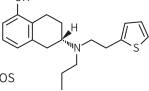


罗替高汀贴片说明书

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: 罗替高汀贴片
英文名称: Rotigotine Patches
汉语拼音: Luotigaoting Tiepian
【成份】
本品主要成份为罗替高汀
化学名称: (6S)-6-[丙基(2-噻吩基)乙基]氨基-5, 6, 7, 8-四氢-1-萘酚。
化学结构式:



分子式: C₁₉H₂₃NOS
分子量: 315.48
辅料: 聚维酮K90、DL-α-生育酚、抗坏血酸棕榈酸酯、焦亚硫酸钠、硅酮压敏胶。
【性状】

本品为贴片, 包括背衬层、保护层和基质三部分。保护层为透明的薄膜, 方形圆角, 与基质和背衬层尺寸大小相同, 被波浪形线分为两部分; 基质为白色或类白色不透明、无可见晶体的黏附物; 背衬层的一面为米色至淡蓝色, 另一面完全被基质所覆盖, 方形圆角。

【适应症】
本品适用于早期特发性帕金森病症状及体征的药物治疗 (不与左旋多巴联用), 或与左旋多巴联用于病程中的各个阶段, 直至疾病晚期左旋多巴的疗效减退、不稳定或出现波动时 (剂末现象或“开关”现象)。

【规格】2mg/24小时, 4.5mg/贴

【用法用量】

1.用法

本品一日一次, 每日应在同一时间使用。将本品在皮肤上保留24小时, 然后在皮肤的另一部位更换一张新的贴片。如果患者忘记在每日的用药时间更换贴片或者贴片脱落, 应在当天剩余时间内应用一张新的贴片。

2.用量

推荐剂量以释药量表示。

(1) 早期帕金森病患者的给药剂量:
起始剂量为2mg/24h, 然后每周增加2mg/24h直至有效剂量, 最大剂量可至8mg/24h。

一些患者的有效剂量为4mg/24h。大多数患者的有效剂量为6mg/24h或8mg/24h, 此剂量可在3或4周内达到, 最大剂量为8mg/24h。

(2) 伴有波动现象的晚期帕金森病患者的给药剂量:

起始剂量为4mg/24h, 然后每周增加2mg/24h直至有效剂量, 最大剂量可至16mg/24h。

一些患者的有效剂量为4mg/24h或6mg/24h。大多数患者的有效剂量为: 8mg/24h, 此剂量可在3至7周内达到, 最大剂量可至16mg/24h。

若给药剂量高于8mg/24h, 可应用多贴片以达到最终剂量, 例如, 可联合应用6mg/24h和4mg/24h贴片, 达到剂量10mg/24h。

3.停药

本品应逐渐停药。日剂量每隔一天降低2mg/24h较为适宜, 直至完全停药 (参见【注意事项】)。

4.特殊人群

(1) 肝功能损害: 轻度至中度肝功能损害患者不需调整剂量。重度肝功能损害可能导致罗替高汀的清除率降低, 应用时应谨慎。未在该患者人群中研究罗替高汀。如果肝损害恶化, 可能需降低剂量。

(2) 肾功能损害: 轻度至重度肾功能损害患者不需调整剂量, 包括需透析的患者。急性肾功能衰竭时, 罗替高汀水平可能会发生非预期蓄积 (参见【药代动力学】)。

5.给药方法

本品为透皮贴片。本品应贴在腹部、大腿、臀部、侧腹、肩部或上臂处洁净、干燥、完整健康的皮肤表面。避免14天内在同一部位重复应用。本品不得贴于发红、受刺激或破损的皮肤 (参见【注意事项】)。

6.使用和处理

每贴贴片均独立包装, 打开包装后应立即使用。先揭去一半保护层, 将粘贴面牢固贴于皮肤上。再撕折贴片, 揭去另一半保护层。不得触摸贴片的粘贴面。用手掌按压贴片30秒, 确保贴片粘贴牢固。不得将贴片分成小片使用。

