



核准日期: 2024年01月09日
修改日期: 2024年02月26日
修改日期: 2024年10月08日

艾曲泊帕乙醇胺片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警告:肝毒性风险

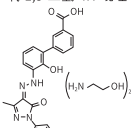
本品可能出现严重及潜在威胁生命的肝毒性的风险。需对肝功能进行监测并按【注意事项】中的推荐标准确定是否需停止本品治疗。

【药品名称】

通用名称: 艾曲泊帕乙醇胺片
英文名称: Eltrombopag Olamine Tablets
汉语拼音: Aiqubopa Yichun'an Pian

【成份】

活性成份: 艾曲泊帕乙醇胺
化学名称: 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-二甲苯基)-3-甲氧基-5-氧-1,5-二氢-4H-吡唑-4-亚基]基]-2'-羟基-3-二羧酸-2-氨基乙醇(1:2)



分子式: C₂₅H₂₁N₃O₄ · 2(C₈H₉NO)

辅料: 甘露醇、微晶纤维素、聚维酮、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)

【性状】

本品为薄膜片, 除去包衣后显红色至棕色。

【适应症】

本品适用于既往对糖皮质激素、免疫球蛋白等治疗反应不佳的成人和6岁及以上儿童慢性免疫性(特发性)血小板减少症(ITP)患者, 使血小板计数升高并减少或防止出血。本品仅用于因血小板减少和临床条件导致出血风险增加的ITP患者。

本品适用于既往对免疫抑制治疗缓解不充分的重型再生障碍性贫血(SAA)患者。

【规格】

25mg (按C₂₅H₂₁N₃O₄计)

【用法用量】

免疫性血小板减少症 (ITP):

应采用能使血小板计数达到并维持 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的最低剂量。基于用药后血小板计数的反应进行个体化剂量调整。不得为使患者血小板计数达到正常而使用本品。在临床研究中, 血小板计数通常在本品治疗开始后1-2周内升高, 在治疗结束后1-2周内下降。

初始剂量方案

6岁及以上的儿童和成人患者

本品的建议起始剂量为25mg (按C₂₅H₂₁N₃O₄计算, 以下涉及艾曲泊帕乙醇胺片剂量的部分均为按C₂₅H₂₁N₃O₄计算) 每日一次。

肝功能损害患者应减量用药

监测和剂量调整

6岁及以上的儿童和成人患者

本品治疗开始后, 必要时调整剂量使血小板计数达到并维持 $\geq 50 \times 10^9/L$, 以减少出血的风险。成人患者和12-17岁儿童患者的剂量不得超过每日75mg, 6-11岁儿童患者的剂量不得超过每日50mg。

本品治疗过程中, 应定期监测临床血液学和肝功能检查, 并参照表1所列的剂量调整方案, 根据血小板计数调整本品剂量。

本品治疗期间, 应每周评估全血细胞计数(CBC), 包括血小板计数和外周血涂片, 直至达到血小板计数稳定(至少4周血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$)。此后, 应每月检测一次CBC, 包括血小板计数和外周血涂片。

表1: ITP患者本品的剂量调整

血小板计数	剂量调整或反应
至少2周治疗后, $< 50 \times 10^9/L$	以25mg为单位, 增加剂量。至少每周一次监测血小板计数, 等待2周, 评价其增量后的效果, 并考虑是否需要进一步调整剂量。成人患者和12-17岁儿童患者的最高剂量75mg/天, 6-11岁儿童患者的最高剂量50mg/天。
$\geq 50 \times 10^9/L$ 至 $\leq 150 \times 10^9/L$	采用能够维持血小板计数、避免或减少出血的本品最低剂量和/或合并ITP治疗。
$> 150 \times 10^9/L$ 至 $\geq 250 \times 10^9/L$ *	以25mg为单位, 减少剂量。至少每周一次监测血小板计数, 等待2周, 评价其减量后的效果, 并考虑是否需要进一步调整剂量。
$> 250 \times 10^9/L$ **	停用本品; 血小板监测频率增加至每周2次。 一旦血小板计数 $\leq 100 \times 10^9/L$, 可重新开始治疗, 但每日剂量减少25mg**。

*对于在治疗期间任何时间点血小板计数超过 $150 \times 10^9/L$ 的患者, 需要将本品剂量降低至下一个较低剂量(例如, 75mg每日一次降低至50mg每日一次, 或75mg每日一次降低至50mg和50mg隔日轮流, 等等)或降低频率(例如, 25mg每日一次降低至25mg隔日一次, 或降低至25mg连续2天后1天不给药, 或降低至25mg连续3天后1天不给药, 等等)。

**一旦血小板计数下降至低于 $100 \times 10^9/L$, 则重新给予患者本品治疗, 但剂量下调至下一个较低剂量本品(例如, 75mg每日一次降低至50mg每日一次, 或75mg每日一次降低至50mg和50mg隔日轮流, 等等。)或降低频率(例如, 25mg每日一次降低至25mg隔日一次, 或降低至25mg连续2天后1天不给药, 或降低至25mg连续3天后1天不给药, 等等)。

本品标准的剂量调整方法, 无论是加量还是减量, 每次增减25mg每日一次。然而, 少数患者可能需要采用在不同日期服用不同规格的片剂的联合剂量方法或需要更低的给药频率。临床允许时可以调整合并的ITP用药的剂量方案, 以避免本品治疗期间血小板过低。24小时内使用本品的次数不应超过1次。在本品的任何剂量调整后, 应监测血小板计数, 至少每周一次, 监测2-3周。等待至少2周后, 观察剂量调整对患者血小板计数疗效的影响, 然后再考虑是否继续调整剂量。肝硬化(即Child-Pugh评分 ≥ 5)的患者, 增加剂量前等待3周。

停药

6岁及以上的儿童和成人患者

本品以75mg每日一次剂量治疗12-17岁儿童和成人患者或以50mg每日一次剂量治疗6-11岁儿童患者4周后, 如血小板计数仍未升高至以避免临床严重后果的水平, 应停止本品治疗。

如果出现明显的肝功能异常, 也应考虑停用本品。

停药后应继续监测包括血小板计数在内的血常规, 每周一次, 至少4周。

既往对免疫抑制治疗缓解不充分的重型再生障碍性贫血(以下简称难治性SAA):

初始剂量方案

成人患者

本品的建议起始剂量为25mg每日一次。

监测和剂量调整

本品治疗开始后, 达到血液学缓解需要进行剂量滴定, 一般日剂量最高至150mg, 达到血液学缓解所需的最长时间可至26周。

必要时, 本品应以25mg为单位, 每周增加一次, 使血小板计数达到 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。根据血小板计数、血红蛋白值和中性粒细胞计数调整本品剂量, 剂量不得超过每日150mg。

