

琥珀酸思普可泮片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：荚膜细菌引起的严重感染

本品可能会增加荚膜细菌（包括肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌和B型流感嗜血杆菌）引起的严重或致命性感染的风险（见【注意事项】）。

- 患者必须在本品首次给药前至少2周完成或加强接种荚膜细菌疫苗，除非延迟本品治疗的风险超过发生严重感染的风险。如果未接种疫苗的患者需要立即接受本品治疗，则应尽快接种所需的疫苗，并应从接受本品治疗起接受预防性抗生素治疗，直至疫苗接种后满2周（见【注意事项】）。
- 疫苗接种可降低严重感染的风险，但不能确保完全消除该风险。监测患者是否出现严重感染的早期体征和症状，如果疑似感染，应立即进行评估，必要时给予适当的治疗措施（见【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：琥珀酸思普可泮片

英文名称：Ciprocopan Succinate Tablets

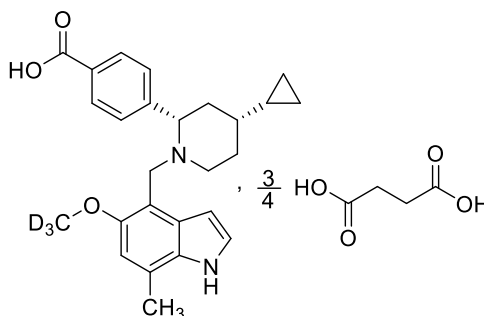
汉语拼音：Huposuan Sipukepan Pian

【成份】

本品活性成份为琥珀酸思普可泮。

化学名称：4-((2*S*,4*R*)-4-环丙基-1-[[5-(甲氧基-*d*3)-7-甲基-1*H*-吡啶-4-基]甲基]哌啶-2-基)苯甲酸丁二酸盐（4:3）。

化学结构式：



分子式：C₂₆H₂₇D₃N₂O₃· $\frac{3}{4}$ C₄H₆O₄

分子量：510.12

辅料：微晶纤维素胶态二氧化硅共处理物、乳糖、交联羧甲纤维素钠、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显类白色。

【适应症】

本品适用于治疗既往未接受过补体抑制剂治疗的阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）成人患者。

【规格】

100 mg（按 $C_{26}H_{27}D_3N_2O_3$ 计）。

【用法用量】

推荐剂量为 200 mg，口服，每日一次。服用时间不受进食影响。

如果漏服一剂或多剂本品，建议患者尽快补服一剂（即使与下一次计划给药时间很接近），然后恢复常规用药方案。

PNH 是一种需要长期治疗的疾病。除非有临床指征，否则不建议终止本品治疗（见【注意事项】）。

依从性给药方案

医护人员应告知 PNH 患者依从性给药方案的重要性，以最大限度地降低溶血风险（见【注意事项】）。

特殊人群：

肾功能不全患者

轻度或中度肾功能不全患者无需调整剂量，尚无重度肾功能不全伴或不伴血液透析患者的用药数据（参见【临床药理】“特殊人群”部分）。

肝功能不全患者

轻中度肝功能不全患者无需调整剂量，不推荐重度肝功能不全患者使用。（参见【临床药理】“特殊人群”部分）。

儿童

尚无本品用于 18 岁以下患者的临床研究资料。

老年人

无需按年龄调整本品给药剂量（参见【临床药理】“特殊人群”部分）。

【不良反应】

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率并不能直接与另一种药物的临床试验中的发生率相比，可能也并不能反映临床实践中观察到的实际发生率。

安全性特征总结：

本品的安全性数据来源于 4 项在 PNH 患者中开展的临床研究汇总分析，共计 156 例 PNH 患者接受本品 200mg 及以上日剂量治疗，中位暴露持续时间为 11.0 个月（范围：8.1~18.4 个月）。暴露时间 6 个月及以上、12 个月及以上患者的比例分别为 76.3%、30.8%。

在接受本品治疗的 156 例患者中，最常见($\geq 10\%$)的不良反应为头痛(17.3%)和血脂异常(14.1%)，其中头痛主要发生在给药初期。最常见($\geq 1\%$)的严重不良反应为感染性肺炎(1.3%)。