【不良反应】

1. 安全性概述

根据安慰剂对照临床试验的汇总分析, 1307名接受本品治疗的患者和607名接受安慰剂治疗的患者中, 分别有72.5%和58.0%的患者报告了至少1例不良反应。治疗开始时可能发生多巴胺能不良反应, 如: 恶心和呕吐。继续治疗时, 这些反应通常为轻度或中度, 且呈一过性。接受本品治疗的患者中, 超过10%的患者出现恶心、呕吐、给药部位反应、嗜睡、头晕和头痛的不良反应。研究中, 按照药品说明书所述轮换给药部位。830名使用本品患者中, 35.7%的患者出现给药部位反应, 大多数呈轻度或中度, 且仅限于给药部位。仅4.3%的接受本品治疗的患者因此终止治疗。

2. 不良反应列表

下表列出了所有在帕金森病患者中开展的上述临床试验中及上市后使用经验中出现的不良反应。不良反应按系统器官分类, 分别列于相应发生频率率下 (预计发生反应的患者人数): 非常常见 (≥1/100); 常见 (≥1/100至<1/10); 不常见 (≥1/1000至<1/100); 罕见 (≥1/10000至<1/1000); 非常罕见 (<1/10000); 未知 (无法根据现有数据估算)。在每个频率率中, 不良反应按严重程度降序列出。

不良反应列表					
MedDRA 标准系统器官分类	非常常见	常见	不常见	罕见	未知
免疫系统异常			超敏反应, 可能包括血管性水肿、舌水肿和嘴唇水肿		
精神系统异常	知覚障碍 ^a (包括幻觉、幻视、幻想)、失眠、睡眠障碍、梦魇、异常做梦、冲动控制障碍 ^b (包括病理性赌博、刻板行为/重复行为、暴食症/进食障碍 ^c 、强迫性购物)	睡眠发作/睡眠突然觉醒、偏执狂、性欲障碍 ^d (包括性欲亢进、性欲增加、意识模糊状态、定向障碍)、激动 ^e	精神障碍、强迫性障碍、攻击行为/攻击 ^f 、妄想 ^g 、强迫 ^h	多巴胺失调综合征 ⁱ	
神经系统异常	嗜睡、头晕、头痛	意识障碍/NEC ^j (包括晕厥、血管迷走神经性晕厥、意识丧失)、运动障碍、体位性头晕、困倦	惊厥	头痛下神经综合征 ^k	
眼器官异常			视力模糊、视力受损、闪光幻觉		

耳及迷路类异常	眩晕			
心脏方面的异常	心悸	心房纤颤	室上性心动过速	
血管的异常	直立性低血压、高血压	低血压		
呼吸系统、胸及纵膈异常	呼吸困难			
胃肠系统异常	便秘、口干、消化不良	腹痛		腹泻 ^l
皮肤及皮下组织类异常		红斑、多汗、瘙痒	全身瘙痒、皮肤刺激、接触性皮炎	泛发性皮疹
生殖系统及乳腺异常			勃起功能障碍	
全身异常及给药部位异常	给药部位反应 ^m (包括红肿、疼痛、刺激、皮疹、皮炎、小溃疡、疼痛、湿疹、炎症、肿胀、变色、丘疹、表皮剥脱、荨麻疹、超敏反应)	外周水肿、衰弱状况 ⁿ (包括疲弱、虚弱、不适)		易激惹
各类检查		体重减轻	肝酶升高 (包括AST、ALT、GGT)、体重增加、心率加快、CPK升高 ^o	
损伤、中毒及手术并发症		跌倒		
肌肉骨骼和结缔组织疾病				横纹肌溶解 ^p

