

核准日期：2024年12月17日  
修改日期：2024年12月25日

## 己二酸他雷替尼胶囊说明书

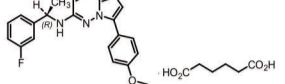
本品为附条件批准上市。请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

### 【药品名称】

通用名称：己二酸他雷替尼胶囊  
商品名称：达伯乐  
英文名称：Taletrectinib Adipate Capsules  
汉语拼音：Jǐ'èrsuān Tàilèitīnǐ Jiāonáng

### 【成份】

本品活性成份为己二酸他雷替尼。  
化学名称：3-[4-[(2R)-2-氨基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-[(3-氟苯基)乙基]哌唑并[1,2-d]哒嗪-6-基甲酰胺  
己二酸盐  
化学结构式：



分子式：C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>5</sub>·C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>  
分子量：551.61  
辅料：甘露醇、预胶化淀粉、低取代羟丙纤维素、胶态二氧化硅、硬脂富马酸钠、羟丙甲纤维素空心胶囊（1）。

### 【性状】

本品为白色硬胶囊，内容为白色至类白色粉末。

### 【适应症】

本品适用于ROS1阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。  
本适应症基于单臂临床试验结果获得附条件批准。本适应症的完全批准将取决于后续开展的确定性试验的临床获益。

【规格】0.2g（按C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>5</sub>计）

### 【用法用量】

#### 患者选择

采用经验证的检测方法，证实存在ROS1阳性局部晚期或转移性NSCLC的患者方可使用本品治疗。应在开始本品治疗前确定ROS1阳性状态。

#### 推荐剂量及服用方法

成人的推荐剂量为0.6g，口服，每日一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。  
本品应在空腹状态下服用（建议用药前后2小时不要进食）（参见【临床药理】）。  
用水整粒吞服本品，服用前请勿掰开、咀嚼、压碎或溶解胶囊。请勿服用任何破损、破裂或损坏的本品。  
建议每天大致在同一时段服用；如果漏服本品，若距离下次服药时间的间隔超过12小时，可补服本品；若距离下次服药时间的间隔不足12小时，则不要进行补服。如果患者服用本品后发生呕吐，不要服用追加剂量，应在下一次服药时间继续服用推荐剂量。

#### 剂量调整

临床实践中管理不良事件时，可能需要暂时中断给药、降低剂量或停止本品的治疗，具体依据处方医师对患者安全性和耐受性的评估而定。

表1提供了成人患者的推荐剂量减量建议。如果患者不能耐受0.2g每日一次的剂量，应永久停止本品的治疗。

表1 推荐的减量方案		
减量方案	本品推荐口服剂量	
起始剂量	0.6g 每日一次	
首次减量	0.4g 每日一次	
第二次减量	0.2g 每日一次	

#### 推荐剂量调整原则

本品剂量调整建议见表2。（参见【注意事项】和【不良反应】）。

表2 推荐剂量调整原则		
不良反应（ADR）	严重程度 <sup>a</sup>	剂量调整
血液学（不包括淋巴瘤细胞减少症）	3级或4级	✧ 暂停本品治疗，直至恢复至≤2级或基线水平。以原剂量或者减量后重新开始治疗，具体根据临床需求而定。
	3级	✧ 暂停本品治疗，直至恢复至≤1级或基线水平，然后减量后重新开始治疗。
转氨酶升高	4级	✧ 如果首次出现4级不良反应，暂停本品治疗，直至恢复至≤1级或基线水平，然后减量后重新开始治疗。 ✧ 如果4级不良反应复发，永久停止治疗。

尚无妊娠女性使用本品的临床数据。根据本品动物研究结果及作用机制，孕妇服用本品可能会导致胎儿损害。应告知有生育能力的女性和孕妇本品对胎儿的潜在风险。

#### 哺乳

尚不清楚本品或其代谢产物是否会分泌至人乳汁中。建议哺乳期妇女在本品用药期间停止哺乳。

#### 生育力

尚无关于本品对生育力影响的临床数据，因此本品对男性和女性生育力的影响不详。

#### 【儿童用药】

尚未确定本品在18岁以下患者中的安全性和有效性。

#### 【老年用药】

在AB-106-C203研究173例患者中，未观察到年龄≥65岁的患者和较年轻的患者（分别占21.4%和78.6%）存在安全性或有效性的差异。  
年龄≥65岁的患者无需调整剂量（参见【用法用量】“特殊人群剂量说明”章节）。

