

## 处方信息摘要

这些摘要未包含安全有效地使用 TYMLOS 所需的全部信息。参见 TYMLOS 的完整处方信息。

## TYMLOS® (abaloparatide) 注射剂, 用于皮下注射

美国首次批准: 2017 年

### 适应症和用途

TYMLOS 是一种人甲状旁腺激素相关肽 [PTHrP (1-34) ] 类似物, 适用于:

- 治疗处于骨折高风险的绝经后骨质疏松症女性患者或对其他可用的骨质疏松症治疗无效或不耐受的患者。 (1.1)
- 治疗处于骨折高风险骨质疏松症男性患者或对其他现有骨质疏松症治疗无效或不耐受患者, 以增加骨密度。 (1.2)

### 用法用量

- 推荐剂量为 80 mcg 皮下给药, 每日一次; 如膳食钙和维生素 D 摄入不足, 应同时补充。 (2.1)
- 腹部肚脐周围皮下注射给药。 (2.2)
- 初次注射应在患者可以坐下或躺下的地方进行, 以便在出现直立性低血压症状时坐下或躺下。 (2.2, 5.2)

### 剂型和规格

注射液: 3120 mcg/1.56 ml (2000 mcg/ml) abaloparatide, 为清澈无色溶液, 装在单个患者使用的预充式注射笔中。预充式注射笔可提供 30 次每日剂量, 每次 40 mcL 含 80 mcg abaloparatide。 (3)

### 禁忌症

已知对 TYMLOS 过敏。 (4)

## 完整处方信息: 目录\*

### 1 适应症和用途

- 1.1 治疗有骨折高风险的绝经后骨质疏松症女性
- 1.2 增加骨折高风险骨质疏松症男性患者骨密度的治疗

### 2 用法用量

- 2.1 推荐剂量
- 2.2 给药说明
- 2.3 治疗持续时间

### 3 剂型和规格

### 4 禁忌症

### 5 警告和注意事项

- 5.1 骨肉瘤风险
- 5.2 直立性低血压
- 5.3 高钙血症
- 5.4 高钙尿症和尿石症

### 6 不良反应

- 6.1 临床试验经验
- 6.2 上市后经验

### 7 药物相互作用

### 8 特殊人群用药

- 8.1 妊娠
- 8.2 哺乳
- 8.4 儿童用药

### 警告和注意事项

- 骨肉瘤: 避免用于骨肉瘤风险增加的患者, 包括骨骼开放、代谢性骨病患者, 包括佩吉特病、骨转移或骨骼恶性肿瘤病史、既往骨骼放疗或植入放射治疗史, 以及遗传性骨肉瘤易感疾病患者。 (5.1)
- 直立性低血压: 如在给药后出现症状, 指导患者坐下或躺下。 (5.2)
- 高钙血症: 避免用于既往存在高钙血症的患者和已知患有原发性甲状旁腺功能亢进等高钙血症相关疾病的患者。 (5.3)
- 高钙尿症和尿石症: 如果怀疑既往存在高钙尿症或活动性尿石症, 则监测尿钙。 (5.4)

### 不良反应

- 绝经后女性骨质疏松症: 最常见的不良反应 (发生率 ≥2%) 为高钙尿、头晕、恶心、头痛、心悸、疲劳、上腹痛和眩晕。 (6.1)
- 男性骨质疏松症: 最常见的不良反应 (发生率 ≥2%) 为注射部位红斑、头晕、关节痛、注射部位肿胀、注射部位疼痛、青肿、恶心、腹泻、腹胀、腹痛和骨痛。 (6.1)

要报告疑似不良反应, 请联系 Radius Health, Inc., 电话 1-855-672-3487 或联系 FDA, 电话 1-800-FDA-1088 或访问 [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)。

参见第 17 节患者咨询信息和用药指南。

修订日期: 2025 年 3 月

### 8.5 老年人用药

### 8.6 肾损害

### 10 用药过量

### 11 描述

### 12 临床药理学

#### 12.1 作用机制

#### 12.2 药效学

#### 12.3 药代动力学

#### 12.6 免疫原性

### 13 非临床毒理学

#### 13.1 致癌性、致突变性、生育力受损

#### 13.2 动物毒理学和药理学

### 14 临床研究

#### 14.1 在绝经后骨质疏松症女性中进行的疗效研究

#### 14.2 骨质疏松症男性患者

### 16 供应/储存和处理方式

#### 16.1 供应方式

#### 16.2 储存和处理

### 17 患者用药指导信息

\*未列出完整处方信息中省略的章节或小节。

## 完整处方信息

### 1 适应症和用途

#### 1.1 治疗有骨折高风险的绝经后骨质疏松症女性

TYMLOS 适用于治疗骨折风险高的绝经后骨质疏松症女性（定义为既往有骨质疏松性骨折史或存在多种骨折风险因素）或对其他可用的骨质疏松症治疗无效或不耐受的患者。在患有骨质疏松症的绝经后女性中，TYMLOS 可降低椎体骨折和非椎体骨折的风险。

#### 1.2 增加骨折高风险骨质疏松症男性患者骨密度的治疗

TYMLOS 适用于治疗具有骨折高风险的骨质疏松症男性（定义为既往有骨质疏松性骨折史或存在多种骨折风险因素）或对其他可用的骨质疏松症治疗无效或不耐受的患者，以增加骨密度。

### 2 用法用量

#### 2.1 推荐剂量

- TYMLOS 的推荐剂量为 80 mcg，皮下注射，每日一次。
- 如膳食中钙和维生素 D 摄入不足，患者应补充。

#### 2.2 给药说明

- 将 TYMLOS 皮下注射到腹部肚脐周围。每天轮换注射部位，并在每天大致相同的时间给药。请勿通过静脉或肌肉注射给药。
- 前几次注射应在患者如有必要可以坐下或躺下的地方进行，以防出现直立性低血压症状 [参见警告和注意事项 (5.2) 和不良反应 (6.1)]。
- 给药前目视检查 TYMLOS 是否有颗粒物和变色。TYMLOS 是一种清澈无色溶液。如果出现固体颗粒或溶液浑浊或变色，请勿使用。
- 为患者和看护者提供有关正确使用 TYMLOS 注射笔的适当培训和说明。

