分级的改变	利奥西呱 (n = 173)	安慰剂 (n = 87)	利奥西呱 (n=21)	安慰剂 (n=11)
改善	57 (32.9%)	13 (14.9%)	8 (38.1%)	1 (9.1%)
稳定	107 (61.8%)	68 (78.2%)	12 (57.1%)	9 (81.8%)

恶化	9 (5.2%)	6 (6.9%)	1 (4.8%)	1 (9.1%)
p 值	0.0026		0.0883	

PVR = 肺血管阻力

NT-proBNP = N-末端脑利钠肽原

在 2 个治疗组中，导致停药的不良事件的发生率相似(利奥西呱个体剂量滴定(IDT) 1~2.5 mg, 2.9% (中国受试者队列 4.8%); 安慰剂, 2.3% (中国受试者队列 0))。

中国受试者队列的结果与全球人群的结果相一致。

利奥西呱个体化剂量滴定方案(1~2.5 mg)在参加研究的中国受试者人群中安全且耐受良好，这与全球研究相符。

长期治疗

一项开放性的扩展研究(CHEST-2)纳入了 237 名患者，这些患者均已完成 CHEST-1 研究。在 CHEST-2 研究中，所有患者接受个体化的利奥西呱治疗，给药剂量高达每次 2.5 mg，每日 3 次。在 CHEST-2 研究中，从基线到第 12 周(至第 12 周为止的末次观察)的 6MWD 平均变化(相对应 CHEST-1 + CHEST-2 的第 28 周)：在之前的 1~2.5 mg 利奥西呱组中为 63 m，在之前的安慰剂组中为 35 m。共有 27 例中国受试者进入 CHEST-2 研究，从研究基线期到 CHEST-2 研究第 12 周(相对应 CHEST-1 + CHEST-2 的第 28 周)，6MWD 在原 1~2.5 mg 利奥西呱组和原安慰剂组平均变化分别为 53.0 m 和 7.6 m。该探索性疗效评估表明，在参加 CHEST-2 的中国受试者中，CHEST-1 中观察到的利奥西呱疗效可以长期维持。

全球数据显示，1 年、2 年和 3 年生存率分别为 97%、94%和 88%。在基线期 WHO 心功能分级 II 级患者中，1 年、2 年和 3 年生存率分别为 97%，94%和 88%，在基线期 WHO 心功能分级 III 级患者中，1 年、2 年和 3 年生存率分别为 97%，94%和 87%。

PAH 患者中的有效性

在 443 名成年 PAH 患者中进行了一项随机、双盲、多国家、安慰剂对照 III 期临床研究 (PATEN-1)。在这项研究中，利奥西呱组个体化给药剂量最高达到每次 2.5 mg，每日 3 次 (n = 254); 安慰剂组 (n = 126); 利奥西呱“封顶”剂量滴定 (CT) 组剂量最高为 1.5 mg (探索性剂量组，没有进行统计学检验; n = 63)。50%患者之前未接受过治疗，43%患者之前接受过内皮素受体拮抗剂 (ERA) 的治疗，7%患者之前接受过前列腺素类似物的治疗，包括吸入伊洛前列素，口服贝前列素或皮下注射曲罗尼尔。63.4%诊断为特发性或遗传性 PAH，25.1%诊断为与结缔组织疾病相关的 PAH，7.9%诊断为与先天性心脏疾病相关的 PAH。共有 77 例中国患者入组并随机，88.3%的患者之前未接受过治疗，5.2% (4 例) 的患者接受过内皮素受体拮抗剂治疗，6.5% (5 例) 的患者之前接受过前列环素类似物治疗。68.8%的患者诊断为特发性 PAH，6.5%的患者诊断为遗传性 PAH，10.4%的患者诊断为结缔组织相关的 PAH，11.7%的患者诊断为先天性心脏病 (已手术) 相关的 PAH。

前 8 周期间，根据患者的收缩压和低血压的症状或体征，每 2 周逐步增加利奥西呱的给药剂量，直到确定个体化的最适给药剂量（每次 0.5 mg~2.5 mg，每日 3 次），后 4 周内患者维持使用已确定的个体化最适给药剂量。这个研究的主要终点是，安慰剂调整的 6MWD 在最后一次访视（第 12 周）时相对于基线期的变化。