#### 【药物相互作用】

##### 本品对其他药物的影响

##### CYP代谢

体外数据表明，本品对CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4有潜在的抑制作用；对CYP1A2、CYP3A4有潜在的诱导作用。这些抑制或诱导作用的临床意义尚不清楚。本品在与CYP1A2、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4的敏感底物合并用药时应谨慎。

##### P-gp底物

体外数据表明，本品对P-gp有潜在的抑制作用，在P-gp敏感底物与本品合并用药时应谨慎。  
健康受试者中本品（0.6g）与地高辛（0.25mg）联用，可使地高辛的C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-∞</sub>分别增加18.3%和10.8%；认为本品对地高辛吸收速度和吸收程度（C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-∞</sub>）的影响不具有临床意义。

##### BCRP底物

体外数据表明，本品对BCRP有潜在的抑制作用。这种抑制作用的临床意义尚不清楚，但由于存在吸收增加的风险，在BCRP敏感底物与本品合并用药时应谨慎。

##### 其他转运蛋白底物

体外数据表明，本品对OATP1B1、MATE1、MATE2-K有潜在的抑制作用。这种抑制作用的临床意义尚不清楚，但由于存在吸收增加的风险，在OATP1B1、MATE1、MATE2-K敏感底物与本品合并用药时应谨慎。

##### 其他药物对本品的影响

基于体外数据，CYP3A是代谢本品的主要酶（CYP3A4为主要，CYP3A5为次要）。

##### CYP3A诱导剂

健康受试者中本品（0.2g）与强效CYP3A诱导剂利福平（600mg）联用，可使本品的C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、AUC<sub>0-12h</sub>较单用分别降低42%、87%、86%。基于PBPK模型预测，合并使用中效CYP3A诱导剂依非韦因可使本品的C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>较单用分别降低45%和73%；合并使用弱效CYP3A诱导剂地塞米松可使本品的C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>较单用分别降低15%和37%。临床实践中，应避免本品与CYP3A诱导剂（包括但不限于卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福平、利福平 and 圣约翰草[贯叶连翘]、阿替他药、利托那韦、依非韦因、地塞米松）合并用药（参见【用法用量】）。

##### CYP3A抑制剂

健康受试者中本品（0.2g）与强效CYP3A抑制剂伊曲康唑（200mg）联用，可使本品的C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、AUC<sub>0-12h</sub>较单用分别增加76%、228%、228%。基于PBPK模型预测，合并使用中效CYP3A抑制剂维拉帕米可使本品的C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>较单用分别增加27%和182%；合并使用弱效CYP3A抑制剂西米替丁可使本品的C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>较单用分别增加6%和14%。临床实践中，应避免强效和中效CYP3A抑制剂（包括但不限于利托那韦、沙奎那韦、酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、葡萄柚或塞维利亚柑橘）与本品合并用药。

##### P-gp抑制剂

体外数据表明，本品是P-gp的底物，与强效或中效P-gp抑制剂合并用药时，存在本品暴露量增加的风险，因此本品与强效或中效P-gp抑制剂（例如维拉帕米、瑞奈地平、非洛地平、氟伐沙明、帕罗西汀）合并用药时应谨慎。

##### 升高胃液pH值的药物

本品在生理pH范围内的溶解度具有pH依赖性。临床研究显示，在健康受试者中本品（0.4g）与奥美拉唑（质子泵抑制剂，PPI）联用，可使本品的C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、AUC<sub>0-12h</sub>较单用分别降低65%、11%、40%。应避免本品与升高胃液pH值的药物合并用药。如无法避免，应选择短效抗酸药物，而非质子泵抑制剂或H<sub>2</sub>受体拮抗剂，且本品与短效抗酸药物的给药时间需间隔2小时以上。