在本品的治疗过程中, 应定期监测临床血液学和肝功能检查, 并参照表2和表3所列的剂量调整方案, 根据血小板计数、血红蛋白值和中性粒细胞计数调整本品剂量。

表2: 难治性SAA患者的第1至26周本品剂量调整

血小板计数	剂量调整
给药两周或以上时, 血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 或需要输注的血小板量没有降低。	按每两周升高25mg剂量递增, 直至150mg/天*。
给药两周或以上时, 血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 且 $\leq 100 \times 10^9/L$ 。	维持该剂量。
血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$, 且无输血	每两周降低25mg剂量, 直至血小板计数可以维持在 $100 \times 10^9/L$ 或更低。
血小板计数 $\geq 200 \times 10^9/L$, 且无输血	中断药物, 直至血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 。此后, 降低25mg/天剂量重新开始给药(如果中断时的剂量为25mg/天, 则重新开始剂量为25mg/天)。

1.如果第12周剂量增加到150mg/天, 则患者从第13周到第26周维持最大剂量150mg/天。

2.当需要减少剂量到25mg/天以下时, 应中断艾曲泊帕乙醇胺片治疗直到血小板计数降低至 $< 50 \times 10^9/L$ 。

表3: 难治性SAA患者的第26周本品剂量调整*

血液学检测值标准	剂量调整
血液学检测值标准 下列数值维持8周或以上: · 血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$, 且 · 血红蛋白 $> 100g/L$, 无输血, 且, · 中性粒细胞计数 $> 1.0 \times 10^9/L$	剂量降低50%
下列数值在50%剂量下维持额外8周: · 血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$, 和 · 血红蛋白 $> 100g/L$, 无输血, 且, · 中性粒细胞计数 $> 1.0 \times 10^9/L$	中断给药
在50%剂量下, 血液学指标出现以下水平之一: · 血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$, 或 · 血红蛋白 $< 90g/L$, 或 · 中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$	可在先前有效水平重新开始给药
暂时中断治疗给药后, 血液学指标低于下列数值时: · 血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$, 或 · 血红蛋白 $< 90g/L$, 或 · 中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$	可在25mg/天剂量重新开始给药

*: 当需要将本品的剂量从125mg/天或75mg/天减少50%时, 需要根据患者的临床情况选择适合的剂量水平(接受本品125mg/天的患者应选择75mg/天或50mg/天, 接受本品75mg/天的患者选择50mg/天或25mg/天)。当本品的剂量需要到25mg/天减少50%时, 合适的剂量应为25mg, 隔日一次。

停药

如果使用本品治疗26周后, 仍然未观察到血液学缓解, 则应终止治疗。如果观察到新的细胞遗传学异常, 则应考虑停用本品。发生如表2所列的血小板计数反应过度时, 或发生严重的肝功能检查异常时, 也应终止本品治疗。

特殊人群 (适用于所有适应症)

肾功能损害

不需要对肾功能损害患者进行剂量调整。然而, 由于临床经验有限, 肾功能损害患者应慎用本品, 并密切监测。

肝功能损害

肝硬化(肝功能损害, Child-Pugh评分 ≥ 5)的ITP患者应慎用本品, 并密切监测。

未在肝功能损害的中国ITP患者中开展药代动力学研究。参考国外相关临床研究结果, 如果认为肝功能损害的ITP患者有必要使用本品, 以25mg隔日一次减量开始本品治疗。肝功能损害患者开始本品治疗后, 增加剂量前应等待3周。

对于肝功能损害的难治性SAA患者, 应以25mg每日一次的剂量开始本品治疗。

老年患者 (65岁及以上)

年龄在65岁及以上的ITP患者中使用艾曲泊帕乙醇胺的数据有限, 尚无85岁以上ITP患者的用药经验。在艾曲泊帕乙醇胺的临床研究中, 年龄65岁及以上的受试者和较年轻的受试者之间艾曲泊帕乙醇胺的安全性总体上未观察到临床显著差异。其他报告的临床经验也未发现老年人和较年轻患者间的疗效差异, 但不排除个别老年患者对药物更敏感。

年龄在75岁及以上的SAA患者中使用艾曲泊帕乙醇胺的数据有限, 这些患者应慎用。

给药方法 (适用于所有适应症)

本品应在以下产品使用期间间隔至少2小时或使用后间隔至少4小时服用, 包括抗酸药、富含钙($\geq 50mg$)的食物(如乳制品、豆制品(不包括豆奶)、海产品、芝麻、脱水蔬菜等, 具体可参考《中国食物成分表》)、或含有多价阳离子(如铝、钙、铁、镍和钾)的矿物质补充剂。本品可与低钙($< 50mg$)或不含钙的食物同时服用。

【不良反应】

临床研究数据

安全性特征摘要

免疫性血小板减少症成人和儿童患者

使用合并的双盲、安慰剂对照研究TRA100773A和B、TRA102537(RAISE)和TRA113765(其中患者暴露于艾曲泊帕乙醇胺(N=403)和安慰剂(N=179))以及已完成开放标签研究(N=360)TRA108057(REPEAT)、TRA105325(EXTEND)和TRA112940的合并数据, 评估了艾曲泊帕乙醇胺在既往接受过ITP治疗的成人患者(N=763)中的安全性。患者接受艾曲泊帕乙醇胺最长达8年(在EXTEND研究中)。表4为成人ITP研究人群(N=763)的药物不良反应。

在2项研究(N=171)的所有接受治疗的人群中, 评估了艾曲泊帕乙醇胺在既往接受过ITP治疗的儿童患者(年龄1-17岁)中的安全性。PETIT2(TRA115450)是一项2部分、双盲及开放标签、随机、安慰剂对照研究。在研究的随机阶段, 患者按2:1随机分组, 分别接受艾曲泊帕乙醇胺(n=63)或安慰剂(n=29)13周。PETIT(TRA108062)是一项三部分、交叉分组、开放标签及双盲、随机、安慰剂对照研究。患者按2:1随机分组, 分别接受艾曲泊帕乙醇胺(n=44)或安慰剂(n=21)7周。成人ITP研究人群中的药物不良反应(表4)也可能在儿童ITP人群中发生。表5为儿童ITP研究人群(N=171)中发生的额外药物不良反应。