#### 2.3 治疗持续时间

尚未在超过 2 年的治疗中评估 TYMLOS 的安全性和有效性。不建议在患者终生累计使用药物超过 2 年。

### 3 剂型和规格

注射液：3120 mcg/1.56 ml (2000 mcg/ml) abaloparatide，为清澈无色溶液，装在单个患者使用的预充式注射笔中。预充式注射笔可提供 30 剂 TYMLOS，每剂 40 mcL 含 80 mcg abaloparatide。

### 4 禁忌症

TYMLOS 禁用于对 abaloparatide 或产品制剂的任何成分有全身性超敏反应史的患者。反应包括速发过敏反应、呼吸困难和荨麻疹 [参见不良反应 (6.2) ]。

### 5 警告和注意事项

#### 5.1 骨肉瘤风险

以 80 mcg 临床剂量下人体暴露量的 4 至 28 倍皮下给予 abaloparatide 后，雄性和雌性大鼠骨肉瘤发生率呈剂量依赖性增加 [参见非临床毒理学 (13.1) ]。尚不清楚 TYMLOS 是否会在人体中引起骨肉瘤。

在接受上市后 PTH 类似物治疗的患者中曾报告骨肉瘤；但在人类观察性研究中未观察到骨肉瘤风险增加。评估 TYMLOS 和/或使用 PTH 类似物 2 年后骨肉瘤风险的数据有限 [参见用量与用法 (2.3) 和非临床毒理学 (13.1) ]。

在以下患者中避免使用 TYMLOS（这些患者的骨肉瘤基线风险较高）：

- 开放性骨骺（儿童和青年成人患者）（TYMLOS 尚未获批用于儿童患者）[参见特殊人群用药 (8.4) ]。
- 除骨质疏松症以外的代谢性骨病，包括佩吉特骨病。
- 骨转移或骨骼恶性肿瘤病史。
- 既往骨骼外部放射治疗或植入放疗。
- 遗传性骨肉瘤易感疾病。

#### 5.2 直立性低血压

TYMLOS 可能导致直立性低血压，通常在注射后 4 小时内发生。相关症状可能包括头晕、心悸、心动过速或恶心，可通过让患者躺下缓解。对于前几次给药，必要时应在患者可以坐下或躺下的地方给予 TYMLOS [参见不良反应 (6.1) ]。

#### 5.3 高钙血症

TYMLOS 可能导致高钙血症。不建议在既往存在高钙血症的患者或患有原发性甲状旁腺功能亢进等高钙血症相关疾病的患者中使用 TYMLOS，因为其可能加重高钙血症 [参见不良反应 (6.1) ]。

## 5.4 高钙尿症和尿石症

TYMLOS 可能导致高钙尿。尚不清楚 TYMLOS 是否会加重活动性或有尿石症病史的患者的尿石症。如果怀疑患有活动性尿石症或既往存在高钙尿症，应考虑测量尿钙排泄 [参见不良反应 (6.1) ]。

## 6 不良反应

以下不良反应在其他章节中有更详细的描述：

- 直立性低血压 [参见警告和注意事项 (5.2) ]
- 高钙血症 [参见警告和注意事项 (5.3) ]
- 高钙尿症和尿石症 [参见警告和注意事项 (5.4) ]

### 6.1 临床试验经验

由于临床研究在多种不同的条件下进行，因此在药物临床研究中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物临床研究中观察到的不良反应率进行比较，也可能与实践中的发生率不同。

#### 骨质疏松症绝经后女性在临床试验中的不良反应

在一项随机分配、多中心、双盲、安慰剂对照临床试验中评估了 TYMLOS 的安全性，该临床试验在 49 至 86 岁（平均年龄 69 岁）的骨质疏松症绝经后女性患者中进行，这些女性被随机分配接受 80 mcg TYMLOS (N = 824) 或安慰剂 (N = 821)，皮下注射，每日一次，持续 18 个月 [参见临床研究 (14.1) ]。

在本研究中，TYMLOS 组的全因死亡率为 0.4%，安慰剂组为 0.6%。TYMLOS 组的严重不良事件发生率为 10%，安慰剂组为 11%。TYMLOS 组因不良事件而停用研究药物的患者百分比为 10%，安慰剂组为 6%。TYMLOS 组中导致研究药物停用的最常见不良反应为恶心（2%）、头晕（1%）、头痛（1%）和心悸（1%）。

表 1 显示了试验中最常见的不良反应。这些不良反应在基线时通常不存在，TYMLOS 组发生率高于安慰剂组，并且在接受 TYMLOS 治疗的患者中至少有 2% 发生。

表 1： 骨质疏松症绝经后女性中报告的常见不良反应\*

首选术语	TYMLOS (N=822) (%)	安慰剂 (N=820) (%)
高钙尿症	11	9
头晕	10	6
恶心	8	3
头痛	8	6

首选术语	TYMLOS (N=822) (%)	安慰剂 (N=820) (%)
心悸	5	0.4
疲劳	3	2
上腹痛	3	2
眩晕	2	2

\* ≥2% 接受 TYMLOS 治疗的患者报告的不良反应。

### 直立性低血压

在绝经后骨质疏松症女性的临床试验中，TYMLOS 组和安慰剂组在首次注射后 1 小时直立性血压下降 ≥20 mmHg 收缩压或 ≥10 mmHg 舒张压的发生率分别为 4% 和 3%。在较晚的时间点，治疗组之间的发生率大体相似。1% 接受 TYMLOS 的患者和 0.5% 接受安慰剂的患者报告了直立性低血压不良反应。TYMLOS 治疗患者 (10%) 报告的头晕多于安慰剂 (6%) [参见警告和注意事项 (5.2) ]。

### 心动过速

在绝经后骨质疏松症女性中，接受 TYMLOS 的患者中有 2% 报告了心动过速不良反应，包括窦性心动过速，安慰剂组中有 1% 报告了心动过速不良反应。在接受 TYMLOS 的 13 名出现心动过速的患者中，有 5 名患者在给药后 1 小时内出现症状。TYMLOS 与注射后 15 分钟内出现的心率剂量依赖性增加相关，并在约 6 小时内消退 [参见临床药理学 (12.2) ]。