药物不良反应总结：

按照 MedDRA 系统器官分类列出临床试验中的药物不良反应（表 1）。在各系统器官分类中，药物不良反应按频率排列，首先列出最常见的反应。在各频率分组中，药物不良反应按严重性降序排列。另外，各药物不良反应相应的频率分类基于以下惯例（CIOMS III）：十分常见($\geq 1/10$)；常见($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；偶见($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)；罕见($\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$)。

表 1 PNH 患者临床试验中的药物不良反应*

MedDRA 系统器官分类	不良反应	频率分类
各类神经系统疾病	头痛 ¹	十分常见
	头晕	偶见
各类检查	血小板计数降低	常见
	中性粒细胞计数降低	常见
	丙氨酸氨基转移酶升高	常见
感染及侵染类疾病	感染性肺炎 ²	常见
	盆腔感染	偶见
	上呼吸道感染	常见
	尿路感染 ³	常见

MedDRA 系统器官分类	不良反应	频率分类
代谢及营养类疾病	血脂异常 ⁴	十分常见
胃肠系统疾病	恶心	常见
	腹痛	常见
	腹泻	偶见
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛	常见

注：*表 1 所示的不良反应发生率可能不完全归因于琥珀酸思普可泮，也可能受基础疾病或合并使用的其他药物影响。不良反应基于本品 200mg 及以上日剂量治疗（含 200mg 每日一次、100mg 每日两次、125mg 每日两次）的数据汇总分析。

¹ 头痛包括首选术语头痛、紧张性头痛。

² 感染性肺炎包括首选术语感染性肺炎、肺部炎症。

³ 尿路感染包括首选术语尿路感染、无症状性菌尿。

⁴ 血脂异常包括首选术语高甘油三酯血症、高脂血症、高胆固醇血症。

感染

在 PNH 临床研究接受本品治疗的所有 156 例患者中，2 例患者报告了 3 例次血培养阳性的严重感染性肺炎，其中 1 例患者发生了感染性休克。这 2 例患者首次使用本品前均已接种脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌疫苗，在进行抗感染对症治疗同时继续接受本品治疗的情况下，感染性肺炎痊愈。

血小板计数降低

在 PNH 临床研究接受本品治疗的 156 例患者中，血小板计数降低不良反应的发生率为 6.4%（10/156），其中 7 例患者合并再生障碍性贫血病史或基线血小板计数低；3 级（基于 CTCAE 5.0 版）事件发生率为 0.6%（1/156），该例患者在治疗前存在血小板计数降低 2 级。10 例发生血小板计数降低的患者，均未进行药物干预，4 例转归为痊愈，1 例好转，5 例持续。无患者因血小板计数降低停药。此外，1 例患者在治疗期间发生再生障碍性贫血，伴发月经量大症状，考虑与血小板计数降低有关。

实验室检查

血脂升高

在 PNH 临床研究接受本品治疗的患者中，治疗 24 周时观察到低密度脂蛋白胆固醇较基线平均升高约 0.69 mmol/L，总胆固醇较基线平均升高约 0.78 mmol/L，甘油三酯较基线平均升高约 0.42 mmol/L。患者的各项指标平均值维持在正常范

围内，未发生因血脂升高停药。临床应根据个体患者特征评估实验室检查的临床意义，并对患者进行相应管理。

丙氨酸氨基转移酶升高

在 PNH 临床研究接受本品治疗的患者中，共 9 例（5.8%）患者出现丙氨酸氨基转移酶升高，均为 1 级或 2 级。根据实验室检查，丙氨酸氨基转移酶平均水平在整个治疗期间基本保持平稳，治疗 24 周时观察到丙氨酸氨基转移酶中位数较基线升高约 2.00 U/L。

【禁忌】

- 对本品活性成份或任何辅料过敏者禁用。
- 当前未接种脑膜炎球菌和肺炎链球菌疫苗的患者（除非延迟本品治疗风险大于发生严重荚膜细菌感染风险）。
- 患有尚未缓解的荚膜细菌（包括肺炎链球菌、脑膜炎球菌或 B 型流感嗜血杆菌）引起的严重感染者。