在ITP研究中, 发现的最重要的严重不良反应为肝毒性和血栓形成/血栓事件。

难治性SAA成人患者

在难治性重型再生障碍性贫血患者中进行的单臂、开放标签研究(n=43)评估了艾曲泊帕乙醇胺的安全性, 其中11例患者(26%)治疗 > 6 个月, 7例患者(16%)治疗 > 1 年。表6显示了难治性SAA研究人群(N=43)的药物不良反应。

艾曲泊帕乙醇胺最常见($\geq 10\%$)的药物不良反应为恶心、疲劳、咳嗽、头痛、腹泻、肢体疼痛、头晕、口咽疼痛、发热、流涕、腹痛、转氨酶升高、关节痛和肌疼痛。

在ITP和SAA患者中, 与艾曲泊帕乙醇胺相关的最常见药物不良反应的严重程度均为轻度至中度, 发生较早, 限制治疗的不良反应罕见。

临床研究中药物不良反应的总结

按MedDRA系统器官分类和发生率下文科列临床研究中药物不良反应。在各系统器官分类, 药物不良反应按发生频率排序, 最常见不良反应为首。各药物不良反应的相应频率分类基于以下规则(CIOMS III): 十分常见($> 1/10$); 常见($\geq 1/100 \sim < 1/10$); 偶见($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 罕见($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 十分罕见($< 1/10,000$)。

表4 成人ITP研究人群(N=763)中的药物不良反应

药物不良反应	艾曲泊帕乙醇胺%	频率
感染及感染类疾病		
咽炎	4.2	常见
眼部疾病		
白内障	5.0	常见
血管疾病		
血栓栓塞事件	5.5	常见
伴急性肾功能衰竭的血栓性微血管病	1.2	常见
胃肠道疾病		
腹泻	12.6	十分常见
恶心	11.1	十分常见
呕吐	7.3	常见
口干	0.9	偶见

药物不良反应	艾曲泊帕乙醇胺%	频率
肝胆疾病		
丙氨酸氨基转移酶升高	10.5	十分常见
天门冬氨酸氨基转移酶升高	9.7	常见
高胆红素血症	1.8	常见
药物诱导性肝损伤	0.1	偶见
皮肤和皮下组织疾病		
皮疹	7.5	常见
脱发	3.0	常见
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
背痛	10.5	十分常见
肌痛	4.2	常见
肌肉骨骼疼痛(包括颈部肌肉骨骼疼痛)	3.7	常见

表5 儿童ITP研究人群(N=171)中的额外药物不良反应

药物不良反应	艾曲泊帕乙醇胺%	频率
感染及感染类疾病		
上呼吸道感染	25.7	十分常见
鼻咽炎	15.8	十分常见
呼吸系统、胸廓和纵膈疾病		
咳嗽	13.5	十分常见
口咽部疼痛	9.4	常见
流涕	4.1	常见
胃肠道疾病		
腹痛	17.5	十分常见
牙痛	5.8	常见
全身疾病和给药部位病症		
发热	18.1	十分常见

表6 难治性SAA研究人群(N=43)中的药物不良反应

药物不良反应	艾曲泊帕乙醇胺%	频率
神经系统疾病		
头痛	20.9	十分常见
头晕	14.0	十分常见
眼部疾病		
白内障	2.3	常见
呼吸系统、胸廓和纵膈疾病		
咳嗽	23.3	十分常见
口咽部疼痛	14.0	十分常见
流涕	11.6	十分常见
胃肠道疾病		
恶心	32.6	十分常见
腹泻	20.9	十分常见
腹痛	11.6	十分常见
肝胆疾病		
氨基转移酶升高	11.6	十分常见
高胆红素血症	4.7	常见
皮肤和皮下组织疾病		
皮疹	7.0	常见
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
四肢疼痛	18.6	十分常见
关节痛	11.6	十分常见
肌肉痉挛	11.6	十分常见
全身疾病和给药部位病症		
疲劳	30.2	十分常见
发热	14.0	十分常见

在难治性SAA的单臂、开放标签研究中, 对患者进行骨髓穿刺以评估细胞遗传学异常。报告有8例患者发生新的细胞遗传学异常, 其中5例患者出现7号染色体改变。

自发性报告和文献病例中的药物不良反应 (频率未知)

在艾曲泊帕乙醇胺批准使用期间已发现了以下药物不良反应。其中包括使用人群的自发性报告以及登记。研究者开展的临床研究、临床药理学研究及未批准治疗的探索性研究中的报告严重不良事件。因为这些反应是由不确定规模的人群主动报告的, 无法可靠地估计这些反应的频率, 因此被归类为未知。根据MedDRA系统器官类别列药物不良反应。

表4 批准使用期间发现的药物不良反应

皮肤和皮下组织疾病	皮肤变色*

*在服用艾曲泊帕乙醇胺的患者中, 在高于100mg/天剂量使用艾曲泊帕乙醇胺时观察到可逆性皮肤变色(包括色素沉着和皮肤发黄)。皮肤变色主要见于在接受治疗时需要接受艾曲泊帕乙醇胺高剂量的适应症(包括重度再生障碍性贫血)的患者中。

对于下列严重不良反应, 包括肝毒性、血栓形成/血栓栓塞及白内障, 请参见【注意事项】。

对艾曲泊帕乙醇胺或任何辅料过敏者禁用。

【禁忌】

【注意事项】

肝毒性

艾曲泊帕乙醇胺可引起肝胆实验室检查异常、严重肝毒性和潜在致命性肝损伤。慢性成人和儿童ITP患者接受艾曲泊帕乙醇胺治疗的临床研究中, 观察到血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和间接(非结合)胆红素升高(参见不良反应)。临床研究表明, 与白人相比, 接受艾曲泊帕乙醇胺治疗的ITP患者中, 亚洲人种更频繁报告肝胆实验室检查异常, 符合药物性肝损伤(DILI)筛选标准的亚洲受试者比例高于白人受试者。这些结果大多为轻度(1-2级), 具有可逆性, 并且无提示肝功能损害的显著临床症状。对成人慢性ITP患者进行的3项安慰剂对照研究中, 安慰剂组1名患者和艾曲泊帕乙醇胺组的1名患者出现4级肝功能检查异常。在慢性儿童ITP患者中开展的2项安慰剂对照III期研究中, 艾曲泊帕乙醇胺组和安慰剂组分别有4.7%和0%的患者报告有ALT $\geq 3 \times$ 正常值上限(ULN)不良事件。