全球数据显示，最后一次访视时，与安慰剂组相比，接受利奥西呱个体化剂量滴定的患者 6MWD 增加了 36 m（95%置信区间：20 m 至 52 m； $p<0.0001$ ）。之前没有接受过治疗的患者（ $n = 189$ ）增加了 38 m，之前接受过治疗的患者（ $n = 191$ ）增加了 36 m（ITT 分析，见表 4）。进一步的探索性亚组分析显示，之前接受过 ERA 治疗的患者（ $n = 167$ ），治疗效果为 6MWD 增加了 26 m（95%置信区间：5 m 至 46 m），之前接受过前列腺素类似物治疗的患者（ $n = 27$ ），治疗效果为 6MWD 增加了 101 m（95%置信区间：27 m 至 176 m）。中国亚组数据分析显示，最后一次访视时，与安慰剂相比，接受利奥西呱个体化剂量滴定的患者 6MWD 增加了 45.73 m（95%置信区间：4.74 m 至 86.73 m； $p=0.0002$ ）。

表 4：在 PATENT-1 的最后一次访视时，利奥西呱对 6MWD 的影响（全球数据）

总患者人群	利奥西呱 IDT (n = 254)	安慰剂 (n = 126)	利奥西呱 CT (n = 63)
基线期 (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
相对于基线期的平均变化 (m) [SD]	30[66]	-6 [86]	31 [79]
安慰剂校正后差异 (m) 95%置信区间, [p 值]	36 20 至 52 [< 0.0001]		
FC III 级患者	利奥西呱 IDT (n = 140)	安慰剂 (n = 58)	利奥西呱 CT (n = 39)
基线期 (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
相对于基线期的平均变化 (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
安慰剂校正后差异 (m) 95%置信区间	58 35 至 81		
FC II 级患者	利奥西呱 IDT (n = 108)	安慰剂 (n = 60)	利奥西呱 CT (n = 19)
基线期 (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
相对于基线期的平均变化 (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
安慰剂校正后差异 (m) 95%置信区间	10 -11 至 31		
初治患者人群	利奥西呱 IDT (n = 123)	安慰剂 (n = 66)	利奥西呱 CT (n = 32)

基线期 (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
相对于基线期的平均变化 (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
安慰剂校正后差异 (m) 95%置信区间	38 14 至 62		
经治患者人群	利奥西呱 IDT (n = 131)	安慰剂 (n = 60)	利奥西呱 CT (n = 31)
基线期 (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
相对于基线期的平均变化 (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
安慰剂校正后差异 (m) 95%置信区间	36 15 至 56		

运动能力的改善伴随着多种临床相关次要终点的一致改善。这些结果与额外的血流动力学参数的改善相一致（参见表 5）。

表 5: PATENT-1 中利奥西呱对末次访视中 PVR 和 NT-proBNP 的影响

	全球数据			中国数据		
PVR	利奥西呱 IDT (n = 232)	安慰剂 (n=107)	利奥西呱 CT (n = 58)	利奥西 呱 IDT (n = 41)	安慰剂 (n=21)	利奥西呱 CT (n = 10)
基线期 (dyn s cm ⁻⁵) [SD]	791 [452.6]	834.1 [476.7]	847.8 [548.2]	1231.55 [541.60]	1154.20 [511.19]	1228.57 [419.96]
相对于 PVR 基线期的平 均变化 (dyn s cm ⁻⁵) [SD]	-223 [260.1]	-8.9 [316.6]	-167.8 [320.2]	-378.89 [333.33]	83.17 [479.85]	-231.01 [362.21]
安慰剂校正 后差异 (dyn s cm ⁻⁵) 95%置信区 间, [p 值]	-225.7 -281.4 至 -170.1 [< 0.0001]			-435.79 -622.81 至 -248.76 [0.0002]		
NT-proBNP	利奥西呱 IDT (n = 228)	安慰剂 (n = 106)	利奥西呱 CT (n = 54)	利奥西 呱 IDT (n = 43)	安慰剂 (n=24)	利奥西呱 CT (n = 10)
基线期 (ng/L) [SD]	1026.7 [1799.2]	1228.1 [1774.9]	1189.7 [1404.7]	1152.37 [1161.72]	1327.96 [1914.29]	1604.15 [1693.86]
相对于基线 期的平均变 化 (ng/L)	-197.9 [1721.3]	232.4 [1011.1]	-471.5 [913.0]	-570.53 [865.50]	127.03 [796.45]	-871.83 [1131.86]

