



后期保持稳定。在为期 12 周的安慰剂对照研究中,接受安慰剂治疗的患者在治疗期间的血红蛋白与对照组平均下降 0.8 克/升。在 3 期关键临床研究中长期开放延长研究,为期 4 年立生坦治疗期间,血红蛋白浓度与安慰剂组平均下降 0.9–1.2 g/dL。有 7% 接受安慰剂治疗的患者 (其中 10% 的患者) 每周剂量为 10mg 时出现血红蛋白明显下降 (与基线相比降低幅度 >15%), 并且绝对值低于正常值范围; 而与之相比接受安慰剂治疗有 4% 的患者发生此类情况。目前尚不清楚导致血红蛋白下降的原因,但它似乎不是由于出血或溶血所致。

在开始新药治疗前,开始治疗 1 个月,以及随后定期随访期间,所有接受立生坦治疗的患者的贫血,并且排除了其他原因的贫血,则应考虑停用本治疗。如果患者在治疗过程中出现有临床意义的贫血,并且排除了其他原因,则应考虑停用本治疗。

**液体平衡**  
外周性水肿是内皮素受体拮抗剂类药物的一种已知效应,同时它也是治疗高血压和肺动脉高压恶化的危险因素。在安慰剂对照研究中,与安慰剂相比,接受 5 或 10mg 立生坦治疗的患者外周性水肿的发生率更高 (见【不良反应】部分)。大部分水肿的严重性为轻度至中度。

此外,目前尚无关于肺动脉高压患者在接受立生坦治疗后的 1 周内发生液体滞留的上市后报告。患者需使用利尿剂、限制液体摄入,或者,在某些情况下,还可为心功能恶化提供需要住院治疗的帮助。如果患者之前出现过液体负荷过重,则在使用本品之前,高剂量立生坦可能加重液体滞留。如果有临床意义的液体滞留进一步发展为 (但不限于) 体重增加,应该开展进一步的评估以明确病因 (如立生坦给药时间,或在必要的时候进行特殊药物或非药物治疗)。

**精子计数下降**  
为期 6 个月的一项内皮素受体拮抗剂 (波生坦) 研究评估了药物对睾丸功能的影响,受试者为 25 名患有 WHO II 级 (I 级) 精子计数降低的男性。精子计数降低的患者,使用波生坦治疗 3 或 6 个月,有 25% 的患者精子计数下降至 ≤50%, 其中一名患者在 3 个月时发生了明显的精子减少,并且在随后 6 周的 2 次随访中所测得的精子计数仍然很低。停止生坦治疗后 6 个月,精子计数恢复至基线水平。在 22 名完成 6 个月治疗的患者中,精子计数降至正常范围,并且没有观察到精子形态学 (形态) 部分,不能解释为立生坦的不良反应。根据这些关于内皮素受体拮抗剂对睾丸功能影响的有限数据,目前尚不清楚如立生坦治疗的内皮素受体拮抗剂对精子产生不良效应的风险。

**肺动脉高压的急性治疗**  
对于患有肺动脉高压患者扩容剂 (如内皮素受体拮抗剂) 治疗的初始阶段出现急性性肺水肿,则应考虑肺动脉高压性疾病的可塑性,如确诊,应停用本品。

**肾**  
尚不清楚肾功能不全患者中进行立生坦的耐受性研究。立生坦的肾脏代谢和非肾非毒,因此肾功能不全患者中不太可能调整剂量。

**药物**  
立生坦片含有一水乳糖,有罕见的非乳糖敏感型遗传性乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收障碍的患者不要服用此药;立生坦片含有铝色剂,其可能导致过敏反应。

**【禁忌及哺乳期妇女用药】**  
**妊娠患者**  
妊娠分类 X (见【禁忌】部分)。

**哺乳期患者**  
目前尚不清楚立生坦是否会通过乳汁进行分泌,不能在食用本品的时候进行母乳喂养。一项在大型开展的安慰剂对照研究中发现,从妊娠晚期至哺乳期服用立生坦会导致新生儿出生率下降 (中至高剂量),并且会显著减小鼠乳房的尺寸和最大泌乳量 (高剂量)。所测得的泌乳量分别为人类最大泌乳量 (10mg) 的 17.1 和 17.0% (分别为低、中、高剂量),单位为 mg/mL。

**【儿童用药】**  
目前尚未确立本品在儿科患者中应用的安全性和有效性。

**【老年用药】**  
65 岁及以上的患者无需进行剂量调整。

在关于立生坦的安慰剂对照临床研究中,有 21% 的患者 ≥ 65 岁,而有 5% 的患者 ≥ 75 岁。老年患者 (≥ 65 岁) 接受立生坦治疗后,步行距离改善的程度要差于年轻的患者,但此类类型亚组分析的结果受解释的干扰,与年轻的患者相比,外周性水肿在老年患者中更为常见。