在单臂II期药物治疗难治性SAA研究中, 5%的患儿报告同时发生ALT或AST $\geq 3 \times$ ULN伴总胆红素 $> 1.5 \times$ ULN。14%的患者发生总胆红素 $> 1.5 \times$ ULN。

开始本品治疗前, 应测定血清ALT、AST和胆红素水平, 剂量调整期间每2周测定一次, 达到稳定剂量后, 每月测定一次。本品可抑制UDP葡萄糖糖基转移酶(UGT)1A1和有机阴离子转运多肽(OATP)1B1(参见【药代动力学】), 可由此导致间接胆红素血症。如果胆红素水平升高, 应进行胆红素分类检测。应在3-5天内复查并评价血清肝功能检查异常。如果证实肝功能异常, 则应监测血清肝功能检查指标, 直至肝功能指标恢复正常、稳定或恢复至基线水平。如果肝功能正常患者中的ALT水平升高 $\geq 3 \times$ ULN, 或治疗前氨基转移酶升高患者中的ALT水平升高 $\geq 3 \times$ 基线值(或 $> 5 \times$ ULN, 以较低者为准), 并发生以下ALT改变情况, 则应终止本品治疗:

- 进展性, 或
- 持续 ≥ 4 周, 或
- 伴直接胆红素升高, 或
- 伴肝损伤的临床症状或肝功能失代偿证据

在临床研究中发现了严重肝损伤的孤立病例。肝脏实验室检查值升高发生在开始服用艾曲泊帕乙醇胺后大约三个月, 并且在艾曲泊帕乙醇胺中断或停药后改善或缓解。在难治性SAA的临床试验中未发现与艾曲泊帕乙醇胺相关的任何重度肝损伤病例。然而, 在这种适应症中的暴露患者的数量有限。由于最高获批剂量(150mg/天)适用于SAA患者, 并且由于反应的性质, 预期该患者人群可能会发生药物诱导性肝损伤。

肝病患者应慎用本品。有肝功能损害的ITP患者应采用较低剂量开始本品治疗（参见用法用量）。对于可能损害肾的难治性SAA患者，应以25mg每日一次的剂量开始本品治疗。

血栓形成/血栓栓塞并症

血小板计数高于正常范围时，理论上存在血栓形成/血栓栓塞并症风险。在ITP患者中开展的艾曲泊乙-醇胺临床试验显示，血小板计数低和正常时也观察到血栓事件发生。

已知有血栓栓塞风险因素的患者，包括但不限于遗传性（如因子V Leiden突变）或获得性因素（如ATIII缺乏、抗磷脂综合征）、高龄、长期制动、恶性肿瘤、避孕和激素替代治疗、手术/外伤、肥胖及吸烟，应慎用本品。为了降低发生血栓/栓塞事件的风险，不应已达到正常血小板计数作为本品的用药目标。应严格遵守剂量调整指南维持目标血小板计数。应密切监测血小板计数，并在血小板计数超过目标水平时考虑减少剂量或终止本品治疗。

在ITP患者研究中，763例受试者中有42例受试者（5.5%）报告有血栓形成/血栓栓塞事件（TEE）。TEE包括：栓塞（包括肺栓塞）、深静脉血栓形成、一过性缺血性发作、心肌梗死、缺血性脑卒中和疑似延迟型可逆性缺血性神经功能缺损。中国ITP患者中开展的临床研究显示艾曲泊乙-醇胺组发生1例深静脉血栓和1例大脑血管，均被判定为与用药相关的严重不良事件。

在难治性SAA患者的临床研究中未发现任何TEE病例，然而，在这种适应症中的暴露患者的数量有限。由于最高获批剂量（150mg/天）适用于SAA患者，并且由于反应的性质，预期该患者人群可能会发生TEE。

本品不应用于肝功能损害（Child-Pugh评分≥5）的患者，除非预期获益大于已知时1级血栓形成的风险。当评估后认为肝功能损害患者应用本品治疗时，给药应非常谨慎。

停用本品后出血

ITP患者停用艾曲泊乙-醇胺治疗后，大多数患者在2周内血小板计数恢复至基线水平，使得出血风险增加，有些情况下可能致命出血。在使用抗凝药物或抗血小板药物时停用本品，出血风险增加。如果停止本品治疗，建议按抗血小板指南重新开始TP治疗。其他医疗处理可包括停止抗凝药物和/或抗血小板药物治疗、抗抗凝或血小板支持。停用本品治疗后，必须每周监测一次血小板计数，连续监测4周。

骨髓纤维化和骨髓纤维化风险

本品可能会增加骨髓中网硬蛋白纤维化和发展的风险。该风险与本品的相关性，与其他血小板生成素（TPO）受体激动剂一样，尚未能确定。

开始本品治疗前，应密切检查外周血涂片，明确细胞形态异常的基线水平。确定本品治疗的稳定剂量后，应每月一次复查全面血细胞计数、白细胞计数和白细胞分类。如果发现不成熟的或发育不良的细胞，应随时复查外周血涂片，看是否有新的形态异常（如，滴染状红细胞和有核红细胞，不成熟的白细胞或细胞减少，原来的形态异常情况加重。如果患者出现新的形态异常或细胞减少，或者原来的形态异常情况加重，则应停止本品治疗，可考虑骨髓活检，包括染色涂片染色情况。

恶性肿瘤和恶性肿瘤进展

血小板生成素受体（TPO-R）激动剂是促进血小板祖细胞扩增、分化和促进血小板生成的生长因子。TPO-R主要在髓系细胞表面表达。TPO-R激动剂可能刺激已有的造血系统恶性肿瘤MDS进展。尚不明确本品用于治疗MDS引起的血小板减少症的有效性和安全性。本品不应在临床试验之外用于治疗MDS引起的血小板减少症。

在国际随访评分系统（IPSS）中危-1、中危-2或高危骨髓增生异常综合征（MDS）伴血小板减少症患者中开展了一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心试验，其中患者接受阿扎胞苷与艾曲泊乙-醇胺或安慰剂联合用药，无死亡和MDS进展（包括AML）增加而终止。共356例患者（艾曲泊乙-醇胺组179例，安慰剂组177例）按1:1随机分配并接受国际随访评分系统（IPSS）分层至艾曲泊乙-醇胺组（中危-1（n=64[36%]）、中危-2（n=79 [44%]）、高危（n=36[20%]））和安慰剂组（中危-1（n=65[37%]）、中危-2（n=79 [45%]）、高危（n=33[19%]））。患者接受艾曲泊乙-醇胺（起始剂量为200mg，每日一次，最高可达300mg，每日一次）或安慰剂与阿扎胞苷联合用药至42个周期。根据中心审查评估，艾曲泊乙-醇胺组和安慰剂组分别有76例（42%）和67例（38%）无进展生存事件。艾曲泊乙-醇胺组和安慰剂组分别有21例（12%）和10例（6%）患者通过中心审查评估进展为AML。在最终分析中，总体生存率有利于安慰剂组：艾曲泊乙-醇胺组共有57例（32%）患者死亡，安慰剂组51例（29%）患者死亡。

