核准日期：2021 年 06 月 16 日

修改日期：2022 年 05 月 23 日

2022 年 10 月 12 日

2023 年 06 月 13 日

2024 年 01 月 08 日

2024 年 04 月 02 日

利司扑兰口服溶液用散说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通 用 名：利司扑兰口服溶液用散

商 品 名：中文：艾满欣；英文：Evrysdi

英 文 名：Risdiplam Powder for Oral Solution

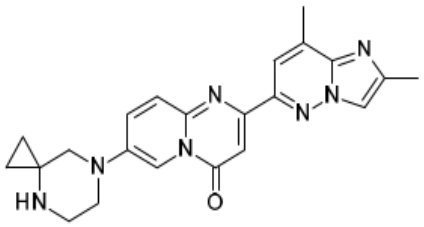
汉语拼音：Lisipulan Koufurongyeyong San

【成份】

活性成份：利司扑兰（risdiplam）

化学名称：7-（4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基）-2-（2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基）吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

化学结构式：



分子式：$C_{22}H_{23}N_7O$

分子量：401.46

辅料：甘露醇、异麦芽、草莓香精、酒石酸、苯甲酸钠、聚乙二醇 6000、三氯蔗糖、抗坏血酸、依地酸二钠。

【性状】

本品为粉末或带有结块的粉末或饼状粉末。

【适应症】

利司扑兰适用于治疗 16 日龄及以上患者的脊髓性肌萎缩症（SMA）。

【规格】

每瓶含利司扑兰 60 mg。

【用法用量】

利司扑兰在使用前必须由医疗卫生专业人士（含药师）配制成口服溶液并标记，供口服或胃肠内给药。配制前，患者或照护者不得打开药瓶。

确诊后应尽早开始 SMA 治疗。

每日约在同一时间使用提供的口服喂药器给予利司扑兰一次。

推荐剂量

对于 SMA 患者，利司扑兰的每日一次推荐剂量取决于年龄和体重（参见表 1）。

表 1　给药方案（按年龄和体重）推荐剂量

年龄[a]和体重	推荐的每日剂量
16 日龄至<2 月龄	0.15 mg/kg
2 月龄至<2 岁	0.20 mg/kg
≥2 岁（<20 kg）	0.25 mg/kg
≥2 岁（≥20 kg）	5 mg

[a]　基于早产儿矫正年龄

给药方法

使用提供的可重复使用的口服喂药器给予利司扑兰每日剂量。建议医疗卫生专业人士与患者或照护者在使用第一剂前讨论如何准备每日处方剂量的药品。

根据每日处方剂量选择口服喂药器

表 2　根据利司扑兰的每日处方剂量选择口服喂药器

喂药器尺寸	给药量	喂药器刻度
1 mL	0.3-1.0 mL	0.01 mL
6 mL	1.0-6.0 mL	0.1 mL
12 mL	6.2-6.6 mL	0.2 mL

计算剂量时，需要考虑口服喂药器的刻度。将给药量四舍五入至所选口服喂药器上标记的最接近刻度。

将利司扑兰吸入口服喂药器后，应立即服用。如果在 5 分钟内未服用，应将其丢弃，并重新准备一剂新药液。

患者口服利司扑兰后，应喝水以确保药物已完全吞服。如果患者无法吞咽并留置了鼻胃管或胃造瘘管，则通过鼻胃管或胃造瘘管给予利司扑兰。给予利司扑兰后，应用水冲洗鼻胃管或胃造瘘管。

有关药物配制和给药的详细说明，请参阅使用方法指导和配制方法指导。

使用、操作和处置的特殊说明

利司扑兰在使用前必须由医疗卫生专业人士（含药师）配制成口服溶液并标记。配制前，患者或照护者不得打开药瓶。

将 60 mg 利司扑兰配制成口服溶液（0.75 mg/mL）。

在处理利司扑兰粉末时应小心，避免吸入干粉末，并避免干粉末和配制溶液直接接触皮肤或粘膜。配制期间、配制后擦拭瓶/盖外表面及清洁工作面时，请戴一次性手套。

如果不慎接触，请用肥皂和清水彻底清洗；用水冲洗眼睛。

延迟或遗漏用药

每日约在同一时间口服一次利司扑兰。如果漏服利司扑兰，则应在计划的给药时间后 6 小时内尽快补服。否则，跳过漏服剂量，并在第二天的计划给药时间服用下一剂。

如果服用一剂利司扑兰后未完全吞服或出现呕吐，不得为了补足剂量再服用本品，应等到第二天在正常用药时间服用下一剂。

剂量调整

剂量调整必须在医疗卫生专业人士的指导下进行。尚未研究每日剂量高于 5 mg 的治疗方法。无 16 日龄以下婴儿的可用数据。

【不良反应】

临床试验

安全性特征概要

由于各项临床试验是在不同情况下进行，所以无法将某种药物的临床试验中

观察到的不良反应发生率与另一种药物的临床试验中观察到的发生率进行直接比较，而且临床试验中的不良反应发生率可能无法反映临床实践中实际观察到的发生率。

利司扑兰的安全性特征是基于四项临床试验，即 FIREFISH、SUNFISH、RAINBOWFISH 和 JEWEILFISH。

在婴儿型 SMA 患者中，利司扑兰的最常见不良反应为发热（54.8%）、皮疹（29.0%）和腹泻（19.4%）。

在迟发型 SMA 患者中，利司扑兰的最常见不良反应为发热（21.7%）、头痛（20.0%）、腹泻（16.7%）和皮疹（16.7%）。

在婴儿型SMA患者和迟发型SMA患者中，上述不良反应的发生并没有明确的时间或临床模式，并且尽管持续进行利司扑兰的治疗，但这些不良反应一般可以缓解。

不良反应汇总表

基于以下惯例对药物不良反应的频率分类进行界定：非常常见（≥1/10）、常见（≥1/100至< 1/10）、不常见（≥ 1/1,000至< 1/100）、罕见（≥1/10,000至< 1/1000）、非常罕见（< 1/10,000）。按MedDRA系统器官分类（SOC）对临床研究中的药物不良反应（表3）进行列示。

表 3　　基于利司扑兰临床研究的婴儿型和迟发型 SMA 患者中发生的药物不良反应

系统器官分类	婴儿型 SMA （1 型）	迟发型 SMA （2 型和 3 型）
胃肠系统疾病		
腹泻	非常常见	非常常见
恶心	不适用	常见
口腔溃疡和阿弗他溃疡	常见	常见
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹*	非常常见	非常常见
各类神经系统疾病		
头痛	不适用	非常常见
全身性疾病及给药部位各种反应		
发热（包括高热）	非常常见	非常常见
感染及侵染类疾病		
尿路感染（包括膀胱炎）	常见	常见
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		

关节痛	不适用	常见

*包括皮炎、痤疮样皮炎、过敏性皮炎、红斑、毛囊炎、皮疹、红斑性发疹、斑丘疹、丘疹样皮疹

症状前 SMA 患者中的安全性特征

RAINBOWFISH研究是一项开放性、单臂研究。在中期分析时，研究共入组了18例首次给药时年龄在16日龄到40日龄之间的症状前SMA患者。中位暴露持续时间为8.7个月（范围：0.5-22.8个月）。利司扑兰在RAINBOWFISH研究的SMA症状前患者中观察到的安全性特征与在临床试验中使用利司扑兰治疗的有SMA症状的患者中观察到的安全性特征一致。

先前接受过其他 SMA 修饰疗法治疗的患者中的安全性特征

基于JEWELFISH研究的主要分析，在接受利司扑兰治疗持续24个月以上（最长达59个月）的先前接受过其他SMA修饰疗法的患者【包括先前接受过诺西那生（n=76）或Onasemnogene Abeparvovec（n=14）治疗】中观察到的安全性特征与在FIREFISH研究（第1部分和第2部分）、SUNFISH研究（第1部分和第2部分）中使用利司扑兰治疗的初治SMA患者中观察到的安全性特征一致。