[SD]						
安慰剂校正后差异(ng/L) 95%置信区间, [p 值]	-431.8 -781.5 至 -82.1 [< 0.0001]			-760.55 -1085.26 至 -435.84 [0.0002]		
WHO 心功能分级的改变	利奥西呱 IDT (n = 254)	安慰剂 (n = 125)	利奥西呱 CT (n = 63)	利奥西呱 IDT (n = 43)	安慰剂 (n=24)	利奥西呱 CT (n = 10)
改善	53 (20.9%)	18 (14.4%)	15 (23.8%)	7 (16.3%)	6 (25.0%)	3 (30.0%)
稳定	192 (75.6%)	89 (71.2%)	43 (68.3%)	35 (81.4%)	12 (50.0%)	7 (70.0%)
恶化	9 (3.6%)	18 (14.4%)	5 (7.9%)	1 (2.3%)	6 (25.0%)	0 (0)
p 值	0.0033			0.4196		

全球受试者数据分析显示, 接受利奥西呱治疗的患者与接受安慰剂治疗的患者相比, 至临床恶化时间显著延迟 ($p = 0.0046$; 分层对数秩检验) (参见表 6)。

表 6: PATENT-1 中利奥西呱对临床恶化事件的影响 (全球受试者数据)

临床恶化事件	利奥西呱 IDT (n = 254)	安慰剂 (n = 126)	利奥西呱 CT (n = 63)
出现任何临床恶化的患者	3 (1.2%)	8 (6.3%)	2 (3.2%)
死亡	2 (0.8%)	3 (2.4%)	1 (1.6%)
由于 PH 而住院治疗	1 (0.4%)	4 (3.2%)	0
由于 PH 而 6MWD 降低	1 (0.4%)	2 (1.6%)	1 (1.6%)
由于 PH 而心功能分级持续性恶化	0	1 (0.8%)	0
开始新的 PH 治疗	1 (0.4%)	5 (4.0%)	1 (1.6%)

患者接受利奥西呱治疗后 Borg CR 10 呼吸困难评分有显著改善, 相对于基线期的平均变化 (SD): 利奥西呱组为 -0.4 (2), 而安慰剂组为 0.1 (2); $p = 0.0022$ 。

经过利奥西呱 1~2.5 mg 治疗后, 中国队列观察到下列各项次要疗效变量有所改善: PVR、NT-ProBNP、WHO 心功能分级、临床恶化时间、Borg CR 10 量表、EQ-5D 问卷、LPH 问卷。

在 2 个利奥西呱治疗组中, 导致停药的不良事件的发生率小于安慰剂治疗组 (利奥西呱 IDT 1~2.5 mg, 3.1% (中国受试者队列 2.3%); 利奥西呱 CT 1.6% (中国受试者队列 0); 安慰剂, 7.1% (中国受试者队列 4.2%))。

全球研究显示, 利奥西呱以 1~2.5 mg 剂量滴定方案, 对症状性 PAH 受试者进行 12 周治疗, 6MWD 得到显著改善, 与安慰剂相比, 差异有统计学意义和临床意义。中国队列的结果与全球人群一致。

在安全性方面也 and 全球研究一样, 参加试验的中国受试者采用个体化剂量滴定方案 (1~2.5 mg) 使用利奥西呱安全及耐受性良好。

长期治疗

一项开放性扩展研究 (PATENT-2) 纳入了 363 名在截止日期时完成 PATENT-1 研究的患者。在 PATENT-2 研究中, 所有患者接受个体化利奥西呱治疗, 给药剂量高达每次 2.5 mg, 每日 3 次。在 PATENT-2 研究中, 6MWD 从基线期到第 12 周 (12 周前末次观察) 的平均变化 (相对应 PATENT-1 + PATENT-2 的第 24 周): 在之前的 1~2.5 mg 利奥西呱组为 53 m, 在之前的安慰剂组为 42 m, 在之前的 1~1.5 mg 利奥西呱组为 54 m。中国队列数据分析显示, 6MWD 从基线期到第 12 周 (12 周前末次观察) 的平均变化 (相对应 PATENT-1 + PATENT-2 的第 24 周): 在之前的 1~2.5 mg 利奥西呱组为 44.5 m, 在之前的安慰剂组为 30.9 m, 在之前的 1~1.5 mg 利奥西呱组为 84.3 m。中国队列的探索性疗效评估发现, PATENT-2 研究可以长期保持之前 PATENT-1 研究所观察到的利奥西呱治疗作用。