**【药物相互作用】**  
**体外研究**

大鼠小肠肝组织进行的体外研究表明,立生坦由 CYP3A、CYP2C19、5'-二磷酸葡萄糖苷转移酶 (UGTs)、IA9S、2B7S 及 IA3S 进行代谢,体外实验提示,立生坦是有机阴离子转运蛋白 (OATP) 的底物,同时也是 P-gp 的底物 (而非抑制剂)。  
细胞色素显示浓度高达 300nM 的立生坦不会显著抑制 UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7 或细胞色素 P450 酶 1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2U1 和 3A4。此外,使用转运蛋白转运至肠管的细胞系进行的体外研究表明,在浓度高达 100nM 的情况下,立生坦不会抑制 P-gp、糖皮质激素 (DHP)、多磷酸葡萄糖蛋白 (MRP2) 或有机阴离子 (OATP)。立生坦对 OATP1B1、OATP1B3 和牛磺酰胆碱转运蛋白 (NTCP) 在体外实验中的抑制作用较弱,IC<sub>50</sub> 值分别为 47.9nM、45nM 和 100nM。在大鼠和小鼠组织进行的体外研究中发现立生坦会抑制 TPCP、OATP、BSEP 和 MRP2 的活性,此外,立生坦在大鼠肝组织中小诱导 MRP2、P-gp 或 BSEP 蛋白表达。总之,体外数据表明,临床使用立生坦的潜在药物相互作用会对 UGT1A1、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 和细胞色素 P450 酶 1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2U1、2E1、3A4 产生抑制,但不通过 BSEP、BCRP、P-gp、MRP2、OATP1B1 或 TPCP 抑制。

**体内研究**  
立生坦与上述药物联合应用不会导致有临床意义的立生坦暴露量变化:  
• 酮康唑  
• 奥美拉唑  
• 利托那韦,西地那非或他达拉非  
• 利巴韦林  
• 他克莫司  
• 葡萄糖醛酸  
联合应用立生坦不会导致下述药物暴露量的改变:  
• 华法林  
• 地高辛  
• 利托那韦,西地那非或他达拉非  
• 乙哌丁醇/埃酚酮  
• 环孢素 A  
• 葡萄糖醛酸  
一项在健康受试者中进行的临床试验显示,10mg 立生坦稳态剂量不会对口服合剂葡萄糖苷 (Orinver,Novartis) 中的乙炔雌二醇或炔诺酮单剂的药代动力学产生显著影响,根据口服药代动力学,立生坦不会干扰口服避孕药中乙炔雌二醇或炔诺酮类药物的暴露量产生影响。

在接受稳态剂量的立生坦 (400mg 每日一次) 和安慰剂 (100–150 mg 每日两次) 对稳态药代动力学 (5mg 每日一次) 的影响,和立生坦暴露量研究 (5mg 每日一次) 对稳态药代动力学 (100–150 mg 每日两次) 的影响,立生坦中的 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-∞</sub> 在环孢素 A 给药后均增加 (分别为 4% 和 12%)。鉴于这些变化,当环孢素 A 与立生坦合用时,立生坦的剂量应控制在 5mg 每日一次以内 (见【用法用量】部分)。但是,重复给予立生坦与环孢素 A 的暴露没有观察到明显临床影响,因此合用时环孢素 A 的剂量无需调整。

在接受稳态剂量的立生坦 (400mg 每日一次) 性和安慰剂对合剂立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的影响,在口服与静脉输注,在口服与静脉输注,在口服与静脉输注 (第一次和第二次给予利福平分别增加 87% 和 79%)。但是,利福平给药 7 天后对立生坦的暴露就没有任何临床影响。立生坦与利福平合用时,无需调整剂量。

酮康唑 (一种强效 CYP3A4 抑制剂) 稳态给药有导致立生坦产生临床上显著的暴露量增加。在接受稳态剂量的立生坦与利托那韦 (每日一次 100mg) (CYP3A、P-gp 和 OATP 的抑制剂) 合剂给药对立生坦口服利托那韦的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态剂量的立生坦 (CYP3A 和 P-gp 的底物),可能是 UGT 的抑制剂) 合剂给药对立生坦的药代动力学没有产生影响。

在接受健康志愿者中立生坦与葡萄糖醛酸 (MMF) 合剂给药对立生坦或 MMF 的药代动力学有产生非临床意义的变化,其中 MMF 主要通过对立生坦同时产生葡萄糖苷酸化进行代谢。在对 PAH 患者进行的临床研究中,立生坦与奥美拉唑 (CYP2C19 的抑制剂) 合剂给药没有显著影响立生坦的药代动力学。在接受健康志愿者中立生坦与二磷酸葡萄糖苷转运蛋白抑制剂他达拉非 (均是 CYP3A4 的底物) 合剂给药没有显著影响葡萄糖苷转运蛋白抑制剂他达拉非对立生坦的药代动力学。

在接受健康志愿者中,立生坦对华法林的稳态药代动力学和抗凝活性没有产生影响,华法林对立生坦的药代动力学也没有产生有临床意义的变化。另外,在对 PAH 患者进行的临床研究中,立生坦对每周华法林抗凝剂剂量、凝血酶原时间 (PT) 和国际标准化比值 (INR) 没有产生显著影响。

在接受健康志愿者中立生坦的稳态给药,对地高辛 (P-gp 的底物) 的剂量学药代动力学没有产生临床相关的变化。

在接受健康志愿者中立生坦的稳态给药,对地高