

核准日期: 2026年02月25日
修改日期: 2026年03月04日

罗伐替替尼片说明书

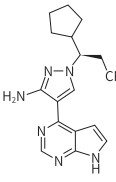
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 罗伐替替尼片
商品名称: 安煦
英文名称: Rovadicitinib Tablets
汉语拼音: Luofaxitini Pian

【成份】

本品活性成份为: 罗伐替替尼
化学名称: (R)-3-[3-氨基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-戊基丙腈
化学结构式:



分子式: C₁₇H₁₃N₇
分子量: 321.39
辅料: 微晶纤维素、甘露醇、羟丙纤维素、交联羟甲纤维素钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

本品用于中危-2或高危的原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(PPV-MF)或原发性血小板增多症后骨髓纤维化(PET-MF)成人患者的一线治疗, 治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状。

【规格】

5mg

【用法用量】

只有具备抗肿瘤药物应用经验的医生, 方可指导患者使用本品治疗。

在开始本品治疗前, 须进行全血细胞计数检查。初次使用本品时应每周监测一次全血细胞计数, 包括白细胞、血小板和红细胞分类计数, 4周后可每2至4周监测一次全血细胞计数, 直到本品剂量达到稳定, 然后可以根据临床需要进行监测(参见【注意事项】)。

起始剂量

本品推荐起始剂量为每次15mg (5mg/片×3片), 每日两次, 两次用药间隔至少8小时, 间隔12小时最佳。启动治疗时, 患者基线血小板水平应不低于100×10⁹/L。

给药方法

本品为口服给药, 空腹服用。

剂量调整

针对血液学不良反应的剂量调整指南:

剂量下调或暂停给药:

检查值	罗伐替替尼片
血小板计数 ≥ 100×10 ⁹ /L且 中性粒细胞 ≥ 1.0×10 ⁹ /L	15mg/次, 每天两次
75×10 ⁹ /L ≤ 血小板计数 < 100×10 ⁹ /L或 0.75×10 ⁹ /L ≤ 中性粒细胞 < 1.0×10 ⁹ /L	10mg/次, 每天两次
50×10 ⁹ /L ≤ 血小板计数 < 75×10 ⁹ /L或 0.5×10 ⁹ /L ≤ 中性粒细胞 < 0.75×10 ⁹ /L	5mg/次, 每天两次
血小板计数 < 50×10 ⁹ /L或 中性粒细胞 < 0.5×10 ⁹ /L	暂停给药

✓当患者50×10⁹/L ≤ 血小板计数 < 100×10⁹/L或0.5×10⁹/L ≤ 中性粒细胞 < 0.75×10⁹/L时, 建议每周复查1次。

✓当患者血小板计数 < 50×10⁹/L或中性粒细胞 < 0.5×10⁹/L时, 对症处理, 建议每周复查至少2次。

恢复给药或剂量上调:

检查值	罗伐替替尼片
50×10 ⁹ /L ≤ 血小板计数 < 75×10 ⁹ /L且 0.5×10 ⁹ /L ≤ 中性粒细胞 < 0.75×10 ⁹ /L	5mg/次, 每天两次
75×10 ⁹ /L ≤ 血小板计数 < 100×10 ⁹ /L且 0.75×10 ⁹ /L ≤ 中性粒细胞 < 1.0×10 ⁹ /L	10mg/次, 每天两次
血小板计数 ≥ 100×10 ⁹ /L且 中性粒细胞 ≥ 1.0×10 ⁹ /L	15mg/次, 每天两次

剂量上调需在当前血小板计数稳定1周后进行, 如: 当血小板计数降至50×10⁹/L~75×10⁹/L且0.5×10⁹/L ≤ 中性粒细胞 < 0.75×10⁹/L, 剂量下调至5mg/次(每天两次), 而后血小板计数恢复至75×10⁹/L~100×10⁹/L且0.75×10⁹/L ≤ 中性粒细胞 < 1.0×10⁹/L, 则从检查结果为75×10⁹/L~100×10⁹/L的日期算起, 稳定7天后复查, 再上调至10mg/次(每天两次), 若复查血小板计数 > 100×10⁹/L且中性粒细胞 ≥ 1.0×10⁹/L, 也上调至10mg/次(每天两次), 再稳定1周复查, 决定是否上调至15mg/次(每天两次)。

针对骨髓纤维化患者的非血液学不良反应的剂量调整指南:

当发生1~2级非血液学不良反应时, 原则上不进行剂量调整; 发生≥3级的非血液学不良反应时, 须暂停给药, 并积极对症治疗, 直至恢复至≤1级或基线水平。首次出现时, 恢复至10mg/次(每天两次)给药; 再次出现时, 恢复至5mg/次(每天两次)给药。当降至最低给药剂量, 仍然出现4级具有临床意义的非血液学不良反应时, 应终止本品的治疗。

治疗终止

只要患者的获益仍然超过本品带来的风险, 则可在医师的指导下, 继续治疗。但是, 如果自开始治疗至第24周, 脾脏体积较治疗前没有缩小且症状没有得到改善, 则应终止本品的治疗。

对于使用本品治疗后, 已经出现一定程度临床改善的患者, 如果继续治疗期间出现了脾脏体积较治疗前增加≥25%, 且与疾病相关症状不再有实质性改善, 则建议应终止本品的治疗。