免疫原性

不适用

上市后经验

表 4 列出了来自利司扑兰上市后用药经验的药物不良反应。根据 MedDRA 中的系统器官分类列示了药物不良反应。

表 4　　来自上市后用药经验的药物不良反应

系统器官分类	不良反应	频率类别
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤血管炎 [1]	不详

[1] 基于现有数据无法估算发生率和频率类别

皮肤血管炎来自于上市后数据。在永久停用利司扑兰后症状可痊愈。

【禁忌】

本品禁用于已知对利司扑兰或其任何辅料过敏的患者。

【注意事项】

特殊人群用药

概述

胚胎-胎儿毒性

在动物研究中，观察到胚胎-胎儿毒性。应将此风险告知有生育能力的患者，并告知女性患者必须在治疗期间及最后一次口服利司扑兰后至少 1 个月（男性患者为 4 个月）采取有效避孕措施。

对男性生育力的潜在影响

由于动物研究结果显示利司扑兰对雄性生育力具有可逆影响，因此男性患者在治疗期间及最后一次口服利司扑兰后 4 个月内不应捐献精子。

具有生育能力的男性和女性

男性患者

根据非临床研究结果，接受利司扑兰治疗时，男性的生育力可能会受到损害。在大鼠和猴的生殖器官中观察到精子变性和数量减少。中止用药后，利司扑兰对精子细胞的影响具有可逆性。开始接受利司扑兰治疗前，应与接受利司扑兰治疗的男性患者讨论生育力保护策略。男性患者可以考虑在开始治疗前或于治疗期停止至少 4 个月后保存精子。有生育计划的男性患者应停止接受利司扑兰治疗至少 4 个月，在伴侣受孕后可以重新开始治疗。

女性患者

根据非临床数据，预计利司扑兰对女性生育力无影响。

肾功能损伤

尚未在肾功能损伤人群中研究利司扑兰的安全性和有效性。预计在肾功能损伤患者中无需进行调整剂量。

肝功能损伤

在一项专门的临床研究中，评价了轻度或中度肝功能损伤受试者单次给药 5 mg 利司扑兰的药代动力学、安全性和耐受性。轻度或中度肝功能损伤对利司扑兰的药代动力学无影响。因此，轻度或中度肝功能损伤患者无需剂量调整。尚未在重度肝功能损伤患者中对利司扑兰进行研究。

药物滥用和依赖性

利司扑兰无滥用和依赖的可能性。

对驾驶和机器操作能力的影响

利司扑兰对驾驶和机器操作能力无影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠试验

在开始利司扑兰治疗前，应确认具有生育能力的女性是否怀孕。应明确告知孕妇本品对胎儿的潜在风险。

避孕

具有生育能力的男性和女性患者应遵守以下避孕要求：

- 具有生育能力的女性患者应在接受利司扑兰治疗期间及最后一次给药后至少 1 个月内采取有效避孕措施。
- 建议有育龄期女性伴侣的男性患者在接受利司扑兰治疗期间及最后一次给药后至少 4 个月采取有效避孕措施。

妊娠期

无孕妇接受利司扑兰治疗的临床数据。动物试验中，利司扑兰对动物具有胚胎-胎仔毒性、致畸性和子代发育毒性（见**【药理毒理】**）。根据动物试验的结果，利司扑兰可穿过胎盘屏障，对胎儿造成损害。

孕妇不得在怀孕期间接受利司扑兰治疗，除非对孕妇的获益大于对胎儿的潜在风险。如果孕妇需要使用利司扑兰进行治疗，则应明确告知其本品对胎儿的潜在风险。

尚未确定在分娩时接受利司扑兰治疗是否安全。

哺乳期用药

目前尚不清楚利司扑兰是否会分泌到人乳汁中。哺乳期大鼠经口给药后，利司扑兰可分泌到乳汁中。由于尚不清楚本品对哺乳期婴儿是否会造成伤害，因此必须与患者的主治医师共同决定。建议在接受利司扑兰治疗期间不要进行母乳喂养。

【儿童用药】

尚未确立利司扑兰在<16 日龄（或早产儿达到矫正日龄 16 天前）的儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

利司扑兰的临床研究中不包含≥65 岁的患者，无法确定此类患者的疗效和安全性是否与年轻患者存在差异。

【药物相互作用】

利司扑兰主要通过黄素单加氧酶 1 和 3（FMO1 和 3）及 CYP 1A1、2J2、3A4 和 3A7 代谢。利司扑兰不是人类多药耐药相关蛋白 1（MDR1）的底物。

其他药品对利司扑兰的影响

联合使用 200 mg 伊曲康唑（一种强效 CYP3A 抑制剂）每日两次和口服单剂 6 mg 利司扑兰，未显示出对利司扑兰的药代动力学具有临床相关影响（AUC 增加 11%，C_{max} 下降 9%）。利司扑兰与 CYP3A 抑制剂联合使用时，无需调整剂量。

预计本品不会通过 FMO1 和 FMO3 代谢途径和其他药物发生相互作用。

本品对其他药品的影响

在体外，利司扑兰及其主要循环代谢物 M1 不诱导 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 或 3A4。除 CYP3A 外，体外试验中利司扑兰和 M1 均不抑制（可逆或时间依赖性抑制）任何一种受试 CYP 酶（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 和 2D6）。

利司扑兰为 CYP3A 的弱抑制剂。在健康成人受试者中，利司扑兰每日一次用药治疗 2 周后，使咪达唑仑（一种敏感的 CYP3A 底物）的暴露略有升高（AUC 11%，C_{max} 16%）。这种程度的相互作用认为不具有临床相关性，因此，无需针对 CYP3A 底物进行剂量调整。根据基于生理学的药代动力学（PBPK）模型分析，预期对儿童和 2 月龄的婴儿的影响程度相似。

体外研究表明，利司扑兰及其主要代谢物对人体 MDR1、有机阴离子转运多肽（OATP1B1 和 OATP1B3）、有机阴离子转运蛋白 1 和 3（OAT 1 和 3）无明显抑制。然而，体外数据表明，利司扑兰及其代谢物是人类有机阳离子转运蛋白 2（OCT2）及多药及毒素外排转运蛋白 1（MATE1）和 MATE2-K 转运蛋白的抑制剂。在治疗药物浓度下，预计本品不会与 OCT2 底物发生相互作用。根据体外数据，利司扑兰可能会增加通过 MATE1 或 MATE2-K 消除的药物血浆浓度。与 MATE1/2-K 底物联合给药的临床相关性尚不清楚。

【药物过量】

在临床试验中未发生利司扑兰用药过量。尚无对利司扑兰过量的已知解毒剂。

如果用药过量，应密切监测患者，并进行支持治疗。

【临床药理】

已在健康成人受试者和 SMA 患者中表征了利司扑兰的药代动力学参数。

口服利司扑兰后，在 0.6-18 mg（健康成人受试者的单次给药剂量递增研究）以及 0.02-0.25 mg/kg 每日一次（SMA 患者的多次给药剂量递增研究）剂量范围内，利司扑兰的药代动力学大致呈线性。健康受试者每日一次口服利司扑兰后，观察到血浆浓度峰值（C_{max}）和血浆浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-24h}）有大约 3 倍的蓄积。在每日一次、连续给药 7-14 天后，利司扑兰的暴露达到稳态。采用具有三转运室吸收、两室处置和一级消除的群体药代动力学模型可对利司扑兰的药代动力学进行最佳描述。研究发现体重和年龄对药代动力学具有显著影响。

婴儿型 SMA 患者（入组时 2-7 月龄）每日一次使用治疗剂量 0.2 mg/kg 的估计暴露量（平均 AUC_{0-24h}）为 1930 ng·h/mL。在 SUNFISH 研究第 2 部分中，迟发型 SMA 患者（入组时 2-25 岁）使用治疗剂量（体重<20 kg 的患者 0.25 mg/kg 每日一次；体重≥20 kg 的患者 5 mg 每日一次）的估计暴露量为 2070 ng·h/mL。对于 RAINBOWFISH 研究中 16 日龄至<2 月龄的症状前婴儿，使用每日一次 0.15 mg/kg 的治疗剂量下给药两周后，估计暴露量（平均 AUC_{0-24h}）为 2080 ng.h/mL。FIREFISH 研究中 0.2 mg/kg 剂量下观察的药物峰浓度（平均 C_{max}）为 194 ng/mL，SUNFISH 第 2 部分研究中观察到的药物峰浓度（平均 C_{max}）为 120 ng/mL。RAINBOWFISH 研究中 0.15 mg/kg 剂量下估计的药物峰浓度（平均 C_{max}）为 113 ng/mL。