【注意事项】

荚膜细菌引起的严重感染

使用补体抑制剂（如本品）可能使个体易于发生严重、危及生命或致死性荚膜细菌感染。为了降低感染风险，所有患者必须接种针对荚膜细菌（包括脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌）的疫苗。建议患者接种 B 型流感嗜血杆菌疫苗（如有），请参考当地疫苗接种指南建议。

应在本品首次给药前至少 2 周接种疫苗。如果本品必须在患者接种疫苗前开始使用，应尽快接种疫苗，并应从接受本品治疗起接受预防性抗生素治疗，直至疫苗接种后 2 周。

如有必要，可根据当地疫苗接种指南建议对患者进行疫苗复种。

疫苗接种可降低严重感染的风险，但不能确保完全避免。如果未及时发现且未及时治疗，严重感染可能迅速发展至危及生命或致命。应告知患者并监测严重感染的早期体征和症状。如果疑似感染，应立即对患者进行评估，必要时给予适当的治疗措施。在评估风险和获益后，可考虑在严重感染治疗期间使用本品。

停用本品后监测 PNH 表现

同其他补体抑制剂一样，PNH 患者停用本品可能导致严重溶血。在 PNH 临

床研究接受本品治疗的 156 例患者中，仅 1 例重度贫血的患者提前退出，停药后观察到血乳酸脱氢酶（LDH）明显上升，血红蛋白进一步下降。PNH 患者停用本品的数据有限。如果必须停用本品，应在医生的指导下进行，在最后一次用药后至少 2 周内密切监测患者的溶血症状和体征。这些征象包括 LDH 水平升高伴血红蛋白或 PNH 克隆比例突然降低、疲劳、血红蛋白尿、腹痛、呼吸困难、主要不良血管事件（MAVE）（包括血栓形成）、吞咽困难或勃起功能障碍等。不建议停用本品，如果必须停用本品，应在医生评估下优先考虑立即切换其他补体抑制剂等进行替代治疗。

如果停用本品后发生溶血，应考虑重新使用本品治疗。出现突破性溶血时，由于红细胞破裂，细胞内的天门冬氨酸氨基转移酶（AST）会直接释放到血液中，导致血清中 AST 出现假性升高。同时，血清中 LDH 也会显著升高（常达到正常值的数倍）。因此，如出现 AST 升高，需结合丙氨酸氨基转移酶（ALT）、 γ -谷氨酰转肽酶（GGT）、LDH 等指标综合分析，准确区分溶血后肝酶假性升高和肝损伤，避免不必要的检查和治疗。

突破性溶血

PNH 患者在补体抑制剂治疗过程中的某些情况下可能会存在突破性溶血（BTH）的风险。在接受本品治疗的 156 例患者中，共 3 例（1.9%，2.0/100 人年）患者发生 4 例次 BTH，这 3 例患者均具有明确的感染诱因，包括感染性肺炎（1 例）、尿路感染（2 例）。所有事件中位发生时间为首次用药后第 97.5 天（范围：21~267 天），最低血红蛋白中位值为 61 g/L（范围：45~137g/L），最大血红蛋白降幅中位值为 35 g/L（范围：0~71 g/L），期间均未停用本品治疗，2 例患者在感染得到控制后血红蛋白水平迅速回升；1 例患者在尿路感染控制后 BTH 仍持续（具体机制不明），经本品联合依库珠单抗补救治疗后溶血得以控制。鉴于 BTH 期间可能出现血红蛋白急剧下降，应告知患者密切关注溶血相关症状/体征（如酱油色或浓茶色尿、疲乏、黄疸、血栓形成、发热、腹痛、吞咽困难等）及感染相关症状/体征（如发热、咳嗽、尿频、尿急等），并及时就医。医护人员需对此保持高度警惕，在密切监测相关实验室指标同时，优先积极控制诱发因素。建议在维持本品治疗的前提下，遵照相关指南或临床经验进行对症及支持性治疗。由于本品联用依库珠单抗治疗的经验有限，若临床评估患者有接受