使用本品治疗过程中, 转化为白血病的患者或不能耐受本品最低给药剂量(5mg/次, 每天两次)的患者, 应终止本品的治疗。

与强效CYP3A4抑制剂合并给药

尚未获得本品与强效CYP3A4抑制剂合并使用的确切数据, 预计联用会增加本品的暴露量。本品治疗期间应避免合并使用强效CYP3A4抑制剂。

特殊人群

肾功能不全患者

肾功能不全患者不建议使用本品。

肝功能不全患者

肝功能不全患者不建议使用本品。

儿童

尚未对本品用于儿童和青少年(<18岁)的安全性和有效性进行研究。

老年人

年龄>65岁的骨髓纤维化患者接受本品治疗无需调整剂量。

【不良反应】

本说明书描述了在相关临床试验中观察到的, 可能是由罗伐替替尼片引起的不良反应的发生率。由于临床试验是在各种不同条件下进行的, 在一个临床试验中观察到的不良反应的发生率可能与另一个临床试验观察到的不良反应发生率直接比较, 也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结

罗伐替替尼片的安全性数据来自于9项在患者中开展的临床研究的数据汇总, 总计有338例患者接受了本品的治疗。这些临床试验包括5项骨髓增殖性肿瘤(含骨髓纤维化、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症)、3项急性或慢性移植物抗

宿主病和1项噬血细胞综合征适应症的临床研究, 5项骨髓增殖性肿瘤适应症研究共纳入221例患者。338例患者中, 接受10mg 每日两次剂量的患者330例, 接受15mg 每日两次剂量的患者227例, 其中有180例骨髓增殖性肿瘤患者暴露于≥15mg(每天两次)剂量水平。

在330例接受≥10mg(每天两次)罗伐替替尼片治疗的患者中, 罗伐替替尼片的中位暴露时间为10.85个月(范围为0.01至43.03个月), 有230例(69.70%)患者治疗超过24周, 155例(46.97%)患者治疗超过48周; 罗伐替替尼片的中位给药剂量强度为25.31mg/天(约12.65mg每天两次), 给药剂量强度范围为10mg/天(5mg每天两次)至60mg/天(30mg每天两次)。

在这330例接受≥10mg(每天两次)罗伐替替尼片治疗的患者中, 135例(40.91%)发生≥3级不良反应, 65例(19.70%)发生严重不良反应, 0例发生致死性不良反应, 42例(12.73%)的患者因与罗伐替替尼片相关的不良反应而终止治疗。

不良事件汇总表

表1列出了暴露于≥10mg(每天两次)罗伐替替尼片治疗的330例患者的不良反应汇总情况, 并按照系统器官分类和发生频率列出这些不良反应。发生频率定义如下: 十分常见(≥1/10)、常见(≥1/100至<1/10)、偶见(≥1/1000至<1/100), 罕见(≥1/10,000至<1/1,000)。每个发生频率分组内, 不良反应按发生率从高到低依次排列。

表1 临床试验中使用罗伐替替尼片的不良反应

血液及淋巴系统疾病	
十分常见	贫血
常见	低纤维蛋白原血症
偶见	发热性中性粒细胞减少症、骨髓抑制、凝血障碍
代谢及营养类疾病	
十分常见	高尿酸血症、高脂血症*
常见	低钙血症、高钾血症 ^a 、高血糖症 ^a 、低钾血症、低白蛋白血症 ^a 、高磷血症 ^a 、低钠血症、食欲减退
偶见	其他电解质紊乱 ^a
感染及侵袭类疾病	
十分常见	上呼吸道感染
常见	肺部感染 ^a 、尿路感染 ^a 、EB病毒血症 ^a 、巨细胞病毒血症 ^a 、疱疹病毒感染 ^a 、真菌感染 ^a 、皮肤感染 ^a
偶见	乙型肝炎再激活、结膜炎、EB病毒感染、结核性胸膜炎、脓毒症、菌血症
胃肠道系统疾病	
常见	腹泻、口腔非感染性疾病 ^a 、呕吐、恶心、腹痛、胃肠道出血 ^a 、腹部不适
偶见	腹胀
肾脏及泌尿系统疾病	
常见	蛋白尿 ^a 、肾功能损害、血尿症
偶见	肾衰、出血性膀胱炎 ^a 、急性肾损伤
心脏器官疾病	
常见	心律失常 ^a
偶见	心力衰竭
各类神经系统疾病	
常见	头晕、头痛 ^a
偶见	呼吸系統、胸及纵隔疾病 ^a
常见	咳嗽
偶见	鼻衄、肺动脉高压、咽干、咯血
全身性疾病及给药部位各种反应	
常见	虚弱、外周水肿 ^a 、发热
皮肤及皮下组织类疾病	
常见	皮疹
偶见	带状疱疹、多汗、皮肤出血、皮肤剥脱
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
常见	关节痛
偶见	肢体疼痛、背痛、肌痛
肝胆系统疾病	
常见	肝功能异常
偶见	肝损伤 ^a 、肝衰竭、胆囊炎
血管与淋巴管类疾病	
常见	高血压 ^a
耳及迷路类疾病	
常见	耳鸣
偶见	眩晕
各类检查	
十分常见	血小板计数降低、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、淋巴细胞计数降低 ^a 、血胆红素升高 ^a 、血肌酐升高
常见	天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、体重增加、血尿素升高、血纤维蛋白原降低、凝血功能检查异常 ^a 、γ-谷氨酰转移酶升高、淀粉酶升高、脂肪酶升高、中性粒细胞计数升高 ^a 、血小板计数升高 ^a 、心电图异常 ^a 、白细胞计数升高、体重降低、血乳酸脱氢酶升高、大便潜血阳性、血碱性磷酸酶升高、心电图QT间期延长、单核细胞计数升高
偶见	尿潜血阳性

