

核准日期:

修改日期:

硫酸拉罗替尼口服溶液说明书

本品为附条件批准上市。请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：硫酸拉罗替尼口服溶液

商品名：维泰凯®（VITRAKVI®）

英文名称：Larotrectinib Sulfate Oral Solution

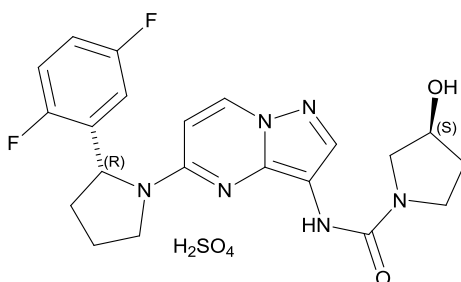
汉语拼音：Liusuan Lалуotini Koufu Rongye

【成份】

本品主要成份为硫酸拉罗替尼。

化学名称：（3S）-N-〔5-〔（2R）-2-（2,5-二氟苯基）-1-吡咯烷基〕吡唑并〔1,5-a〕嘧啶-3-基〕-3-羟基-1-吡咯烷甲酰胺硫酸盐。

化学结构式：



分子式：C₂₁H₂₄F₂N₆O₆S

分子量：526.51

辅料：羟丙基倍他环糊精、柠檬酸、柠檬酸钠、三氯蔗糖、苯甲酸钠、草莓味香料、纯化水。

【性状】

本品为无色至黄色或橙色或红色或棕色液体。

【适应症】

硫酸拉罗替尼口服溶液适用于符合下列条件的成人和儿童实体瘤患者，

- 经充分验证的检测方法诊断为携带神经生长酪氨酸受体激酶（NTRK）融合基因且不包括已知获得性耐药突变。
- 患有局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症的患者，以及
- 无满意替代治疗或既往治疗失败的患者。

本品为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

【规格】

50ml: 1.0g（按 $C_{21}H_{22}F_2N_6O_2$ 计）。

【用法用量】

硫酸拉罗替尼口服溶液的治疗应由具有抗癌治疗经验的医生启动。

在使用本品治疗之前，必须确定患者肿瘤样本中携带 **NTRK** 融合基因。应采用验证过的检测方法确定患者的 **NTRK** 融合基因状态。经医院或实验室的检测结果判断为携带 **NTRK** 融合基因的患者能接受本品治疗，并且应经拜耳公司指定的独立第三方进行一次审核，证实患者确具有 **NTRK** 融合基因可继续用药。

剂量

成人

成人患者的推荐剂量为 100 mg 拉罗替尼，每日两次，直至出现疾病进展或出现不可接受的毒性。

儿童

儿童患者的剂量基于体表面积(BSA)。儿童患者的推荐剂量为 100 mg/m² 拉罗替尼（口服溶液浓度按 20 mg/ml 计），最大剂量为 100 mg/次，每日两次，直至出现疾病进展或出现不可接受的毒性。

药物漏服

如果漏服，也不宜同时服用 2 倍剂量以弥补。应在下次计划服药时间按规定剂量服用。如果患者服药后呕吐，不宜补服第 2 次。

剂量调整

对于所有 2 级不良反应，尽管应密切监测以确保毒性不会增加，但建议继续给药。观察到 2 级毒性反应后，应每隔一到两周对 2 级丙氨酸氨基转移酶(ALT)和/或天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高的患者进行一系列实验室评估，直到确定是否需要中断给药或减低剂量。

对于 3 或 4 级不良反应：

- 应停用本品，直到不良反应缓解或改善至基线或 1 级水平。如果在 4 周内得到缓解，则在下一次剂量调整时恢复使用。
- 如果不良反应在 4 周内未得到缓解，则应永久停用本品。

硫酸拉罗替尼口服溶液不良反应的推荐剂量调整请参见表 1。

表 1: 硫酸拉罗替尼口服溶液不良反应的推荐剂量调整（按 20mg/ml 计）

剂量调整	体表面积至少为 1.0 m ² 的成人和儿童患者	体表面积小于 1.0 m ² 的儿童患者
第一次	75 mg (3.75 ml)，每日两次	75 mg/m ² ，每日两次
第二次	50 mg (2.5 ml)，每日两次	50 mg/m ² ，每日两次
第三次	100 mg (5 ml)，每日一次	25 mg/m ² ，每日两次 ^a

^a 儿童患者 25 mg/m²，每日两次，即使在治疗期间体表面积大于 1.0 m²，也应保持该剂量。在第三次剂量调整时，最大剂量应为 25 mg/m²，每日两次。

三次剂量调整后无法耐受本品的患者应永久停用本品。

特殊人群

老年患者

对于老年患者，不建议调整剂量（参见“药代动力学”）。

肝损害患者

对于中度（Child-Pugh B）至重度（Child-Pugh C）肝损害患者，本品的起始剂量应减少 50%。对于轻度（Child-Pugh A）肝损害患者，不建议调整剂量（参见“药代动力学”）。

肾损害患者

肾损害患者无需调整剂量（参见“药代动力学”）。

与强 CYP3A4 抑制剂联合给药

如果需要与强 CYP3A4 抑制剂联合给药，则本品剂量应降低 50%。在抑制剂停用 3 至 5 个消除半衰期后，应恢复到给予 CYP3A4 抑制剂之前服用的本品剂量（参见“药物相互作用”）。

给药方法

口服使用。

市售的硫酸拉罗替尼胶囊或硫酸拉罗替尼口服溶液具有相当的口服生物利用度且可互换使用。

口服溶液应使用 1 mL 或 5 mL 容量的口腔给药器经口给药，或使用鼻饲管进行肠内给药。

- 如剂量低于 1 mL，应使用 1 mL 口腔给药器。口腔给药器标注的单位体积应小于或等于 0.1 mL。
- 如剂量为 1 mL 及以上，应使用 5 mL 口腔给药器。口腔给药器标注的单位体积应小于或等于 0.2 mL。
- 如果通过鼻饲管给药，则不应将本品与喂养配方混合。与喂养配方混合可能导致管堵塞。
- 有关口腔给药器的使用说明请参见说明书最后的详细说明。

硫酸拉罗替尼口服溶液空腹或餐后给药均可，但不应与葡萄柚或葡萄柚汁同

服。

【不良反应】

安全性特征总结

本品最常见的药物不良反应 ($\geq 20\%$) 按发生率降序排列依次为 ALT 升高 (31%)、AST 升高 (29%)、呕吐 (29%)、便秘 (28%)、疲乏 (26%)、恶心 (25%)、贫血 (24%)、头晕 (23%) 和肌痛 (20%)。

大多数不良反应为 1 级或 2 级。报告等级最高为 4 级的不良反应包括中性粒细胞计数降低 (2%)、ALT 升高 (1%)、AST 升高 ($< 1\%$)、白细胞计数降低 ($< 1\%$) 和血碱性磷酸酶升高 ($< 1\%$)。报告等级最高为 3 级的不良反应包括贫血、体重增加、疲乏、头晕、异常感觉、肌无力、恶心、肌痛、步态障碍和呕吐。除贫血 (7%) 外，所有报告为 3 级的不良反应均在不到 5% 的患者中发生。

不区分不良反应的归因，2% 的患者因治疗中出现的不良反应 (ALT 升高、AST 升高、步态障碍、中性粒细胞计数降低各 1 例) 永久停用本品。导致剂量降低的大多数不良反应发生在治疗的前三个月。

不良反应列表

在 248 例 TRK 融合阳性癌症患者中评价了本品的安全性，这些患者来自正在进行的 3 项临床试验 (研究 1、2 (“NAVIGATE”) 和 3 (“SCOUT”)) 之一。安全人群由中位年龄为 32.5 岁 (范围: 0.1 至 84) 的患者组成，其中 39% 的患者为儿童患者。总体安全人群 ($n=248$) 的中位治疗时间为 12.5 个月 (范围: 0.03 至 57.5)。

接受本品治疗的患者 ($n=248$) 报告的药物不良反应参见表 2 和表 3。

根据系统器官分类对药物不良反应进行分类。

发生率分组采用下列规则：十分常见 ($\geq 1/10$)；常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；偶见 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕见 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；十分罕见 ($< 1/10,000$) 和发生率未知 (根据现有数据无法评估)。