吸收

利司扑兰在禁食状态下口服后迅速吸收，血浆达峰时间 t_{max} 为 1-4 小时。食物（高脂/高热量早餐）对利司扑兰的暴露无相关影响。

分布

群体药代动力学参数估计值为表观中央分布容积 98 L，外周分布容积 93 L，隔室间清除率 0.68 L/h。

利司扑兰主要结合血清白蛋白，不结合任何 α-1 酸性糖蛋白，游离药物比例为 11%。

代谢

利司扑兰主要通过黄素单加氧酶 1 和 3（FMO1 和 FMO3）及 CYP 1A1、2J2、3A4 和 3A7 代谢。

血浆中发现的主要成分为原形药，占循环中药物相关物质的 83%。无药理活性的代谢物 M1 为主要循环代谢物。

消除

群体药代动力学分析估计，利司扑兰的表观清除率（CL/F）为 2.6 L/h。

在 SMA 患者中，利司扑兰的终末消除半衰期约为 50 小时。

大约 53%的给药剂量（14%为利司扑兰原形药）经粪便排出，28%的给药剂量经尿液（8%为利司扑兰原形药）排出。

心脏电生理学

在纳入 47 例健康成人受试者的研究中评价了利司扑兰对 QTc 间期的影响。在治疗暴露量下，利司扑兰未延长 QTc 间期。

特殊人群中的药代动力学

肾功能损伤

尚未在肾功能损伤患者中研究利司扑兰的药代动力学。

肝功能损伤

轻度和中度肝功能损伤对利司扑兰的药代动力学无影响。在给予 5 mg 利司扑兰后，轻度肝功能损伤受试者（n=8）与匹配的健康对照（n=10）相比，C_{max} 和 AUC 的平均比值分别为 0.95 和 0.80；中度肝功能损伤受试者（n=8）与匹配的健康对照（n=10）相比，C_{max} 和 AUC 的平均比值分别为 1.20 和 1.08。尚未研究重度肝功能损伤患者中的安全性和药代动力学。

儿童人群

在群体药代动力学分析中，体重和年龄为两个显著的协变量。因此，可根据年龄（2 月龄以下和以上，2 岁以下和以上）和体重（20 kg 以下）调整剂量，以在整个年龄和体重范围内获得相似的暴露量。在 16 日龄以下的患者中无可用数据。

老年人群

尚未开展利司扑兰在 60 岁以上 SMA 患者中的专门的药代动力学研究。JEWELFISH 研究纳入了年龄在 60 岁以下的 SMA 患者。临床药代动力学研究中纳入了 69 岁以下的无 SMA 受试者，其结果表明 69 岁以下患者无需剂量调整。

种族

利司扑兰在日本人和高加索人中的药代动力学无差异。

【临床试验】

在两项关键临床研究 FIREFISH 和 SUNFISH 中，评估了利司扑兰对婴儿型 SMA 患者和迟发型 SMA 患者的疗效。基于正在进行的 RAINBOWFISH 研究的中期分析，评价了利司扑兰在症状前 SMA 患者中的疗效。基于正在进行的 JEWELFISH 研究的主要分析，评价了利司扑兰在既往接受过其他 SMA 修饰疗法的患者中的疗效。这些研究的总体结果支持利司扑兰在 SMA 患者中的疗效。

婴儿型 SMA

研究 BP39056（FIREFISH）是一项开放性的两部分研究，旨在研究利司扑兰在有症状的 1 型 SMA 患者（所有患者均有遗传学确认的疾病，SMN2 基因拷贝数为 2）中的有效性、安全性、药代动力学和药效学。FIREFISH 的第 1 部分设计为研究的剂量探索部分。FIREFISH 研究的第 2 部分（确证部分）评估了根据第 1 部分的结果选择的治疗剂量下利司扑兰的有效性。第 1 部分的患者没有参加研究的第 2 部分。

关键有效性终点是治疗 12 个月后无支撑独坐至少 5 秒的能力，通过贝利婴幼儿发育量表-第三版（BSID-III）粗大运动量表第 22 项进行测量。

FIREFISH 第 2 部分

在 FIREFISH 第 2 部分，入组了 41 例 1 型 SMA 患者。出现 1 型 SMA 临床体征和症状时的中位年龄为 1.5 月龄（范围：1.0-3.0 月龄），54%为女性，54%为高加索人，34%为亚洲人。入组时的中位年龄为 5.3 月龄（范围：2.2-6.9 月龄），自出现症状至首次给药的中位时间为 3.4 个月（范围：1.0-6.0 个月）。基线时，费城儿童医院婴儿神经肌肉疾病测试（CHOP-INTEND）中位评分为 22.0 分（范围：8.0-37.0），中位 Hammersmith 婴儿神经系统检查量表模块 2（HINE-2）评分为 1.0（范围：0.0-5.0）。

主要终点是治疗 12 个月后能够达到无支撑独坐至少 5 秒的患者比例（BSID-III 粗大运动量表，第 22 项）。利司扑兰治疗患者的关键有效性终点如表 5 所示。

表 5　　第 12 个月和第 24 个月时的关键有效性结果总结（FIREFISH 第 2 部分）

有效性终点	患者比例 N=41 （90% CI）	
	第 12 个月	第 24 个月
运动功能与发育里程碑		

BSID-III：无支撑独坐至少 5 秒	29.3% （17.8%, 43.1%） p <0.0001[a]	61.0% （46.9%, 73.8%）
CHOP-INTEND：评分≥40 分	56.1% （42.1%, 69.4%）	75.6% （62.2%, 86.1%）
CHOP-INTEND：与基线相比增加≥ 4 分	90.2% （79.1%, 96.6%）	90.2% （79.1%, 96.6%）
HINE-2：运动里程碑应答者 [b]	78.0% （64.8%, 88.0%）	85.4% （73.2%, 93.4%）
HINE-2：无支撑独坐 [c]	24.4% （13.9%, 37.9%）	53.7% （39.8%, 67.1%）
生存和无事件生存		
无事件生存 [d]	85.4% （73.4%, 92.2%）	82.9% （70.5%, 90.4%）
生存	92.7% （82.2%, 97.1%）	92.7% （82.2%, 97.1%）
进食		
可经口进食 [e]	82.9% （70.3%, 91.7%）	85.4% （73.2%, 93.4%）

缩略语：CHOP-INTEND=费城儿童医院婴儿神经肌肉疾病测试；HINE-2=Hammersmith 婴儿神经系统检查量表模块 2。

a. p 值是基于单侧精确二项式检验。将结果与 5%的阈值进行了比较。

b. 根据 HINE-2：踢腿能力（或最高评分）增加≥2 分或头部控制、翻滚、坐立、爬行、站立或行走等运动里程碑增加≥1 分，并且运动里程碑改善的类别多于恶化的类别定义为该分析的应答者。

c. 无支撑独坐包括实现“稳坐”（24%，10/41）和“转身（转动）”（29%，12/41）的患者（根据第 24 个月时的 HINE-2 评估结果）。

d. 达到永久通气终点的事件，定义为气管造口术或者需要每天≥16 小时无创通气或在无急性可逆事件的情况下或急性可逆事件痊愈后连续>21 天气管插管。3 例患者在入组研究后的前 3 个月内死亡，第 24 个月前 4 例患者达到了长期通气终点。这 4 例患者的 CHOP-INTEND 评分均较基线增加至少 4 分。