a 美国术语 b 在处方药研究报告中 c 上市后报告 d 2011年双盲、安慰剂对照研究数据中报告

3. 特定的不良反应描述

(1) 睡眠突发和嗜睡

罗替高汀可引起嗜睡 (包括白天过度嗜睡) 和睡眠突发。在个别病例中, “睡眠突发”发生于驾驶过程中, 并导致机动车事故 (参见【注意事项】)。

(2) 冲动控制障碍

接受多巴胺受体激动剂 (包括罗替高汀) 治疗的患者可能发生病理性赌博、性欲增加、性欲亢进、强迫性消费或购物、暴食症及强迫性进食 (参见【注意事项】)。

(3) 疑似不良反应的报告

在本品获得上市批准后, 疑似不良反应的报告很重要。这可以持续监测本品的获益/风险比。医护人员需通过相应的报告系统, 报告疑似不良反应。

(4) 中国受试者安全性概述

本品在中国早期特发性帕金森病受试者中开展的一项多中心、随机、双盲、平行、安慰剂对照的临床试验中, 共247名受试者随机分组 (124名受试者接受罗替高汀治疗, 123名受试者接受安慰剂治疗)。共134名受试者 (54.3%) 报告了不良反应。其中, 罗替高汀组和安慰剂组不良反应发生率相当, 分别有57.3%和51.2%的受试者报告了至少1例不良反应。常见的不良反应如恶心、呕吐、嗜睡、头晕、红斑、瘙痒, 在罗替高汀组的报告率为5.6%至8.9%, 在安慰剂组中的报告率为1.6%至5.7%。研究中, 受试者报告的不良反大多呈轻度或中度, 其在罗替高汀组和安慰剂组中的报告率分别为94.4%和95.2%。

本品在中国早期特发性帕金森病受试者中开展的一项多中心、随机、双盲、平行、安慰剂对照的临床试验中, 共346名受试者随机分组 (174名受试者接受罗替高汀治疗, 172名受试者接受安慰剂治疗)。共189名受试者 (54.6%) 报告了不良反应。其中, 罗替高汀组较安慰剂组不良反应发生率略高, 分别有59.2%和50.0%的受试者报告了至少1例不良反应。常见的不良反应如恶心、运动障碍、头晕、瘙痒, 在罗替高汀组的报告率为6.3%至10.9%, 在安慰剂组中的报告率为1.2%至5.8%。研究中, 受试者报告的不良反大多呈轻度或中度, 其在罗替高汀组和安慰剂组中的报告率分别为94.2%和95.5%。

【禁忌】

对本品有效成份或任一辅料过敏者禁用。

接受磁共振成像或心脏复律者禁用 (参见【注意事项】)。

【注意事项】

如果帕金森病患者接受罗替高汀治疗后的效果不佳, 换用另一种多巴胺受体激动剂可能会获得额外益处 (参见【临床试验】)。

1. 磁共振成像和心脏复律

本品的背衬层含钆。患者在接受磁共振成像 (MRI) 或心脏复律时需移除贴片, 以免皮肤灼伤。

2. 直立性低血压

已知多巴胺受体激动剂会削弱血压的系统性调控, 导致体位性/直立性低血压。在罗替高汀治疗中已观察到此类现象, 但其发生率与安慰剂治疗组相似。由于直立性低血压的总体风险与多巴胺能治疗有关, 建议监测血压, 特别是在治疗开始时。

3. 晕厥

在罗替高汀的临床试验中, 已观察到晕厥事件, 但其发生率与安慰剂治疗组相似。因患有心血管疾病的患者已被排除在该项临床试验外, 建议对严重心血管疾病患者, 询问其晕厥及先兆症状。

4. 睡眠突发和嗜睡

罗替高汀可引起嗜睡和睡眠突发。已报告在日常活动中发生睡眠突发, 有时不伴有任何预警信号。处方医师须连续评估患者的困倦或嗜睡情况, 因为只有直接询问患者才会承认困倦或嗜睡, 应谨慎考虑是否需要减量或停药。

5. 冲动控制障碍及其他相关障碍

应定期监测患者是否发生冲动控制障碍及其他相关障碍包括多巴胺失调综合征。应向患者及护理人员, 多巴胺受体激动剂 (包括罗替高汀) 治疗会引起冲动控制障碍的行为症状, 包括病理性赌博、性欲增加、性欲亢进、强迫性消费或购物、暴食症和强迫性进食。某些患者使用罗替高汀治疗期间可能会出现多巴胺失调综合征。如出现此类症状, 应考虑降低剂量/逐渐终止治疗。