在每个发生率组中，按照严重程度降序的顺序列出不良反应。

表 2: 接受推荐剂量硫酸拉罗替尼治疗的 TRK 融合阳性癌症患者报告的不良反应 (总体安全人群, n=248)

系统器官分类	发生率	所有级别	3 级和 4 级
血液及淋巴系统疾病	十分常见	贫血 中性粒细胞计数降低 (中性粒细胞减少症) 白细胞计数降低 (白细胞减少症)	
	常见		贫血 中性粒细胞计数降低 (中性粒细胞减少症) ^a
	偶见		白细胞计数降低 (白细胞减少症)
各类神经系统疾病	十分常见	头晕	
	常见	步态障碍 异常感觉	头晕 异常感觉 步态障碍
胃肠系统疾病	十分常见	恶心 便秘 呕吐	
	常见	味觉倒错 ^b	呕吐
	偶见		恶心
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	十分常见	肌痛	
	常见	肌无力	肌痛 肌无力
全身性疾病及给药部位各种反应	十分常见	疲乏	
	常见		疲乏
各类检查	十分常见	ALT 升高 AST 升高 体重增加 (体重异常增加)	
	常见	血碱性磷酸酶升高	ALT 升高 ^a AST 升高 ^a 体重增加 (体重异常增加)
	偶见		血碱性磷酸酶升高

^a 报告了 4 级反应

^b 不良反应味觉倒错包括首选术语“味觉倒错”和“味觉障碍”

表 3: 接受推荐剂量硫酸拉罗替尼治疗的 TRK 融合阳性癌症儿童患者报告的药物不良反应 (n=98)；所有级别

系统器官分类	发生率	婴幼儿 (n=35) ^a	儿童 (n=45) ^b	青少年 (n=18) ^c	儿童患者总数 (n=98)
血液及淋巴系统疾病	十分常见	贫血 中性粒细胞计数降低 (中性粒细胞减少症) 白细胞计数降低 (白细胞减少症)	贫血 中性粒细胞计数降低 (中性粒细胞减少症) 白细胞计数降低 (白细胞减少症)	中性粒细胞计数降低 (中性粒细胞减少症) 白细胞计数降低 (白细胞减少症)	贫血 中性粒细胞计数降低 (中性粒细胞减少症) 白细胞计数降低 (白细胞减少症)
	常见			贫血	
各类神经系统疾病	十分常见			头晕	
	常见	头晕	头晕 异常感觉 步态障碍	异常感觉	头晕 异常感觉 步态障碍
胃肠系统疾病	十分常见	恶心 便秘 呕吐	恶心 便秘 呕吐	恶心 呕吐	恶心 便秘 呕吐
	常见		味觉倒错	便秘	味觉倒错
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	常见		肌痛 肌无力	肌痛 肌无力	肌痛 肌无力
全身性疾病及给药部位各种反应	十分常见	疲乏	疲乏	疲乏	疲乏
各类检查	十分常见	ALT 升高 AST 升高 体重增加 (体重异常增加) 血碱性磷酸酶升高	ALT 升高 AST 升高 体重增加 (体重异常增加)	ALT 升高 AST 升高 血碱性磷酸酶升高 体重增加 (体重异常增加)	ALT 升高 AST 升高 体重增加 (体重异常增加) 血碱性磷酸酶升高
	常见		血碱性磷酸酶升高		

^a 婴幼儿 (28 天至 23 个月)：报告了 4 例 4 级中性粒细胞计数降低 (中性粒细胞减少症) 不良反应以及 1 例血碱性磷酸酶升高。3 级不良反应包括中性粒细胞计数降低 (中性粒细胞减少症) 10 例、贫血 3 例、体重增加 (体重异常增加) 3 例，以及 ALT 升高和呕吐各 1 例。

^b 儿童 (2-11 岁)：报告 1 例 4 级白细胞计数降低不良反应。6 例报告了 3 级中性粒细胞计数降低 (中性粒细胞减少症)，贫血 2 例，ALT 升高、AST 升高、步态障碍、呕吐、异常感觉和肌痛各 1 例。

^c 青少年 (12 至 <18 岁)：未报告 3 级和 4 级不良反应。

特定不良反应描述

神经系统反应

在总体安全性数据库（n=248）中，观察到的最高级别的神经系统不良反应为3级，在5例（3%）患者中发生，包括头晕（2例患者，1%）、异常感觉（3例患者，1%）和步态障碍（1例患者，<1%）。头晕、异常感觉和步态障碍的总体发生率分别为23%、7%和4%。导致剂量调整的神经系统反应包括头晕（1%）和异常感觉（1%）。1例患者因3级步态障碍永久终止治疗。在所有这些病例中，除1例外，需要降低剂量的患者（具有抗肿瘤活性证据）能够以降低的剂量和/或计划的剂量继续给药（参见“注意事项”）。

转氨酶升高

在总体安全性数据库（n=248）中，在患者中观察到的最高级别转氨酶升高为4级ALT升高（3例患者，1%）和AST升高（2例患者，1%）。分别有11例（4%）和10例（4%）患者出现3级ALT升高和AST升高。大多数3级升高在治疗的前3个月一过性出现，并在第3-4个月消退至1级。分别在18例（7%）和20例（8%）患者中观察到2级ALT升高和AST升高，分别在122例（49%）和115例（46%）患者中观察到1级ALT升高和AST升高。

导致剂量调整的ALT和AST升高发生率分别为5%（13例患者）和5%（12例患者）（参见“注意事项”）。无患者因3-4级ALT升高和AST升高永久终止治疗。

特殊人群的其他信息

儿童患者

在接受硫酸拉罗替尼治疗的248例患者中，98例（40%）患者年龄为28天至18岁。在这98例患者中，36%为28天至<2岁（n=35），46%为2岁至<12岁（n=45），18%为12岁至<18岁（n=18）。儿童患者人群（<18岁）的安全性特征在报告的不良反应类型方面与在成人人群中观察到的一致。大多数不良反应的严重程度为1级或2级（参见表3），在未进行剂量调整或停药的情况下消退。在儿童患者中，以下不良反应比成人不良反应更频繁：呕吐（儿童48%，相比成人16%）、白细胞计数降低（儿童17%，相比成人9%）、中性粒细胞计数降低（儿童31%，相比成人6%）和血碱性磷酸酶升高（儿童13%，相比成人5%）。

老年患者

在接受硫酸拉罗替尼治疗的248例总体安全人群中，40例（16%）患者年龄≥65岁，11例（4%）患者年龄≥75岁。老年患者（≥65岁）的安全性特征与年轻患者的安全性特征一致。不良反应头晕（老年患者48%，相比所有成人35%）、贫血（老年患者38%，相比所有成人24%）、肌无力（老年患者23%，相比所有成人12%）和步态障碍（老年患者10%，相比所有成人5%）在65岁或以上患者中更常见。

【禁忌】

对活性物质或任一辅料有过敏反应的患者。

【注意事项】

不同肿瘤类型的有效性

在单臂试验中确定了硫酸拉罗替尼的临床获益，该临床试验中携带 *NTRK* 融合基因的肿瘤患者样本量相对较小。基于有限肿瘤类型的总缓解率和缓解持续时间，硫酸拉罗替尼显示出有利作用。根据肿瘤类型以及伴随的遗传学改变，本品有效率可能不同（参见“药理毒理”）。由于上述原因，仅在临床获益确切的治疗方案缺乏或此类治疗选择已用尽（即没有令人满意的治疗方案）的情况下，才应使用硫酸拉罗替尼治疗。

神经系统反应

在服用硫酸拉罗替尼的患者中，报告的神经系统反应包括头晕、步态障碍和异常感觉（参见“不良反应”）。多数神经系统反应发生在治疗的前 3 个月内。须根据这些症状的严重程度和持续性决定停用、降低剂量还是中止给药（参见“用法用量”）。

转氨酶升高

在服用硫酸拉罗替尼的患者中，报告了 ALT 和 AST 升高（参见“不良反应”）。ALT 和 AST 升高主要发生在治疗的前 3 个月。

在首次给药前和治疗前 3 个月应每月一次监测肝功能（包括 ALT 和 AST 评估），然后在治疗期间定期监测，对转氨酶升高的患者进行更频繁检测。根据其严重程度，应停用或永久停用本品。如停用，应在恢复后调整给药剂量（参见“用法用量”）。