### 注射部位反应

在试验的第一个月，每天在注射后一小时评估注射部位反应。TYMLOS 的注射部位发红 (58% 对比 28%)、水肿 (11% 对比 3%) 和疼痛 (10% 对比 7%) 发生率高于安慰剂。接受 TYMLOS 治疗的患者中报告了重度发红 (2.9%)、重度水肿 (0.4%) 和重度疼痛 (0.4%)。

### 实验室检查异常

#### 高钙血症

在绝经后骨质疏松症女性的临床试验中，TYMLOS 导致血清钙浓度升高 [参见警告和注意事项 (5.3) ]。在任何访视注射后 4 小时，高钙血症的发生率 (定义为白蛋白校正血清钙 ≥10.7 mg/dL) 在接受 TYMLOS 治疗的患者中为 3%，接受安慰剂治疗的患者中为 0.1%。两组的给药前血清钙与基线相似。TYMLOS 组因高钙血症而退出研究的患者有 2 人 (0.2%)，安慰剂组为 0。轻度或中度肾损害患者中 TYMLOS 的高钙血症发生率 (4%) 高于肾功能正常患者 (1%)。

#### 血清尿酸升高

TYMLOS 使血清尿酸浓度升高。在绝经后骨质疏松症试验中，基线尿酸浓度正常的患者，TYMLOS 组 25% 的患者和安慰剂组 6% 的患者至少有一次基线后浓度高于正常范围。在 TYMLOS 治疗患者中观察到的高尿酸血症与痛风或关节痛不良反应的增加（较安慰剂观察到的）无关。

#### 高钙尿症和尿石症

在绝经后骨质疏松症女性的临床试验中，TYMLOS 组的尿钙/肌酐比值  $>400 \text{ mg/g}$  的总体发生率高于安慰剂组（分别为 20% 和 15%）。2.1% 的 TYMLOS 治疗患者和 1.7% 的安慰剂治疗患者报告了尿石症。

#### 骨质疏松症绝经后女性扩展研究的不良反应

接受 TYMLOS 或安慰剂治疗 18 个月后，1139 名女性转为口服阿仑膦酸钠 70 mg，每周一次。阿仑膦酸钠治疗期间不良事件的发生率在既往接受过安慰剂或 TYMLOS 治疗的患者中相似 [参见临床研究 (14.1) ]。

#### 骨质疏松症男性在临床试验中的不良反应

在一项随机分配、多中心、双盲、安慰剂对照临床试验中评估了 TYMLOS 的安全性，该试验在 42 至 85 岁（平均年龄 68 岁）的骨质疏松症男性患者中进行，这些患者被随机分配接受 80 mcg TYMLOS (N = 149) 或安慰剂 (N = 79)，皮下注射，每日一次，持续 12 个月 [参见临床研究 (14.2) ]。

在本研究中，试验期间，两个治疗组均无患者出现致死性结局的不良反应。5.4% 接受 TYMLOS 治疗的受试者和 5.1% 安慰剂组受试者报告了严重不良反应。6.7% 接受 TYMLOS 治疗的患者和 5.1% 接受安慰剂治疗的患者报告了因不良反应停用研究药物。TYMLOS 组中导致研究药物停用的最常见不良反应为头晕 (2%)。

表 2 显示了试验中最常见的不良反应。这些不良反应在基线时通常不存在，TYMLOS 组发生率高于安慰剂组，并且在接受 TYMLOS 治疗的患者中至少有 2% 发生。

**表 2:** 骨质疏松症男性患者报告的常见不良反应\*

首选术语	TYMLOS (N=149) (%)	安慰剂 (N=79) (%)
注射部位红斑	13	5
头晕	9	1
关节痛	7	1
注射部位肿胀	7	0
注射部位疼痛	6	0
青肿	3	0
腹胀	3	0
腹泻	3	0
恶心	3	0
腹痛	2	0
骨痛	2	0

\* ≥2% 接受 TYMLOS 治疗的患者报告的不良反应。

### 直立性低血压

在骨质疏松症男性的临床试验中，TYMLOS 组和安慰剂组在首次注射后 1 小时直立性血压下降 ≥20 mmHg 收缩压或 ≥10 mmHg 舒张压的发生率分别为 6% 和 3%。1% 接受 TYMLOS 的患者和 0 接受安慰剂的患者报告了直立性低血压不良反应。TYMLOS 治疗患者（9%）报告的头晕多于安慰剂（1%）[参见警告和注意事项（5.2）]。

### 实验室检查异常

#### 高钙血症

在骨质疏松症男性的临床试验中，TYMLOS 导致血清钙浓度升高 [参见警告和注意事项（5.3）]。在任何访视注射后 4 小时，高钙血症的发生率（定义为白蛋白校正血清钙 ≥10.8 mg/dL）在接受 TYMLOS 治疗的患者中为 3%，接受安慰剂治疗的患者中为 0%。两组的给药前血清钙与基线相似。高钙血症的发生率（定义为注射后 4 小时白蛋白校正血清钙 ≥10.8 mg/dL）在使用 TYMLOS 治疗时，轻度或中度肾损害患者（4%）高于肾功能正常患者（0%）。



## **血清尿酸升高**

TYMLOS 升高血清尿酸浓度。在男性骨质疏松症试验中，基线尿酸浓度正常的患者，TYMLOS 组 7% 的患者和安慰剂组 6% 的患者至少有一次基线后浓度高于正常范围。在 TYMLOS 治疗患者中观察到的高尿酸血症与（与安慰剂组观察到的情况相比）痛风或关节痛不良反应的增加无关。

## **高钙尿症和尿石症**

在骨质疏松症男性的临床试验中，TYMLOS 组的尿钙：肌酐比值 >400 mg/g 的总体发生率未高于安慰剂组。2% 的 TYMLOS 治疗患者和 1% 的安慰剂治疗患者报告了尿石症。