联合治疗的必要，建议在密切监测下进行。

在接受本品治疗的 156 例患者中，有 5 例患者出现血红蛋白在短期内下降 $\geq 20\text{g/L}$ ，多为一过性变化且不伴有 LDH 明显升高，不符合 BTH 典型表现，其可能的影响因素包括：再生障碍性贫血病史或发生骨髓衰竭、炎症性贫血、全身性皮质类固醇药物减量或停药等。临床治疗过程中若出现血红蛋白短期内明显下降，建议根据患者的临床症状、实验室检查指标、疾病及合并用药等因素综合鉴别。

血小板计数降低

血小板计数降低可能与原发疾病 PNH 密切相关，尤其在合并再生障碍性贫血的情况下，发生率显著升高。严重的血小板计数降低可能增加患者出血的风险，用药患者需在处方医生指导下定期监测血细胞变化情况，尤其是服药前即存在血小板计数降低且合并再生障碍性贫血的情况下，需重点关注患者血小板指标变化。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

目前尚无妊娠期女性使用本品的临床数据，无法证明存在重大出生缺陷、流产或其他不良母体或胎儿结局的药物相关风险。

在大鼠和兔中进行的动物生殖研究表明，在器官形成期经口给予本品直至最高试验剂量时不会诱导胚胎或胎仔毒性。基于 AUC，该最高试验剂量相当于人用最大推荐剂量（MRHD）200mg 每日一次的 8.5 倍（大鼠）和 5.8 倍（兔）（见【药理毒理】）。

妊娠期间 PNH 对母亲和胎儿有相关风险，PNH 相关的母体不良结局包括恶化的血细胞减少症、血栓事件、感染、出血、流产和母体死亡率增加，相关的胎儿不良结局包括死胎和早产。在风险和获益评估后，可考虑在妊娠或计划妊娠的女性中使用本品。

哺乳期

尚不清楚本品口服给药后是否会转移至人乳汁中。尚无本品对母乳喂养婴儿或泌乳量影响的数据。

应将母乳喂养对婴儿发育和健康的益处以及母体对本品的临床需求、本品或母体基础疾病对母乳喂养的婴儿的任何潜在不良影响（例如，荚膜细菌引起的严重感染）一并纳入考虑。

避孕

男性患者无避孕要求。女性患者参见“妊娠”。

生育力

尚无本品对人生育力影响的数据。现有的非临床研究数据表明，本品治疗对生育力没有影响（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚无本品用于 18 岁以下患者的临床研究资料。

【老年用药】

在接受本品治疗的 156 例患者中，有 5 例（3.2%）患者年龄 ≥ 65 岁。在 ≥ 65 岁和 < 65 岁患者之间未发现总体疗效和安全性差异。未纳入足够数量的 65 岁及以上患者，无法确定其反应是否与年轻患者不同。

【药物相互作用】

强效 CYP2C8 抑制剂

本品合并使用强效 CYP2C8 抑制剂吉非罗齐后，暴露量 C_{max} 和 AUC_{0-inf} 分别增加 7%和 85%，无临床意义的影响。临床上与强效 CYP2C8 抑制剂联合给药无需进行剂量调整。

CYP2C8 诱导剂

未进行本品与 CYP2C8 诱导剂合用的临床研究。PBPK 模型模拟结果显示本品与 CYP2C8 诱导剂（利福平）联用后， C_{max} 和 AUC_{0-inf} 分别下降约 0.107%和 65.5%，可能导致本品疗效丧失或降低。应监测临床反应，若观察到本品疗效明显降低，则停止使用 CYP2C8 诱导剂。

【药物过量】

有关人体用药过量的数据有限。在临床研究期间，少数患者接受本品日剂量达 375mg，耐受性良好。在健康志愿者中，在最高剂量为 600mg 单次给药下耐受性良好。

如果出现用药过量，应及时联系医务人员。必要时可采取常规支持性措施（如：去除胃肠道内未吸收的药物，进行临床监测，以及根据患者临床情况给予支持性治疗）。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