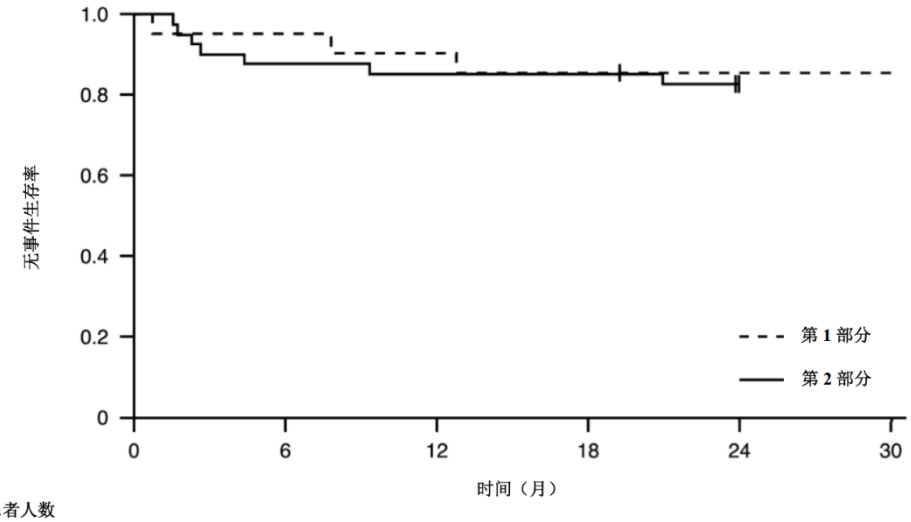
e. 包含第 24 个月时完全经口进食的患者（共计 29 例患者）以及通过结合使用饲管经口进食的患者（共 6 例患者）。

第 24 个月时，44%的患者实现了无支撑独坐 30 秒（BSID-III，第 26 项）。根据 HINE-2 的测量结果，患者持续实现额外的运动里程碑事件：80.5%的患者能够翻滚，27%的患者实现站立（12%的患者能够支撑体重，15%的患者能够支撑站立）。

未接受治疗的婴儿型 SMA 患者永远不能在无支撑情况下独坐，预计仅 25%的患者在 14 月龄后，可以存活且无需永久通气。

图 1　　无事件生存率的 Kaplan-Meier 曲线（FIREFISH 第 1 部分和第 2 部

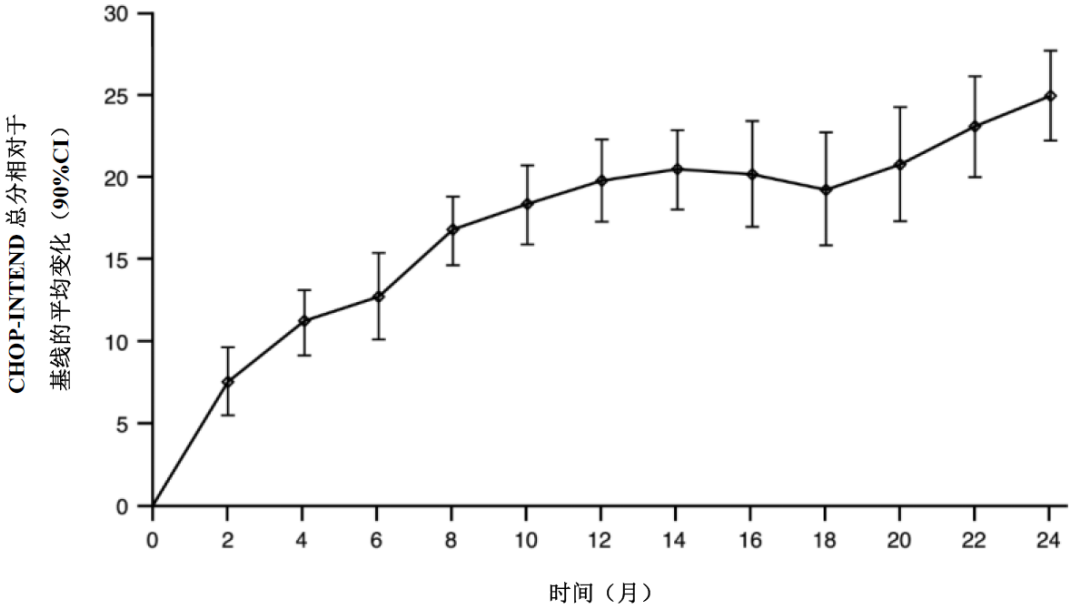
分）



风险患者人数						
所有患者，第 1 部分	21	20	19	18	17	17
所有患者，第 2 部分	41	36	35	35	32	

+ 删失：第 2 部分 2 例患者因提前参与了第 24 个月访视而被删失；第 1 部分 1 例患者在中止治疗后被删失，该患者在 3.5 个月后死亡。

图 2　　CHOP-INTEND 总分相对于基线的平均变化（FIREFISH 第 2 部分）



FIREFISH 第 1 部分

FIREFISH 第 1 部分的结果也支持利司扑兰在 1 型 SMA 患者中的有效性。对于第 1 部分的 21 例患者，基线特征与有症状的 1 型 SMA 患者一致。入组时的中位年龄为 6.7 月龄（范围：3.3-6.9 月龄），自出现症状至首次给药之间的中位时间为 4.0 个月（范围：2.0-5.8 个月）

共 17 例患者接受了治疗剂量的利司扑兰给药（选择用于第 2 部分的剂量）。在治疗 12 个月后，41%（7/17）的患者能够独坐至少 5 秒（BSID-III，第 22 项）。治疗 24 个月后，又有 3 例接受治疗剂量的患者能够独坐至少 5 秒，使得共 10 例患者（59%）实现了该运动里程碑目标。

治疗 12 个月后，90%（19/21）的患者无事件生存（无永久通气），且年龄达到≥15 月龄。治疗至少 33 个月之后，81%（17/21）的患者无事件生存，年龄≥37 月龄（中位年龄：41 月龄；范围：37-53 月龄），参见图 1。3 例患者在治疗期间死亡，1 例患者在治疗中止后 3.5 个月死亡。

迟发型 SMA

研究 BP39055（SUNFISH）是一项分为两部分的多中心临床试验，旨在研究利司扑兰在 2-25 岁 SMA 2 型或 3 型患者中的有效性、安全性、药代动力学和药效学。第 1 部分为剂量探索期，第 2 部分为随机、双盲、安慰剂对照的确证期。第 1 部分的患者没有参加研究的第 2 部分。

主要终点为第 12 个月时运动功能评估量表 32 项（MFM32）评分相对于基线的变化。MFM32 量表可评估各种 SMA 患者的一系列运动功能。MFM32 量表总分采用占最高分的百分化分数（范围为 0-100）表示，评分越高表示运动功能越强。MFM32 量表评估与重要的日常功能相关的运动功能。运动功能的微小变化会导致日常功能的有意义的增加或丧失。

SUNFISH 第 2 部分

研究的第 2 部分是随机、双盲、安慰剂对照的部分，纳入了 180 例 2 型（71%）或 3 型（29%）不能行走的 SMA 患者。患者以 2:1 的比例随机接受治疗剂量的利司扑兰（参见用法用量）或安慰剂治疗。随机分配按年龄组（2 至 5 岁，6 至 11 岁，12 至 17 岁，18 至 25 岁）进行分层。

治疗开始时患者的中位年龄为 9.0 岁（范围：2-25 岁），SMA 症状初次发作至首次治疗的中位时间为 102.6 个月（1-275 个月）。在纳入试验的 180 例患者中，51%为女性，67%为高加索人，以及 19%为亚洲人。在基线时，67%的患者有脊柱侧凸（其中 32%患有严重脊柱侧凸）。患者的平均基线 MFM32 评分为 46.1，修订版上肢功能模块（RULM）评分为 20.1。除了脊柱侧凸患者的不平衡之外（利司扑兰组中 63.3%的患者和安慰剂对照组中 73.3%的患者），利司扑兰组和安慰剂组之间的总体基线人口统计学特征良好平衡。

SUNFISH 第 2 部分的主要分析，即第 12 个月的 MFM32 总分与基线相比的变化显示，利司扑兰组和接受安慰剂治疗的患者之间存在具有临床意义和统计学意义的差异。主要分析和关键次要终点的结果参见表 6 和图 3-4。