## **6.2 上市后经验**

在批准后使用 TYMLOS 期间发现以下不良反应。由于这些反应是从规模不确定的人群中自愿报告的，因此无法始终可靠估计其发生率或确定其与药物暴露的因果关系。

- 腹胀、腹痛
- 便秘、腹泻、呕吐
- 乏力、困倦、不适
- 失眠
- 超敏反应和过敏性休克反应、呼吸困难（在过敏反应的情况下）
- 瘙痒、皮疹
- 全身疼痛和骨骼、关节、背部和四肢疼痛
- 血压升高
- 腿部和背部肌肉痉挛
- 注射部位反应，包括瘀伤、出血、瘙痒和皮疹

## **7 药物相互作用**

尚未进行特定的药物间相互作用研究 [参见临床药理学 (12.3)]。

## **8 特殊人群用药**

### **8.1 妊娠**

#### 风险总结

TYMLOS 不适用于有生育能力的女性。尚无孕妇使用 TYMLOS 的人体数据，因此无法告知任何与该药物相关的风险。尚未对 abaloparatide 进行动物生殖研究。

## 8.2 哺乳

### 风险总结

TYMLOS 不适用于有生育能力的女性。没有关于人乳中存在 abaloparatide、对母乳喂养婴儿的影响或对乳汁产生影响的信息。

## 8.4 儿童用药

尚未在儿童患者中确定 TYMLOS 的安全性和有效性。由于骨肉瘤的基线风险较高，不建议将 TYMLOS 用于患有开放性骨骼或遗传性骨肉瘤易感疾病的儿童患者 [参见警告和注意事项 (5.1) ]。

## 8.5 老年人用药

在 TYMLOS 绝经后骨质疏松症临床研究中的患者总数中，82% 为 65 岁及以上，19% 为 75 岁及以上。在男性骨质疏松症研究中，74% 为 65 岁及以上，23% 为 75 岁或以上。在这些受试者和年轻受试者之间未观察到安全性或有效性的总体差异，但不能排除一些老年人的敏感性更高。

## 8.6 肾损害

轻度、中度或重度肾损害患者无需调整剂量。在肾功能正常或轻度、中度或重度肾损害受试者中进行了一项 TYMLOS 80 mcg 单剂量皮下给药研究。与肾功能正常的受试者相比，重度肾损害受试者中 abaloparatide 的最大浓度 ( $C_{max}$ ) 和浓度-时间曲线下面积 (AUC) 分别增加 1.4 倍和 2.1 倍。重度肾损害患者的 abaloparatide 暴露量可能增加，从而可能增加不良反应的风险；因此，应监测不良反应 [参见临床药理学 (12.3) ]。

## 10 用药过量

在一项临床研究中，报告一名患者在一天内误用 400 mcg (推荐临床剂量的 5 倍)；暂时中断给药。患者出现乏力、头痛、恶心和眩晕。用药过量当天未评估血清钙，但第二天患者的血清钙在正常范围内。用药过量的影响可能包括高钙血症、恶心、呕吐、头晕、心动过速、直立性低血压和头痛。

### 用药过量管理

TYMLOS 没有特效解毒剂。疑似用药过量的治疗应包括停用 TYMLOS、监测血清钙和磷，以及采取适当的支持性措施，如补液。根据分子量、血浆蛋白结合率和分布容积，预计 abaloparatide 不可透析清除。

## 11 描述

用于皮下给药的 TYMLOS 注射剂含有合成的 34 个氨基酸肽 abaloparatide。Abaloparatide 是人甲状旁腺激素相关肽 PTHrP (1-34) 的类似物。它与 hPTH (1-34)

(人甲状旁腺激素 1–34) 具有 41% 的同源性，与 hPTHrP (1–34) (人甲状旁腺激素相关肽 1–34) 具有 76% 的同源性。

Abaloparatide 的分子式为  $C_{174}H_{300}N_{56}O_{49}$ ，分子量为 3961 道尔顿，氨基酸序列如下所示：

Ala–Val–Ser–Glu–His–Gln–Leu–Leu–His–Asp–Lys–Gly–Lys–Ser–Ile–Gln–Asp–Leu–Arg–Arg–Arg–Glu–Leu–Leu–Glu–Lys–Leu–Leu–Aib–Lys–Leu–His–Thr–Ala–NH<sub>2</sub>

TYMLOS 注射液以无菌、无色、清澈的溶液形式提供，装在玻璃药筒中，并预组装为一次性单患者使用的注射笔。该注射笔以 80 mcg/40 mcL 的剂量提供 30 剂 abaloparatide，每日一次。每个药筒含有 1.56 mL TYMLOS 溶液，其中含有 3.12 mg abaloparatide 和以下非活性成分：1.2 mg 冰乙酸、7.8 mg 苯酚、7.92 mg 醋酸钠三水合物和注射用水，目标 pH 范围为 5.1 至 5.2。

## 12 临床药理学

### 12.1 作用机制

Abaloparatide 是一种 PTHrP (1–34) 类似物，作为 PTH1 受体 (PTH1R) 激动剂。这会激活靶细胞中 cAMP 信号转导通路。Abaloparatide 每日一次给药，可通过刺激成骨细胞活性刺激小梁和皮质骨表面的新骨形成。在大鼠和猴中，abaloparatide 对骨骼有合成代谢作用，表现为 BMD 和骨矿物质含量 (BMC) 增加，这与椎体和/或非椎体部位的骨强度增加相关 [参见非临床毒理学 (13.2) ]。

## 12.2 药效学

### 对骨转换标志物的影响

一项在患有骨质疏松症的绝经后女性中进行的 abaloparatide 每日一次给药持续 24 周的剂量探索研究表明，BMD 和骨形成标志物存在剂量反应关系。

患有骨质疏松症的绝经后女性每天使用 TYMLOS 持续 18 个月增加了骨形成标志物血清 I 型原胶原 N 端前肽（sPINP）和骨吸收标志物血清 I 型胶原交联 C 端肽（sCTX）。在绝经后女性中，几何平均 sPINP 水平在第 1 个月时达到峰值，比基线高 93%，然后随着时间的推移缓慢下降，在第 18 个月时比基线高 45%。绝经后女性的几何平均 sCTX 水平在第 3 个月时达到峰值，比基线高 26%，然后到第 18 个月时降至基线水平。