健康受试者单次空腹口服琥珀酸思普可泮片后,可对补体旁路途径生物标志物发挥抑制作用。在既往未接受过补体抑制剂治疗的 PNH 患者中,琥珀酸思普可泮片 200mg 每日一次治疗 4 周后,补体系统旁路途径 (AP) 活性较基线降低 88.11%,连续治疗 24 周后,AP 活性较基线降低 76.98%。

在既往未接受过补体抑制剂治疗的 PNH 患者中,琥珀酸思普可泮片 200mg 每日一次治疗 1 周后,即观察到血红蛋白 (Hb) 得以改善,治疗期间 Hb 持续升高,24 周后 Hb 中位值达到 128 g/L;治疗 1 周后,即观察到网织红细胞计数较基线明显下降,治疗期间维持下降趋势;治疗 1 周后,即观察到乳酸脱氢酶(LDH)水平明显下降,治疗 2 周后 LDH 较基线降低>85%,治疗期间维持下降趋势,18 周至 24 周治疗期间的 4 次检测中至少有 3 次溶血控制(即血 LDH≤1.5 倍 ULN)的受试者比例接近 92%。

C-QT 建模分析结果表明,本品在最大浓度 7230 ng/mL 内 $\Delta\Delta QTcF$ 的 90% CI 上限小于 10ms,未观测到有临床意义的 QTc 间期延长。

药代动力学

吸收:健康成年受试者单次空腹口服琥珀酸思普可泮片 50~600 mg 后,各剂量组中位 T_{max} 范围为 3.50~4.00 h。在 200mg 每日一次推荐给药方案下,第 7 天达到稳态, C_{max} 和 AUC 平均蓄积指数分别为 1.64 和 1.84。

与空腹状态相比,健康受试者食用高脂餐后, C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别为空腹状态的 108.05%、98.73%和 97.86%,高脂餐对 C_{max} 和 AUC 暴露水平无显著影响。

分布:健康受试者琥珀酸思普可泮片 200mg 每日一次给药后,稳态表观分布容积约为 102 L。总放射性的全血和血浆浓度比在 0.646~0.851 之间,提示药物及其相关物质基本不进入红细胞。

代谢:CYP2C8 是琥珀酸思普可泮片的主要代谢酶。人体放射性物质平衡研究表明,在血浆中仅检测到琥珀酸思普可泮原形,尿液中以原形和 N-去烷基(M13)

为主，分别占给药量的 12.7%和 6.26%，粪便中以原形、双氧化并脱氢（M3-2）和单氧化（M2-2）为主，分别占给药量的 36.8%、15.8%和 9.70%。

排泄：健康受试者 200 mg 每日一次给药后，琥珀酸思普可泮片稳态半衰期（ $t_{1/2}$ ）约为 25 小时。健康受试者单次口服 ^{14}C 琥珀酸思普可泮 200 mg，粪便和尿液中放射性物质总回收率为 $93.8 \pm 1.88\%$ ，粪便排泄是主要排泄途径（ $72.2 \pm 4.27\%$ ），经肾随尿排泄是次要排泄途径（ $21.7 \pm 2.61\%$ ）。

特殊人群：

肝功能不全人群

受试者单次口服琥珀酸思普可泮片 200mg 后，与肝功能正常受试者比较，轻度（Child-Pugh A）和中度肝功能不全（Child-Pugh B）受试者血浆总 $C_{\max}$ 分别降低 19.18%和 21.13%， $AUC_{0-\infty}$ 分别降低 30%和 25%，游离 $C_{\max,u}$ 分别为肝功能正常受试者的 94.15%和 102.08%， $AUC_{0-\infty,u}$ 分别为肝功能正常受试者的 89%和 112%。

群体药代动力学分析结果显示，轻度（N=39）、中度（N=32）和重度（N=12）肝功能不全（NCI 器官功能障碍工作组肝功能不全分级）患者血浆稳态总 $C_{\max}$ 分别为肝功能正常患者（N=67）的 0.91、1.10 和 1.13 倍，总 AUC 分别为肝功能正常患者的 0.91、1.14 和 1.14 倍，游离 $C_{\max,u}$ 分别为肝功能正常患者的 0.87、1.54 和 1.63 倍，游离 $AUC_{ss,u}$ 分别为肝功能正常患者的 0.91、1.72 和 1.83 倍。