##### 【药物过量】

本品临床试验尚无用药过量经验，应避免用药过量。如发生用药过量，应密切监测并给予支持性治疗。尚无已知的本品解毒剂。

##### 【临床药理】

##### 作用机制

本品属于酪氨酸激酶抑制剂，对原癌基因酪氨酸受体激酶ROS1以及神经节苷脂酪氨酸受体激酶NTRK1、NTRK2、NTRK3有明显的抑制作用，从而抑制因下游信号通路过度激活而导致的不受控制的细胞增殖，最终发挥抗肿瘤作用。本品能够穿过血脑屏障，具有中枢神经系统靶向抑制活性。

##### 药力学

尚无本品药力学生物标志物的研究。

##### 心脏电生理

本品在临床拟定的0.6g每日一次给药方案下，可引起QT间期延长的可能。基于临床研究结果建立的C-QTc模型分析显示，本品在推荐剂量下，预测QT间期（QTcF）相对于基线的变化均值均为14.5ms（单侧95%CI的上限为16.6ms）；个体校正后的QT间期（QTcI）相对于基线的变化均值为13.7ms（单侧95%CI的上限为15.8ms）。

不良反应（ADR）	严重程度 <sup>a</sup>	剂量调整
心电图QT间期延长	丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天冬氨酸氨基转移酶（AST）≥3×正常值上限（ULN），且总胆红素≥2×ULN（无胆汁淤积或血虚）	✧ 永久停止本品治疗。
	3级[在至少2次独立的心电图上QTc大于500毫伏（ms）]	✧ 暂停本品治疗，直至恢复至≤480ms或基线水平，以原剂量或者减量后重新开始治疗，具体根据临床需求而定。
尖端扭转型室性心动过速；多形性室性心动过速；严重心律失常的体征/症状。		✧ 永久停止本品治疗。
	3级	✧ 如果首次出现3级不良反应，暂停本品治疗，直至恢复至≤1级或基线水平，以原剂量或者减量后重新开始治疗，具体根据临床需求而定。 ✧ 如果3级不良反应复发，减量后重新开始治疗或永久停止治疗。
其他有临床意义的不良反应		
	4级	✧ 如果首次出现4级不良反应，暂停本品治疗，直至恢复至≤1级或基线水平，然后减量后重新开始治疗。 ✧ 如果4级不良反应复发，永久停止治疗。

患者用药期间发生任何等级的间质性肺疾病（ILD），无论是否和本品相关，均应永久停止本品的治疗。  
\*根据美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）5.0版确定严重程度。  
**发生特殊药物相互作用后的剂量调整**  
CYP3A抑制剂合并用药  
在成人患者中，应避免与强效或中效CYP3A抑制剂合并服用（参见【药物相互作用】）。  
CYP3A诱导剂合并用药  
在成人患者中，应避免与CYP3A诱导剂合并服用（参见【药物相互作用】）。

##### 特殊人群剂量说明

老年人：年龄≥65岁的患者无需调整本品的服用剂量（参见【老年用药】和【临床药理】）。  
肾功能不全：轻度或中度肾功能不全患者无需调整剂量。尚未在重度肾功能不全患者中研究本品的安全性与有效性（参见【临床药理】）。

肝功能不全：对于轻度肝功能不全患者，不建议进行剂量调整。尚未在中度和重度肝功能不全患者中研究本品的安全性与有效性（参见【临床药理】）。

##### 【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的可能由本品引起的不良反应近似发生率。由于临床试验在各种不同条件下进行，因此在不同临床试验中观察到的不良反应的发生率不能直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

以下具有临床意义的不良反应在说明书的其他部分进行描述：  
• 肝毒性（参见【注意事项】和本部分“特定药物不良反应描述”章节）  
• 心电图QT间期延长（参见【注意事项】和本部分“特定药物不良反应描述”章节）  
• 胃肠道反应（参见本部分“特定药物不良反应描述”章节）