骨质疏松症男性患者每日使用 TYMLOS 持续 12 个月可增加骨形成标志物 sPINP 和骨吸收标志物 sCTX。第 1 个月时，男性的几何平均 sPINP 水平升高达到峰值，比基线高 133%，然后随着时间的推移缓慢下降，在第 12 个月时比基线高 84%。男性的几何平均 sCTX 水平在第 6 个月时达到峰值，比基线高 46%，到第 12 个月时比基线高 35%。

### 心脏电生理学

在 55 名健康受试者中进行了一项 4 向交叉全面 QT/QTc 研究，这些健康受试者接受单剂量安慰剂、80 mcg 和 240 mcg 的 abaloparatide 皮下给药（推荐剂量的三倍）以及口服莫西沙星 400 mg。Abaloparatide 可增加心率，80 mcg 和 240 mcg 给药后，第一个时间点（15 分钟）的平均峰值增加分别为 15 次/分钟（bpm）和 20 次/分钟。

Abaloparatide 对 QTcI（个体校正 QT 间期）或心脏电生理学没有具有临床意义的影响。

## 12.3 药代动力学

在患有骨质疏松症的绝经后女性中，abaloparatide 80 mcg 皮下给药 7 天后， $C_{\max}$  的平均（SD）abaloparatide 暴露量为 812（118）pg/mL， $AUC_{0-24}$  为 1622（641）pg • hr/mL。

### 吸收

皮下给药后，abaloparatide 80 mcg 的中位（范围）达峰时间为 0.51 小时（0.25 至 0.52 小时）。在健康女性中，80 mcg abaloparatide 皮下给药后的绝对生物利用度为 36%。

### 分布

abaloparatide 的体外血浆蛋白结合率约为 70%。分布容积约为 50 L。

## 消除

### 排泄

Abaloparatide 的平均 (SD) 半衰期约为 1 小时。肽片段主要通过肾脏排泄消除。

### 代谢

尚未对 TYMLOS 进行特定代谢或排泄研究。Abaloparatide 的代谢与非特异性蛋白水解降解为较小的肽片段一致，然后通过肾脏清除消除。

## 特定人群

### 男性和女性受试者

在一项在平均 (± SD) 年龄为 53.1 (± 6.9) 岁的健康男性中进行的研究中观察到的平均血清 abaloparatide 浓度-时间曲线与在相同给药方案下平均 (± SD) 年龄为 53.7 (± 7.1) 岁的健康女性中观察到的结果相当。

### 老年患者

在 18 至 85 岁的男性和绝经后女性中未观察到 abaloparatide 药代动力学存在与年龄相关的差异。

### 种族

在临床试验中，未观察到基于种族的 abaloparatide 药代动力学存在差异。

### 肾损害患者

对有肾损害的男性和女性患者单次皮下给予 80 mcg abaloparatide：8 名轻度肾损害患者 (CLCr 60 至 89 mL/min)、7 名中度肾损害患者 (CLCr 30 至 59 mL/min)、8 名重度肾损害患者 (CLCr 15 至 29 mL/min) 和 8 名肾功能正常 (CLCr 90 或以上 mL/min) 的健康受试者，按性别、年龄和体重指数 (BMI) 进行匹配。与肾功能正常的健康受试者相比，轻度、中度和重度肾损害患者的 abaloparatide  $C_{max}$  升高了 1.0、1.3 和 1.4 倍。与肾功能正常的健康受试者相比，轻度、中度和重度肾损害患者的 abaloparatide AUC 增加了 1.2、1.7 和 2.1 倍。接受透析的患者未纳入本研究。

## 药物相互作用

体外研究表明，在治疗浓度下，abaloparatide 不会抑制或诱导细胞色素 P450 酶。Abaloparatide 不是肾脏转运蛋白 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 或 MATE2K 的底物。

## **12.6 免疫原性**

观察到的抗药抗体发生率高度依赖于测定方法的灵敏度和特异性。测定方法的差异使得无法对下述研究中抗药抗体的发生率与其他研究中抗药抗体的发生率进行有意义的比较，包括 abaloparatide 或其他 abaloparatide 产品。

### 骨质疏松症绝经后女性

在接受 TYMLOS 治疗 18 个月的患者中，41% (318/773) 产生抗 abaloparatide 抗体，26% (204/773) 产生 abaloparatide 中和抗体。在检测抗 abaloparatide 抗体交叉反应性的患者中，2.4% (7/297) 对 PTHrP 产生交叉反应性，而这 7 名患者中有 3 名对 PTHrP 产生了中和抗体。只有 0.3% (1/297) 的患者出现 PTH 交叉反应抗体，但对 PTH 无中和作用。抗体形成似乎对安全性或疗效终点没有任何临床意义的影响，包括骨密度 (BMD) 反应、骨折减少或不良事件。

大多数在 TYMLOS 治疗期间有抗 abaloparatide 抗体的患者，86% (275/318)，在完成 TYMLOS 治疗后每六个月进行一次随访抗体测量，直至血清转为抗体阴性或失访。在这些患者中，127 例在中止治疗后 1 年仍为抗体阳性，55 例在 2 年时仍为抗体阳性，6 例在 3 年时仍为抗体阳性。

### 骨质疏松男性

在接受 TYMLOS 治疗 12 个月的男性患者中，25% (36/142) 出现抗 abaloparatide 抗体，1.4% (2/142) 出现 abaloparatide 中和抗体。在检测抗 abaloparatide 抗体交叉反应性的患者中，没有患者发生与 PTHrP 或 PTH 的交叉反应性。抗体形成似乎对安全性或疗效终点没有任何临床意义的影响，包括骨密度 (BMD) 反应或不良事件。

## 13 非临床毒理学

### 13.1 致癌性、致突变性、生育力受损

#### 致癌作用

在一项为期 2 年的致癌性研究中，以 10、25 和 50 mcg/kg 的剂量对雄性和雌性 Fischer 大鼠每日一次皮下注射 abaloparatide。这些剂量导致 abaloparatide 的全身暴露量分别为推荐皮下剂量 80 mcg 后在人体中观察到的全身暴露量的 4、16 和 28 倍（基于 AUC 比较）。与 abaloparatide 治疗相关的肿瘤变化包括所有雄性和雌性剂量组中骨肉瘤和成骨细胞瘤发生率的显著剂量依赖性增加。未经治疗的对照组骨肉瘤的发生率为 0-2%，雄性和雌性高剂量组分别达到 87% 和 62%。骨肿瘤伴明显骨量增加。