肾功能不全人群

本品未开展独立的肾功能不全受试者的 PK 研究。群体药代动力学分析结果显示，轻度（N=30）和中度（N=27）肾功能不全患者稳态 $C_{\max}$ 分别为肾功能正常患者（N=93）的 1.12 和 1.17 倍，AUC 分别为肾功能正常患者的 1.14 和 1.18 倍。尚无重度肾功能不全伴或不伴透析患者的数据。

性别

群体药代动力学分析结果显示，性别对本品的 PK 特征无明显影响。

老年人

当前老年人数据有限，在接受本品治疗的 156 例患者中，有 5 例（3.2%）患者年龄 ≥ 65 岁。群体药代动力学分析结果显示，与年龄 < 65 岁患者相比，年龄 ≥ 65 岁患者的暴露量升高 6.99 ~ 23.3%。

体重

群体药代动力学分析结果显示：与中位体重 65kg 患者相比，5th 体重者（49.5kg）C_{max} 和 AUC 分别增加 21%和 18%，95th 体重者（85.6kg）C_{max} 和 AUC 分别降低 18%和 16%。

儿童

本品尚未开展儿童患者中的用药研究。

遗传药理学

本品尚未开展遗传药理学研究。

【临床试验】

HSK39297-301：未接受过补体抑制剂治疗的患者

HSK39297-301 是一项多中心、开放标签、阳性药物对照研究，纳入既往未接受补体抑制剂治疗的成人 PNH 患者。该研究的关键入排标准要求患者存在明显的疾病活动（PNH 粒细胞克隆比例>10%、血红蛋白<100 g/L 且血 LDH>1.5 倍正常值上限），并排除了伴有严重骨髓衰竭（如：网织红细胞计数<100×10⁹/L 或血小板计数<30×10⁹/L 或中性粒细胞计数<0.5×10⁹/L）及既往使用过补体抑制剂治疗的患者。73 例符合上述要求的患者按照 1:1 的比例随机分配至本品组（n=37）或依库珠单抗组（n=36），接受为期 24 周的治疗。随后，患者有资格入组长期安全性研究继续接受本品治疗。

患者需要接种脑膜炎奈瑟菌疫苗和肺炎链球菌疫苗。如果患者既往未接种过疫苗或需要加强接种，则应在首次给药前至少 2 周进行接种。如果在疫苗接种后 2 周内开始本品治疗，则应给予抗菌药物预防治疗。

表 2 显示了患者的人口统计学和基线疾病特征。本品组没有患者提前终止治疗。

表 2 HSK39297-301 研究中 PNH 患者的人口统计学和基线特征

参数	琥珀酸思普可泮 (N=37)	依库珠单抗 (N=36)
年龄 (岁) ¹	41.4(13.0) [18,70]	40.1(9.8) [22,61]
性别		
女性	14(37.8)	22(61.1)
男性	23(62.2)	14(38.9)
病程 (年) ²	7.1(5.1)	7.3(5.9)
血红蛋白水平(g/L) ²	75.5(14.8)	73.0(14.6)
LDH 水平 (U/L) ²	1982.2(864.9)	1774.8(750.3)
网织红细胞绝对计数 (10 ⁹ /L) ²	238.4(83.7)	247.8(114.1)
PNH 红细胞克隆比例 (%) ²	55.0(23.6)	59.4(20.1)
合并再生障碍性贫血, n%	12(32.4)	16(44.4)
筛选前 12 个月内至少一次输血, n%	18(48.6)	20(55.6)
随机前 6 个月内至少一次输血, n%	18(48.6)	17(47.2)
筛选前 12 个月内发生主要不良血管事件 (MAVE), n%	1(2.7)	1(2.8)

注: ¹ 平均值(SD) [最小值, 最大值]; ² 平均值(SD)