6. 神经阻滞剂恶性综合征

突然中断多巴胺能治疗可引发神经阻滞剂恶性综合征的症状。因此, 建议逐渐降低治疗剂量 (参见【用法用量】)。

7. 多巴胺激动剂停药综合征

已报道突然停止多巴胺治疗会出现提示多巴胺激动剂停药综合征的症状 (例如, 疼痛、疲劳、抑郁、出汗和焦虑), 因此, 建议逐渐降低治疗剂量 (参见【用法用量】)。

8. 异常思维与行为

已报告异常思维与行为, 且表现形式多样, 包括偏执、妄想、幻觉、意识错乱、精神病样行为、定向障碍、攻击行为、激动和逾妄。

9. 纤维化并发症

在某些接受麦角碱类多巴胺能治疗的患者中, 有腹股沟纤维化、肺浸润、胸腔积液、胸膜增厚、心包炎和心脏瓣膜病变的病例报告。停药后, 这些并发症可能缓解, 但难以完全康复。这些不良反应虽被认为与化合物中的麦角胺结构相关, 但非麦角碱类多巴胺受体激动剂是否也会引起这些并发症仍属未知。

10.精神安定药
接受多巴胺受体激动剂治疗的患者，不得用精神安定药进行止吐治疗。(参见【药物相互作用】)
11.眼科检查
建议定期或发生视力异常时进行眼科检查。
12.热源使用
外部热源(过度光照、电热毯及其他热源，例如：桑拿浴、热水浴)不得作用于贴片贴附部位。
13.给药部位反应
给药部位可能出现皮肤反应，通常为轻度或中度。建议每日轮换给药部位(例如：从右侧到左侧，从上身到下身)。避免14天内在同一部位重复应用。如果给药部位反应持续数天或持久存在，或程度加重、皮肤反应扩散至给药部位以外，应评估患者个体的风险/获益比。
如果患者使用本品出现皮疹或刺激，应避免阳光直射，直至皮肤痊愈，因为阳光照射可导致致敏改变。
如果观察到与本品使用相关的全身性皮肤反应(例如：过敏性皮疹，包括红斑疹、斑疹、丘疹或瘙痒)，应停止使用本品。
14.外周水肿
在帕金森病患者中开展的一项临床研究显示，在长达36个月的观察期内，6个月的外周水肿发生率约为4%。
15.亚硫酸盐过敏
本品含有亚硫酸钠，焦亚硫酸钠是一种亚硫酸盐，可引发一些易感人群发生过敏反应，包括过敏症状和危及生命或不严重的哮喘发作。
16.多巴胺不良反应
与左旋多巴联用的帕金森病患者，一些多巴胺能不良反应(例如：幻觉、运动障碍和外周水肿)的发生率升高。在处方罗替高汀时，应考虑该情况。
17.肌张力障碍反应
帕金森病患者在开始使用或逐渐增加罗替高汀的剂量后，偶尔会出现肌张力障碍反应，包括肌张力障碍、姿势异常、斜颈和侧弓反张(比罗综合征)等。虽然肌张力障碍反应可能是帕金森病的一种症状，但一些患者在减少或停用罗替高汀后症状有所改善。如果出现肌张力障碍反应，应重新评估多巴胺能药物的治疗方案，并考虑调整罗替高汀的剂量。
18.对驾驶和操作机械能力的影响
罗替高汀可能对驾驶和操作机械的能力产生较大影响。
对于正在接受罗替高汀治疗且出现困倦和/或睡眠丧失的患者，务必告知其在此类反复发作和困倦性消退(另参见【药物相互作用】)之前，不得驾驶或参与一些由于警觉性降低可能造成其本人或他人面临严重损害或死亡风险的活动(例如：操作机械)。
19.处置的特别注意事项
本品在使用后仍含有活性成份。移除后，用过的贴片应对折，贴面向内，使基质不外露，置于原包装袋内，然后丢弃到儿童不可触及处。任何使用过或未使用过的贴片应按照当地要求进行处置或退回药房。
【孕妇及哺乳期妇女用药】
1.具有生育能力的妇女，女性避孕
具有生育能力的妇女在接受罗替高汀治疗期间应采取有效的避孕措施，防止怀孕。
