

核准日期：2020年12月21日

# 安立生坦片说明书

## 请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

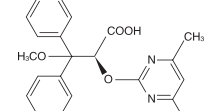
**警告：禁用与妊娠。**妊娠妇女使用安立生坦片很可能导致严重的出生缺陷。在动物中应用此药物时经常会出现这种作用（见【禁忌】部分）。因此在开始治疗前必须排除妊娠。治疗选择以及停药后1个月内，应该使用两种合适的方法进行避孕。但如果患者已行输卵管结扎术或选择其他避孕类型（如360A U或LNg 20 US进行避孕，则不需要采取另外的避孕措施，每月都进行妊娠检测。

### 【药品名称】

通用名称：安立生坦片  
英文名称：Ambisentan Tablets  
汉语拼音：Anlishengtan Pian

### 【成份】

本品主要成份为安立生坦。  
化学名称：(4S)-2S)-2-[4-(6-二甲氨基喹啉-2-基)氨基]-3-甲氧基-3,3-二甲基丙酸  
化学结构式：



分子式：C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
分子量：378.42

【性状】本品为粉红色的圆形薄膜衣片，除去包衣后呈白色。

### 【适应症】

本品适用于治疗有WHO II级或III级症状的肺动脉高压患者（WHO组1），用以改善运动能力和延缓临床恶化。支持安立生坦有效性的研究主要包括特发性或遗传性PAH（64%）或改善肺动脉相关性PAH（32%）病综合征的患者。

### 【规格】

5mg

### 【用法用量】

必须由肺动脉高压治疗方面有经验的医生决定是否开始本药物治疗，并对治疗过程进行监测。

### 成人剂量

起始剂量为空腹或晚餐后口服5mg每日一次；如果耐受则可考虑调整为10mg每日一次。药品可在空腹或晚餐后服用，不能对药品进行粉碎、压缩或切割。没有肺动脉高压患者中进行高于10mg每日一次剂量的研究。在开始使用本品治疗和随访的过程中要进行肝功能的监测（见【注意事项】部分）。

### 育龄女性

女性只有在妊娠测试阴性，以及使用两种合适的避孕方法进行避孕的情况下才能接受治疗。但如果患者已行输卵管结扎术或选择使用T型铜380A U或LNg 20 US进行避孕，则不需要采取另外的避孕措施。接受本药物治疗的育龄女性应该每月进行妊娠测试（见【禁忌】和【注意事项】部分）。

### 已存在的肝损害

目前尚无关于已存在的肝损害对安立生坦药代动力学影响的研究。因为体内和体外证据都表明，安立生坦的清除很大程度上靠肝脏代谢和胆汁排泄，因此肝损害预计会对安立生坦的药代动力学产生明显的影响。不建议中度或重度肝功能损害患者使用本品。目前没有关于安立生坦已有中度肝功能损害的患中使用的资料。然而，在此类患者中安立生坦的暴露量可能会升高。

### 肝转氨酶升高

其体内皮受体拮抗剂（ERA）与转氨酶（AST、ALT）升高、肝毒性和肝衰竭病例相关。对于开始服用本品后发生肝转氨酶升高和胆汁淤积，应全面调查肝损伤的原因。如转氨酶升高 $5 \times$  ULN或转氨酶升高伴总胆红素 $> 2 \times$  ULN，或伴有肝功能不全的症状或体征，并且可排除其他原因，则停用本品。

### 与环孢素A合用

与环孢素A合用，本品的剂量应控制在5mg每日一次以内（见【药物相互作用】部分）。

### 【不良反应】

#### 关键临床研究综合

在480多名PAH患者中进行的临床试验评价了安立生坦的安全性。从临床试验数据获得的药物不良反应（ADRs）按系统器官分类和发生率列于表下。发生率已经过安慰剂校正，定义为常见（ $\geq 1/100$ ， $<1/10$ ）和非常见（ $\geq 1/1000$ ， $<1/100$ ）。不良反应的发生频率是基于临床试验经验分析，并非一定是反映正常临床实践中的不良事件发生率。