##### 安全性特征总结

共355例实体瘤患者（包括308例ROS1阳性局部晚期或转移性NSCLC患者）接受本品治疗，其中<0.6g每日一次2例，0.6g每日一次296例，>0.6g每日一次35例。中位药物暴露时间为7.6个月。  
在355例患者中，发生的最常见不良反应（≥20%）为转氨酶升高（AST升高或ALT升高）、腹泻、呕吐、恶心和食欲。最常见的严重不良反应为肺部感染（4.5%）。  
因不良反应永久停药的患者有2.3%。因不良反应减量和暂停用药的患者分别有20.6%和29.6%。  
表3和表4呈现接受本品治疗的355例患者发生的不良反应和实验室检查值异常。

表3 临床试验汇总数据中接受他雷替尼患者发生的不良反应 <sup>a</sup> （N=355）		
MedDRA系统器官不良反应	所有CTCAE等级发生率（%）	CTCAE≥3级发生率（%）
<b>胃肠系统疾病</b>		
腹泻	60.0	3.1
恶心	44.5	1.4
呕吐	43.9	1.1
便秘	16.9	0.3
腹痛 <sup>b</sup>	15.5	0.8
<b>神经系统疾病</b>		
头晕	19.2	0.3
周围神经病 <sup>c</sup>	18.6	0.3
味觉倒错 <sup>d</sup>	17.5	0

MedDRA系统器官不良反应	所有CTCAE等级发生率（%）	CTCAE≥3级发生率（%）
<b>头痛</b>		
头痛	8.2	0.6
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
疲劳 <sup>e</sup>	19.2	1.7
发热	10.4	0.3
水肿 <sup>f</sup>	8.7	0
难受	8.2	0.6
<b>代谢及营养类疾病</b>		
食欲减退	16.3	0.3
体重降低	14.1	0.3
体重增加	10.7	0.8
<b>心脏器官疾病</b>		
心电图QT间期延长	14.9	3.1
心动过缓 <sup>g</sup>	7.6	0
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
咳嗽 <sup>h</sup>	14.4	0
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
皮疹 <sup>i</sup>	14.4	1.7
瘙痒	10.1	0
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
肌痛 <sup>j</sup>	11.8	0
关节痛	7.6	0
肢体疼痛	6.2	0.3
肌无力	5.6	0.3
<b>感染及侵袭类疾病</b>		
尿路感染 <sup>k</sup>	11.5	0
肺部感染 <sup>l</sup>	10.7	4.5
<b>眼器官疾病</b>		
视物模糊	5.4	0

\*使用NCI CTCAE5.0版对不良反应进行分级。

- 腹痛（腹部不适、上腹痛、腹痛、胃胀痛）。
- 周围神经病（神经痛、周围神经病、外周感觉神经病、外周运动神经病、感觉障碍、感觉迟钝、感觉减退、口腔感觉减退、感觉异常、感觉过敏、牙齿感觉过敏、感觉缺失、口腔感觉缺失）。
- 味觉倒错（味觉倒错、味觉障碍、味觉丧失）。
- 疲劳（疲劳、乏力）。
- 水肿（外周水肿、面部水肿、外周肿胀、局部水肿、水肿、眼睑水肿、眼眶周围水肿、面肿）。
- 心动过缓（心动过缓、窦性心动过缓）。
- 咳嗽（咳嗽、排痰性咳嗽）。
- 皮疹（皮疹、斑丘疹）。
- 肌痛（肌痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不适）。
- 肺部感染（感染性肺炎、细菌性肺炎、非细菌性肺炎、病毒性肺炎、病毒性肺炎）。

表4 临床试验汇总数据中接受他雷替尼患者较基线发生恶化的实验室检查值异常（≥20%）（N=355<sup>a</sup>）

实验室检查值异常	任何级别（%）	3-4级别（%）
<b>生化</b>		
AST升高	84.7	9.1
ALT升高	79.0	11.4
血肌酸酐酶升高	40.0	7.0
胆红素升高	39.9	0
甘油三酯升高	37.8	1.7
血肌酐升高	37.0	1.4
尿酸升高	34.1	0
血钙降低	28.2	1.1
碱性磷酸酶升高	27.7	0
白蛋白降低	26.7	0.6
胆红素升高	22.6	0.3
<b>血液学</b>		
血红蛋白减少	47.8	4.1
淋巴细胞减少	35.8	4.5
白细胞减少	27.9	2.0
中性粒细胞减少	25.4	6.5