全球受试者数据分析显示, 1 年、2 年和 3 年生存率分别为 97%、93%和 91%。在基线期 WHO 心功能分级 II 级患者中, 1 年、2 年和 3 年生存率分别为 98%、96%和 96%, 在基线期 WHO 心功能分级 III 级患者中, 1 年、2 年和 3 年生存率分别为 96%、91%和 87%。

儿童人群

儿科用药的详细信息请参见【儿童用药】。

【药理毒理】

药理作用

利奥西呱是一种可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 激动剂, sGC 是心肺循环系统中的酶, 为一氧化氮 (NO) 受体。当 NO 与 sGC 结合时, 该酶催化信号分子环磷酸鸟苷 (cGMP) 的合成反应。细胞内 cGMP 在调节过程中起到重要的作用, 它影响血管张力、增殖、纤维化和炎症反应。肺动脉高压与内皮功能障碍、NO 合成受损以及 NO-sGC-cGMP 途径不充分刺激有关。利奥西呱具有双重作用模式, 一方面通过稳定 NO-sGC, 提高 sGC 对内源性 NO 的敏感性; 另一方面通过不同结合位点直接刺激 sGC, 而不依赖于 NO。利奥西呱刺激 NO-sGC-cGMP 途径, 增加 cGMP 生成, 从而扩张血管。活性代谢产物 (M1) 活性约为利奥西呱的 1/10~1/3。

毒理研究

一般毒理

在生长期、幼年和青年大鼠中, 可见药物对骨形成的影响。在幼年大鼠中, 观察到的变化包括骨小梁增厚和骨质增生以及干骺端和骨干重塑, 而在青年大鼠中, 总体骨量增加。成年大鼠中未见以上影响。

遗传毒性

利奥西呱及其活性代谢产物 M1 Ames 试验、中国仓鼠 V79 细胞体外染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

在大鼠生育力试验中，经口给予利奥西呱，当全身暴露量（AUC）约为人类暴露水平的 7 倍时，可见睾丸重量下降，未见对雄性和雌性生育力的影响。雄性大鼠由交配前到交配期经口给予利奥西呱剂量高达 30 mg/kg/天，未见对生育力的影响；雌性大鼠由交配前到交配期间直至妊娠第 7 天经口给予利奥西呱剂量高达 30 mg/kg/天，未见对生育力的影响，根据体表面积计算，雌雄动物给药的无不良反应剂量为人类暴露水平的 37 倍。

大鼠器官形成期经口给予利奥西呱 1、5 和 25 mg/kg/天，高剂量下可见胎仔心脏畸形（室间隔缺损）发生率增加，母体体重减轻。中高剂量下着床后丢失显著增加。根据大鼠和人体游离药物 AUC 计算，低剂量为未观察到不良反应剂量，血浆 AUC 约为人最大推荐剂量（MRHD，2.5 mg，每日三次）下 AUC 的 0.4 倍，中剂量 5 mg/kg/天约为 2 倍，高剂量 25 mg/kg/天约为 8 倍。兔经口给予利奥西呱 0.5、1.5 和 5 mg/kg/天，中高剂量可见自发性流产发生率增加，高剂量下可见吸收胎增加。中高剂量下的血浆 AUC 约为 MRHD 时的 4 倍和 13 倍。

利奥西呱及其代谢产物在大鼠乳汁有分布。

致癌性

小鼠经口给予利奥西呱（雄性动物给药剂量高达 25 mg/kg/天，雌性动物高达 32 mg/kg/天）长达 2 年，未见致癌性。最高剂量下游离利奥西呱 AUC 约为人类暴露水平的 6 倍。

大鼠经口给予利奥西呱（给药剂量高达 20 mg/kg/天）长达 2 年，未见致癌性。最高剂量下游离利奥西呱的 AUC 为人类暴露水平的 7 倍。

【药代动力学】

吸收

利奥西呱的绝对生物利用度较高（94%）。服用利奥西呱片剂后，利奥西呱被快速吸收，并于给药后 1~1.5 小时达到峰浓度（ C_{max} ）。与食物同服会轻微降低利奥西呱的药时曲线下面积（AUC），而峰浓度（ C_{max} ）下降 35%。