*目前仅报道和出现在急性或慢性移植物抗宿主病患者中;
a高脂血症包括高甘油三酯血症、血甘油三酯升高、高胆固醇血症、高脂血症;
b高钾血症包括高钾血症、血钾升高;
c高血糖症包括高血糖症、血葡萄糖升高、2 型糖尿病;
d低白蛋白血症包括低白蛋白血症、白蛋白球蛋白比值降低、白蛋白降低;
e其他电解质紊乱包括高镁血症、低镁血症、低氯血症;
f肺部感染包括感染性肺炎、肺炎炎症;
g尿路感染包括尿路感染、膀胱炎、尿道炎;
h疱疹病毒感染: 带状疱疹、口腔疱疹;
i真菌感染包括真菌感染、真菌性肺炎、口腔念珠菌病;
j皮肤感染包括皮肤感染、毛囊炎;
k口腔非感染性疾病: 口腔溃疡、非感染性龈炎、牙疼;
l腹痛包括腹痛、上腹痛;
m胃肠道出血包括胃肠道出血和上消化道出血;
n蛋白尿包括蛋白尿、尿蛋白检出;
o心率失常包括室上性期外收缩、窦性心动过缓、室性期外收缩、心律失常、窦性心动过速、窦性心动过速;
p头痛包括头痛、偏头痛;
q外周水肿包括外周水肿、外周肿胀;
r肝损伤包括肝损伤、药物诱导的肝损伤;
s高血压包括高血压、血压升高;
t淋巴细胞计数降低包括淋巴细胞计数降低、淋巴细胞百分比降低;
u血胆红素升高包括血胆红素升高、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高;
v凝血功能检查异常包括血纤维蛋白原降低、低纤维蛋白原血症、纤维蛋白D-二聚体升高、活化部分凝血活酶时间延长、凝血酶原时间延长、凝血障碍;
w中性粒细胞计数升高包括中性粒细胞计数升高、中性粒细胞百分比升高;
x心电图异常包括心电图异常、心电图T波异常、心电图T波倒置、心电图ST段异常、心电图ST-T段变化、心电图ST段压低、心电图Q波异常、心电图QRS波群异常;
中危-2/高危骨髓纤维化患者
在一项多中心、随机、双盲、双模拟、阳性药物平行对照的III期临床研究(TQ05105-II-01)中, 对罗伐替替尼片与羟基脲片治疗中危-2、高危骨髓纤维化的不良反应进行了比较。共107例患者按2:1随机分组接受罗伐替替尼15mg或羟基脲0.5g, 每日两次口服。罗伐替替尼组发生率>5%的不良反应见表2。罗伐替替尼组中导致暂停用药、减量和导致永久停药的不良反应发生率分别为29.17%、59.72%和5.56%(羟基脲组分别为28.75%、42.86%和14.29%), 无致死死亡的不良反应发生。

表2 TQ05105-II-01研究中罗伐替替尼组发生率≥5%的不良反应

不良反应 ^a	罗伐替替尼组 (N=90) ^b		羟基脲组 (N=35)	
	所有级别 n(%)	≥3级 n(%)	所有级别 n(%)	≥3级 n(%)
所有不良反应	86(95.56)	39(43.33)	33(94.29)	24(68.57)
各类检查				
血小板计数降低	52(57.78)	18(20.00)	15(42.86)	6(17.14)
淋巴细胞计数降低	23(25.56)	7(7.78)	8(22.86)	4(11.43)
体重增加	17(18.89)	3(3.33)	3(8.57)	1(2.86)
白细胞计数降低	14(15.56)	4(4.44)	11(31.43)	6(17.14)
血尿素升高	13(14.44)	0	1(2.86)	0
中性粒细胞计数降低	13(14.44)	4(4.44)	10(28.57)	6(17.14)
血肌酐升高	11(12.22)	1(1.11)	1(2.86)	0
血胆红素升高	9(10.00)	0	4(11.43)	0
血纤维蛋白原降低	6(6.67)	0	2(5.71)	0
γ-谷氨酰转氨酶升高	5(5.56)	0	2(5.71)	0
血液及淋巴系统疾病				
贫血	39(43.33)	22(24.44)	23(65.71)	18(51.43)
代谢及营养类疾病				
高尿酸血症	20(22.22)	2(2.22)	4(11.43)	0
高钾血症	10(11.11)	4(4.44)	2(5.71)	0
高甘油三酯血症	9(10.00)	0	2(5.71)	0
低钙血症	6(6.67)	2(2.22)	3(8.57)	0
感染及侵袭类疾病				
尿路感染	9(10.00)	1(1.11)	0(0)	0
感染性肺炎	4(4.44)	1(1.11)	2(5.71)	1(2.86)
全身性疾病及给药部位各种反应				
发热	5(5.56)	0	1(2.86)	0
血管与淋巴管类疾病				
高血压	5(5.56)	3(3.33)	1(2.86)	0

a根据国立癌症研究所(NCI)-不良事件通用术语标准(CTCAE)5.0版, 对严重程度进行分级;
b包括原罗伐替替尼组72例以及对从羟基脲组转组接受罗伐替替尼治疗的18例, 合计共90例。