\*根据NCI CTCAE5.0版进行分级。

<sup>a</sup>用于计算发生率的分母，根据具有基线和至少一个治疗后结果的患者人数而变化。

缩写词：ALT-天冬氨酸氨基转移酶；AST-天冬氨酸氨基转移酶；NCI CTCAE-美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准。

#### 特定药物不良反应描述

##### 肝毒性

在355例接受本品治疗的患者中，有67.6%的患者发生AST/ALT升高，大部分是轻度或中度（严重程度1或2级）并具有一过性，3级及以上发生率11.8%。中位发生时间0.5个月，中位持续时间2.8个月。2例（0.6%）患者因AST/ALT升高永久停药。

18.9%的患者发生血胆红素升高，大部分是轻度或中度（严重程度1或2级）并具有一过性，3级及以上发生率1.7%。中位发生时间2.3个月，中位持续时间1.3个月。1例（0.3%）患者因血胆红素升高永久停药。

1例（0.3%）患者报告了药物诱导的肝损伤不良反应，减量后患者恢复正常。2例（0.6%）患者出现了≥3×ULN的ALT/AST升高合并≥2×ULN的总胆红素升高或碱性磷酸酶正常，停用本品后患者均恢复正常。2例（0.6%）（存在疾病进展等混杂因素）患者报告了结局为死亡的肝脏事件。

应根据【用法用量】和【注意事项】的建议，对患者进行肝功能检测和管理。

##### 心电图QT间期延长

在355例接受本品治疗的患者中，11例（3.1%）患者发生了3级心电图QT间期延长的不良反应，没有患者发生4级或以上的心电图QT间期延长（参见【注意事项】）。中位发生时间0.5个月。绝大多数的患者可以自行恢复或暂停用药后恢复。

有3例（1.0%）患者开始本品治疗后发生QTcF相比基线增加≥60ms，8例（2.3%）患者在开始本品治疗后发生过QTcF增加F≥500ms。

##### 胃肠道反应

胃肠道反应是在接受本品治疗的患者中比较常见的不良反应。最常见的胃肠道不良反应包括腹泻（60.0%），恶心（44.5%）和呕吐（43.9%）。大部分的胃肠道反应是轻度和中度（严重程度1或2级）并可控的。中位发生时间0.03个月，中位持续时间0.9个月。绝大多数的患者经对症治疗、减量或暂停用药后恢复。

##### 【禁忌】

已知对本品或任何辅料过敏的患者，禁用本品。

##### 【注意事项】

##### 肝毒性

如患者在服用本品期间发生不明原因的腹痛、疲劳、小便发黄、黄疸以及腹水，请及时就医，并进行肝功能检查。

在接受本品治疗之前，应进行肝功能测试（包括ALT、AST和胆红素水平）。开始使用本品治疗后的前两个月需每周检测一次肝功能，此后在治疗第一年内在每月检测一次，并根据患者的具体临床情况调整后续监测频率。如果患者出现转氨酶升高，应进行更频繁的检测。必要时可根据表2的指引调整治疗方案，包括暂停给药、减量或永久停药（参见【用法用量】）。

##### 心电图QT间期延长

接受本品治疗的患者，可能会出现心电图QT间期延长。QT间期延长可导致严重心律失常和猝死的风险增加。目前在本品已完成和正在进行的临床试验中，未发现QT间期延长导致的严重心律失常，包括尖端扭转型室性心动过速。

心电图QT间期延长的临床表现主要为心动过缓、头晕和晕厥。电解质紊乱、脱水 and 心动过缓可进一步增加QT间期延长的风险。患有先天性长QT间期综合征的患者应避免使用本品。对于患有心肌梗死、充血性心力衰竭、不稳定型心绞痛和心动过缓性心律失常、电解质异常或使用已知能够延长QT间期药物的患者，应在服用本品期间定期监测其心电图、电解质和肾功能。建议在患者第一次给药前，以及本品的整个治疗期间，根据临床指定定期监测其心电图和电解质，特别是在患者治疗期间出现呕吐、腹泻、脱水以及肾功能不足等症狀时，建议密切监测其心电图、电解质和肾功能。