在成人老年患者中，应通过排除以血小板减少为表现的其他疾病以至证实ITP和SAA诊断，特别是MDS诊断必须排除在外。疾病和治疗的过程中应考虑进行骨髓穿刺和活检，尤其是在60岁以上的患者、具有全身症状的患者或有异常体征如外周原始细胞增多的患者中。

白内障

在啮齿动物的艾曲泊乙-醇胺毒理学研究中观察到白内障。推荐患者定期进行白内障筛查。在3项针对成年慢性ITP患者的临床研究中，接受艾曲泊乙-醇胺每日50mg剂量治疗的患者有15例（7%）出现新发白内障或原有白内障恶化，安慰剂组有8例（7%）发生上述不良事件。在扩展研究中，在开始艾曲泊乙-醇胺治疗前接受过眼科检查的患者中，有11%出现了新发白内障或原有白内障恶化。

QT/QTc延长

在健康志愿者中进行的QTc研究显示，每日接受150mg艾曲泊乙-醇胺治疗，未发现对心脏复极化产生有临床意义的作用。在ITP患者中进行的临床试验中，报告QTc间期延长。上述QTc间期延长的临床意义尚不明确。

艾曲泊乙-醇胺失去疗效

如果推荐剂量范围内艾曲泊乙-醇胺治疗失去疗效或不能维持血小板疗效，应立即寻找诱发因素，包括骨髓纤维硬变增加。

对血清学检测的干扰

艾曲泊乙-醇胺是高度着色色的，因此有可能干扰一些实验室测试。已有报告服用艾曲泊乙-醇胺的患者出现血清变色和发生对总胆红素和肌酐测试的干扰。如果实验室结果和临床观察结果不一致，同期重复转移溶质评价可能有助于在发生临床黄疸时确定低总胆红素水平的可信度；如果发生非预期高血清肌酐值，应评价血尿素水平。使用另一种方法重新测试也可能有助于确定结果的可信度。

SAA患者的细胞遗传学异常以及进展为MDS/AML

已有SAA患者会发生细胞遗传学异常。在艾曲泊乙-醇胺片起始剂量为50mg/天（每周2倍增至最大150mg/天）的难治性SAA临床试验（ELT112523）中，在17.6%的成人患者中观察到了新的细胞遗传学异常[7/41（其中1例有7号染色体变化）]。至细胞遗传学异常的中位研究时间为2.9个月。

在艾曲泊乙-醇胺片150 mg/天（根据指征进行年龄或年龄相关调整）的II期难治性 SAA临床研究（ELT116826）中，在22.6%的成人患者中观察到了新的细胞遗传学异常 [7/31（其中3例有7号染色体变化）]。所有7例患者的基线细胞遗传学均正常。 6例患者在艾曲泊乙-醇胺片治疗第3个月时出现了细胞遗传学异常，1例患者在第6个月时出现了细胞遗传学异常。

目前尚不清楚细胞遗传学异常是否是基础疾病、免疫抑制治疗和/或艾曲泊乙-醇胺片治疗引起的。

在艾曲泊乙-醇胺片治疗SAA的临床试验中，4%的患者（5/133）被诊断为MDS。从艾曲泊乙-醇胺片治疗开始至诊断的中位时间为3个月。

对于接受免疫抑制治疗难治或既往接受过大量免疫抑制治疗的SAA患者，建议在开始艾曲泊乙-醇胺片治疗前、治疗3个月和治疗6个月时进行骨髓穿刺用于细胞遗传学检查。如果发现新的细胞遗传学异常，则必须评价是否适合继续使用艾曲泊乙-醇胺片。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期用药

艾曲泊乙-醇胺目前尚未在孕妇中进行足够且没有良好对照的关于人体知药物相关的风险（动物数据参见药理学毒理部分）。目前尚不确定本品对孕妇妊娠的影响。应告知孕妇或有生育能力的妇女本品对胎儿的潜在风险。妊娠期不应使用本品，除非预期获益超过其对胎儿的潜在风险。因此，具有生育潜力的性活跃女性在使用本品治疗期间和停用本品治疗至少7天内应使用有效的避孕方法（导致妊娠率低于1%的方法）。

哺乳期用药

没有关于人乳中存在艾曲泊乙-醇胺或其代谢产物的信息或艾曲泊乙-醇胺影响母乳喂养婴儿或产奶量的信息。然而，在产后10天的哺乳期大鼠的幼仔中检测到艾曲泊乙-醇胺，表明哺乳期间艾曲泊乙-醇胺可能转移。必须考虑母乳喂养对儿童的获益以及本品治疗对母亲的获益，再决定是否停止母乳喂养或继续/停止使用本品治疗。

【儿童用药】

除6-11岁儿童患者的最大剂量为50mg/天外，在6~17岁儿童慢性ITP患者中采用与成人慢性ITP患者相同的剂量及剂量调整方案有效。（用法用量）。

【老年用药】

年龄65岁及以上的ITP患者中使用艾曲泊乙-醇胺的数据有限，尚无在85岁以上的老年ITP患者中的用药经验。

年龄在75岁以上的SAA患者中使用艾曲泊乙-醇胺的数据有限，这些患者应慎用。

【药物相互作用】

本品对其他药品的作用

HMG CoA还原酶抑制剂

在39名健康成人受试者中，连续给予艾曲泊乙-醇胺75mg每天一次共五天，并单次给予OATP1B1和BCRP的底物瑞舒伐他汀10mg后，血浆中瑞舒伐他汀的C_{max}升高103%（90%CI：82%，126%），AUC₀₋₁₂升高55%（90%CI：42%，69%）。

当瑞舒伐他汀与艾曲泊乙-醇胺联合用药时，应减少瑞舒伐他汀剂量，并密切监测。在艾曲泊乙-醇胺临床试验中，瑞舒伐他汀与艾曲泊乙-醇胺联合时，建议瑞舒伐他汀剂量减少50%。

预计艾曲泊乙-醇胺与其他HMG-CoA还原酶抑制剂也存在相互作用，包括阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀。与艾曲泊乙-醇胺合用时，应考虑他汀类药物减量，并应仔細监测他汀类药物的副作用。