表 6　　治疗第 12 个月时迟发型 SMA 患者的有效性总结（SUNFISH 第 2 部分）

研究终点	利司扑兰组（N=120）	安慰剂组（N=60）

主要终点：		
第 12 个月时 MFM32 总分[1]相对基线变化，LS 平均值（95% CI）	1.36（0.61，2.11）	-0.19（-1.22，0.84）
与安慰剂相比的差异 估计值（95% CI） p 值[2]	1.55 （0.30，2.81） 0.0156	
次要终点：		
第 12 个月时 MFM32 总分[1]相对基线变化≥3 分患者比例（95% CI）	38.3%（28.9，47.6）	23.7%（12.0，35.4）
总体应答率比值比（95% CI） 调整后的（未调整的）p 值[3, 4]	2.35（1.01，5.44） 0.0469（0.0469）	
第 12 个月时 RULM 总分[5]相对基线变化，LS 平均值（95% CI）	1.61（1.00，2.22）	0.02（-0.83，0.87）
与安慰剂组相比的差异估计值（95% CI） 调整后的（未调整的）p 值[2, 4]	1.59（0.55，2.62） 0.0469（0.0028）	

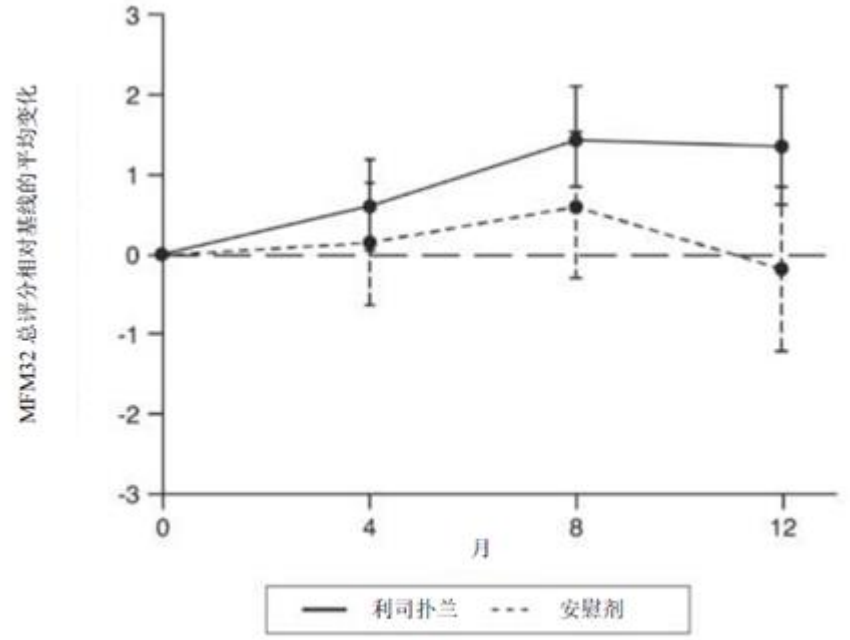
LS=最小二乘

[1] 基于 MFM32 缺失数据规则，6 例患者从分析中排除（利司扑兰组 n=115；安慰剂对照组 n=59）。
[2] 采用重复测量混合效应模型分析数据，包括基线总分、治疗组、访视、年龄组、治疗和访视相互作用以及基线和访视相互作用。
[3] 采用 logistic 回归分析数据，包括基线总分、治疗组和年龄组。
[4] 对于分级检验中包括的终点，基于从按序分级检验的终点至当前终点的所得 P 值，获得校正后 P 值。未校正的 p 值在 5%显著性水平下检验。
[5] 基于 RULM 评分缺失数据规则，3 例患者从分析中排除（利司扑兰组 n=119；安慰剂对照组 n=58）。

与安慰剂组相比，接受利司扑兰治疗的患者在治疗 12 个月后通过 MFM32 评估的运动功能显示显著改善（平均差 1.55 分；p=0.0156）。与安慰剂对照组相比，利司扑兰治疗组 2-5 岁患者的 MFM32 评分改善最大（≥3 分增加，78.1% vs 52.9%）。利司扑兰治疗组≥18 岁的患者达到疾病稳定（MFM32 总分相对基线变化≥0 分：57.1% vs 37.5%）。与安慰剂对照组相比，利司扑兰治疗组 2 型和 3 型 SMA 患者中观察到 MFM32 评分相对基线的改善具有一致性（分别为 1.54 分[95% CI：0.06，3.02]；1.49 分[95% CI：-0.94，3.93]）。

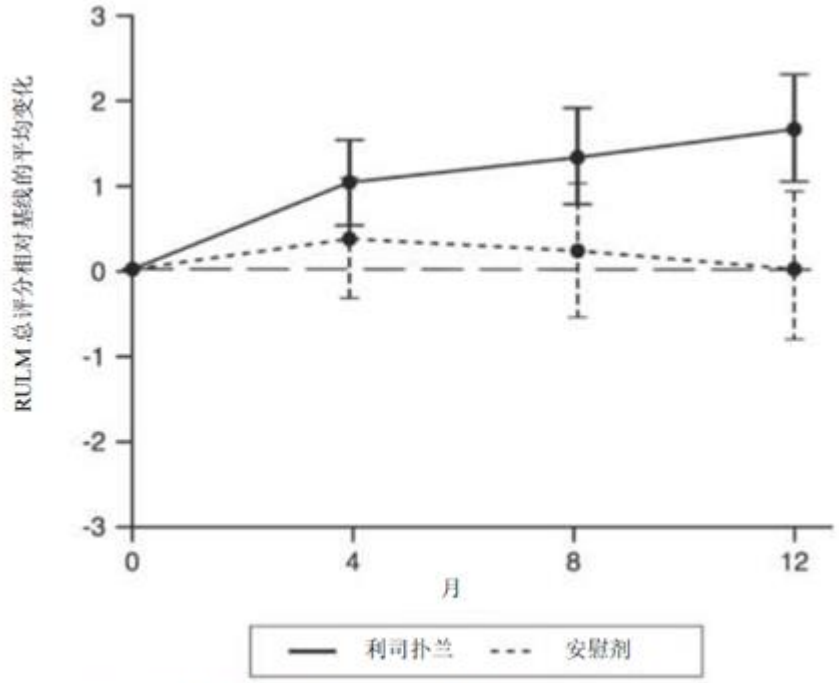
该研究还达到由 RULM 量表评估的次要独立运动功能终点。RULM 评分显示，与基线相比，治疗 12 个月后观察到运动功能的改善具有统计学意义和临床意义。利司扑兰治疗组的 2-5 岁患者的 RULM 评分表现出最大的改善（3.41 分[95% CI：1.55，5.26]），并且在≥18 岁的患者中也观察到改善（1.74 分[95% CI：-1.06，4.53]）。

图 3　　在 SUNFISH 第 2 部分中 12 个月的 MFM32 总评分相对基线的平均变化 [1]



[1] MFM32 评分相对基线变化的最小二乘均值差异[95% CI]。

图 4　　在 SUNFISH 第 2 部分中 12 个月的 RULM 总评分相对基线的平均变化 [1]



[1] RULM 评分相对基线变化的最小二乘均值差异[95% CI]。

完成 12 个月的治疗后，117 例患者仍接受利司扑兰治疗。第 24 个月分析时，接受利司扑兰治疗 24 个月的这些患者在第 12 个月至第 24 个月期间维持运动功能改善。第 24 个月时，MFM32 相对于基线的平均变化为 1.83（95% CI：0.74, 2.92），RULM 为 2.79（95% CI：1.94，3.64）。

SUNFISH 第 1 部分

SUNFISH 第 1 部分（剂量探索部分）的结果也支持利司扑兰在迟发型 SMA 患者中的有效性。在第 1 部分中，入组了 51 例年龄在 2 至 25 岁之间的 2 型和 3 型 SMA 患者（包括 7 例能行走的患者）。在以治疗剂量（选择用于第 2 部分的剂量）治疗 1 年后，根据 MFM32 测量的运动功能有临床意义的改善，相对于基线的平均变化为 2.7 分[95% CI：1.5，3.8]。MFM32 的改善在长达 2 年的利司扑兰治疗期间得以维持（平均变化为 2.7 分[95% CI：1.2，4.2]）。