特定不良反应描述

本品特定不良反应来自于在9项临床研究中接受罗伐替替尼片治疗的338例患者, 其中含来自5项临床研究的180例接受≥15mg(每天两次)罗伐替替尼片治疗的骨髓增殖性肿瘤(MPN)患者, 针对以下不良反应的管理参见【注意事项】。

血小板计数降低

本品临床试验的338例患者中, 血小板计数降低的发生率为42.31%, 其中, ≥3级血小板计数降低的发生率为16.57%。治疗过程中, 因血小板降低导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为28.11%、10.06%和5.58%。

在180例接受≥15mg(每天两次)剂量水平的MPN患者中, 血小板计数降低的发生率为53.33%, 其中≥3级的血小板计数降低的发生率为19.44%的患者。患者出现血小板计数降低的中位时间为治疗后第15天。治疗过程中, 因血小板降低导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为41.11%、16.11%和12.78%。大多数血小板计数降低在暂停用药、减量、停用药物或对症治疗后恢复正常或改善。

贫血

本品临床试验的338例患者中, 贫血的发生率为36.98%, 其中, ≥3级贫血的发生率为15.38%。治疗过程中, 因贫血导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为2.66%、1.78%和2.07%。

在180例接受≥15mg(每天两次)剂量水平的MPN患者中, 贫血的发生率为46.11%, 其中≥3级贫血的发生率为21.11%。患者出现贫血的中位时间为治疗后第29天。治疗过程中, 因贫血导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为3.89%、2.22%和2.78%。大多数贫血在暂停用药、减量、停用药物或对症治疗后恢复正常或改善。

高钾血症

本品临床试验的338例患者中, 高钾血症的发生率为4.73%, 其中, ≥3级高钾血症的发生率为2.07%。治疗过程中, 因高钾血症导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为0.30%、0.59%和0.59%。

在180例接受≥15mg(每天两次)剂量水平的MPN患者中, 高钾血症的发生率为8.33%, 其中≥3级高钾血症的发生率为3.3%。患者出现高钾血症的中位时间为治疗后第29天。治疗过程中, 因高钾血症导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为0.56%、1.11%和1.11%。大多数高钾血症在暂停用药、减量、停用药物或对症治疗后恢复正常或改善。

肾毒性

接受本品治疗的患者可能会发生血肌酐升高、血尿素升高实验室检查指标异常, 或出现蛋白尿、血尿症、肾功能异常、肾衰等肾脏及泌尿系统疾病。

本品临床试验的338例患者中, 血肌酐升高的发生率为10.06%, 其中, ≥3级血肌酐升高的发生率为0.30%。治疗过程中, 因血肌酐升高导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为0.59%、0.30%和0.30%。

在180例接受≥15mg(每天两次)剂量水平的MPN患者中, 血肌酐升高的发生率为14.44%, 其中≥3级血肌酐升高发生率为0.56%。患者出现血肌酐升高的中位时间为治疗后第97天。治疗过程中, 因血肌酐升高导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为1.11%、0.56%和0.56%。大多数血肌酐升高在暂停用药、减量、停用药物或对症治疗后恢复正常或改善。

在180例接受≥15mg(每天两次)剂量水平的MPN患者中, 血尿素升高、蛋白尿、血尿症、肾功能异常、肾衰(肾功能不全)的发生率分别为13.33%、8.33%、3.33%、3.89%和1.67%, 这其中绝大部分为1~2级; 有0.56%的患者(1例)因肾功能异常而减少了罗伐替替尼片的给药剂量, 有1.67%的患者(3例)因肾功能异常、0.56%的患者(1例)因排尿困难而暂停过罗伐替替尼片的给药, 有1.11%的患者(2例)因肾功能异常而终止本品的治疗。

感染

在接受本品治疗的患者中有严重感染(包括细菌、病毒或真菌; 肺部感染、尿路感染等)和机会感染的报告, 暂无药物相关致死的个别报告。

本品临床试验的338例患者中, 发生的所有感染和≥3级感染不良反应的比例分别为25.59%和10.95%。其中, 因感染不良反应导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为1.78%、4.14%和3.85%。

在180例接受≥15mg(每天两次)剂量水平的MPN患者中, 发生的所有感染和≥3级感染不良反应的比例为23.33%和6.11%。其中, 因感染不良反应导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为0.56%、3.33%和2.22%。大多数发生感染的患者经治疗后恢复。

尿路感染

接受本品治疗的患者可能会发生膀胱炎、尿道炎等尿路感染。本品临床试验的338例患者中, 尿路感染的发生率为8.28%, 其中, ≥3级尿路感染的发生率为0.89%。治疗过程中, 没有患者因尿路感染而发生过程剂量调整或终止本品治疗。

在180例接受≥15mg(每天两次)剂量水平的MPN患者中, 尿路感染的发生率为10.56%, 其中≥3级尿路感染的发生率为1.11%。患者出现尿路感染的中位时间为治疗后第140天。治疗过程中, 没有患者因尿路感染而发生过程剂量调整或终止本品治疗。

肺部感染

接受本品治疗的患者可能会发生感染性肺炎、肺炎炎症等肺部感染。本品临床试验的338例患者中，肺部感染的发生率为9.47%，其中，≥3级肺部感染的发生率为5.92%。治疗过程中，因感染性肺炎导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为0.89%、2.07%和2.07%。