#### 血液和淋巴系统异常

常见：贫血（血红蛋白和/或红细胞压积下降）

#### 免疫系统异常

少见：过敏（如血管性水肿、皮疹）

#### 神经系统异常

常见：头痛

#### 心脏异常

常见：心悸

#### 血管功能异常

常见：潮红

#### 呼吸系统、胸和纵膈疾病

常见：充血、鼻窦炎、鼻咽炎

在使用安立生坦治疗期间，鼻充血的发生率呈剂量相关性。

#### 肾脏系统异常

常见：腹痛、便秘

#### 全身性疾病和给药部位各种反应

常见：液体潴留、外周性水肿

#### 长期临床研究综合

ARIES-E研究是非安慰剂对照的，ARIES-1和ARIES-2的延伸试验。在ARIES-E研究的381例PAH患者中，评价了安立生坦药物治疗的长期安全性（ $> 3$ 月）。在一项双盲、活性对照的临床试验（AMBITION研究， $> 3$ 月，中位暴露为534天）的302例PAH患者中，评价了安立生坦与达格列净非联合用药的长期安全性。观察到的药物不良反应与在安立生坦单药治疗的安全性特征一致。在之前研究ARIES-E和AMBITION中观察到的药物不良反应总结在表下。

长期研究（ $> 3$ 月）中接受安立生坦治疗的PAH患者的药物不良反应、AMBITION和ARIES-E数据

系统器官分类 首字母缩略词	ARIES-E 安立生坦单药治 疗 N = 383 n (%)	AMBITION 联合用药治 疗 (ITT) N=302 n (%)	AMBITION 安立生坦单药治 疗 (ITT) N = 152 n (%)	AMBITION 他达拉非单药治 疗 (ITT) N = 151 n (%)
<b>血液和淋巴系统疾病</b>				
贫血	52 (14)	44 (15)	11 (7)	17 (11)
心动	50 (13)	33 (11)	23 (15)	20 (13)
<b>耳鼻喉和迷路疾病</b>				
耳鸣	3 (<1)	8 (3)	1 (<1)	0 (0)
<b>眼病</b>				
视力障碍 <sup>a</sup>	13 (3)	22 (7)	8 (5)	7 (5)
<b>胃肠道疾病</b>				
恶心	53 (14)	45 (15)	23 (15)	23 (15)
便秘	30 (8)	35 (12)	13 (9)	13 (9)
腹痛	33 (9)	16 (5)	10 (7)	6 (4)
腹胀 <sup>b</sup>	55 (14)	17 (6)	14 (9)	15 (10)
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				

外周水肿	168 (44)	135 (45)	58 (38)	43 (28)
体液潴留 <sup>c</sup>	24 (6)	34 (11)	16 (11)	18 (12)
疲乏	47 (12)	34 (11)	22 (14)	20 (13)
乏力	20 (5)	8 (3)	4 (3)	9 (6)
<b>免疫系统疾病</b>				
过敏反应	13 (3)	5 (2)	1 (<1)	2 (1)
<b>神经系统疾病</b>				
头痛	96 (25)	125 (41)	51 (34)	53 (35)
头晕	66 (17)	56 (19)	30 (20)	22 (15)
<b>呼吸、胸和纵膈疾病</b>				
鼻充血	48 (13)	58 (19)	25 (16)	17 (11)
鼻炎	58 (15)	51 (17)	31 (20)	23 (15)
鼻充血	39 (10)	22 (7)	10 (7)	11 (7)
呼吸困难 <sup>d</sup>	64 (17)	55 (18)	31 (20)	31 (21)
<b>皮肤及皮下组织疾病</b>				
皮疹	27 (7)	28 (9)	8 (5)	9 (6)
<b>血管疾病</b>				
潮红 <sup>e</sup>	23 (6)	46 (15)	22 (14)	16 (11)

a) 在联合用药治疗中发生耳鸣。不被视为安立生坦 ADR。b) 视力障碍包括视力模糊和视觉障碍。c) 腹胀包括水肿。d) 体液潴留包括液体潴留、液体超负荷和高钾血症。e) 过敏反应包括药物过敏。f) 呼吸困难包括劳力性呼吸困难。g) 皮疹包括红斑性皮疹、全身皮疹、黄斑皮疹、丘疹性皮疹和痒疹性皮疹。h) 潮红包括潮热。

### 安立生坦与他达拉非联合用药

根据文献“长期临床研究”的描述，在双盲活性药物对照临床试验 AMBITION 中评价安立生坦与他达拉非并用的长期安全性。观察到的药物不良反应与单独使用安立生坦的安全性情况一致。下表提供了安立生坦与他达拉非联合用药与单独用一种药物相比发生频率的不良反应。

AMBITION 长期研究（ $> 3$ 月）中接受安立生坦治疗的 PAH 患者，在联合用药治疗组中的发生率比任何单药治疗组中的发生率 $\geq 2\%$  的药物不良反应