在一项探索性分析中，比较了 SUNFISH 第 1 部分和自然病史队列（基于关键预后因素加权）通过 MFM 评估的运动功能。与自然病史队列相比，接受利司扑兰治疗的患者在治疗 1 年后和 2 年后 MFM 总分相对于基线的变化均更大一些（1 年后：差异为 2.7 分，$p<0.0001$；2 年后：差异为 4.0 分，$p<0.0001$）。自然病

史队列的运动功能下降，这与 SMA 自然进展的预期相符合（1 年后：平均变化为-0.6；2 年后：平均变化为-2.0）。

症状前 SMA

研究 BN40703（RAINBOWFISH）是一项开放性、单臂、多中心临床研究，旨在研究利司扑兰在基因诊断为 SMA 但尚未出现 SMA 症状的、从出生至 6 周龄（首次给药）的婴儿中使用的有效性、安全性、耐受性、药代动力学和药效学。

在中期分析时，总共 18 例症状前 SMA 患者入组 RAINBOWFISH 研究，其中有 7 例患者完成了至少 12 个月的治疗：4 例患者有 2 个 *SMN2* 拷贝数，2 例患者有 3 个 *SMN2* 拷贝数，以及 1 例患者有大于等于 4 个 *SMN2* 拷贝数。在这 7 例患者中，首次给药时的中位年龄是 35 日龄（范围：16-40 日龄），71%为女性，100%为高加索人。

6 例有 2 或 3 个 *SMN2* 拷贝数的患者，在第 12 个月时达到以下 HINE-2 测定的运动里程碑：6 例（100%）患者实现坐立（5 例患者可以转身/转动，1 例患者能够稳坐）；4 例（67%）患者实现站立（3 例患者能够无支撑站立，1 例患者能够支撑站立），3 例（50%）患者能够独立行走。所有 6 例患者在 12 个月时均存活且无需永久通气。

用于先前接受过其他 SMA 修饰疗法治疗的患者

BP39054 研究（JEWELFISH）是一项单臂开放性研究，旨在先前接受过其他 SMA 修饰疗法治疗（包括诺西那生和 Onasemnogene Abeparvovec）的 6 月龄-60 岁的婴儿型 SMA 患者和迟发型 SMA 患者中评估利司扑兰的安全性、耐受性、PK 和 PD。在入组的 174 例患者中，76 例患者先前接受过诺西那生治疗（9 例 1 型 SMA 患者，43 例 2 型 SMA 患者，24 例 3 型 SMA 患者），14 例患者先前接受过 Onasemnogene Abeparvovec 治疗（4 例 1 型 SMA 患者，10 例 2 型 SMA 患者）。利司扑兰治疗开始时患者的中位年龄为 14 岁（范围：1-60 岁）。基线时，168 例 2-60 岁患者中有 83%的患者有脊柱侧凸（39%的患者重度脊柱侧凸），63%的患者 Hammersmith 运动功能量表扩展版（HFMSE）评分<10 分。该研究还包括 15 例能行走的患者（5-46 岁）。

在接受利司扑兰治疗 4 周后，患者血液中的中位 SMN 蛋白水平较基线增加 2 倍以上。SMN 蛋白水平的增加在整个治疗期间维持至少 2 年。

在治疗第 24 个月的主要分析中，使用适龄的运动功能量表评估探索性有效性，包括适用于 2-60 岁患者的 MFM-32 和 RULM 量表，适用于 2 岁以下患者的 BSID-III 和 HINE-2 以及适用于≥6 岁能行走患者的 6 分钟步行试验（6MWT）。在治疗第 24 个月时计划的主要分析中，MFM-32 和 RULM 显示 2-60 岁患者的运动功能总体稳定（分别为 n=137 和 n=133）。小于 2 岁患者（n=6）维持或达到运动里程碑，如头部控制、翻滚和独坐。6MWT 结果显示平均改善 30.88 米（95% CI：-5.54，67.29，n=8）。所有能行走的患者均保留了行走能力。

【药理毒理】

药理作用

利司扑兰是运动神经元存活基因 2（SMN2）的剪接修饰剂，用于治疗因染色体 5q 突变导致 SMN 蛋白缺乏而引起的 SMA。体外试验和体内 SMA 转基因动物模型试验显示，利司扑兰可促进外显子 7 包含进 SMN2 信使核糖核酸（mRNA）转录本中，从而增加脑内全长 SMN 蛋白的生成量。

体外和体内研究资料显示，利司扑兰可引起其他基因的选择性剪接，包括 FOXM1 和 MADD。FOXM1 和 MADD 被认为分别参与细胞周期调节和细胞凋亡，并被认为是导致动物试验中产生不良反应的可能原因。

毒理研究

遗传毒性

利司扑兰 Ames 试验结果为阴性。在大鼠体内骨髓微核和彗星组合试验中，利司扑兰具有致染色体断裂性（表现为使骨髓微核增加），但彗星试验结果为阴性。在成年和幼龄大鼠毒性试验中，也观察到了骨髓微核的明显增加。

生殖毒性

大鼠连续 4 周经口给予利司扑兰 1、3、9 mg/kg/天，或连续 26 周经口给予利司扑兰 1、3、7.5 mg/kg/天，在中和/或高剂量下可见睾丸（精母细胞变性、生精小管变性/萎缩）和附睾（小管上皮变性/坏死）的组织病理学变化。在 26 周试验中，高剂量下睾丸病变持续至恢复期 8 周（对于大鼠，这大约相当于一个生精周期）结束时。成年雄性大鼠生殖系统的未见不良影响剂量（1 mg/kg/天）下的血浆药物暴露量（AUC）与人在人最大推荐剂量（MRHD）5 mg/天下的暴露量相似。

未能在猴中充分评估利司扑兰对睾丸的不良影响，因为试验中的大多数猴未

性成熟。但是，猴连续 2 周经口给予利司扑兰 2、4、6 mg/kg/天，在高剂量下可见睾丸的组织病理学变化（多核细胞增多，生殖细胞变性）。猴的未见睾丸毒性剂量下的血浆暴露量约为人在 MRHD 下暴露量的 3 倍。

离乳后幼龄大鼠经口给予利司扑兰可导致雄性生殖毒性（睾丸生精细胞上皮变性/坏死，附睾少精/无精，精子参数异常），未见生育力损害。离乳后雄性幼龄大鼠生殖的未见不良影响剂量下的血浆暴露量约为人在MRHD下暴露量的4倍。

妊娠大鼠于器官发生期经口给予利司扑兰 1、3、7.5 mg/kg，高剂量可导致胎仔体重降低和胎仔结构变异发生率增加，未见母体毒性。胚胎-胎仔发育的未见不良影响剂量（3 mg/kg/天）下的母体血浆暴露量约为人在 MRHD 下暴露量的 2 倍。

妊娠兔于器官发生期经口给予利司扑兰 1、4、12 mg/kg，高剂量可导致胚胎-胎仔死亡、胎仔畸形（脑积水）和结构变异，同时伴有母体毒性。对胚胎-胎仔发育的未见不良影响剂量（4 mg/kg/天）下的母体血浆暴露量约为人在 MRHD 下暴露量的 4 倍。

大鼠于整个妊娠期和哺乳期经口给予利司扑兰 0.75、1.5、3 mg/kg/天，在高剂量下可见母鼠妊娠期延长，雌性子代性成熟（阴道张开）延迟，生殖功能受损（黄体数、着床位点和活胎数减少）。大鼠围产期发育的未见不良影响剂量（1.5 mg/kg/天）下的母体血浆暴露与人在 MRHD 下的暴露量相似。