2.妊娠期
尚无孕妇使用罗替高汀的充分数据。动物研究未提示本品对大鼠或家兔的致畸作用。但在母体毒性剂量水平，在大鼠和小鼠中观察到胚胎毒性(参见【药理毒理/临床前安全性数据】)。对人类的风险在潜在未知。孕妇不得使用罗替高汀。
3.哺乳期
罗替高汀会降低人催乳素的分泌，从而可能抑制泌乳。大鼠研究显示，罗替高汀和/或其代谢产物能分泌到乳汁中。由于缺乏人类数据，哺乳期应停止使用本品。
4.生育力
有关生育力研究的信息，参见【药理毒理/临床前安全性数据】。
【儿童用药】
罗替高汀在儿童和青少年人群中的安全性和有效性尚未确立，尚无本品在帕金森病儿科人群中的相关数据。
【老年用药】
在帕金森病临床研究，中，约50%的罗替高汀治疗患者年龄在65岁及以上，约11%的患者年龄在75岁及以上。这些患者与年轻患者相比，安全性和有效性总体上都没有差异，报告的其他临床经验中也未发现老年患者和年轻患者之间的差异，但是不能排除一些老年人对药物的敏感性增强。使用相同剂量的罗替高汀时，65-80岁患者的血浆罗替高汀水平与年轻患者相比总体上没有差异。
【药物相互作用】
罗替高汀是一种多巴胺受体激动剂。多巴胺拮抗剂，例如：精神安定药(如吩噻嗪类、丁酰苯类、硫杂蒯类)或甲氧氯普胺可能会降低本品疗效，应避免联合用药。对于正在使用镇静剂或其他中枢神经系统抑制剂(例如：苯二氮卓类、抗精神病药、抗抑郁药)或饮酒的患者，联合使用罗替高汀可能发生叠加效应，建议谨慎使用。
左旋多巴和卡比多巴与罗替高汀联合用药，对罗替高汀的药代动力学无影响，且罗替高汀对左旋多巴和卡比多巴的药代动力学无影响。
多潘立酮与罗替高汀联合用药，对罗替高汀的药代动力学无影响。
在健康志愿者中，奥美拉唑(CYP2C19抑制剂)以日剂量40mg与罗替高汀联合用药，对罗替高汀的药代动力学和代谢无影响。
与其他多巴胺激动剂一样，本品可能加重左旋多巴的多巴胺能不良反应，并可能引发和/或加重已知运动障碍。
与罗替高汀(3mg/24h)联合用药，不影响口服避孕药(炔雌醇0.03mg，左炔诺孕酮0.15mg)的药效学和药代动力学。与其他类型的激素类避孕药的相互作用尚未深入研究。
【药物过量】
1.症状
最可能出现与多巴胺受体激动剂药效学特征相关的不良反应，包括恶心、呕吐、低血压、不自主运动、幻觉、意识错乱、惊厥和其他中枢多巴胺能刺激反应。
2.处理
多巴胺受体激动剂过量，尚无已知的解救药物。如疑似药物过量，应立即移除贴片，移除贴片后，活性物质吸收停止，罗替高汀的血药浓度迅速下降。需对患者密切监测，包括心率、心律和血压。
药物过量的治疗可能需采用全身性支持措施，以维持生命体征。透析可能无效，因为透析并不能清除罗替高汀。
如需停用罗替高汀，应逐渐停药，避免发生神经阻滞剂毒性综合征。
【临床药理】
1.药代动力学
(1)吸收
给药后，罗替高汀持续释放，并经皮肤吸收，贴片应用1至2天后达到稳态浓度；一日一次，贴片在皮肤上保留24小时，可维持血药浓度为稳定水平。在1mg/24h至24mg/24h剂量范围内，罗替高汀的血药浓度与剂量成正比。
本品约45%的活性成份在24小时内释放至皮肤。经皮给药后的绝对生物利用度约为37%。
轮换贴片的应用部位可导致血药浓度每日之间的差异。罗替高汀的生物利用度差异在2%(上臂与侧腹)至46%(肩部与大腿)之间。但未显示对临床结果产生任何相关影响。
(2)分布