主要终点为在治疗 2 周后未输注红细胞的情况下, 第 18 周至 24 周治疗期间的 4 次检测中至少有 3 次血红蛋白达到 $\geq 120\text{g/L}$ 的受试者比例。次要终点包括: 第 18 至 24 周血红蛋白水平较基线持续升高 $\geq 20\text{g/L}$ (无需红细胞输注) 的比例、血红蛋白水平较基线变化、网织红细胞绝对计数和 FACIT-疲劳量表评分较基线变化等。

表 3 为 HSK39297-301 临床试验的有效性研究结果。

表 3 HSK39297-301 研究中 PNH 患者治疗 24 周的疗效结果

指标	琥珀酸思普可泮 (N=37) 95%CI	依库珠单抗 (N=36) 95%CI	差异 (95%CI) P 值
主要终点			
在治疗 2 周后未输注红细胞的情况下, 第 18 周至 24 周治疗期间的 4 次检测中至少有 3 次血红蛋白达到 $\geq 120\text{g/L}$ 的患者比例(%) ^{1,2,3}	22/37 59.5 (43.2, 75.7)	3/36 8.3 (2.8, 19.4)	51.1 (32.1, 70.0) $P<0.0001$
次要终点 ⁴			

指标	琥珀酸思普可泮 (N=37) 95%CI	依库珠单抗 (N=36) 95%CI	差异 (95%CI) P 值
在治疗 2 周后未输注红细胞的情况下，第 18 周至 24 周治疗期间的 4 次检测中至少有 3 次血红蛋白较基线升高 $\geq 20\text{g/L}$ 的患者比例(%) ^{1,2,5}	34/37 91.9 (81.1, 100)	20/36 55.6 (38.9, 72.2)	9.2 (2.3, 35.9)
血红蛋白平均值较基线的变化(g/L) ^{1,6}	50.6 (45.0, 56.1)	20.7 (14.9, 26.4)	29.9 (21.9, 37.9)
网织红细胞计数平均值较基线的变化($10^9/\text{L}$) ^{1,6}	-112.5 (-130.2, -94.8)	36.5 (18.6, 54.4)	-149.0 (-174.0, -123.9)
溶血控制（血 LDH ≤ 1.5 倍 ULN）的患者比例(%) ^{1,5}	34/37 91.9 (81.1, 100)	34/36 94.4 (86.1, 100)	0.8 (0.1, 5.3)

注：N：各组受试者例数；CI：置信区间；FACIT：慢性病治疗功能评估；ULN：正常值上限。

¹ 治疗期第 18 周至 24 周期间评估；

² 未输注红细胞的定义为，在治疗期第 2 周后至 24 周期间没有达到输血标准且没有接受红细胞输注治疗；

³ 应答率差（琥珀酸思普可泮组-依库珠单抗组）及 95%CI；

⁴ 次要疗效指标相关的 95%CI 仅供临床参考；

⁵ 应答优势比（琥珀酸思普可泮组/依库珠单抗组）及 95%CI；

⁶ 最小二乘均数差值（琥珀酸思普可泮组-依库珠单抗组）及 95%CI。

*未输注红细胞的受试者比例、FACIT-疲劳量表评分较基线的变化与依库珠单抗组相比表现出改善；LDH 较基线的变化百分比、突破性溶血发生率、主要不良血管事件（MAVE）发生率与依库珠单抗组相比基本一致。