OATP1B1和BCRP的底物

慎用艾曲泊乙-醇胺与OATP1B1（例如甲氨蝶呤）和BCRP（例如拓扑替康和氨基甲酸酯）底物的联合用药。

细胞色素P450的底物

在使用人肝微体的研究中，以紫杉醇和双氯芬酸作为探针底物进行测定，发现艾曲泊乙-醇胺（高达100μM）在体外不抑制CYP450 1A2、2A6、2C19、2D6、3A4/5和4A9/11，而是CYP2C8和CYP2C9的抑制剂。24名健康男性受试者接受艾75mg艾曲泊乙-醇胺，每日一次，共7天，未抑制或诱导人体内1A2（咖啡因）、2C19（奥美拉唑）、2C9（氟比洛芬）或3A4（咪达唑仑）探针底物的代谢。联合使用艾曲泊乙-醇胺和CYP450底物时，预计不会发生临床显著的相互作用。

HCV蛋白酶抑制剂

当艾曲泊乙-醇胺与波普瑞韦或替拉瑞韦合用时，不需要剂量调整。艾曲泊乙-醇胺标准剂量200mg与替拉瑞韦750mg每8小时一次联合用药不改变血浆中替拉瑞韦的暴露量。

艾曲泊乙-醇胺标准剂量200mg与波普瑞韦800mg 每8小时一次联合用药不改变血浆波普瑞韦AUC₀₋₁₂，但是C_{max}增大20%，C_{min}减少32%。尚未确定C_{min}减小的临床相关性，建议增加HCV抑制剂的临床和实验室监测。艾曲泊乙-醇胺与波普瑞韦或替拉瑞韦联合用药时不需要剂量调整。

其他药品对本品的作用

环孢菌素

当与200mg和600mg环孢菌素（一种BCRP抑制剂）合用时，观察到艾曲泊乙-醇胺暴露量减少。单次给予50mg艾曲泊乙-醇胺和200mg环孢菌素（BCRP抑制剂）后，艾曲泊乙的C_{max}降低25%（90%CI：15%，35%），AUC₀₋₁₂降低18%（90%CI：8%，28%）。艾曲泊乙-醇胺与600mg环孢菌素合用时，艾曲泊乙的C_{max}降低39%（90%CI：30%，47%），AUC₀₋₁₂降低24%（90%CI：14%，32%）。这种暴露量减少被认为没有临床意义。允许治疗过程中根据患者的血小板计数进行本品剂量调整（参见【用法用量】）。当与环孢菌素合用时，应监测血小板计数，至少每周一次，监测2-3周。可能需要根据血小板计数增加本品剂量。

多价阳离子（螯合作用）

本品与多价阳离子发生螯合作用，如铁、钙、镁、铜、硒和锌。单次服用75mg艾曲泊乙-醇胺和含有多种阳离子的抑酸药（1524mg氢氧化铝和1425mg碳酸铋）时，艾曲泊乙-醇胺血浆中的AUC₀₋₁₂降低70%（90%CI：64%，76%），C_{max}降低70%（90%CI：62%，76%）。本品应在抗酸药、富含钙（>50mg钙）的食物（如乳制品、豆制品（不包括豆奶）、海产品、芝麻、脱水蔬菜等，具体可参考《中国食物成分表》）和其他含有多种阳离子的产品（如矿物质补充剂）使用期间隔至少2小时或使用后间隔至少4小时服用，以避免螯合作用造成的本品吸收量显著减少。

洛匹那韦/利托那韦

联合给予本品和洛匹那韦/利托那韦（LPV/RTV）可导致本品的浓度降低。在40位健康志愿者中进行的研究显示，联合给予单次剂量艾曲泊乙-醇胺100mg和多次剂量LPV/RTV 400/100mg每日两次，导致艾曲泊乙-醇胺血浆AUC₀₋₁₂降低17%（90%CI：6.6%，26.6%）。因此，艾曲泊乙-醇胺血浆和LPV/RTV联合给药应谨慎。开始或停止洛匹那韦/利托那韦治疗时，应密切监测血小板计数，至少每周一次，监测2-3周，以确保对产品的剂量恰当的医学管理。

CYP1A2和CYP2C8抑制剂和诱导剂

本品经多种途径代谢，包括CYP1A2、CYP2C8、UGT1A1和UGT1A3。可能以抑制或诱导单独的药物未必会显著影响本品浓度。而抑制或诱导多数的药品有可能增加（如氟伏沙明）或减少（如利福平）本品的浓度。

HCV蛋白酶抑制剂

重复剂量的波普瑞韦800mg每8小时一次或替拉瑞韦750mg每8小时一次与单剂量艾曲泊乙-醇胺200mg的联合用药未造成艾曲泊乙-醇胺在血浆中暴露量有明显临床意义的变化。

治疗ITP的药物

临床研究中，与艾曲泊乙-醇胺联合用于治疗ITP的药物包括皮质类固醇、达那唑、和/或硫酸氢氯、静脉注射免疫球蛋白（IVIg）和抗-D免疫球蛋白A1。联合使用本品和其他治疗ITP的药物时，应监测血小板计数，以避免血小板计数超出建议的范围。

药物食物/饮料相互作用

单次给予艾曲泊乙-醇胺50mg伴标准的含奶制品的高热量、高脂早餐后，艾曲泊乙-醇胺的血浆AUC₀₋₁₂降低59%（90%CI：54%，64%），C_{max}降低65%（90%CI：59%，70%）。暴露量下降的主要原因是膳食中钙含量高。低钙饮食（<500g钙）包括水果、瘦肉火腿、牛肉和高纤维的水果（未添加钙、钙、铁、铁）及谷物，无论热量和脂肪含量高低，均未显著影响血浆艾曲泊乙-醇胺的暴露量。

【药物中毒】

体征和症状

临床试验中，发生过一例用药过量，受试者服用了5000mg艾曲泊乙-醇胺。报告的不良事件包括：轻度疲乏、一过性心动过缓、AST和氨基转移酶升高。服药后第二天至第18天之间所测的心电图到峰值，艾达正峰值上限（ULN）的1.6倍，ALT达ULN的3.9倍，总胆红素达ULN的2.4倍。服药第18天血小板计数为672×10⁹/L，血小板计数最大值为929×10⁹/L。治疗后所有事件均缓解，无后遗症。