哺乳期大鼠经口给予利司扑兰后，利司扑兰可经乳汁排泄。

致癌性

大鼠 2 年致癌性试验中，大鼠每天一次经口给予利司扑兰 0.3、1、3 mg/kg。3 mg/kg 剂量下雄性大鼠包皮腺和雌性大鼠阴蒂腺鳞状细胞癌发生率增加，该剂量下大鼠血浆暴露量约为人在最大推荐剂量（MRHD）下暴露量的 4 倍，由于大鼠包皮腺和阴蒂腺为啮齿类动物特有腺体，因此上述结果无人体相关性。在 0.3、1 mg/kg 剂量下未见肿瘤发生率增加，1 mg/kg 剂量下大鼠血浆暴露量与人在 MRHD 下的暴露量相似。

rasH2 转基因小鼠连续 26 周经口给予利司扑兰 1、3、9 mg/kg/天，未见致癌性。

幼龄动物毒性

幼龄大鼠从出生后第 4 天至第 31 天经口给予利司扑兰 0.75、1.5、2.5 mg/天，中、高剂量下雄鼠生长减缓（体重、胫骨长度）和性成熟延迟，停药后对骨骼和体重的影响仍持续存在。高剂量下观察到玻璃体前部出现液泡的眼科变化。停药后在所有剂量下均观察到 B 淋巴细胞绝对计数下降。中、高剂量下睾丸和附睾重量降低，与睾丸生精上皮变性有关；停药后该组织病理学发现是可逆的，但器官重量变化仍持续存在。高剂量下观察到雌性生殖性能损害（交配指数、生育力指数和受孕率下降）。未确定离乳前大鼠发育的未见不良影响剂量。试验中最低剂量（0.75 mg/kg/天）下的血浆暴露量低于人在 MRHD 时的暴露量。

幼龄大鼠从出生后第 22 天至第 112 天经口给予利司扑兰 1、3、7.5 mg/天，高剂量导致骨髓中微核明显增加，雄性生殖器官的组织病理学变化（生精小管上皮变性/坏死，附睾少精/无精，精索肉芽肿），以及对精子参数的不良影响（精子浓度和活力下降，精子形态异常增加）。在中、高剂量下，观察到 T 淋巴细胞（总数、辅助 T 细胞、细胞毒性 T 细胞）增加。在停止给药后，对生殖和免疫的影响仍持续存在。离乳后幼龄大鼠的未见不良影响剂量（1 mg/kg/天）下的血浆暴露量低于人在 MRHD 下的暴露量。

其他

视网膜毒性

在动物试验中观察到了利司扑兰诱导的视网膜功能和结构异常。在猴 39 周毒性试验中，经口给予利司扑兰 1.5、3、7.5、5 mg/kg/天（其中高剂量在给药 4 周后进行剂量下调），中、高剂量组所有动物在最早检查时间点（第 20 周）时均出现了视网膜电图（ERG）的功能异常。这些发现与第一次检查时间点（第 22 周）时通过光学相干断层扫描（OCT）检测到的视网膜变性相关。视网膜变性以及外周光感受器丢失是不可逆的。视网膜发现的未见影响剂量（1.5 mg/kg/天）下的血浆暴露量与人在 MRHD 下的暴露量相似。

对上皮组织的影响

大鼠和猴经口给予利司扑兰，可导致胃肠道上皮（细胞凋亡/单个细胞坏死）、固有层（空泡形成）、外分泌胰腺（单个细胞坏死）、皮肤、舌以及喉（角化不全/增生/变性）的组织病理学改变，并伴有炎症。对皮肤和胃肠道上皮的影响是可逆的。在大鼠和猴中，对上皮组织影响的未见影响剂量下的血浆暴露量与人在 MRHD 下的暴露量相似。

【贮藏】

25℃以下保存。

配制后溶液在原装玻璃瓶中直立放置于冰箱（2-8°C）避光保存（如贮藏条件无法满足，配制后溶液可在 40°C 以下避光保存，累计时间不超过 5 天。但当贮藏条件可以满足时，务必将配制后溶液放回冰箱保存。配制后溶液整体有效期为 64 天），请勿冷冻。请勿在 40°C 以上保存。

不相容性

未观察到本品与推荐的口服喂药器之间出现不相容现象。

处置未使用/过期的药物

必须尽量减少药物排入环境。不得通过废水和家庭垃圾处置本品。

未使用/过期药物的处置过程应遵循相关要求。

【包装】

琥珀色玻璃瓶装，1 瓶/盒（内含 1 个压入式瓶适配器，2 个 1 mL 口服喂药器，2 个 6 mL 口服喂药器，1 个 12 mL 口服喂药器）。

【有效期】

24 个月。配制后溶液有效期 64 天。

【执行标准】

进口药品注册标准：JX20210057

【批准文号】

进口药品注册证号：国药准字 HJ20210045

【上市许可持有人】

名称	：	F. Hoffmann-La Roche Ltd.
注册地址	：	Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

【生产企业】

企业名称	：	F. Hoffmann-La Roche AG
生产地址	：	Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

【包装厂名称】

名称	：	F. Hoffmann-La Roche AG
包装厂地址	：	Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

【境内联系人】

国内联系	：	上海罗氏制药有限公司
地址	：	上海市龙东大道 1100 号
电话号码	：	021-28922888
传真号码	：	021-50801800
咨询电话	：	800-820-8780（固话）或 400-820-8780（手机）（人工接听时间工作日周一至周五 9:00-17:00）

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：www.roche.com.cn

配制方法指导（0.75 mg/mL）

艾满欣®

利司扑兰口服溶液用散

配制方法指导

（仅供医疗卫生专业人士（含药师）使用）

每盒艾满欣含有（参见图A）：

❶1个瓶盖

❷1装有利司扑兰的药瓶

❸1个12 mL口服喂药器（小袋包装）

❹2个6 mL口服喂药器（小袋包装）

❺2个1 mL口服喂药器（小袋包装）

❻1个压入式瓶适配器

❼1份药品说明书（未显示）

❽1份配制方法指导（未显示）

❾1份使用方法指导（未显示）

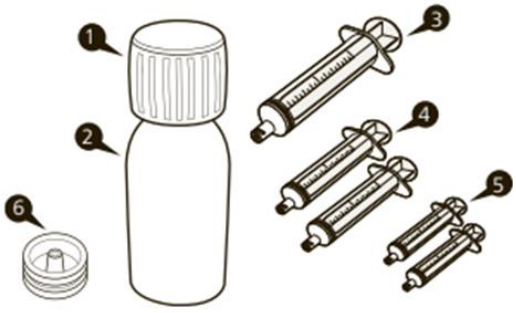


图 A

关于利司扑兰的重要信息

- **避免吸入利司扑兰粉末。**
- **佩戴手套**。
- **请勿**使用过期粉末。药瓶标签上印有粉末的有效期。
- 如果配制后溶液的有效期超过原粉末的有效期，**请勿**分发配制后溶液。
- **避免**药液**接触**皮肤。如果药液沾到皮肤上，请用肥皂和清水冲洗接触部位。
- 如果供应品破损或缺失，**请勿**使用本品。
- 使用纯化水或注射用水（WFI）配制本品。
- 除了包装盒内提供的口服喂药器，请勿使用其他口服喂药器。

本品贮藏方法

- 粉末（未配制的药品）装于包装盒内，25°C 以下保存。
- 溶液（配制后溶液）在冰箱中置于 2-8°C 条件下贮藏。
- 将配制后溶液贮藏在原药瓶中，始终保持药瓶直立放置，并盖紧瓶盖。