与 CYP3A4/P-gp 诱导剂联合给药

由于存在暴露量降低的风险，应避免强或中效 CYP3A4/P-gp 诱导剂与本品联合给药（参见“药物相互作用”）。

女性和男性避孕

育龄妇女必须在接受本品治疗期间和停止治疗后至少一个月内，采取高效的避孕方法（参见“孕妇及哺乳期妇女用药”）。

如果育龄期男性的女性伴侣具有生育能力且未怀孕，应建议育龄期男性在本品治疗期间和末次给药后至少一个月内，采取高效的避孕方法（参见“孕妇及哺乳期妇女用药”）。

一些成份的重要信息

苯甲酸钠：本品每 mL 口服溶液含苯甲酸钠 2 mg 。

钠：本品每 5 mL 口服溶液含钠小于 1 mmol（23 mg），即基本“无钠”。

对驾驶或使用机器能力的影响

硫酸拉罗替尼对驾驶和使用机器的能力有中度影响。在接受本品治疗的患者中报告了头晕和疲乏，大多数在治疗的前 3 个月内为 1 级和 2 级。这可能影响在此期间驾驶和使用机器的能力。应建议患者不要驾驶和使用机器，直至他们有理由确定本品治疗不会对其造成不良影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女/男性和女性的避孕

基于作用机制，当向孕妇给予拉罗替尼治疗时，不能排除胎儿受到伤害的可能。育龄妇女应在开始本品治疗前接受妊娠试验。

应建议育龄期女性在本品治疗期间和末次给药后至少一个月内采取高效的避孕方法。由于目前尚不清楚本品是否会降低全身作用性激素避孕药的有效性，因此应建议使用全身作用性激素避孕药的女性增加屏障避孕法。如果育龄期男性的女性伴侣具有生育能力且未怀孕，应建议育龄期男性在本品治疗期间和末次给药后至少一个月内，采取高效的避孕方法。

妊娠

尚无拉罗替尼在孕妇中使用的数据。

动物研究并未表明对生殖毒性有直接或间接的有害影响(参见“药理毒理”)。

为了做好预防措施，最好避免在妊娠期间使用本品。

哺乳

尚不清楚拉罗替尼/其代谢物是否经人乳汁排泄。

不能排除对新生儿/婴儿的风险。

在本品治疗期间和末次给药后 3 天内应停止母乳喂养。

生育能力

对于拉罗替尼对生育能力的影响，尚无相关临床数据。在重复给药毒性研究中，未观察到对生育能力的相关影响（参见“药理毒理”）。

【儿童用药】

儿童患者的给药剂量基于体表面积（BSA）。儿童患者的推荐剂量为 100 mg/m² 拉罗替尼，每日两次，最大剂量为 100 mg/剂，直至出现疾病进展或出现不可接受的毒性（参见“用法用量”）。

【老年用药】

对于老年患者，不建议调整剂量（参见“药代动力学”）。

【药物相互作用】

其他药物对拉罗替尼的影响

CYP3A、P-gp 和 BCRP 抑制剂对拉罗替尼的影响

拉罗替尼是细胞色素 P450（CYP）3A、P-糖蛋白（P-gp）和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的底物。硫酸拉罗替尼与 CYP3A 强抑制剂、P-gp 和 BCRP 抑制剂（例如阿扎那韦、克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、酮康唑、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素、醋竹桃霉素、伏立康唑或葡萄柚）联合给药可能会增加拉罗替尼的血浆浓度（参见“用法用量”）。

健康成人受试者临床数据显示，硫酸拉罗替尼 100 mg（单次给药）联合伊曲康唑（强 CYP3A、P-gp 和 BCRP 强抑制剂）200 mg 每日一次（给药 7 天）给药导致拉罗替尼 C_{max} 和 AUC 分别增至 2.8 倍和 4.3 倍。

健康成人受试者临床数据显示，硫酸拉罗替尼 100 mg 联合利福平（P-gp 和 BCRP 抑制剂）600 mg 单次给药导致拉罗替尼 C_{max} 和 AUC 分别增至 1.8 倍和 1.7 倍。

CYP3A 和 P-gp 诱导剂对拉罗替尼的影响

硫酸拉罗替尼与强或中效 CYP3A 和 P-gp 诱导剂（例如卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福布汀、利福平或圣约翰草）联合给药可能会降低拉罗替尼的血浆浓度，应避免（参见“注意事项”）。

健康成人受试者临床数据显示，硫酸拉罗替尼 100 mg（单次给药）联合利福平（CYP3A 和 P-gp 强诱导剂）600 mg 每日一次（给药 11 天）给药导致拉罗替尼 C_{max} 和 AUC 分别降低 71% 和 81%。尚无关于中效诱导剂作用的临床数据，但预计拉罗替尼的暴露量将降低。

拉罗替尼对其他药物的影响

拉罗替尼对 CYP3A 底物的影响

健康成人受试者临床数据显示，联合硫酸拉罗替尼（100 mg 每日两次，给药 10 天）给药导致口服咪达唑仑 C_{max} 和 AUC 增至 1.7 倍（相比咪达唑仑单独给药），表明拉罗替尼为 CYP3A 的弱抑制剂。

服用硫酸拉罗替尼的患者，请谨慎合并使用治疗范围较窄的 CYP3A 底物（例如，阿芬太尼、环孢素、二氢麦角胺、麦角胺、芬太尼、匹莫齐特、奎尼丁、西罗莫司或他克莫司）。如果在服用硫酸拉罗替尼的患者中需要同时使用这些治疗范围较窄的 CYP3A 底物，则 CYP3A 底物的剂量可能需要因不良反应而降低。

拉罗替尼对 CYP2B6 底物的影响

体外研究表明，拉罗替尼可诱导 CYP2B6。拉罗替尼与 CYP2B6 底物（例如安非他酮、依非韦伦）联合给药可能降低其暴露。

拉罗替尼对其他转运体底物的影响

体外研究表明，拉罗替尼是 OATP1B1 的抑制剂。尚未开展研究与 OATP1B1 底物相互作用的临床研究。因此，不能排除拉罗替尼与 OATP1B1 底物（例如缬沙坦、他汀类药物）联合给药是否可能增加其暴露。

拉罗替尼对 PXR 调节酶底物的影响

体外研究表明，拉罗替尼是 PXR 调节酶（例如 CYP2C 家族和 UGT）的弱诱导剂。拉罗替尼与 CYP2C8、CYP2C9 或 CYP2C19 底物（例如瑞格列奈、华法林、甲苯磺丁脲或奥美拉唑）联合给药可能降低其暴露。

激素避孕药

目前尚不清楚拉罗替尼是否可能降低全身作用性激素避孕药的有效性。因此，应建议使用全身作用性激素避孕药的女性增加屏障避孕法。

【药物过量】

硫酸拉罗替尼用药过量的经验有限。用药过量的症状尚未确定。如果用药过量，医生应给予常规支持性治疗及对症治疗。

【药理毒理】

药理作用

拉罗替尼是原肌球蛋白受体激酶（TRK）、TRKA、TRKB 和 TRKC 的抑制剂。在一系列纯化酶实验中，拉罗替尼可抑制 TRKA、TRKB 和 TRKC，IC₅₀ 值在 5-11 nM 之间，在 100 倍浓度下对激酶 TRK2 有抑制作用。TRKA、TRKB 和 TRKC 由 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 基因编码。这些基因与不同配体基因间的框架内融合导致的染色体重排可产生组成性激活嵌合 TRK 融合蛋白，其可作为致癌驱动因子，促进肿瘤细胞系中的细胞增殖和存活。

在体内外肿瘤模型中，拉罗替尼在基因融合或蛋白调控结构域缺失导致的 TRK 蛋白组成性激活细胞中，或 TRK 蛋白过表达的细胞中均表现出抗肿瘤活性。拉罗替尼在 TRKA 激酶结构域点突变的细胞系中的活性极低，包括临床确定的获得性耐药突变 G595R。临床确定对拉罗替尼获得性耐药的 TRKC 激酶结构域的点突变包括 G623R、G696A 和 F617L。