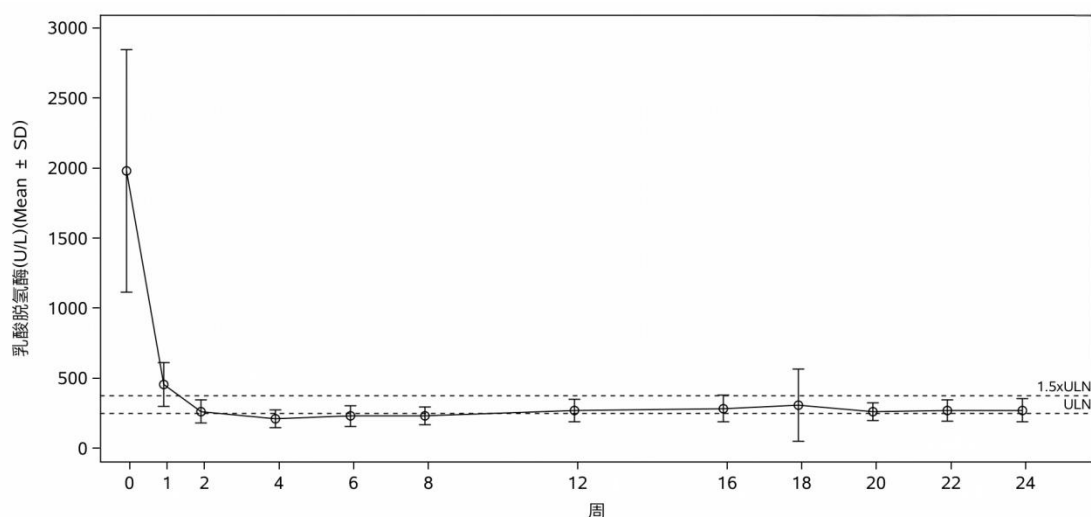


图 1 HSK39297-301 研究中 24 周治疗期间本品组患者的平均 LDH 水平
(U/L)

【药理毒理】

药理作用

琥珀酸思普可泮是一种选择性补体因子 B (FB) 的小分子抑制剂, 通过抑制 FB 的活性从而阻断旁路途径 (AP) 的激活与补体扩增循环, 进而抑制整个补体通路的活性, 达到治疗补体介导的相关疾病的作用。

毒理研究

遗传毒性

琥珀酸思普可泮 Ames 试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验和小鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

在大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中, 经口给予琥珀酸思普可泮 50、150、450 mg/kg/天, 雄性大鼠交配前 28 天给药至交配后 14 天给药, 雌性动物交配前 14 天至 GD7 给药, 未见对大鼠生育力的显著影响。在 450 mg/kg 剂量[以 mg/m² 计, 约相当于人最大推荐剂量 (MRHD) 的 21.6 倍]下可见活胎数减少、着床后丢失率及吸收胎率升高。

在大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中, 妊娠大鼠于 GD6-17 经口给予琥珀酸思普可泮 30、100、300 mg/kg/天, 在 300 mg/kg 剂量 (以 AUC 计, 约相当于 MRHD 的 8.5 倍) 下, 可见胎仔的脊柱胸腰段多余肋窝的发生数/率升高, 并呈现发生数/率升高趋势。在兔胚胎-胎仔发育毒性试验中, 妊娠兔于 GD6~19 经口给予琥珀酸思普可泮 60、120、300 mg/kg/天 (以 AUC 计, 高剂量约相当于 MRHD 的 5.8 倍), 未见母体或胚胎-胎仔毒性。

在大鼠围产期发育毒性试验中, 妊娠大鼠于 GD6-PND21 经口给予琥珀酸思普可泮 50、100、300 mg/kg/天, 未见母体毒性。在 300 mg/kg 剂量 (以 AUC 计, 约相当于 MRHD 的 6.2 倍) 下, F1 子代可见体重增长和摄食量降低。

琥珀酸思普可泮可透过胎盘屏障, 并经乳汁分泌。

致癌性

rasH2 转基因小鼠 26 周致癌性试验中, 经口给予琥珀酸思普可泮 60、120、300 mg/kg/天 (以 AUC 计, 高剂量相当于 MRHD 的 6 倍), 未见致癌性。

【贮藏】

密封，不超过 25℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔包装。14 片/板，2 板/袋，1 袋/盒。

【有效期】

18 个月

【执行标准】

YBH20192026

【批准文号】

【上市许可持有人】

名 称：四川海思科制药有限公司

注册地址：成都市温江区海峡两岸科技产业开发园百利路 136 号

邮政编码：611130

电话号码：028-67250535

药物警戒热线电话：400-888-7653

网 址：<http://www.haisco.com>

【生产企业】

企业名称：海思科制药（眉山）有限公司

生产地址：四川省眉山市经济开发区东区顺江大道南段 53 号

邮政编码：620000

电话号码：028-38787378

传真号码：028-38787272

网 址：<http://www.haisco.com>