治疗

用药过量时，血小板计数可能过度升高，导致血栓形成/血栓栓塞并症发症。如果发生用药过量情况，应考虑口服含有金属阳离子的制剂，如含钙、铝或铁的药品，与本品发生螯合，从而限制其吸收。密切监测血小板计数。根据用法用量建议重新开始本品治疗。

因为本品经肾脏排除不显著，且与血浆蛋白高度结合，故预计血液透析不能有效增加本品的清除。

【临床药理学】

药代动力学

将两项研究中的88例ITP患者中收集的血浆艾曲泊帕浓度-时间数据与从群体PK分析中111例健康成人受试者，其中包括东亚受试者和非东亚受试者中收集的数据分析。提供了ITP受试者的血浆艾曲泊帕的AUC₀₋₁₂和C_{max}的估计值（表8）。东亚裔（即日本、中国、台湾和韩国）患者的艾曲泊帕暴露量较高。

表8：成人ITP患者中稳态血浆艾曲泊帕药代动力学参数的几何平均值（95%置信区间）

艾曲泊帕乙-醇胺剂量（每日一次）	N	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)
30mg	28	47 (39, 58)	3.78 (3.18, 4.49)
50mg	34	108 (88, 134)	8.01 (6.73, 9.53)
75mg	26	168 (143, 198)	12.7 (11.0, 14.5)

^aAUC₀₋₁₂和C_{max}基于群体PK分析事后估计值

吸收

艾曲泊乙-醇胺口服给药后2-6小时达到峰值浓度。艾曲泊乙-醇胺与抗酸药或多价阳离子的其他产品（如矿物质和矿物质补充剂）合用，会显著降低艾曲泊乙-醇胺的暴露量。尚未确定口服艾曲泊帕乙-醇胺片的绝对生物利用度。根据尿中排泄总量和粪便中排出的代谢产物估计，单次口服艾曲泊乙-醇胺液体制剂75mg后，药物相关物质的吸收率至少为52%。

分布

本品与血浆蛋白结合率很高（>99.9%），尤其是白蛋白。本品是BCRP的底物，但不是P-糖蛋白或OATP1B1的底物。

生物转化/代谢

本品的体内主要是通过裂解、氧化以及与葡萄糖醛酸、谷胱甘肽或半胱氨酸结合。在人体内的放射标记药物研究中，艾曲泊帕约占血浆放射性碳AUC₀₋₁₂的64%。葡萄糖醛酸化和氧化后的次要代谢产物也被检测到，每种占血浆放射率的<10%。根据人体对放射标记艾曲泊乙-醇胺的研究，艾曲泊乙-醇胺给药后约20%可能通过氧化代谢。

消除

本品吸入体内后被广泛代谢。艾曲泊乙-醇胺排泄的主要途径是通过粪便（59%），给药剂量的31%以代谢产物的形式从尿中排出。尿中未检测到原型母体药物（艾曲泊帕）。粪便中排出的原型药物艾曲泊帕约占给药剂量的20%。血浆艾曲泊帕的消除半衰期约为21-32小时。

药物相互作用/毒性的体外评价

根据人体内对放射标记艾曲泊乙-醇胺的研究，葡萄糖醛酸化在艾曲泊乙-醇胺的代谢中起次要作用。人肝微体研究发现UGT1A1和UGT1A3是负责艾曲泊帕葡萄糖醛酸化的酶。在体外，艾曲泊乙-醇胺被很多UGT1酶的抑制剂。因为每个UGT酶对艾曲泊帕葡萄糖醛酸化的贡献不大，和葡萄糖醛酸化过程相关的药物相互作用预计不会有临床意义。

根据人体内对放射标记艾曲泊乙-醇胺的研究，艾曲泊乙-醇胺给药后约21%可能通过氧化代谢。人肝脏微粒体研究发现CYP1A2和CYP2C8是负责艾曲泊乙-醇胺氧化代谢的酶。在使用人肝微粒体的研究中，以紫杉醇和双氯芬酸作为探针底物进行测定，发现艾曲泊乙-醇胺（高达100μM）在体外不抑制CYP450酶1A2、2A6、2C19、2D6、3A4/5和4A9/11，但是CYP2C8和CYP2C9的抑制剂，I_C₅₀分别为24.8μM（11ug/mL）和20.2μM（8.9ug/mL）。

体外研究发现CYP1A2和CYP2C8负责艾曲泊帕的氧化代谢，原苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶UGT1A1和UGT1A3负责艾曲泊帕的葡萄糖醛酸化代谢，下段胃肠道中的细菌可能负责药物的裂解代谢。

体外研究表明，艾曲泊帕不是有机阴离子转运蛋白5多肽OATP1B1的底物，但是该转运蛋白的抑制剂（I_C₅₀值2.7μM，1.2μg/mL）。体外研究还证实，

艾曲泊帕是乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的底物和抑制剂（IC50值2.7μM（1.2μ g/mL））。

特殊患者人群

儿童人群

在2项研究TRA180862/PETIT和TRA115450/PETIT-2中168例接受每日一次给药的儿童ITP患者中评价了艾曲泊乙-醇胺的药代动力学。基于50mg每日一次剂量的群体PK分析，62名12~17岁年龄组儿童患者中稳态血浆艾曲泊乙C_{max}几何平均值（95%CI）为6.80（6.17, 7.50）μg/mL，AUC₀₋₁₂几何平均值（95%CI）为103（91.1, 116）μg·hr/mL。68名6~11岁年龄组儿童患者中稳态血浆艾曲泊乙Cmax几何平均值（95%CI）为10.3（9.42, 11.2）μg/mL，AUC₀₋₁₂几何平均值（95%CI）为153（137, 170）μg·hr/mL。口服给药后艾曲泊乙-醇胺表现清除率（CL/F）随着体重增加而增加。观察到在亚洲种族患者中血浆艾曲泊帕CL/F降低了大约30%，女性患者中CL/F降低了大约20%。

老年患者

在28名健康受试者和635名年龄在19~74岁范围的患者中进行了药代动力学分析，评价年龄因素造成的艾曲泊乙-醇胺药代动力学差异。基于模型分析，老年患者（>60岁）的血浆艾曲泊帕AUC₀₋₁₂比年轻患者高36%。