罗替高汀与血浆蛋白的体外结合率约为92%。在人体内的表观分布容积约为84l/kg。

(3)代谢

罗替高汀的代谢较充分。罗替高汀经N-去烷基化作用以及直接和间接结合代谢。体外研究结果表明，不同的CYP型酶能催化罗替高汀的N-去烷基化作用。主要代谢产物为硫酸盐和葡萄糖苷酸结合物，以及N-去烷基化代谢产物，这些代谢产物均无生物活性。代谢产物的资料尚不完善。

(4)消除

约71%的罗替高汀剂量经尿液排泄，少部分(约23%)经粪便排泄。经皮给药后，罗替高汀的清除率约10l/min，总体清除半衰期为5至7小时。药代动力学特性显示双相清除，初始半衰期约为2至3小时。

本品经皮给药，预期无食物和胃肠系统情况的影响。

2.特殊患者人群

本品治疗的起始剂量较低，并根据临床耐受性逐渐调整剂量，以获取最佳疗效，因此无需根据性别、体重和年龄调整剂量。

肝功能和肾功能损害：在中度肝功能损害或轻度至重度肾功能损害受试者中，罗替高汀的血药浓度未观察到相关升高。尚无在重度肝损害患者中的深入研究数据。

罗替高汀结合物及其去烷基化代谢产物的血药浓度随着肾功能损害程度的加重而升高。但这些代谢产物未产生临床效应。

3.中国人群药代动力学数据

(1)健康受试者

一项试验研究了中国健康受试者接受罗替高汀透皮贴片2mg/24h单次及多次给药和4mg/24h多次给药的药代动力学。经过短暂的迟滞时间(1-4小时)后，罗替高汀的血药浓度逐渐升高，达到稳态血药浓度的时间分别为16小时(单次给药)和8小时(多次给药)。移除贴片后，药物吸收停止，血药浓度降低，半衰期在白种人及其他种族中观测结果相当。24小时内经皮吸收的活性成份百分比与白种人及其他种族中观测结果相当。本品连续给药1-2天后达稳态浓度，且给药过程中罗替高汀的血药浓度保持稳定。2mg/24h和4mg/24h给药时，稳态时的血药峰浓度(C_{max})、血药谷浓度(C_{min})和药时曲线下面积(AUC)与剂量呈比例增加。多次给药未观察到药物蓄积。总之，中国人群药代动力学特征与白种人及其他种族中观测结果一致，无显著的种类差异。

(2)患者人群

一项试验研究了中国晚期特异性帕金森病患者接受罗替高汀透皮贴片(给药剂量4mg/24h至16mg/24h)的药代动力学。维持期结束时，共收集212份血浆样品用于血药谷浓度的测定，罗替高汀的血药浓度与剂量呈比例增加，且在维持期保持稳定。中国患者人群药代动力学特征与白种人及中国健康受试者观测结果一致。