口服混悬于苹果酱或水中的粉碎片剂与服用整片片剂相比，利奥西呱的生物利用度

(AUC 和 C_{max}) 相似 (参见【用法用量】)。

分布

人类血浆中的血浆蛋白结合率较高, 达到 95% 左右, 其中血清白蛋白和 α_1 -酸性糖蛋白是主要的结合成分。利奥西呱的分布容积中等, 其在稳态下分布容积约为 30 L。

代谢

利奥西呱的主要生物转化途径是 N-脱甲基反应, 由 CYP1A1、CYP3A4、CYP3A5 和 CYP2J2 催化, 形成其主要循环活性代谢产物 M-1 (药理学活性: 利奥西呱的 1/10 至 1/3), 它进一步代谢形成无药理学活性的 N-葡萄糖苷酸。

利奥西呱在肝脏和肺中被 CYP1A1 催化形成其主要代谢产物, CYP1A1 可由多环芳香烃类化合物诱导, 例如存在于烟草中的此类化合物。

消除

总利奥西呱 (母体化合物及其代谢产物) 通过肾脏 (33~45%) 和胆汁/粪便途径 (48~59%) 排泄。约 4~19% 的给药剂量以利奥西呱原型的形式通过肾脏途径排泄。约 9~44% 的给药剂量在粪便中以利奥西呱的原型形式出现。

基于体外研究数据, 利奥西呱及其主要代谢产物均为转运蛋白 P-gp (P-糖蛋白) 和 BCRP (乳腺癌耐药蛋白) 的底物。利奥西呱的总清除率约为 3~6 L/h, 因此利奥西呱可被归类为一种低清除率药物。在健康受试者中, 利奥西呱的消除半衰期约为 7 小时, 在患者中, 其消除半衰期约为 12 小时。

线性

在 0.5 至 2.5 mg 剂量范围内, 利奥西呱的药代动力学呈线性。在所有剂量水平, 利奥西呱暴露量 (AUC) 的个体间变异 (CV) 约为 60%。

特殊人群

性别

药代动力学数据显示, 利奥西呱暴露量无性别相关的差异。

儿童人群

目前尚未在儿科患者中进行利奥西呱的药代动力学研究。

老年人群

老年患者 (≥ 65 岁) 的血浆药物浓度高于年轻患者的相应数据, 在老年人中, 平均 AUC 数值约高出 40%, 这主要是由老年人群中总 (表观) 清除率和肾清除率下降造成。

种族间差异

药代动力学数据显示, 无相关的种族间差异。

不同体重类别

药代动力学数据显示, 利奥西呱暴露量无体重相关的差异。

肝功能损害

在出现轻度肝功能损害（分类为 Child Pugh A 级）的肝硬化患者（非吸烟者）中，与健康对照相比，利奥西呱的平均 AUC 增加 35%，这处于正常的个体内变异范围内。在出现中度肝功能损害（分类为 Child Pugh B 级）的肝硬化患者（非吸烟者）中，与健康对照相比，利奥西呱的平均 AUC 增加 51%。在重度肝功能损害（分类为 Child Pugh C 级）患者中，尚未获得数据。

尚未对丙氨酸转氨酶（ALT）> 3 倍正常上限（ULN）和胆红素> 2 倍 ULN 的患者进行研究（参见【注意事项】）。

肾功能损害

总体而言，与肾功能正常的受试者相比，在肾功能损害受试者中，利奥西呱的平均经剂量和体重校正的暴露量较高。肾功能损害的受试者中，主要代谢产物的相应数值也高于健康受试者的相应数据。在肾功能轻度（肌酐清除率：80~50 mL/min）、中度（肌酐清除率：< 50~30 mL/min）或重度（肌酐清除率：< 30 mL/min）损害的非吸烟个体中，利奥西呱的血浆浓度（AUC）分别增大 53%、139%或 54%。

肌酐清除率< 30 mL/min 的患者中数据有限，尚未获得透析患者的数据。

由于血浆蛋白结合率较高，预期利奥西呱不可透析。

【贮藏】

30 °C以下保存。

【包装】

铝塑包装。

42片/盒、84片/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

进口药品注册标准JX20160419

【进口药品注册证号】

【生产企业】

企业名称：Bayer Pharma AG

生产地址：51368 Leverkusen, Germany

电话号码：+49 (0) 214 3057430

传真号码：+49 (0) 214 309657430

【国内联系和销售企业】

企业名称：默沙东（中国）投资有限公司

企业地址：上海市徐汇区古美路1582号总部园二期A栋

电话号码：021-22118888