尚不确定大鼠的研究结果与人类的相关性。不建议骨肉瘤风险增加的患者使用 TYMLOS [参见警告和注意事项 (5.1) ]。

## 致突变作用

在一系列标准测试中，包括细菌突变的 Ames 测试、使用人外周淋巴细胞的染色体畸变测试和小鼠微核测试，abaloparatide 没有遗传毒性或致突变性。

## 生育力受损

尚未开展 abaloparatide 对女性生育力影响的非临床评估。在雄性大鼠中未观察到 abaloparatide 对雄性生育力的不良影响。在一项雄性大鼠生育力研究中，在交配前 2 周、交配期和交配期后约 2 周（共 6 周）以 10、25 和 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /天的剂量通过皮下注射给予 abaloparatide。在剂量高达 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /天（相当于推荐皮下注射剂量 80 mcg 后在人体中观察到的全身暴露量的 28 倍）时，abaloparatide 对交配、生育指数、受孕率、生殖器官重量或精子参数没有不良影响。

## 13.2 动物毒理学和药理学

在大鼠和猴中分别长达 26 周和 39 周的毒性研究中，发现剂量  $\geq 10 \text{ mcg}/\text{kg}$ /天时会出现血管扩张、血清钙升高、血清磷降低和软组织矿化。10  $\text{mcg}/\text{kg}$ /天剂量导致大鼠和猴的 abaloparatide 全身暴露量分别是每天皮下注射 80 mcg 时人体暴露量的 2 倍和 3 倍。

在对卵巢切除（OVX）的大鼠和猴进行的 12 个月和 16 个月研究中，评估了 abaloparatide 对骨骼的药理作用，剂量分别高达推荐皮下注射剂量 80 mcg 时人体暴露量的 11 倍和 1 倍（基于 AUC 比较）。在这些绝经后骨质疏松症动物模型中，abaloparatide 治疗导致椎体和/或非椎体部位的骨量呈剂量依赖性增加，这与骨强度增加相关。Abaloparatide 的合成代谢作用主要是由于成骨细胞骨形成增加所致，表现为骨内膜骨沉积导致骨小梁厚度和/或皮质厚度增加。Abaloparatide 在所有评估的骨骼部位均维持或改善了骨质量，且未引起任何矿化缺陷。

在雄激素缺陷睾丸切除（ORX）雄性大鼠中进行的一项为期 8 周的研究中，使用雄性骨质疏松症模型研究了 5 和 25  $\text{mcg}/\text{kg}$ /天 abaloparatide（AUC 临床暴露量  $\geq 47$  倍）对骨形成、骨量和骨强度的影响。Abaloparatide 可诱导骨形成，改善皮质和小梁 BMD、几何形状和结构，而不会增加骨吸收参数。

## 14 临床研究

### 14.1 在绝经后骨质疏松症女性中进行的疗效研究

在研究 003 (NCT 01343004) 中评估了 TYMLOS 治疗绝经后骨质疏松症的疗效，这是一项为期 18 个月的随机、多中心、双盲、安慰剂对照临床试验，在 49 至 86 岁（平均年龄 69 岁）的绝经后女性中进行，她们被随机分配接受 TYMLOS 80 mcg (N = 824) 或安慰剂 (N = 821) 皮下给药，每日一次。约 80% 的患者为高加索人，16% 为亚裔，3% 为黑人；24% 为西班牙裔。基线时，腰椎、股骨颈和全髋的平均 T 评分分别为 -2.9、-2.1 和 -1.9。基线时，24% 的患者至少有 1 处现有椎体骨折，48% 的患者至少有 1 处既往非椎体骨折。患者每天补充钙（500 至 1000 mg）和维生素 D（400 至 800 IU）。

疗效研究扩展为研究 005 (NCT 01657162)，这是一项开放标签研究，患者不再接受 TYMLOS 或安慰剂，但维持在最初的随机分配治疗组中，每周接受 70 mg 阿仑膦酸钠，并补充 6 个月钙和维生素 D。研究 005 入组了 1139 名患者，占完成研究 003 患者的 92%。这包括 558 名既往接受过 TYMLOS 的患者和 581 名既往接受过安慰剂的患者。累积的 25 个月疗效数据集包括研究 003 中 18 个月的 TYMLOS 或安慰剂暴露、1 个月的无治疗，然后是研究 005 中 6 个月的阿仑膦酸钠治疗。然后，研究 005 继续完成 18 个月的额外阿仑膦酸钠暴露，在此期间原始研究 003 治疗组不再对患者设盲。

#### 对新发椎体骨折的影响

主要终点是比较接受 TYMLOS 治疗与接受安慰剂的患者新发椎体骨折的发生率。与安慰剂相比，TYMLOS 导致第 18 个月时新发椎体骨折的发生率显著降低 (TYMLOS 为 0.6%，相比之下安慰剂为 4.2%， $p < 0.0001$ )。18 个月时新发椎体骨折的绝对风险降低为 3.6%，TYMLOS 与安慰剂相比的相对风险降低为 86% ([表 3](#))。接受 TYMLOS 后再接受阿仑膦酸钠治疗的患者在 25 个月时新发椎体骨折的发生率为 0.6%，而接受安慰剂后再接受阿仑膦酸钠治疗的患者为 4.4% ( $p < 0.0001$ )。与先接受安慰剂后接受阿仑膦酸钠治疗的患者相比，先接受 TYMLOS 后接受阿仑膦酸钠治疗的患者在 25 个月时新发椎体骨折的相对风险降低 87%，绝对风险降低 3.9% ([表 3](#))。在 24 个月的开放标签阿仑膦酸钠治疗后，TYMLOS 治疗实现的椎体骨折风险降低得以维持。