【药理毒理】

药理作用

罗替高汀是一种非麦角碱多巴胺激动剂。罗替高汀治疗帕金森病的确切作用机制尚不明确，但认为与激活大脑尾状壳核的多巴胺受体有关。

毒理研究

遗传毒性

罗替高汀Ames试验、小鼠体内骨髓微核试验结果为阴性，小鼠淋巴瘤细胞tk基因突变试验结果为阳性。

生殖毒性

雌性大鼠于交配前、交配期直至妊娠第7天皮下注射罗替高汀(1.5、5、15mg/kg/天)，所有剂量组均未见胚胎着床，最低剂量为人最大推荐剂量(MRHD)8mg/24h的2.4倍(根据mg/m²计算)。雄性大鼠于交配前70天直至交配期间给药，未见对生育力的影响，但最高剂量时附睾精子活力降低，无反应剂量(5mg/kg/天)为MRHD的6倍(根据mg/m²计算)。雌性大鼠皮下注射罗替高汀，交配前2周至交配前4天剂量分别为10、30、90mg/kg/天，交配前3天至妊娠第7天所有试验组均给药6mg/kg/天(根据mg/m²计算约为MRHD的4倍)，可见着床率明显降低(低剂量)或完全无着床(中剂量和高剂量)。罗替高汀对啮齿类动物着床的影响被认为与其降低催乳素水平相关。在人体中，绒毛膜促性腺激素而非催乳素对于着床起关键作用。

妊娠小鼠在器官形成期(妊娠第6-15天)皮下注射罗替高汀(10、30、90mg/kg/天)，高、中剂量导致育龄骨化延迟发生率升高和胎仔体重降低，高剂量导致致畸-胎仔死亡率升高，无反应剂量为MRHD的约6倍(根据mg/m²计算)。妊娠大鼠在器官形成期(妊娠第6-17天)皮下注射罗替高汀(0.5、1.5、5mg/kg/天)，所有剂量均导致致畸-胎仔死亡率升高，最低剂量低于MRHD(根据mg/m²计算)，对大鼠的这种影响被认为与罗替高汀降低催乳素水平有关。妊娠兔在器官形成期(妊娠第7-19天)皮下注射罗替高汀(5、10、30mg/kg/天)，高、中剂量导致致畸-胎仔死亡率升高，无反应剂量为MRHD的12倍(根据mg/m²计算)。

大鼠在妊娠和哺乳期(妊娠第6天直至产后第21天)皮下注射罗替高汀(0.1、0.3、1mg/kg/天)，最高剂量组中的子代出现肿瘤发生率升高。在大鼠中，所有剂量均导致率间质细胞瘤和子宫肿瘤(腺癌、鳞状细胞癌)发生率升高，引发大鼠产生这些肿瘤的内分泌机制被认为与人类无关。因此，当暴露量达MRHD所产生血浆暴露量(AUC)的4-6倍时，未见引发相关肿瘤。

致癌性

罗替高汀在小鼠和大鼠中开展了2年致癌性试验，小鼠给药剂量为3、10、30mg/kg，大鼠给药剂量为0.3、1、3mg/kg，均为每48小时皮下注射给药一次。在小鼠中，剂量达MRHD的9倍时未见肿瘤发生率升高。在大鼠中，所有剂量均导致率间质细胞瘤和子宫肿瘤(腺癌、鳞状细胞癌)发生率升高，引发大鼠产生这些肿瘤的内分泌机制被认为与人类无关。因此，当暴露量达MRHD所产生血浆暴露量(AUC)的4-6倍时，未见引发相关肿瘤。

其他

在一项白化大鼠6个月毒理学试验中，罗替高汀最高剂量(血浆暴露量AUC)至少为MRHD的15倍[组可见视网膜变性。在白化大鼠(白化大鼠血浆AUC达到MRHD的4-6倍)或白化小鼠2年致癌性试验中，或猴1年试验中，未见视网膜变性。该影响对人类的潜在意义尚未确定，但因可能涉及脊椎动物中普遍存在的机制破坏(即视网膜脱落)，故不可忽略。

【贮 藏】

密封，不超过30℃保存。

【包 装】铝纸复合膜包装，1贴/袋，7袋/盒。

【有 效 期】24个月

【执行标准】YBH29322025

【批准文号】国药准字H20256034

【药品上市许可持有】

名 称：北京泰德制药股份有限公司

注册地址：北京市北京经济技术开发区荣京东街8号

邮政编码：100176

电话号码：010-67806048

传真号码：010-67860459

网 址：www.tidepharm.com

【生产企业】

企业名称：北京泰德制药股份有限公司

生产地址：北京市北京经济技术开发区荣京东街8号

邮政编码：100176

电话号码：010-67806048

传真号码：010-67860459

网 址：www.tidepharm.com