毒理研究

遗传毒性

拉罗替尼 Ames 实验、体外哺乳动物致突变实验和小鼠微核实验结果均为阴性。

生殖毒性

尚未开展拉罗替尼的生育力实验。在大鼠 3 个月毒性实验中，在 75mg/kg/天的剂量下对精子发生未见影响(约为 100mg 每天两次剂量下人体暴露的 7 倍)。此外，在给予 100 mg 每天两次的临床剂量下【高达人体暴露（AUC_{0-24hr}）的 10 倍】，未观察到对大鼠或猴的雄性生殖器官的组织学影响。

在大鼠 1 个月重复给药实验中，在 200mg/kg/天的剂量下【约为 100 mg 每天两次剂量下人体暴露（AUC）的 45 倍】，可观察到子宫重量减轻和子宫萎缩。当剂量≥60mg/kg/天时（约为 100 mg 每天两次剂量下人体暴露的 10 倍），可观察到黄体减少，不动情发生率增加。在一项幼龄动物实验中出现了生育能力下降。在猴重复给药毒性实验中，在给予 100mg 每天 2 次的剂量下（高达人体暴露的 22 倍），未观察到对雌性生殖器官的影响。拉罗替尼可穿过动物胎盘。在胚胎-胎仔发育毒性实验中，妊娠大鼠在器官发生期给予母体毒性剂量的拉罗替尼【约为人体每天 2 次给予 100mg 剂量的暴露（AUC）的 40 倍】未导致胚胎死亡。然而，母鼠给予 40mg/kg 每天两次，可引起胎仔全身水肿。妊娠兔给予 15mg/kg 每天 2 次(100 mg 每天两次临床剂量下人体暴露的 0.7 倍)，可引起胎仔脐突出。

致癌性

尚未开展拉罗替尼的致癌性研究。

幼龄动物毒性

在一项幼龄大鼠毒性实验中，分别于出生后（PND）7~27 天和 PND28~70 天经口给予 0、0.2、2、7.5 mg/kg 和 0、0.6、6、22.5 mg/kg 的拉罗替尼，每天给药 2 次，给药时间相当于人类儿科人群从出生到成年。在 2/6 mg/kg【约是人体给予 100mg，每天 2 次暴露（AUC）的 0.7 倍】和 7.5/22.5mg/kg（约是人体给予 100mg，每天 2 次暴露的 4 倍）剂量下，死亡出现在 PND9~99 天之间，大多数病例没有明确的死亡原因。主要发现为短暂的中枢神经系统相关症状，包括头部

倾斜、震颤和转圈。在暴露约是人体给予 100mg，每天 2 次暴露的 4 倍时，雌性动物的水迷宫游泳实验的错误次数增加。中和高剂量组可见生长减缓和性发育延迟。给药动物交配正常，但在 7.5/22.5mg/kg 每天两次（约是人体给予 100mg 每天 2 次暴露的 4 倍）的高剂量组，妊娠率降低。

其他毒性

在大鼠和猴的一般毒理学研究以及大鼠和兔的生殖毒理学研究中，在暴露为临床剂量 100 mg 每天两次的暴露的 0.6 倍时，给予拉罗替尼可引起摄食量增加和体重增加。肥胖也是 NTRK2 先天性突变导致 TRK 信号传导改变引起的一些人类综合症的表型结果之一。

【药代动力学】

在接受硫酸拉罗替尼胶囊治疗的癌症患者中，在给药后约 1 小时达到拉罗替尼的血浆峰浓度 (C_{max})。半衰期 ($t_{1/2}$) 约为 3 小时，在 8 天内达到稳态，全身蓄积为 1.6 倍。在 100 mg 每日两次的推荐剂量下，成人稳态算术平均 C_{max} 和日 AUC (\pm 标准差) 分别为 914 ± 445 ng/mL 和 5410 ± 3813 ng*h/mL。体外研究表明，拉罗替尼不是 OATP1B1 或 OATP1B3 的底物。

体外研究表明，临床相关浓度的拉罗替尼未抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6，因此不太可能影响这些 CYP 底物的清除。

体外研究显示，临床相关浓度的拉罗替尼未抑制转运体 BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B3、BSEP、MATE1 和 MATE2-K，因此不太可能影响这些转运体底物的清除。

吸收

硫酸拉罗替尼有胶囊和口服溶液两种剂型。

100 mg 拉罗替尼单次口服给药后的平均绝对生物利用度为 34%（范围：32%-37%）。在健康成人受试者中，拉罗替尼口服溶液的 AUC 与胶囊相似，但口服溶液的 C_{max} 高 36%。

与禁食过夜后给药的拉罗替尼 C_{max} 和 AUC 相比，健康受试者餐后（高脂肪、高热量餐）服用硫酸拉罗替尼的 C_{max} 降低约 35%，而 AUC 不受影响。

胃 pH 升高剂对拉罗替尼的影响

拉罗替尼溶解度呈 pH 值依赖性。体外研究表明，在和胃肠道液 (GI) 体积相当的液体中，拉罗替尼在整个胃肠道 pH 范围内完全溶解。因此，拉罗替尼不太可能受到 pH 调节剂的影响。

分布

在健康成人受试者中，静脉给予微量示踪剂并口服 100 mg 硫酸拉罗替尼后，拉罗替尼平均分布容积为 48 L。在体外，拉罗替尼与人血浆蛋白的结合率约为 70% 且与药物浓度无关。血液/血浆浓度比约为 0.9。

生物转化

在体外，拉罗替尼主要经 CYP3A4/5 介导代谢。健康成人受试者接受放射标记拉罗替尼 100 mg 单次口服给药后，主要循环放射性药物组分为原型拉罗替尼

(19%) 及失去羟基吡咯烷-尿素分子后形成的 O-葡萄糖苷酸 (26%)。

消除

癌症患者接受硫酸拉罗替尼 100 mg 每日两次给药后的血浆半衰期约为 3 小时。静脉给予微量示踪剂并口服硫酸拉罗替尼 100 mg 后的拉罗替尼平均清除率 (CL) 约为 34 L/h。

排泄

健康成人受试者接受放射标记拉罗替尼 100 mg 口服给药后的粪便和尿液回收量分别为 58% 和 39% 放射性剂量; 静脉给予微量示踪剂并口服拉罗替尼 100 mg 时, 粪便和尿液回收量分别为 35% 和 53% 放射性剂量。静脉微量示踪剂后, 尿液中原型药排泄分数为 29%, 表明直接肾排泄占总清除率的 29%。

线性/非线性

在 ≤400 mg 剂量范围内, 健康成人受试者单次给药后拉罗替尼的血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC) 和药物峰浓度 (C_{max}) 增加与剂量增加成比例, 在 600-900 mg 剂量范围内略大于剂量比例。

特殊人群

儿童患者

根据群体药代动力学分析, 儿童患者 (1 个月至 <3 个月) 接受推荐剂量 100 mg/m² (最大剂量为 100 mg) 每日两次给药后的暴露 (C_{max} 和 AUC) 是成人患者 (18 岁以上) 接受 100 mg 每日两次给药的 3 倍。接受推荐剂量时, 儿童患者 (≥3 个月至 <12 岁) 的 C_{max} 高于成人, 但 AUC 与成人相似。对于年龄大于 12 岁的儿童患者, 接受推荐剂量时可能具有与成人相似的 C_{max} 和 AUC。

确定推荐剂量下幼儿 (1 个月至 <6 岁) 暴露的数据有限 (n=33)。

老年患者

老年患者的数据有限。仅有 2 例 65 岁以上患者的 PK 数据可用。

肝损害患者

在轻度 (Child Pugh A)、中度 (Child Pugh B) 和重度 (Child Pugh C) 肝损害受试者以及年龄、体重指数和性别相匹配的肝功能正常的健康成人对照受试者中进行了药代动力学研究。所有受试者均接受拉罗替尼 100 mg 单次给药。与肝功能正常受试者相比, 在轻度、中度和重度肝损害受试者中观察到拉罗替尼的 AUC_{0-inf} 分别增至 1.3 倍、2 倍和 3.2 倍。观察到 C_{max} 略微增加, 分别增至 1.1 倍、1.1 倍和 1.5 倍。