在至少2次独立的心电图上，QTc<500ms的患者应暂停使用本品，直到恢复至QTc<等于或于480ms或基线水平，然后继续按表2进行剂量调整（参见【用法用量】）。出现尖端扭转型室性心动过速、多形性室性心动过速或严重心律失常的体征/症状的患者，应永久停止本品治疗，且必须立即咨询专科医生的建议。

##### 间质性肺病/非感染性肺炎

在355例接受本品治疗的患者中，ILD/非感染性肺炎发生率为0.8%。3级或4级发生率为0.6%。中位发生时间4.2个月，中位持续时间1.7个月。因ILD/非感染性肺炎永久停药的患者为0.8%。1名（0.3%）（近期使用过PD-1抑制剂）患者报告了结局为死亡的ILD事件。

对于使用本品的患者，应密切注意提示ILD/肺部炎症（非感染性）的症状，当出现急性或加重的呼吸困难、咳嗽或发热等症狀时，立即暂停本品的使用并就医。一旦确定发生ILD/非感染性肺炎，应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

##### 对驾驶和使用机械能力的影响

接受本品治疗的少数患者曾出现头晕、疲劳或视物模糊等，可能影响驾驶和操纵器械的能力。应告知患者，在本品治疗期间出现头晕、疲劳或视物模糊时，应避免驾驶或操纵机械，直至症状消失（参见【不良反应】）。

##### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

##### 避孕

##### 女性

有生育能力的女性患者在开始本品治疗前，应进行妊娠检测。

应告知育龄期女性患者在接受本品治疗期间避免妊娠，在接受本品治疗期间及最后一次给药后至少90天内，使用有效的避孕措施。

##### 男性

有具备生育能力的女性伴侣的男性患者，在接受本品治疗期间及最后一次给药后至少90天内，使用避孕套（参见【药理毒理】）。

##### 妊娠

#### 【药理毒理】

##### 药理作用

他雷替尼为原癌基因（ROS1）和神经节苷脂酪氨酸受体激酶融合基因（NTRK1/2/3）的酪氨酸激酶抑制剂，IC<sub>50</sub>值为0.207~2.276nM。细胞水平研究显示，他雷替尼对携带ROS1和NTRK融合基因的多种细胞以及突变型细胞（包括克唑替尼耐药的L1951R、L2020M、G2032R和2033N突变型）的增殖具有抑制作用。裸鼠皮下移植瘤模型中，他雷替尼可抑制表达ROS1和NTRK融合基因的肿瘤生长，在ROS1阳性的颅内移植瘤模型中，他雷替尼可延长荷瘤小鼠的生存期。

##### 毒理学研究

他雷替尼一项Ames试验结果为阳性，另外重复的三项Ames试验结果均为阴性。他雷替尼Chn细胞染色体畸变试验结果为阳性。大鼠体内骨髓微核试验和大鼠肝脏微核试验结果均为阴性。

##### 生殖毒性

大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，大鼠经口给予他雷替尼4、25、60mg/kg/天（雄性和）4、25、100mg/kg/天（雌性）[以AUC<sub>0-24</sub>，高剂量分别约为人最大推荐剂量（MRHD）600mg/天的0.7倍和1倍]，雄性大鼠60mg/kg/天剂量下可见体重下降，雌性大鼠100mg/kg/天剂量下未见对生育力和早期胚胎发育的不良影响。  
大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠于妊娠第6天至第17天（器官发生期）经口给予他雷替尼7.35、22.1、73.5mg/kg/天，73.5mg/kg/天[以AUC<sub>0-24</sub>，约为MRHD的0.9倍]剂量下可见胎仔骨骼化异常，对母体的未见不良反应剂量（NOAEL）为73.5mg/kg/天，胚胎-胎仔发育毒性的NOAEL为22.1mg/kg/天。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，免于妊娠第6天至第19天（器官发生期）经口给予他雷替尼15、30、90mg/kg/天，≥15mg/kg/天[以AUC<sub>0-24</sub>，约为MRHD的0.03倍]剂量下可见妊娠动物流产以及流产后期死亡，未见对胚胎-胎仔发育的不良影响。

##### 致癌性

他雷替尼尚未进行致癌性研究。

##### 【贮藏】

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】