表 3：患骨质疏松症且有新发椎体骨折的绝经后女性百分比（改良的意向治疗人群）\*†

	发生骨折的绝经后女性百分比		绝对风险降低 (%) (95% CI‡)	相对风险降低 (%) (95% CI‡)
	TYMLOS (N=690*) (%)	安慰剂 (N=711*) (%)		
0-18 个月	0.6	4.2	3.6 (2.1, 5.4)	86 (61, 95)
	TYMLOS/ 阿仑膦酸钠 (N=544†) (%)	安慰剂/ 阿仑膦酸钠 (N=568†) (%)		
0-25 个月	0.6	4.4	3.9 (2.1, 5.9)	87 (59, 96)

\* 包括在研究 003 中同时进行治疗前和治疗后脊柱 X 光检查的患者

† 包括在研究 005 中同时进行治疗前和治疗后脊柱 X 光检查的患者

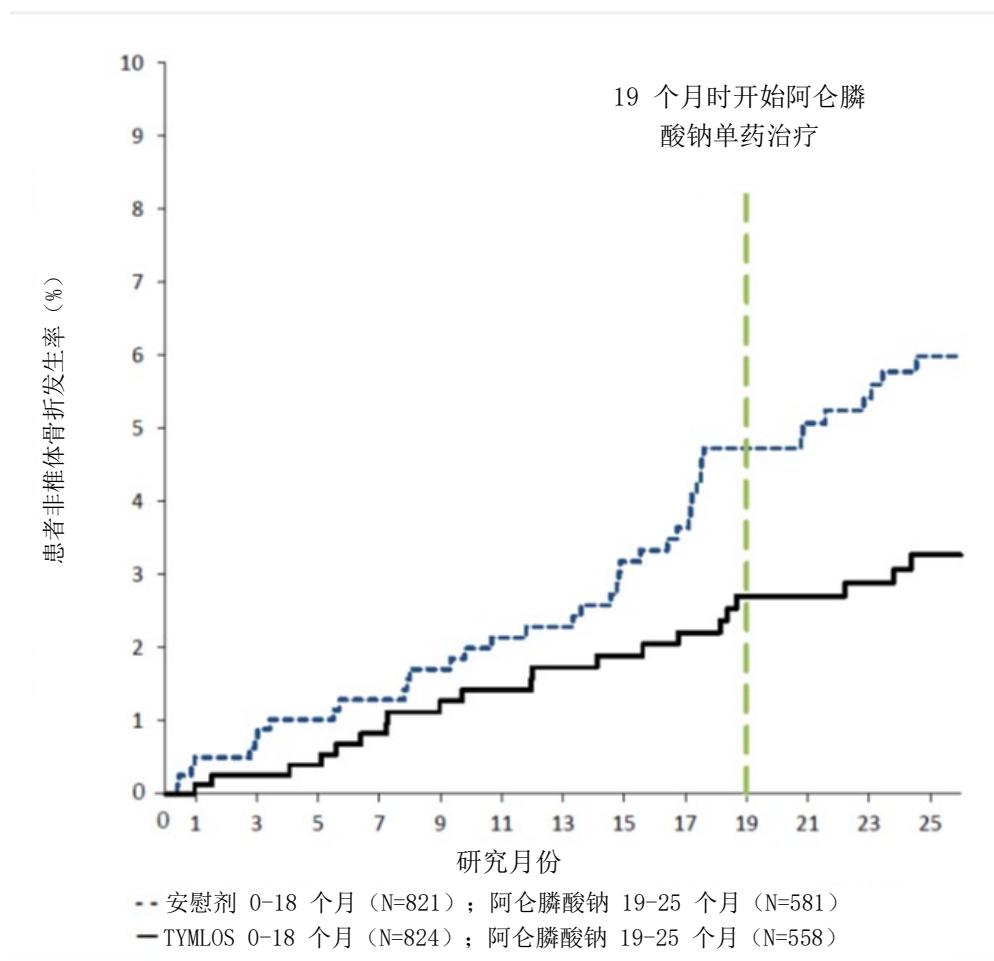
‡ 置信区间

#### 对非椎体骨折的影响

在 TYMLOS 治疗 18 个月结束后加 1 个月随访（此期间未用药）后，非椎体骨折的发生率显著降低（TYMLOS 治疗患者为 2.7%，安慰剂治疗患者为 4.7%）。与安慰剂相比，TYMLOS 的非椎体骨折相对风险降低 43%（对数秩检验  $p = 0.049$ ），绝对风险降低 2.0%。

在研究 005 中，阿仑膦酸钠治疗 6 个月后，既往 TYMLOS 组女性在 25 个月时的非椎体骨折累积发生率为 2.7%，而既往安慰剂组女性为 5.6%（图 1）。在 25 个月时，非椎体骨折的相对风险降低为 52%（对数秩检验  $p = 0.017$ ），绝对风险降低为 2.9%。

图 1： 25 个月内非椎体骨折\*的累积发生率（意向治疗人群）<sup>†</sup>



\* 不包括胸骨、髌骨、脚趾、手指、颅骨和面部骨折，以及与高能量创伤相关的骨折。

<sup>†</sup> 包括研究 003 中随机分配的患者

无论年龄、绝经后年数、是否存在既往骨折（椎体、非椎体）和基线时的 BMD，TYMLOS 均显示出椎体和非椎体骨折风险的一致降低。

#### 对骨质密度 (BMD) 的影响

在研究 003 中，与安慰剂相比，TYMLOS 治疗 18 个月导致腰椎、全髋和股骨颈的 BMD 显著增加，各  $p < 0.0001$  (表 4)。在研究 005 中，阿仑膦酸钠治疗 6 个月后也观察到类似结果 (表 4)。

表 4: 骨质疏松症绝经后女性骨质密度 (BMD) 从基线至终点的平均百分比变化  
(意向治疗人群) \*†‡

	TYMLOS (N=824*) (%)	安慰剂 (N=821*) (%)	治疗差异 (%) (95% CI §)
18 个月			
腰椎	9.2	0.5	8.8 (8.2, 9.3)
全髋部	3.4	-0.1	3.5 (3.3, 3.8)
股骨颈	2.9	-0.4	3.3 (3.0, 3.7)
	TYMLOS/ 阿仑膦酸 (N=558†) (%)	安慰剂/ 阿仑膦酸 (N=581†) (%)	
25 个月			
腰椎	12.8	3.5	9.3 (8.6, 10.1)
全髋部	5.5	1.4	4.1 (3.7, 4.5)
股骨颈	4.5	0.5	4.1 (3.6, 4.6)