在180例接受≥15mg（每天两次）剂量水平的MPN患者中，肺部感染的发生率为6.67%，其中≥3级肺部感染发生率为2.78%。患者出现感染性肺炎的中位时间为治疗后第286天。治疗过程中，因感染性肺炎导致罗伐替替尼减量、暂停用药、终止治疗的发生率分别为0.56%、1.11%和1.11%。

病毒再激活

本品临床试验中有病毒再激活的报告，包括疱疹病毒再激活（如水痘-带状疱疹病毒[VZV]、单纯疱疹病毒[HSV]）及乙型肝炎（HBV）再激活。

本品临床试验的338例患者中，带状疱疹的发生率为2.07%（4例为MF患者，3例为3MF患者），其中3级的发生率为0.59%；单纯疱疹的发生率为0.3%（1例，为MF患者），未发生3级及以上的单纯疱疹。在180例接受≥15mg（每天两次）剂量水平的MPN患者中，带状疱疹的发病率为2.22%，其中3级的发生率为0.56%；单纯疱疹的发生率为0.56%（仅1例），未发生3级及以上的单纯疱疹。

在本品临床试验中，已排除活动性乙型肝炎患者。338例患者中，有0.89%发生乙型肝炎再激活，均为1-2级，为MF患者。

活动性结核

本品临床试验的338例患者中，有0.3%的患者发生结核不良反应（仅1例，为结核性胸膜炎），为MF患者，未发生3级及以上的结核。

本品临床试验的180例MPN患者中，有0.56%的患者发生结核不良反应（仅1例，为结核性胸膜炎），未发生剂量调整。

出血

接受本品治疗的患者可能会发生鼻衄、胃肠道出血、咯血、紫癜、皮肤出血、瘀斑等出血情况。在180例暴露于≥15mg（每天两次）剂量水平的MPN患者中，有6.11%的患者（11例）出现了上述出血事件，均为1-2级。治疗过程中，没有患者因出血而发生过剂量调整或终止本品治疗。

【禁忌】

对本品活性成分或其中任何一种辅料过敏的患者禁用。

妊娠和哺乳期妇女禁用（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】

血小板计数降低和贫血

使用本品治疗，可能会导致血液系统不良反应，主要包括血小板计数降低、贫血等。因此，建议开始本品治疗之前和治疗过程中，进行全血细胞计数检查（监测频率参见【用法用量】）。

血小板计数降低一般是可逆的，通过剂量调整或暂停给药可以有效控制，对于较严重血小板计数降低可根据临床指征进行血小板输注（参见【用法用量】和【不良反应】）。

对于出现了贫血的患者也可能需要考虑调整剂量或暂停治疗，由医师根据患者的获益风险比确定。对于较严重的贫血患者可根据临床指征进行红细胞输注。

电解质紊乱

使用本品治疗，可能会出现较严重的高钾血症等电解质紊乱的情况。建议患者治疗期间定期（如每2个月）复查电解质水平，一旦出现高钾血症等情况，及时就医，并在医生的指导下接受对症治疗，并调整监测频率。发生高钾血症等电解质紊乱时，应基于严重程度，对本品进行剂量调整（参见【用法用量】）。

肾毒性

使用本品治疗，可能会出现较严重的血肌酐升高、血尿素升高等急性肾损伤，或蛋白尿、血尿症、排尿困难等情况。建议患者治疗期间定期（如每2个月）复查肾功能水平，一旦出现相关情况，及时就医，并在医生的指导下接受对症治疗，并调整监测频率。患者出现肾毒性时，应基于严重程度和恢复情况，对本品进行剂量调整（参见【用法用量】）。

感染

在接受本品治疗的患者中有严重感染(包括细菌、病毒或真菌；肺部感染、尿路感染等)和机会感染的报告，暂无药物相关致死的个别报告。骨髓纤维化患者本身是各类感染的易感人群。在开始本品治疗前，患者应接受临床常规筛查，患有活动性或未能控制的感染（包括但不限于活动性/潜伏性结核、带状疱疹、CMV感染和活动性乙肝等）的患者应避免使用本品。只有在活动性严重感染的问题解决后，方可开始本品治疗。在使用本品过程中，一旦发生机会感染，应暂停本品治疗，直到感染得到控制。医生应密切观察使用本品治疗的患者，注意是否存在感染的症状和体征，并尽早给予对症治疗。

尿路感染

使用本品治疗，可能会出现轻度的尿路感染。建议患者治疗期间定期（如每2个月）复查尿常规等检查，一旦出现相关情况，及时就医，并在医生的指导下接受对症治疗，并调整监测频率。患者出现尿路感染时，应基于严重程度和恢复情况，对本品进行剂量调整（参见【用法用量】）。

肺部感染

使用本品治疗，可能会出现肺部感染。若患者治疗期间定期一出现肺部症状急性发作和/或不明原因加重（如呼吸困难，可伴有咳嗽、咳痰和低热等）时，应立即就医，并在医生的指导下接受对症治疗，并监测肺部症状。患者肺部感染时，应基于严重程度和恢复情况，对本品进行剂量调整（参见【用法用量】）。

活动性结核

在安全性汇总的338例患者中有1例发生结核事件（参见【不良反应】）。

应注意可能存在的潜伏性或活动性结核病。在开始本品治疗前，应对患者进行结核病风险评估调查，如有在结核病高发地区居住或旅行史、与活动性结核病患者密切接触史，以及有活动性或潜伏性结核病病史；并对风险较高者进行筛查。在治疗活动性肺结核期间，应评估总体风险和获益后确定是否继续使用本品治疗。