肾损害患者

在需要透析的终末期肾脏疾病受试者和年龄、体重指数和性别相匹配的肾功能正常的健康成人对照受试者中进行了药代动力学研究。所有受试者均接受拉罗替尼 100 mg 单次给药。与肾功能正常受试者相比, 在肾损害受试者中观察到拉罗替尼的 C_{max} 和 AUC_{0-inf} 分别增至 1.25 倍和 1.46 倍。

其他特殊人群

性别对拉罗替尼药代动力学的影响不具有临床意义。没有足够的数据来研究人种对拉罗替尼全身暴露的潜在影响。

【临床试验】

本品为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

在成人和儿童癌症患者中进行的三项国际多中心、开放性、单臂临床研究中评估了拉罗替尼的有效性和安全性（表 4）。这些研究仍在进行中。

无论患者是否具有 *NTRK* 融合基因记录均允许参与研究 1 和研究 3（“SCOUT”）。入组研究 2（“NAVIGATE”）的患者必须患有 TRK 融合阳性癌症。有效性合并主要分析集包括在三项研究中入组的 192 例 TRK 融合阳性癌症患者，这些患者具有根据 RECIST 1.1 版评估的可测量病灶（即，一种非中枢神经（CNS）原发性肿瘤），并截止至 2020 年 7 月接受了至少一次拉罗替尼给药。要求这些患者既往接受过适合其肿瘤类型和疾病分期的标准治疗，或研究者认为患者只能接受根治性手术（如截肢、面部切除或引起瘫痪的手术）或不太可能耐受，或其晚期疾病不能从可用标准治疗中获得具有临床意义的获益。主要有效性结局指标为由盲态独立审查委员会（BIRC）确定的总缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR）。

此外，33 例基线时患有原发性 CNS 肿瘤且具有可测量病灶的患者在研究 2（“NAVIGATE”）和研究 3（“SCOUT”）中接受治疗。33 例原发性 CNS 肿瘤患者中有 32 例患者既往接受过癌症治疗（手术、放疗和/或既往全身治疗）。研究者根据 RANO 或 RECIST 1.1 版标准评估肿瘤缓解。

NTRK 融合基因的鉴定采用分子检测方法：196 例患者采用二代测序（NGS）法，12 例患者采用逆转录-聚合酶链反应（RT-PCR）法，12 例患者采用聚合酶链反应（PCR）法，14 例患者采用荧光原位杂交（FISH）法，采用 Nanostring 法、Sanger 测序法和染色体微阵列法的患者各 1 例。

表 4：涉及实体瘤和原发性 CNS 肿瘤中有效性分析的临床研究

研究名称、设计和患者人群	剂量和剂型	有效性分析中纳入的肿瘤类型	患者总例数
研究 1 NCT02122913 <ul style="list-style-type: none"> • I 期、开放性、剂量递增和扩展研究；扩展阶段需要入组携带 <i>NTRK</i> 融合基因的肿瘤 • 携带 <i>NTRK</i> 融合基因的晚期实体瘤成人患者 (≥18 岁) 	剂量最高 200 mg，每日一次或两次 (25 mg、100 mg 胶囊或 20 mg/mL 口服溶液)	甲状腺癌 (n=4) 唾液腺癌 (n=3) GIST (n=2) ^a 软组织肉瘤 (n=2) NSCLC (n=1) ^{b, c} 原发癌未知 (n=1)	13
研究 2 “NAVIGATE” NCT02576431 <ul style="list-style-type: none"> • II 期、多国家、开放性、肿瘤“篮式”研究 • 携带 <i>NTRK</i> 融合基因的晚期实体瘤成人和儿童患者 (≥12 岁) 	100 mg，每日两次 (25 mg、100 mg 胶囊或 20 mg/mL 口服溶液)	甲状腺癌 (n=24) ^b 软组织肉瘤 (n=20) 唾液腺癌 (n=19) NSCLC (n=13) ^{b, c} 原发性 CNS (n=9) 结直肠癌 (n=8) 黑色素瘤 (n=6) 非分泌型乳腺癌 (n=3) 分泌型乳腺癌 (n=4) GIST (n=2) ^a 胆管癌 (n=2) 胰腺癌 (n=2) SCLC (n=1) ^{b, d} 阑尾癌 (n=1) 骨肉瘤 (n=1) 肝癌 ^e (n=1) 前列腺癌 (n=1) 宫颈癌 (n=1)	118
研究 3 “SCOUT” NCT02637687 <ul style="list-style-type: none"> • I/II 期、多国家、开放性、剂量递增和扩展研究；II 期扩展队列需要入组携带 <i>NTRK</i> 融合基因的晚期实体瘤患者，包括局部晚期婴儿型纤维肉瘤 • ≥1 个月至 21 岁的晚期癌症或原发性 CNS 肿瘤儿童患者 	剂量最高 100 mg/m ² ，每日两次 (25 mg、100 mg 胶囊或 20 mg/mL 口服溶液)	婴儿型纤维肉瘤 (n=40) 软组织肉瘤 (n=26) 原发性 CNS (n=24) 先天性中胚层性肾瘤 (n=2) 骨肉瘤 (n=1) 黑色素瘤 (n=1)	94
患者总例数 (n) *			225

* 由 192 例经 IRC 肿瘤缓解评估的患者和 33 例经研究者肿瘤缓解评估的原发性 CNS 肿瘤 (包括星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、胶质瘤、胶质神经元肿瘤、神经元和混合性神经元-神经胶质肿瘤以及原始神经-外胚层肿瘤，未详细列出) 患者组成

^a GIST：胃肠基质肿瘤

^b 在 7 例 NSCLC、4 例甲状腺癌、2 例黑色素瘤、1 例 SCLC 和 1 例非分泌型乳腺癌患者中观察到脑部转移

- ^c NSCLC: 非小细胞肺癌
- ^d SCLC: 小细胞肺癌
- ^e 肝细胞癌

合并的 192 例携带 NTRK 融合基因实体瘤患者的基线特征如下：中位年龄 38 岁（范围 0.1-84 岁）；37% < 18 岁，64% ≥ 18 岁；72% 白人和 51% 男性；ECOG PS 0-1（87%）、2（11%）或 3（2%）。92% 的患者既往接受过癌症治疗，即手术、放疗或全身治疗。其中，73% 的患者既往接受过全身治疗，既往接受过的全身治疗方案的中位线数为 1 线。27% 的患者既往未接受过全身治疗。在这 192 例患者中，最常见的肿瘤类型为软组织肉瘤（25%）、婴儿型纤维肉瘤（21%）、甲状腺癌（15%）、唾液腺肿瘤（11%）和肺癌（8%）。

研究者评估的 33 例携带 NTRK 融合基因原发性 CNS 肿瘤患者的基线特征如下：中位年龄 9 岁（范围 1.3-79 岁）；26 例患者 < 18 岁，7 例患者 ≥ 18 岁，24 例白人患者和 17 例男性患者；ECOG PS 0-1（28 例患者）或 2（4 例患者）。32 例（97%）患者既往接受过癌症治疗，即手术、放疗或全身治疗。既往接受过的全身治疗方案的中位线数为 1 线。

有效性结果

在主要分析人群（n=192）中以及在事后增加原发性 CNS 肿瘤（n=33）的合并人群（n=225）中，总缓解率、缓解持续时间和至首次缓解时间的合并有效性结果见表 5 和表 6。

表 5: 实体瘤（包括和不包括原发性 CNS 肿瘤）的合并有效性结果

有效性指标	不包括原发性 CNS 肿瘤的实体瘤分析 (n=192) ^a	包括原发性 CNS 肿瘤的实体瘤分析 (n=225) ^{a, b}
总缓解率 (ORR) % (n)	72% (139)	65% (147)
[95% CI]	[65, 79]	[59, 72]
完全缓解 (CR)	23% (44)	21% (47)
病理完全缓解 ^c	7% (13)	6% (13)
部分缓解 (PR)	43% (82)	39% (87) ^d
至首次缓解时间 (中位数, 月)	1.84	1.84
[范围]	[0.89, 16.20]	[0.89, 16.20]
缓解持续时间 (中位数, 月)	34.5	34.5
[范围]	[1.6+, 58.5+]	[1.6+, 58.5+]
持续时间 ≥ 12 个月的 %	79%	79%
持续时间 ≥ 24 个月的 %	66%	66%