首选术语	AMBITION 联合用药治 疗 (ITT) N = 302 n (%)	AMBITION 安立生坦单药治 疗 (ITT) N = 152 n (%)	AMBITION 他达拉非单药治 疗 (ITT) N = 151 n (%)
外周水肿	135 (45)	58 (38)	43 (28)
头痛	125 (41)	51 (34)	53 (35)
鼻充血	58 (19)	25 (16)	17 (11)
头晕	56 (19)	30 (20)	22 (15)
潮红 <sup>a</sup>	46 (15)	22 (14)	16 (11)
贫血	44 (15)	11 (7)	17 (11)
呕吐	35 (12)	13 (9)	13 (9)
皮疹 <sup>b</sup>	28 (9)	8 (5)	9 (6)
视力障碍 <sup>c</sup>	22 (7)	8 (5)	7 (5)
耳鸣	8 (3)	1 (<1)	0 (0)

a) 潮红包括潮热。b) 皮疹包括红斑性皮疹、全身性皮疹、黄斑皮疹、丘疹性皮疹和痒疹性皮疹。c) 视力障碍包括视物模糊。

在 AMBITION 研究中，安立生坦 + 他达拉非 联合安立生坦单药治疗和 he达拉非单药治疗组老年患者（ $\geq 65$ 岁）的外周性水肿发生率分别为 44% (44/101)、37% (18/49) 和 29% (16/56)，与之相比，年轻患者（ $< 65$ 岁）外周性水肿发生率分别为 45% (9/20)、39% (40/103) 和 28% (27/95)。

### 上市后经验

除了在临床试验中确定的不良反应外，在批准后的使用过程中发现了下列不良反应。由于某些事件是自发报告的，来自于规模大小不详的人群，因此无法估计其发生频率。

#### 血液及淋巴系统异常

罕见：严重贫血的贫血

#### 心脏异常

罕见：心力衰竭（与液体潴留有关）

#### 肝损害

常见：肝转移酶升高

罕见：肝损伤，自身免疫性肝病

在安立生坦治疗过程中，已经报道了肝转氨酶升高（AST 和 ALT  $> 3 \times$  ULN），自身免疫性肝炎（包括自身免疫性肝炎恶化的病例）以及病因不明的肝损伤（包括胆红素升高 $> 2 \times$  ULN）。

#### 血管异常

罕见：低血压

#### 【禁忌】

##### 妊娠相关 A 类

在妊娠妇女中应用安立生坦片可能会导致胎儿损害。在开始本治疗前应在妊娠前 14 天口服 $\geq 15\text{mg/kg/day}$  以及有关 $\geq 7\text{mg/kg/day}$  的口服药物。目前尚无关于低剂量应用安立生坦片的安全性数据。在两种动物模型中观察到下腹、硬膜和骨以及心脏和心血管畸形，以及胸腺和甲状旁腺发育障碍。致畸性为妊娠期受体拮抗剂的一类作用，目前没有关于在妊娠妇女中应用安立生坦的数据。

安立生坦用于确定可能已经怀孕的女性。如果在安立生坦使用过程中，或在应用该药物的过程中怀孕，患者应该被告知可能会对胎儿产生的危害。

对于有生育能力的女性，在开始治疗前必须排除妊娠，并且在治疗过程中以及治疗后 1 个月内都应使用两种合适的避孕方法进行避孕。但如果患者已行输卵管结扎术或选择使用 T 型铜 380A U 或 LNg 20 US 进行避孕，则不需要采取另外的避孕措施。

#### 特异性纤维化 (IPF)

特异性纤维化 (IPF) 伴或不伴继发性肺动脉高压患者禁用安立生坦。

#### 重度肝功能障碍

对接受安立生坦、大豆或安立生坦片中任何一种辅料过敏者禁用。

#### 【注意事项】

本品适用于有肺动脉高压丰富经验的医生决定是否开始本药物治疗，并对治疗过程进行严密监测。处方本品前应阅读本产品的医学信息手册，并告知患者服用本品期间的注意事项。开始本药物治疗之前，患者应先阅读本产品的医学信息手册（给患者部分）。

患者不是数量众多的患者中进行研究以权衡本药物 WHO I 级肺动脉高压的收益和风险。尚未在 WHO II 级肺动脉高压患者中确定本品作为单药治疗的疗效。

警告：患者在开始治疗时必须排除妊娠。首次使用本品前应以及治疗期间每月进行妊娠检测。在安立生坦治疗期间，应定期进行妊娠检测。如果在服用本品期间或停药后 30 天内怀孕，与处方医师联系。