病毒再激活

在免疫功能受损的患者中，疱疹病毒感染可引起严重的并发症甚至死亡。临床试验中观察到患者接受本品治疗期间发生疱疹病毒再激活的风险（参见【不良反应】）。对于有疱疹病毒再激活高危因素的患者，在本品治疗期间建议根据诊疗常规采取预防和监测措施。

在安全性汇总的338例患者中有3例发生乙型肝炎再激活（参见【不良反应】）。

应在开始本品治疗前，根据指南对患者进行HBV筛查，处于活动性乙肝的患者应避免使用本品。对于HBV血清学阳性的患者，在开始接受本品治疗前应咨询专科医生的意见（HBcAb阳性患者在本品治疗期间需接受预防性抗HBV治疗），并根据当地诊疗常规进行监测管理，以防止乙肝复发。如出现HBV再激活则须给予抗病毒治疗，并及时专科会诊，应评估总体风险和获益后确定是否继续使用本品治疗。

QT/QTc间期延长

在安全性汇总的338例患者中，有12例（3.55%）患者出现心电图QTc间期延长，其中与药物相关的有7例（2.07%），≥3级发生率为0.59%。治疗期间，没有患者因QTc间期延长而发生过量剂量调整或终止本品治疗（参见【不良反应】）。

应在开始本品治疗前，进行心电图检查，评估患者发生QT/QTc间期延长的风险。使用本品治疗期间应避免合并使用可能导致QT/QTc间期延长的药物。

出血

使用本品治疗，可能会出现轻度皮肤或胃肠道等的出血事件。建议患者治疗期间关注皮肤是否有瘀斑或紫癜等情况（特别是发生血小板计数降低是患者），并定期（如每2个月）复查血常规等，一旦出现出血相关症状，应立即就医，并在医生的指导下接受对症治疗，并调整监测频率。患者发生出血事件时，应基于严重程度和恢复情况，对本品进行剂量调整（参见【用法用量】）。

重要的心血管事件

同类药物在类风湿性关节炎患者中有发生重要心血管事件风险的报道，包括心血管死亡、心肌梗死和中风（与使用肿瘤坏死因子（TNF）阻滞剂治疗的患者相比）。

在开始使用本品治疗之前，应评估患者的心血管风险，特别是已知有心血管疾病史的患者。

栓塞和血栓事件

同类药物有报道增加类风湿性关节炎患者的血栓形成风

栓，包括深静脉血栓形成、肺栓塞和动脉血栓形成（与使用TNF阻滞剂治疗的患者相比）。

在开始使用本品治疗之前，应评估患者的栓塞、血栓风险，特别是已知有栓塞和血栓史的患者。

肿瘤

同类药物有报道可增加淋巴瘤和其它实体瘤发生的风险。

虽然并不能认为恶性肿瘤的发生与接受本品治疗存在因果关系，但在开始使用本品治疗之前，应评估患者的肿瘤风险，特别是已知有肿瘤史的患者。

对驾驶和操作机械能力的影响

目前尚无本品对驾驶或操纵机器的影响的研究。如果患者在治疗期间出现影响其注意力和反应的症状，如头晕、头痛、乏力、耳鸣等，建议其在症状消除后再驾驶或操纵机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

尚没有妊娠女性中使用本品的数据，对于人体的潜在风险未知。动物研究表明，罗伐替替尼片有胚胎和胎儿毒性（参见【药理学】），在大鼠中没有观察到致畸性。出于谨慎考虑，禁忌在妊娠期间使用罗伐替替尼片（参见【禁忌】）。在使用本品治疗期间，育龄女性应采取有效的避孕手段。如果在使

用本品治疗期间发生妊娠，必须对个体进行风险获益评估，并充分告知有关药物对胎儿的潜在风险。

哺乳期妇女

正在哺乳女性不得使用本品（参见【禁忌】），因此当治疗开始时，应该停止母乳喂养。尚不清楚罗伐替替尼片和/或其代谢物是否会分泌到乳中。不能排除药物对母乳喂养儿童的风险。

生育力

尚没有罗伐替替尼片对人类社会生育影响的相关数据。

【儿童用药】

18周岁以下患者使用本品的有效性和安全性尚不明确。

【老年用药】

本品临床研究中，在15 mg每天给药两次的剂量水平以上的180例患者中，有56例（33.53%）患者的年龄≥65周岁，该群体的不良反应发生情况与整体人群情况相似。目前的临床研究数据表明，老年患者在医师的指导下使用时，无需调整起始剂量。

【药物相互作用】

本品仅在成人中进行了药物相互作用研究。

本品由CYP3A4、CYP2C19和CYP2C9代谢。

CYP3A4抑制剂

尚未获得本品与强效CYP3A4抑制剂合并使用的确切数据，预计联用会增加本品的暴露量。本品治疗期间应避免合并使用强效CYP3A4抑制剂。

CYP酶诱导剂

在健康受试者中，与本品单独给药相比，本品（15mg单次给药）与CYP酶诱导剂利福平合并用药后，罗伐替替尼的C_{max}下降55.4%，AUC_{0-∞}下降74.3%。活性代谢产物TQ12550的C_{max}增加54.4%，AUC无明显影响。本品治疗期间应避免合并使用CYP酶诱导剂。