肾功能损害

在肾功能损害成人患者中研究了艾曲泊乙-醇胺的药代动力学。单次口服艾曲泊乙-醇胺50mg后，与健康志愿者相比，轻度肾功能损害患者中艾曲泊乙的AUC₀₋₁₂降低了32%（90%CI：降低63%，升高26%），中度肾功能损害患者中艾曲泊乙的AUC₀₋₁₂降低了36%（90%CI：降低66%，升高19%），重度肾功能损害患者中艾曲泊乙的AUC₀₋₁₂降低了60%（90%CI：降低18%，降低80%）。肾功能损害患者的血浆艾曲泊帕的暴露量呈降低趋势，但是肾功能损害患者和健康志愿者的暴露量有很大的个体差异并有明显重叠。艾曲泊乙-醇胺的蛋白结合率很高，未检测到非结合型（活性）药物浓度。肾功能受损的患者应用艾曲泊乙-醇胺，且需密切监测，如监测血清肝酶和/或尿液浓度。

肝功能损害

在肝功能损害的成人受试者中开展了艾曲泊乙-醇胺的药代动力学研究。单次50mg口服后，与健康志愿者相比，轻度肝功能损害患者中艾曲泊乙的AUC₀₋₁₂升高了41%（90%CI：降低13%，升高128%），中度肝功能损害患者中艾曲泊乙的AUC₀₋₁₂升高了93%（90%CI：19%，213%），重度肝功能损害患者中艾曲泊帕的AUC₀₋₁₂升高了80%（90%CI：11%，192%）。肝功能损害患者和健康志愿者的暴露量有很大的个体差异，并有明显重叠。艾曲泊乙-醇胺的蛋白结合率很高，未检测到非结合型（活性）药物浓度。

对28名健康成人和14例肝功能损害患者重复给药后，采用群体药代动力学分析，分析肝功能损害对艾曲泊乙-醇胺药代动力学的影响。714例患者中，64例患者轻度肝功能损害，67例患者中度肝功能损害，2例患者重度肝功能损害。与健康志愿者相比，轻度肝功能损害患者的血浆艾曲泊帕的AUC₀₋₁₂升高约11.1%（95%CI：45%-283%），中度肝功能损害患者的AUC₀₋₁₂值升高约183%（95%CI：90%-459%）。

因此，艾曲泊帕乙-醇胺不应用于肝功能损害（Child-Pugh评分≥5）的ITP患者，除非预期获益大于已识别的肝门脉血栓形成风险。

种族

用群体药代动力学分析方法研究了东亚族人对艾曲泊乙-醇胺药代动力学的影晌，分析的数据包括111名健康成人（含31名东亚人）和88例ITP患者（含18名东亚人）。根据群体药代动力学分析的结果估计，未进行体重差异校正时，东亚ITP患者的血浆艾曲泊帕AUC₀₋₁₂值比非东亚患者（主要是白人种人）高59.7%。

采用群体药代动力学分析方法在148例中国cITP患者中研究了艾曲泊乙-醇胺在中国cITP患者中的药代动力学。根据群体药代动力学分析的结果，中国cITP患者的艾曲泊帕全身暴露量（AUC₀₋₁₂）（TRA113765）是白人种cITP患者的艾曲泊帕（AUC₀₋₁₂）全身暴露量的1.5倍。这些结果与先前观察结果日本和东亚cITP患者的艾曲泊帕全身暴露量高于西方人（主要是白人种人）和非东亚cITP患者的艾曲泊帕全身暴露量一致。

性别

采用群体药代动力学分析方法评估了性别对艾曲泊乙-醇胺药代动力学的影晌，分析的数据包括111例健康成人（14例女性）和88例ITP患者（57例女性）。根据群体药代动力学分析的结果估计，未进行体重差异校正的情况下，女性ITP患者的血浆艾曲泊帕AUC₀₋₁₂值比男性患者高50.5%。

【药理学毒理】

药理学作用

艾曲泊乙-醇胺对血小板可利用的、小分子血小板生成素（TPO）受体激动剂，可与人TPO受体的跨膜结构域相互作用，启动信号级联反应，诱导骨髓祖细胞和巨核细胞的增殖和分化。

毒理研究

因TPO受体独特的特异性，艾曲泊乙-醇胺不刺激大鼠、小鼠或大的血小板生成，因此，动物数据无法完全模拟艾曲泊乙-醇胺在人体中的作用。

遗传毒性

艾曲泊帕Ames试验结果为阴性，艾曲泊帕大鼠体内微核试验和大鼠体内程序外DNA合成试验（以C_{max}计，大鼠给药剂量相当于ITP患者在75mg/天剂量时暴露量的10倍）结果为阴性；艾曲泊帕乙-醇胺体外小鼠淋巴瘤试验结果呈边缘阳性（突变率升高小于3倍）。

生殖毒性

生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠经口给予艾曲泊帕乙-醇胺10、20、60mg/kg/天（以AUC计，分别相当于ITP患者在75mg/天剂量时暴露量的0.8、2、6倍），剂量达20mg/kg天时尚未影响雌性生育力，60mg/kg天剂量时着床前后的胚胎丢失增加、胎仔体重降低，并具有母体毒性。雄性生育力试验中，雄性大鼠经口给予艾曲泊乙-醇胺24mg/kg/天（以AUC计，相当于ITP患者在75mg/天剂量时暴露量的3倍），未见影响雄性生育力。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠经口给予艾曲泊乙-醇胺10、20、60mg/kg/天，高剂量时胎仔体重降低，颈肋发生率轻度升高，并具有母体毒性，但是未见父代的结构畸形。妊娠大鼠经口给予艾曲泊乙-醇胺30、80、150mg/kg/天（以AUC计，分别相当于ITP患者在75mg/天剂量时暴露量的0.04、0.3、0.5倍），未见胎毒性、胚胎致死性和致畸性。

围产期毒性试验中，大鼠给予艾曲泊乙-醇胺剂量达20mg/kg/天（以AUC计，相当于ITP患者在75mg/天剂量时暴露量的2倍）时，对母体生殖功能和子代的发育未见不良影响，子代血浆中可检测到艾曲泊帕，母体给药后子代的血液浓度升高。

2年致癌性试验中，小鼠和大鼠分别经口给予艾曲泊乙-醇胺达75mg/kg/天或40mg/kg/天（以AUC计，相当于ITP患者在75mg/天剂量时暴露量的4倍），未见致癌性。

其他

体外试验中艾曲泊乙-醇胺具有光毒性，啮齿类动物体内试验中未观察到皮肤或光毒性。

在啮齿类动物中检测到给药相关的白内障，且呈剂量和时间依赖性。按AUC计，以ITP患者75mg/天剂量时暴露量的6倍或以上剂量，对小鼠给药6周后、对大鼠给药28周后观察到白内障。按AUC计，以ITP患者75mg/天剂量时暴露量的4倍或以上剂量，对小鼠给药13周后、对大鼠给药75周后观察到白内障。