#### 肝损害

应用肝皮受体拮抗剂（ERA）可升高胆红素。在开始本治疗前，应评估肝转氨酶升高，如转氨酶升高（谷丙转氨酶、ALT 或谷草转氨酶、AST）大于正常上限的 3 倍（ $> 3 \times$  ULN），则不应使用本品。

对于患有临床意义的右心衰竭、既往患有肝损害，或在转氨酶升高或谷丙转氨酶升高引起转氨酶升高的患者，安立生坦治疗可能引起转氨酶升高风险。根据临床证据监测转氨酶。

建议监测患者的肝损害情况。必要时应停用 ALT 和 AST。如果患者发生持续、原因不明且有临床意义的 ALT 升高或 AST 升高，或 ALT 和/或 AST 的升高伴有肝损害体征或症状（例如，黄疸），应停止安立生坦治疗。

如果患者无肝损害或黄疸症状，在肝酶异常消退之后，可考虑重新使用本品。

已知肝损害（PAH）患者接受安立生坦治疗后自身免疫性肝炎，特异性肝损害（IPAH）患者经常产生自身抗体。如果患者接受安立生坦治疗后自身免疫性肝炎（包括可能的高丙种球蛋白血症或自身免疫性肝病），高丙种球蛋白血症或自身免疫性肝病，应停止安立生坦治疗。

因此，当临床使用安立生坦与其他已知与肝损害有关的药物合用时，应临床观察肝损害的症状并谨慎使用。因为尚不清楚安立生坦与这些药物是否有叠加效应。肺动脉高压（PAH）患者开始本药物治疗和治疗过程中，应优化自身免疫性肝炎的管理。如果患者出现肝炎体征或症状，或者已有自身免疫性肝炎病史，应停用本品。

#### 血液学异常

在体内皮受体拮抗剂（包括安立生坦）后曾观察到血红蛋白降低及红细胞压积下降，也有一些导致贫血，有时需要输血的情况出现。这些指标下降出现在开始安立生坦治疗后的前几周之

后期保持稳定。在为期 12 周的安慰剂对照研究中,接受安立生坦治疗的患者在治疗期间的血红蛋白与安慰剂组平均下降 0.8 g/dL。在 3 期关键临床研究中长期开放延长研究,为期 4 年安立生坦治疗期间,血红蛋白浓度与安慰剂组平均下降 0.9–1.2 g/dL。

有 7% 接受安立生坦治疗的患者 (其中 10% 的患者) 每周剂量为 10mg 时出现血红蛋白明显下降 (与安慰剂组降低幅度 >15%), 并且绝对值低于正常值范围。与相比接受安慰剂组有 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。

在开始安立生坦治疗前,开始治疗 1 个月,以及随后定期随访期间,所有接受安立生坦治疗的患者均接受了临床意义的贫血,但不期待通过本药治疗。如果患者在治疗过程中出现有临床意义的贫血,并且排除了其它原因,则应考虑停用本药治疗。

#### 液体潴留

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,与安慰剂组相比,接受 5 或 10mg 安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安立生坦治疗后的 12 周内发生液体潴留的上市后报告。患者通常服用利尿剂,限制液体摄入,或者,在某些情况下,还因为担心可能危及生命而需要住院治疗。如果患者之前出现过液体潴留,则在使用本品之前,应进行适当的临床评估。

如果有临床意义的液体潴留进一步发展为 (伴或不伴体重增加),应该开展进一步的评估以明确病因 (如充血性心力衰竭),在必要的时候进行特殊药物或不进行本药治疗。

#### 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 级和 I 级轻中度勃起功能障碍且精子计数低的男性患者。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。停止接受波生坦治疗后 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 (精子尾部分) 或者精子活力的改变。根据这些关于内皮素受体拮抗剂对睾丸功能影响的发现,不能排除如安立生坦类似药物的波生坦受体拮抗剂对精子产生不良影响的可能性。

#### 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逆性,如确诊,应停用本品。

肾 尚需在肾功能不全患者中进行安立生坦的研究。安立生坦的肾脏代谢和排泄非主要,因此肾功能不全患者中不太可能调整剂量。

#### 药物

安立生坦片含有一水凝胶,有罕见的非乳糖敏感型过敏反应,乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收障碍的患者不要服用本品;安立生坦片含有铝色剂,其可能导致过敏反应。