NR: 未达到

+表示正在进行中

^a 独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版分析除原发性 CNS 肿瘤外的实体瘤（192 例患者）。

^b 研究者根据 RANO 或 RECIST 1.1 版标准评估原发性 CNS 肿瘤（33 例患者）。

^c 病理 CR 是指接受拉罗替尼治疗的患者达到的 CR，随后接受手术切除，术后病理学评估显示无活肿瘤细胞且切缘为阴性。根据 RECIST 1.1 版，这些患者的术前最佳缓解在术后被重新归类为病理 CR。

^d 另有 1% 患者（2 例原发性 CNS 肿瘤患者）出现部分缓解，有待确认。

表 6: 不同肿瘤类型的总缓解率和缓解持续时间

肿瘤类型	患者 (n=225)	总缓解率 (ORR) ^a		缓解持续时间 (DOR)		
		%	95% CI	月		范围 (月)
				≥12	≥24	
软组织肉瘤	48	69%	54%, 81%	78%	63%	1.9+, 54.7
婴儿型纤维肉瘤	40	93%	80%, 98%	80%	62%	1.6+, 38.5+
原发性 CNS	33	24%	11%, 42%	75%	NR	3.8, 22.0+
甲状腺癌	28	64%	44%, 81%	94%	76%	2.8+, 39.2+
唾液腺癌	22	86%	65%, 97%	89%	84%	7.4, 58.5+
肺癌	15	87%	60%, 98%	64%	64%	1.9+, 45.1+
结肠癌	8	87%	9%, 76%	67%	67%	5.6, 27.3
黑色素瘤	7	43%	10%, 82%	50%	NR	1.9+, 23.2+
乳腺癌	7					
分泌型 ^b	4	75%	19%, 99%	0%	0%	9.4+, 11.1
非分泌型 ^c	3	67%	9%, 99%	100%	NR	15.2, 23.0+
胃肠基质肿瘤	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9.5, 31.1+
骨肉瘤	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9.5
胆管上皮细胞癌 ^d	2	0%	NA	NA	NA	NA
胰腺癌	2	0%	NA	NA	NA	NA
先天性中胚层性肾瘤	2	100%	16%, 100%	100%	100%	6.4+, 24.2+
原发癌未知	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7.4
阑尾癌 ^d	1	0%	NA	NA	NA	NA
肝癌	1	0%	NA	NA	NA	NA
前列腺癌	1	0%	NA	NA	NA	NA
宫颈癌	1	0%	NA	NA	NA	NA

DOR: 缓解持续时间

NA: 由于数量较少或缺乏缓解, 不适用

NR: 未达到

+表示持续缓解

^a 独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版对所有类型肿瘤患者 (原发性 CNS 肿瘤患者除外) 进行评估, 研究者根据 RANO 或 RECIST 1.1 版标准对原发性 CNS 肿瘤患者进行评估

^b 2 例完全缓解, 1 例部分缓解

^c 1 例完全缓解, 1 例部分缓解

^d 1 例无法评价

由于 TRK 融合阳性癌症的罕见性, 研究了多种肿瘤类型的患者, 某些肿瘤

类型的患者例数有限，导致每种肿瘤类型的 ORR 估计值不确定。总人群的 ORR 可能无法反映特定肿瘤类型的预期缓解。

在成人亚组人群（n=122）中，ORR 为 64%。在儿童亚组人群（n=70）中，ORR 为 87%。

在拉罗替尼治疗前具有各种分子特征的 198 例患者中，95 例除 NTRK 融合基因外还存在其他基因组改变的患者的 ORR 为 55%，103 例无其他基因组改变的患者的 ORR 为 70%。

合并主要分析集

合并主要分析集包括 192 例患者，不包括原发性 CNS 肿瘤患者。基于 2020 年 7 月截止日期的数据，疾病进展前的中位治疗时间为 34.5 个月（范围：1.6-58.5 个月）。79% 的患者接受硫酸拉罗替尼治疗 ≥ 12 个月，66% 的患者接受硫酸拉罗替尼治疗 ≥ 24 个月，分析时仍在随访。

至数据分析时，中位缓解持续时间为 34.5 个月（范围：1.6+至 58.5+），估计 79% [95% CI: 72, 86] 的缓解持续 12 个月或更长时间，66% [95% CI: 57, 73] 的缓解持续 24 个月或更长时间。89% [95% CI: 85, 94] 接受治疗的患者在治疗开始后一年生存，82% [95% CI: 76, 88] 的患者在两年后生存，总生存期的中位值尚未达到。数据分析时的中位无进展生存期为 33.4 个月，1 年后的无进展生存率为 67% [95% CI: 60, 74]，2 年后的无进展生存率为 57% [95% CI: 49, 65]。

合并主要分析集中肿瘤大小的中位变化为减少 70%。

原发性 CNS 肿瘤患者

截至数据截止日期，在 33 例原发性 CNS 肿瘤患者中，在 8 例患者（24%）中观察到确认缓解，其中 3 例（9%）为完全缓解，5 例（15%）为部分缓解。在另外 2 例患者（6%）中，观察到尚未确认的部分缓解。另外 20 例患者（61%）疾病稳定。3 例患者（9%）出现疾病进展。截至数据截止日期，治疗时间范围为 1.2-31.3 个月，33 例患者中有 18 例正在接受治疗，其中 1 例患者接受进展后治疗。

【贮藏】

2°C-8°C 保存，不得冷冻。请将药品存放在儿童无法触及处。

首次打开药品后的储存条件见【有效期】。

【包装】

钠钙玻璃模制药瓶（棕色），配有防儿童开启的聚丙烯（PP）盖。每盒 2 瓶。

【有效期】

24 个月。

首次打开后 10 天内用完。请在药瓶上记录您打开药瓶的日期。

2°C-8°C 保存。不得冷冻。

【执行标准】

【批准文号】

国药准字HJ

附条件批准上市

【药品上市许可持有人】

名称：Bayer AG

注册地址：51368 Leverkusen, Germany

【生产企业】

企业名称：Penn Pharmaceutical Services Limited

生产地址：Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Gwent, Tredegar, NP22 3AA,
United Kingdom

【包装厂】

企业名称：Orion Corporation, Orion Pharma

包装厂地址：Joensuunkatu 7, 24100 Salo, Finland

【境内联系机构】

名称：拜耳医药保健有限公司

地址：北京市北京经济技术开发区荣京东街7号

邮政编码：100176

联系方式：010 59218282

传真：010 59218181

【热线】

400-810-0360

附：

【硫酸拉罗替尼口服溶液的使用说明】

硫酸拉罗替尼口服溶液的使用说明

口腔给药器

在您首次服用硫酸拉罗替尼口服溶液和继续使用该药之前，请阅读本使用说明。本使用说明中可能包含新的信息。本文件信息不能代替您与医务人员沟通身体状况或治疗事宜。

在您首次服用或给药之前，医务人员应告诉您如何正确服用硫酸拉罗替尼口服溶液的处方剂量。

硫酸拉罗替尼口服溶液应使用 1 mL 或 5 mL 容量的口腔给药器经口给药。

- 如剂量低于 1 mL，应使用 1 mL 口腔给药器。口腔给药器标注的单位体积应小于或等于 0.1 mL。

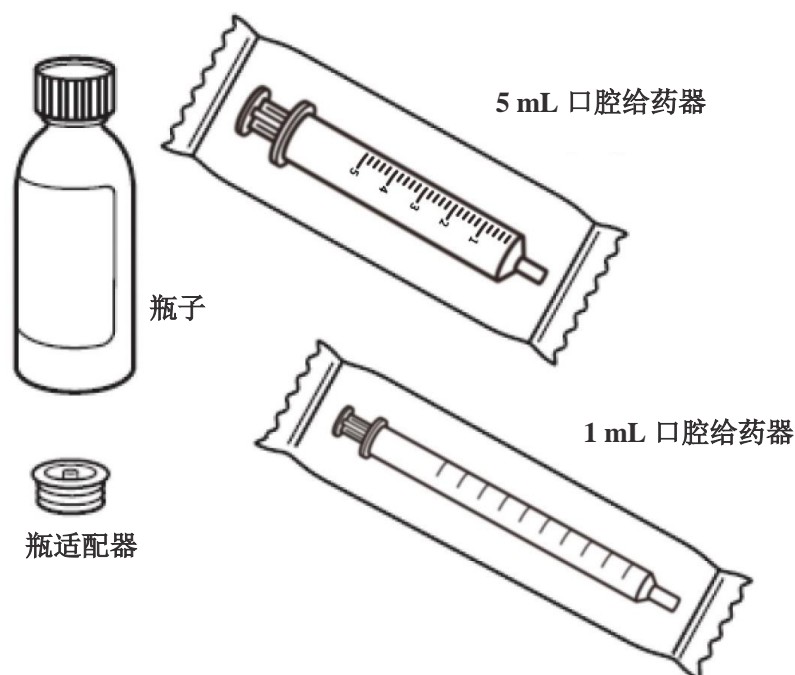
- 如剂量为 1 mL 及以上，应使用 5 mL 口腔给药器。口腔给药器标注的单位体积应小于或等于 0.2 mL。