临床前研究表明，罗伐替替尼对CYP2C8、2C19和3A4有中等抑制作用，对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6有较弱抑制；对CYP450酶1A2、2B6、3A4均无诱导作用。罗伐替替尼不是外排转运体P-gp和BCRP的底物，也不是摄取转运体OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT2、OAT3、MATE1和MATE2-K的底物。罗伐替替尼在临床相关浓度下对P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT2、OAT3、MATE1和MATE2-K的抑制风险较低。

【药物过量】

目前尚无本品药物过量的特异性解毒剂。骨髓纤维化患者，若单次给药剂量在20mg以内，其短期耐受性在可接受范围；若重复给药的剂量超过推荐剂量，则可能增加骨髓抑制的风险，包括血小板计数降低、贫血、淋巴细胞计数降低、中性粒细胞计数降低等，应对患者进行密切监测并给予适当的对症治疗。

在噬血细胞综合征患者临床研究中，本品的最高使用剂量为30mg每天两次给药，安全性良好。

【临床药理】

作用机制

参见【药理学】相关内容。

药代动力学

吸收

骨髓纤维化患者连续7日，每日两次，空腹服用本品15 mg后，罗伐替替尼中位达峰时间（T_{max}）为0.50h，平均稳态峰浓度（C_{max,ss}）为332.30ng/mL，平均稳态谷浓度（C_{min,ss}）为2.51 ng/mL，平均稳态血药浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-τ,ss}）为620.97 h·ng/mL。

相对于空腹给药，高脂饮食可使罗伐替替尼的AUC_{0-∞}和C_{max}分别降低12.19%和52.31%，主要活性代谢产物TQ12550的AUC_{0-∞}和C_{max}分别降低13.08%和37.46%。

分布

骨髓纤维化患者连续7日，每日两次，空腹服用本品15 mg后，罗伐替替尼平均表观分布容积（V_{ss}）为58.08 L。罗伐替替尼与人血浆蛋白的结合率为95.6%。

代谢

体外试验表明，本品的主要代谢酶是CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9。6例健康男性受试者单次口服15mg[¹⁴C]罗伐替替尼后，罗伐替替尼是血浆中主要放射性成分，占血浆总放射性暴露量的61.42%；血浆中主要代谢产物为活性代谢产物TQ12550，占血浆总放射性暴露量的23.54%。罗伐替替尼在人体内的主要代谢途径包括氧化、氧化加氢或脱氢等。

清除

患者单剂量口服本品15mg后，罗伐替替尼平均消除半衰期（t_{1/2}）约1.30h。连续7日，每日两次，空腹服用本品15mg后，罗伐替替尼平均清除率（CL）在24.57L/h。6例健康男性受试者单次口服15mg [¹⁴C]罗伐替替尼后，7天内约回收总放射量的96.8%；在尿液中排泄的放射性约为80.2%，粪便中约为16.7%。

特殊人群

本品尚未在老年人、儿童、肝功能不全人群中进行治疗药代力学研究。

肾功能不全

在不同程度肾功能受试者中进行了一项药代动力学试验，数据表明，轻度、中度和重度肾功能不全的患者分别单次给药罗伐替替尼片15mg、10mg和5mg后，与肾功能正常患者单次服用15mg相比，轻度、中度和重度肾功能不全患者罗伐替替尼的剂量校正后AUC_{0-∞}分别增加15.5%、27.9%和35.5%；TQ12550的剂量校正后AUC_{0-∞}分别增加42.8%、81.2%和319.1%。

遗传药理学

本品尚未进行遗传药理学研究。

【临床试验】

关键研究TQ05105-II-01

TQ05105-II-01是一项多中心、双盲双模拟、随机对照羟基服片治疗中危-2或高危骨髓纤维化患者的关键临床研究。该研究共纳入107例既往未接受过JAK抑制剂治疗的骨髓纤维化患者，按2:1比例随机接受罗伐替替尼片（72例）或羟基服片（35例），以DIPSS分级中危-2或高危进行随机分层。罗伐替替尼组患者口服罗伐替替尼片15mg（每日两次）及羟基服片空白模拟片，羟基服组患者口服羟基服片0.5g（每日两次）及罗伐替替尼空白模拟片。

107例患者的中位年龄为64岁（范围32-76岁），其中45.79%年龄大于65岁，48.60%为男性。79.44%为原发性骨髓纤维化，14.02%为真性红细胞增多症后骨髓纤维化，6.54%为原发性血小板增多症后骨髓纤维化。经MRI或CT测量的脾脏体积均值为1982cm³。85.05%为DIPSS中危-2患者，14.95%为高危患者。骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表（MPN-SAF-TSS）总评分中位数为27.0。基线血红蛋白中位值为96.0g/L，血小板计数中位值为278×10⁹/L。罗伐替替尼组和羟基服组受试者疾病基线特征基本相似。

主要疗效指标为经CT扫描测量、独立影像评估委员会（IRC）评估的第24周治疗结束时两组患者脾脏体积较基线缩小≥35%（SVR35）的患者比例，其他疗效指标包括最佳缩脾率、SVR35持续时间、体质症状评分较基线下降≥50%（TSS50）的患者比例、体质症状最佳改善率、TSS50持续时间等。TQ05105-II-01研究疗效结果如下表3及图1所示。

表3 TQ05105-II-01研究疗效结果总结 (ITT)