\* 包括研究 003 中随机分配的患者

† 包括入组研究 005 的患者

‡ 末次观测值结转

§ 置信区间

在按年龄、绝经后年数、人种、种族、地理区域、是否存在既往骨折（椎体、非椎体）和基线时 BMD 定义的亚组中，没有证据表明 TYMLOS 对 BMD 的影响存在差异。

#### 对骨组织学的影响

在治疗 12 – 18 个月后，从 71 名骨质疏松症患者中获得骨活检标本（TYMLOS 组 36 名，安慰剂组 35 名）。在获得的活检样本中，55 份足以进行定量组织形态测定评估（TYMLOS 组 27 份，安慰剂组 28 份）。定性和定量组织学评估显示骨结构正常，未见编织骨、骨髓纤维化或矿化缺陷的证据。

## 14.2 骨质疏松症男性患者

在研究 019 (NCT 03512262) 中评估了 TYMLOS 治疗男性骨质疏松症的疗效，这是一项为期 12 个月的随机、多中心、双盲、安慰剂对照临床试验，在 42 至 85 岁（平均年龄 68 岁）的男性中进行，这些男性被随机分配接受 TYMLOS 80 mcg (N = 149) 或安慰剂 (N = 79) 皮下给药，每日一次。约 95% 的患者为高加索人，4% 为亚裔，<1% (0.4%)

为黑人；16% 为西班牙裔。基线时，腰椎、股骨颈和全髋的平均 T 评分分别为 -2.1、-2.1 和 -1.7。患者每天补充钙（500 至 1000 mg）和维生素 D（400 至 800 IU）。

#### 对骨质密度 (BMD) 的影响

主要终点是与安慰剂相比，接受 TYMLOS 治疗的患者在第 12 个月时腰椎 BMD 较基线的百分比变化。在研究 019 中，与安慰剂相比，TYMLOS 治疗 12 个月导致腰椎、全髋和股骨颈的 BMD 显著增加， $p$  均  $< 0.0001$ （表 5）。

**表 5： 骨质疏松症男性患者从基线到第 12 个月骨质密度 (BMD) 的平均百分比变化 (意向治疗人群)**

	TYMLOS (N=149*) (%)	安慰剂 (N=79*) (%)	治疗差异 (%) (99% CI <sup>†</sup> )
12 个月			
腰椎	8.5	1.2	7.3 (5.1, 9.6)
全髋部	2.1	<0.1	2.1 (1.0, 3.2)
股骨颈	3.0	0.2	2.8 (1.4, 4.2)

\* 包括研究 019 中随机分配的患者

<sup>†</sup> 置信区间

在按年龄、种族、族裔、地理区域、是否存在既往骨折和基线时 BMD 定义的亚组中，第 12 个月时，没有证据表明 TYMLOS 对 BMD 的影响存在差异。

## 16 供应/储存和处理方式

### 16.1 供应方式

TYMLOS (abaloparatide) 注射液是一种清澈无色溶液，以预组装供单个患者一次性使用的注射笔 (NDC 70539-001-01) 形式提供，包装在纸盒中 (NDC 70539-001-02)，内附使用说明和用药指南。每支一次性注射笔都包含一个玻璃药筒，内含 3120 mcg abaloparatide 1.56 mL 溶液 (2000 mcg/mL)。每支注射笔提供 30 天用量，每天注射一次 40 mcL 80 mcg abaloparatide。

不含无菌针头。

### 16.2 储存和处理

- 首次使用前，将 TYMLOS 注射笔储存在 2° C 至 8° C (36° F 至 46° F) 的冰箱中。
- 首次使用后，在 20° C 至 25° C (68° F 至 77° F) 下储存最长 30 天。
- 请勿冷冻或受热。

## 17 患者用药指导信息

告知患者阅读 FDA 批准的患者标签（用药指南和使用说明）。

### 骨肉瘤风险

告知患者，TYMLOS 中的活性成分 abaloparatide 导致雄性和雌性大鼠骨肉瘤发生率呈剂量依赖性增加，并且尚不清楚 TYMLOS 是否会在人类中引起骨肉瘤 [参见警告和注意事项 (5.1) ]。

指示患者及时报告可能的骨肉瘤的体征和症状，如持续性局部疼痛或新出现的触诊敏感软组织肿块。

### 高钙血症

告知患者 TYMLOS 可能导致高钙血症，并讨论高钙血症的症状（例如，恶心、呕吐、便秘、困倦、肌肉无力）[参见警告和注意事项 (5.3) ]。

指示患者及时报告高钙血症的体征和症状。

### 直立性低血压

如果患者在注射后感觉头晕或心悸，告知患者坐下或躺下，直至症状消退。如果这些症状持续存在或恶化，告知患者在继续治疗前咨询其医务人员 [参见用量用法 (2.2) ]。

### 超敏反应

如果患者出现过敏反应的体征或症状，包括过敏性休克、呼吸困难或荨麻疹，告知患者立即就医 [参见禁忌症 (4) 和不良反应 (6.2) ]。

### TYMLOS 注射笔的使用

指导施用 TYMLOS 的患者和看护者正确使用 TYMLOS 注射笔，并遵循锐器处理建议 [参见“用量用法” (2.2) ]。建议患者不要与其他患者共用 TYMLOS 注射笔或针头，也不要将注射笔内药液转移到注射器中。

告知患者，每个 TYMLOS 注射笔可使用长达 30 天，在 30 天的使用期满后即使仍有剩余药液，也应丢弃 TYMLOS 注射笔 [参见供应/储存和处理方式 (16.2) ]。

生产委托方：

Radius Health, Inc.  
22 Boston Wharf Road, 7th Floor  
Boston, MA 02210

TYMLOS 是 Radius Health, Inc. 的注册商标。

版权所有 © 2017, Radius Health, Inc. 保留所有权利。

US-PI-000001-v11.0 TYM-US-06962 01/26