每个口腔给药器可使用 7 天。

请勿使用家用茶匙测量剂量。

硫酸拉罗替尼口服溶液相关用品

图 A



准备一次给药剂量的硫酸拉罗替尼口服溶液

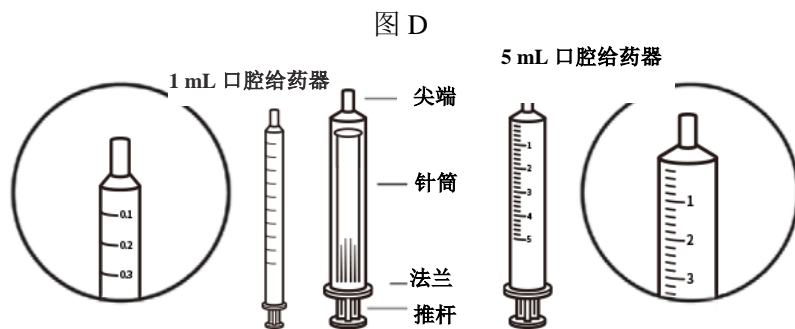
步骤 1: 将药瓶置于平坦的工作台上。用力按下防儿童开启瓶盖，并朝箭头所示方向转动（逆时针方向，见图 B）。**请勿丢弃防儿童开启安全盖。**



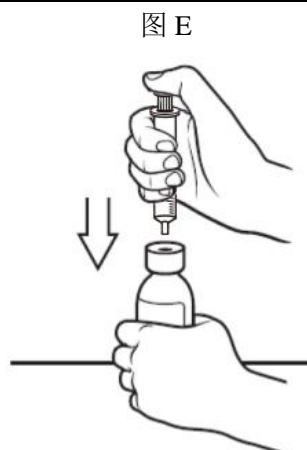
步骤 2: 将瓶适配器压入瓶颈并确保其牢固（见图 C）。**请勿移除瓶适配器。**如果瓶适配器缺失，请咨询医务人员。



步骤 3: 取出口腔给药器，查看口腔给药器的刻度标记，找到医生为您开具的服药剂量（见图 D）。



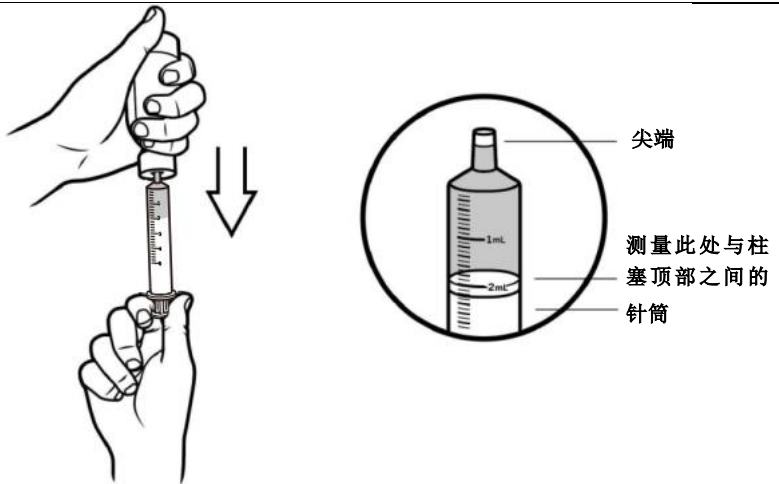
步骤 4: 将药瓶放在平坦的工作台上，用一只手将瓶子直立。用另一只手向下推动推杆，以推出口腔给药器中的空气。然后，将口腔给药器的尖端插入瓶顶部的瓶适配器中（见图 E）。口腔给药器的尖端应紧贴在瓶适配器的孔中。



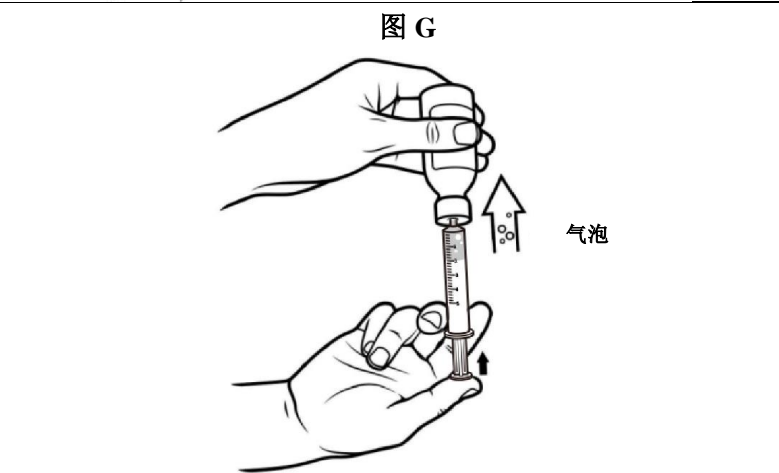
步骤 5: 用一只手握住口腔给药器，用另一只手将药瓶倒置。在口腔给药器针筒上找到对应医生开具的本

图 F

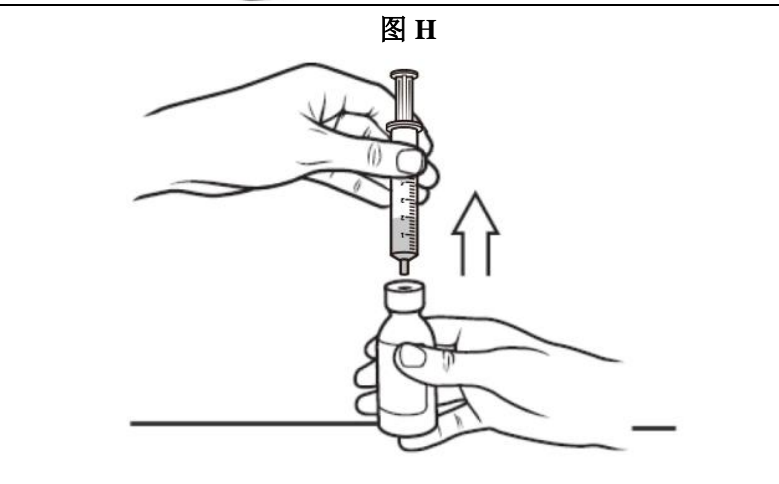
品服用剂量的标记，拉动推杆，直至柱塞顶部位于针筒上的相应标记处（见图 F）。您的使用剂量可能与图 F 所示的剂量不同。



步骤 6: 检查口腔给药器中是否存在**气泡**。如果您看到气泡，请轻轻推动推杆，将大气泡推回至药瓶中。然后，将推杆拉回至规定剂量处（见图 G）。



步骤 7: 正置药瓶并将其置于您的工作台上。轻轻拉动口腔给药器针筒，将其从瓶适配器中取出（见图 H）。在此步骤中，**请勿**推动推杆。瓶适配器应与药瓶保持连接。