	罗伐替替尼组 (N=72)	羟基服组 (N=35)
主要疗效指标		
第24周SVR35比例 (IRC)		
达到SVR35的患者数 (%)	42 (58.33%)	8 (22.86%)
[95% CI]	[46.11,69.85]	[10.42,40.14]
率差[95% CI]	35.43[17.30,53.57]	
p值	p = 0.0006	
次要疗效指标		
最佳SVR35比例 (IRC)		
达到SVR35的患者数 (%)	46 (63.89%)	11 (31.43%)
[95% CI]	[51.71,74.88]	[16.85,49.29]
率差[95% CI]	32.41[13.51,51.31]	
p值	p = 0.0017	
第24周TSS50比例		
达到TSS50的患者数 (%)	44 (61.11%)	16 (45.71%)
[95% CI]	[48.89,72.38]	[28.83,63.35]
率差[95% CI]	15.39[-4.60,35.38]	
p值	p = 0.1360	
最佳TSS50比例		
达到TSS50的患者数 (%)	56 (77.78%)	19 (54.29%)
[95% CI]	[66.44,86.73]	[36.65,71.17]
率差[95% CI]	23.44[4.38,42.50]	
p值	p = 0.0136	

IRC=独立影像评估委员会；CI=置信区间；SVR35=脾脏体积较基线缩小≥35%；TSS50=体质症状评分较基线下降≥50%。

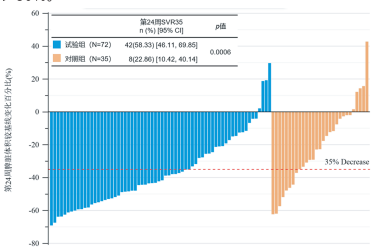


图1 患者第24周脾脏体积较基线变化百分比的瀑布图 (IRC-ITT)

本研究中贫血改善方面，研究用药的24周内需接受红细胞输注的患者比例，两组分别为11.11%和31.43%，罗伐替替尼组红细胞输注频次较对照组显著降低（p<0.05）；罗伐替替尼组治疗2周后，相比于基线的血红蛋白均值升高5.16g/L，经24周治疗基本保持稳定。

两组总生存数据在数据截止日期（2025年4月25日）时尚未成熟。

此外，本研究中12例对照组受试者转用罗伐替替尼片治疗后，相较转组前最近一次脾脏体积评估，有41.67%（5/12）受试者最佳缩脾达到了SVR35水平，有75%（9/12）受试者最佳脾脏体积缩小率达到了20%水平。

【药理学理】

药理学作用

罗伐替替尼作为一种小分子JAK/ROCK抑制剂。罗伐替替尼可通过抑制JAK1、JAK2、TYK2、ROCK1和ROCK2活性，阻断JAK-STAT信号转导通路，这个信号通路介导了对造血和免疫功能有重要作用的多个细胞因子和生长因子的信号转导。

毒理学研究

遗传毒性

罗伐替替尼Ames试验和小鼠骨髓微核试验结果均为阴性。在体外染色体畸变试验中，可见CHL细胞染色体数目畸变。

生殖毒性

雄鼠从交配前10周至交配期结束，雌鼠从交配前2周至妊娠第6天，每天1次经口给予罗伐替替尼2mg/kg、6mg/kg和20mg/kg，在20mg/kg剂量下（以AUC计，雄性动物约为临床15mg BID的1.06倍；约为临床10mg BID的0.52倍；约为临床5mg BID的3.12倍；雌性动物约为临床15mg BID的3.53倍，约为临床10mg BID的6.85倍，约为临床5mg BID的10.43倍）雄鼠可见流涎，双侧耳朵短暂性红色变色，摄食量和体重降低，雌鼠于妊娠期可见摄食量降低和体重日增重降低，早期吸收胎数、总吸收胎数、总吸收胎率、总丢失率和着床后丢失率增加，以及活胎数、怀孕子宫重和活胎率降低。

妊娠大鼠于GD6-GD15经口给予TQ05105 3、10、30.mg/kg，≥3mg/kg（以AUC计，约为临床15mg BID的0.11倍；约为临床10mg BID的0.21倍；约为临床5mg BID的0.32倍）可见母体阴道出血；≥10mg/kg剂量下（以AUC计，约为临床15mg BID的1.47倍；约为临床10mg BID的6.84倍；约为临床5mg BID的4.33倍）可见母体体重下降、活胎率明显下降、吸收胎率上升、胎仔重/顶臀长/尾长降低。30mg/kg剂量下（以AUC计，约为临床15mg BID的8.10倍；约为临床10mg BID的15.68倍；约为临床5mg BID的23.89倍）可见母体摄食量下降、未见活胎（主要为晚期吸收）。

致癌性

罗伐替替尼尚未开展致癌性研究。

【贮藏】

遮光，密封，不超过30℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶，内加固体药用纸袋装硅胶干燥剂。30片/瓶，1瓶/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

YBH03732026

【批准文号】

国药准字H20260008

【上市许可持有人】

名称：正大天晴药业集团股份有限公司
注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号
邮政编码：222062
电话号码：0518-85804002
传真号码：0518-85806524
健康咨询电话：4007885028
网址：http://www.cttq.com

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司
生产地址：江苏省连云港市郁州南路369号
邮政编码：222062
电话号码：0518-85804002
传真号码：0518-85806524
健康咨询电话：4007885028
网址：http://www.cttq.com

变更内容：延长有效期至36个月

尺寸：170×400mm 材质：双胶纸