#### 【孕及哺乳期妇女用药】

##### 妊娠毒类

妊娠毒类 X (见【禁忌】部分)。

##### 哺乳期

尚不清楚安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立生坦临床试验中显示,从妊娠晚期至哺乳期服用安立生坦会导致新生儿死亡率下降 (中至高剂量),并且会显著减小鼠乳房的尺寸和大小程度 (高剂量)。所测得的剂量分别为人类最大口服剂量 (10mg) 的 17.1 和 170 倍 (分别为低、中、高剂量),单位为 mg/kg。

#### 【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。

在有关安立生坦的安慰剂对照临床试验中,有 21% 的患者 ≥ 65 岁,而有 5% 的患者 ≥ 75 岁。老年患者 (≥ 65 岁) 接受安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

大型体外肝细胞进行的研究表明,安立生坦经 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,安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 的安立生坦不会显著抑制 UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7 或细胞色素 P450 酶 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及 3A4。此外,使用转运蛋白转运至肠管的细胞系进行的研究表明,在浓度高达 100nM 的情况下,安立生坦会抑制 P-gp、糖皮质激素受体 (GR) 和糖蛋白转运蛋白 (MRP) 或糖蛋白转运蛋白 (BSEP)。安立生坦对 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。在大鼠和人体细胞进行的研究表明,安立生坦会抑制 TCPT、OATP、BSEP 和 MRP2 的活性,此外,安立生坦在大鼠肝细胞中不诱导 MRP2、P-gp 或 BSEP 蛋白表达。总之,体外数据表明,临床相关安立生坦的浓度不太可能会对 UGT1A1、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 和细胞色素 P450 酶 1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4 产生抑制,也不通过 BSEP、BCRP、P-gp、MRP2、OATP1B1 或 NTCP 转运。

##### 体内研究

安立生坦与下列药物联合应用不会导致有临床意义的安立生坦暴露量变化:

- 氯唑西林
- 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
- 葡萄糖酸

联合应用安立生坦不会导致下列药物暴露量的改变:

- 华法林
- 地高辛
- 利托那韦,西地那非或他达拉非
- 乙哌酮二酯 / 氟喹酮
- 环孢素 A
- 葡萄糖酸

一项在健康受试者中进行的临床试验显示,10mg 安立生坦稳态剂量不会对口服合剂葡萄糖苷 (Orflo-Novum 133) 之 2-乙酰-2-脱氧-2-氟葡萄糖苷单体的药代动力学产生显著影响,根据稳态药代动力学,安立生坦不会抑制或诱导葡萄糖苷类药物的酶动力学影响。

在接受稳态治疗的患者 A 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦稳态药代动力学 (5mg 每日一次) 的影响,和安立生坦重复给药 (5mg 每日一次) 对稳态药代动力学 (100–150 mg 每日两次) 的影响,安立生坦的 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-24</sub> 在环境 A 给药后均增加 (分别为 48% 和 121%)。鉴于这些变化,当环境 A 与安立生坦合用时,安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,重复给药对安立生坦/环境 A 的暴露没有观察到明显临床影响,因此合用时环境 A 的剂量无需调整。

在接受稳态治疗的患者 B 重复给药 (600mg 每日一次) 急性性和稳态给药对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的影响,在服用前 14 天,安立生坦与 AUC<sub>0-24</sub> 增加 (分别为 10% 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 天后对安立生坦的暴露就没有任何临床影响。因此安立生坦与利福平合用时无需调整剂量。

在接受稳态治疗的患者 C 重复给药 (10mg 每日一次) 急性性和稳态给药对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 D 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 E 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 F 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 G 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 H 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 I 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 J 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 K 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 L 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 M 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 N 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 O 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 P 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 Q 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 R 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 S 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 T 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 U 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 V 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 W 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 X 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 Y 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 Z 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AA 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AB 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AC 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AD 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AE 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AF 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AG 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AH 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AI 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AJ 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AK 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AL 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AM 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AN 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AO 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AP 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AQ 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AR 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AS 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AT 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AU 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AW 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AX 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AY 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 AZ 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BA 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BB 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BC 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BD 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BE 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BF 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BG 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BH 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BI 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BJ 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BK 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BL 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BM 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BN 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BO 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BP 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BQ 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BR 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BS 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BT 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BU 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。

在接受稳态治疗的患者 BV 重复给药 (100–150 mg 每日两次) 对安立生坦 (10mg 每日一次) 稳态药代动力学的药代动力学没有产生显著影响。