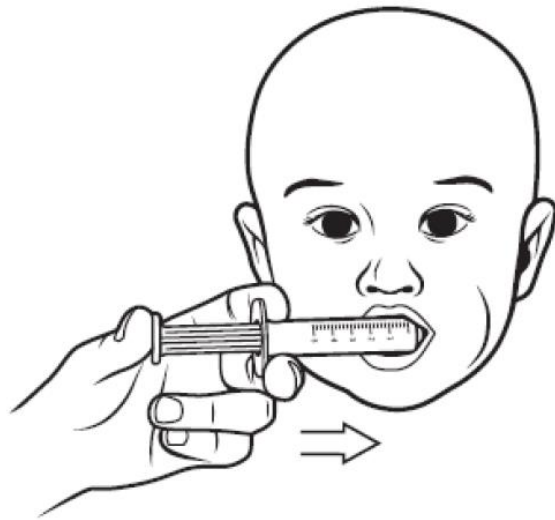


硫酸拉罗替尼口服溶液的使用

步骤 8: 将口腔给药器的尖端置于口腔中并抵靠面颊内侧。按动推杆，将本品口服溶液缓慢推入口腔中，使其吞服（见图 I）。

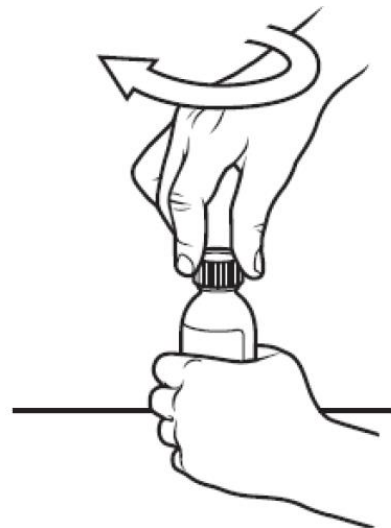
- 患者在接受给药后立即直立数分钟。
- 如果孩子吐出一剂药物或您不确定是否给予了整个剂量，请勿再次给药，直至下一次计划给药时间。

图 I



步骤 9: 盖上本品口服溶液药瓶的防儿童开启瓶盖。请勿移除瓶适配器。按箭头方向（顺时针）旋紧瓶盖（见图 J）。

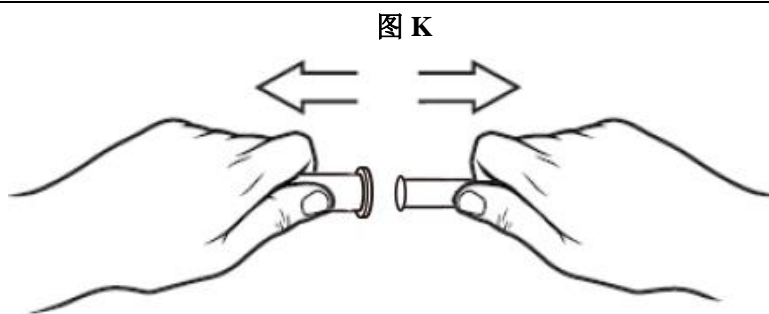
图 J



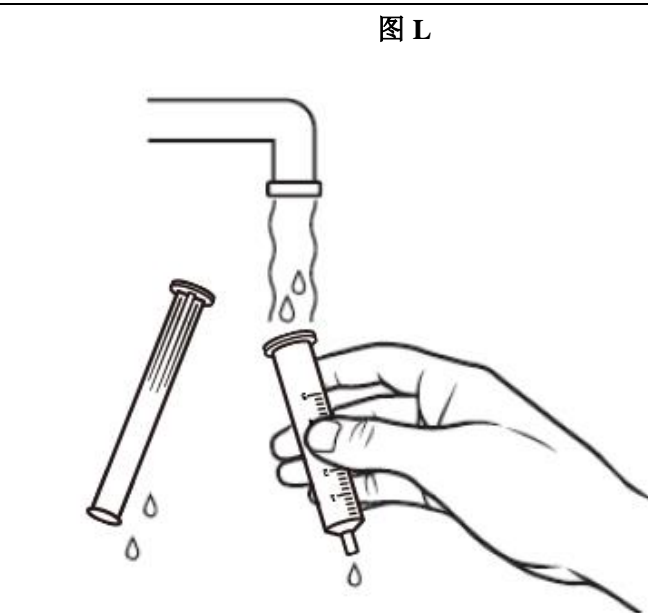
口腔给药器的清洁说明

请按照以下说明清洁口腔给药器（步骤 10 至步骤 16）。使用 7 天后，请将口腔给药器丢弃至垃圾桶中，并在接下来的 7 天使用新的口腔给药器。

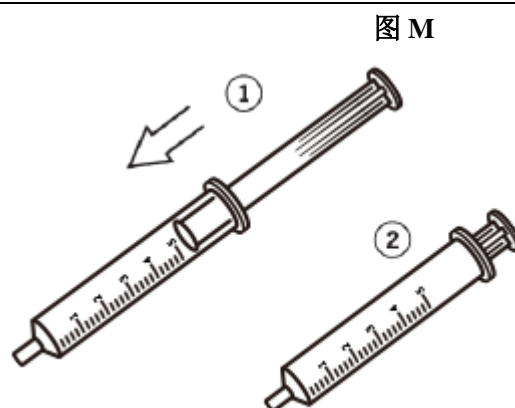
步骤 10: 从口腔给药器针筒中取出推杆（见图 K）。



步骤 11: 用温水冲洗针筒和推杆，以确保将所有药物从口腔给药器中清除（见图 L）。**请勿煮沸**口腔给药器。

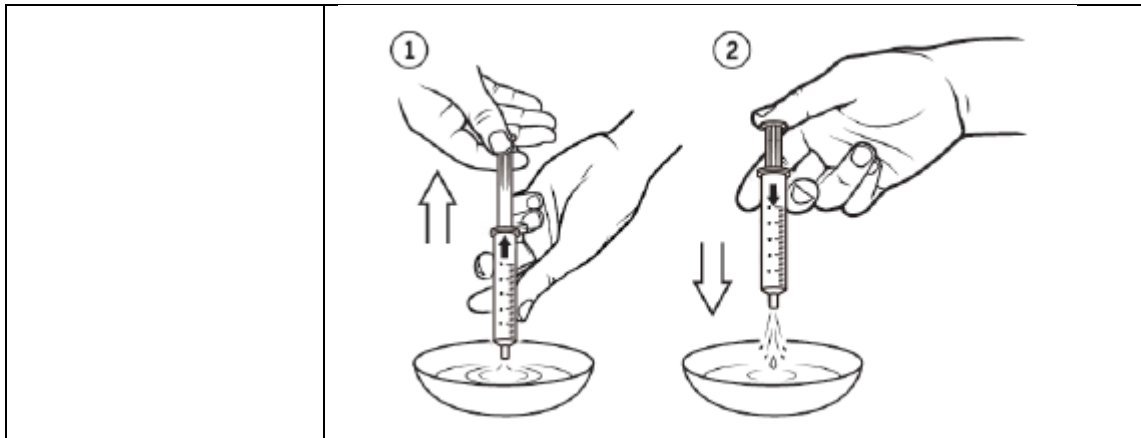


步骤 12: 将推杆重新插入口腔给药器针筒中（见图 M）。



步骤 13: 多次将温水吸入口腔给药器中，并将其射出，直至已将所有药物从口腔给药器中清除（见图 N）。

图 N



步骤 14: 重复步骤 10 和 11，用温水再次冲洗针筒和推杆（见图 O）。

图 O



步骤 15: 甩掉多余的水或擦拭外部（见图 P）。将针筒和推杆置于洁净干燥的纸巾上干燥。

图 P



步骤 16: 重复步骤 12，组装口腔给药器，并储存在洁净的地方，直至下次使用。

使用 7 天后或在以下情况下更换口腔给药器：

- 针筒、柱塞或尖端有任何损坏

- 剂量标记不可清晰识别或
- 移动柱塞较为困难

有关硫酸拉罗替尼口服溶液的贮藏

硫酸拉罗替尼口服溶液应在 2℃ 至 8℃ 条件下储存。请勿冷冻。

- 首次打开后 10 天内用完。
- 请在硫酸拉罗替尼药瓶上记录您打开药瓶的日期（见图 Q）。

请将硫酸拉罗替尼口服溶液放置在儿童接触不到的地方。

图 Q