配制

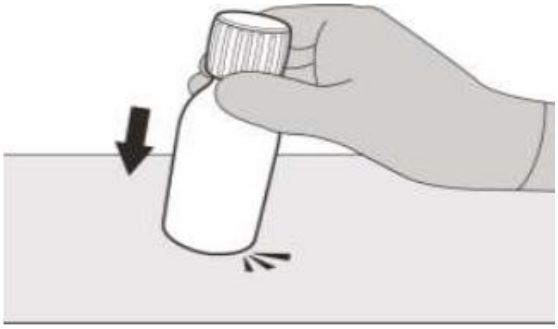


图 B

第 1 步

轻击药瓶底部，使粉末变松散（参见图 B）。



图 C

第 2 步

向下按住瓶盖，然后向左（逆时针方向）拧瓶盖（参见图 C）。请勿扔掉瓶盖。



图 D

第 3 步

慢慢地向药瓶内倒入 79 mL 纯化水或注射用水（WFI）（参见图 D）。

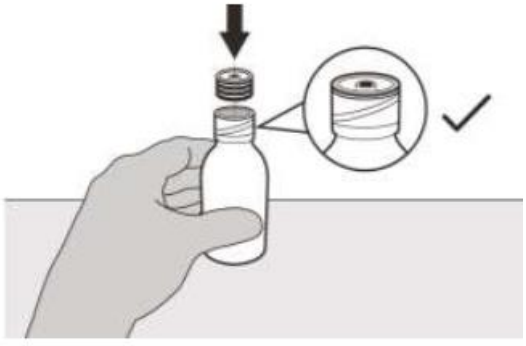


图 E

第 4 步

将药瓶放在桌子上，单手握住药瓶。另一只手将压入式瓶适配器插入瓶口中，然后向下按适配器。确保完全按下适配器，直到适配器紧贴瓶口边缘（参见图 E）。

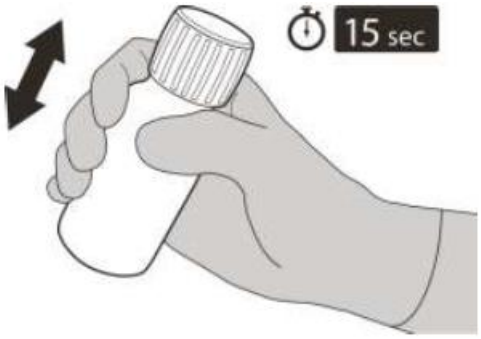


图 F



图 G

艾满欣®（利司扑兰）

艾满欣是 F. Hoffmann-La Roche Ltd 的商标。

第 5 步

重新盖上瓶盖。向右转动瓶盖（顺时针方向），以盖紧药瓶。

确保瓶盖完全拧紧，然后充分摇晃瓶身 15 秒（参见图 F）。

等待 10 分钟。溶液应**澄清**。

然后，再次充分摇晃瓶身 15 秒。

第 6 步

溶液的有效期为配制后 **64** 天（注意：配制当天为第 0 天。例如：如果在 4 月 1 日配制的溶液，有效期应为 6 月 4 日）。

在药瓶标签上写上溶液的有效期（参见图 G）。

然后，将药瓶与喂药器（装于小袋内）、药品说明书和使用方法指导一起放入原包装盒内。将包装盒直立贮藏在冰箱中。

使用方法指导（0.75 mg/mL）

艾满欣®

利司扑兰口服溶液用散

使用方法指导

在开始使用利司扑兰前，请阅读并理解本**使用方法指导**中有关如何准备利司扑兰以及如何使用口服喂药器、胃造瘘管（G-管）或鼻胃管（NG-管）进行利司扑兰给药的信息。

如对利司扑兰的使用信息有任何疑问，请联系您的医疗卫生专业人士。

使用前请确保利司扑兰为配制后的瓶装液体形式。如果瓶内是粉末状药品，**请勿**使用，并且联系您的医疗卫生专业人士（含药师）。

关于利司扑兰的重要信息

- 要求您的医疗卫生专业人士向您展示如何正确使用喂药器以及如何量取您每日的处方剂量。
- 始终使用包装内配套提供的可重复使用的口服喂药器来量取您每日的处方剂量。口服喂药器可保护药物免受光照。
- 如果您的口服喂药器丢失或损坏，请联系您的医疗卫生专业人士（含药师）。他们会告诉您如何继续服药。
- 有关如何正确使用口服喂药器，请您参见“**如何正确使用口服喂药器来抽取利司扑兰的每日处方剂量**”。如果您对如何选择正确的口服喂药器有疑问，请咨询您的医疗卫生专业人士。
- 如果瓶适配器未插入药瓶内，**请勿**使用本品并请联系您的医疗卫生专业人士（含药师）。
- 超过药瓶标签上所示的**有效期**后，**请勿**使用本品。如果药瓶标签上未含**有效期**信息，请咨询您的医疗卫生专业人士（含药师）。
- **请勿**将本品混入食物或液体中（例如牛奶或者配方奶）。
- 如果药瓶或口服喂药器损坏，**请勿**使用本品。
- **避免**本品沾到皮肤上。如果沾到皮肤上，请用肥皂和清水冲洗接触部位。
- 如有利司扑兰溢洒出来，请用干纸巾擦干药液溢洒处，然后用肥皂和清水清洁。纸巾扔在垃圾箱中，并且用肥皂和清水冲洗双手。
- 如果瓶内利司扑兰余量不足，达不到您的处方剂量，请依照相关要求丢弃含剩余利司扑兰的药瓶以及使用过的口服喂药器。使用一瓶新的利司扑兰量取您所需的每日处方剂量。**请勿**将新药瓶与您正在使用的药瓶中的利司扑兰进行**混合**。

每盒利司扑兰含有（参见图A）

❶1个装有**利司扑兰的药瓶**，配有瓶适配器和瓶盖

❷1个12 mL口服喂药器（小袋包装）

❸2个6 mL口服喂药器（小袋包装）

❹2个1 mL口服喂药器（小袋包装）

❺1份使用方法指导（未显示）

❻1份药品说明书（未显示）

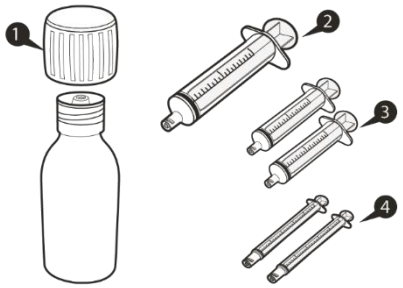


图 A

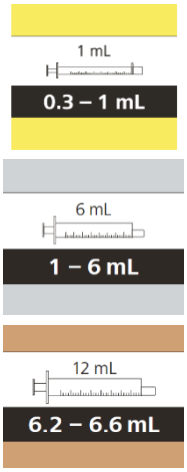
本品贮藏方法

请参见药品说明书的【贮藏】以获取更多信息。

A) 准备并抽取您所需的每日剂量

如何正确使用口服喂药器来抽取利司扑兰的每日处方剂量

- 如果利司扑兰的每日处方剂量在 0.3-1 mL 之间，请使用 1 mL 口服喂药器（黄色标签）。
- 如果利司扑兰的每日处方剂量在 1-6 mL 之间，请使用 6 mL 口服喂药器（灰色标签）。
- 如果利司扑兰的每日处方剂量≥6.2 mL，请使用 12 mL 口服喂药器（棕色标签）。



向您的医疗卫生专业人士咨询有关将您或者您孩子的每日剂量四舍五入到最接近的口服喂药器刻度。

如何准备利司扑兰的每日处方剂量

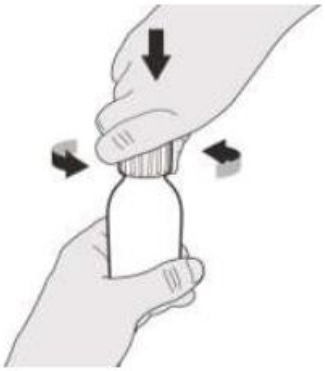


图 B

步骤 A1

向下按住瓶盖，然后向左（逆时针方向）拧瓶盖，取下瓶盖（参见图 B）。请勿扔掉瓶盖。

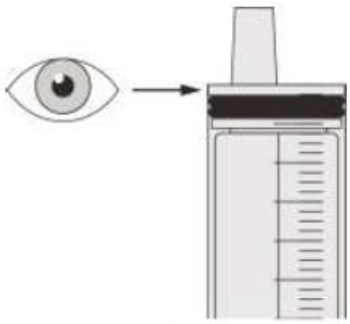


图 C

步骤 A2

向下推动口服喂药器的柱塞，一直推到底直至排出口服喂药器中的空气（参见图 C）。

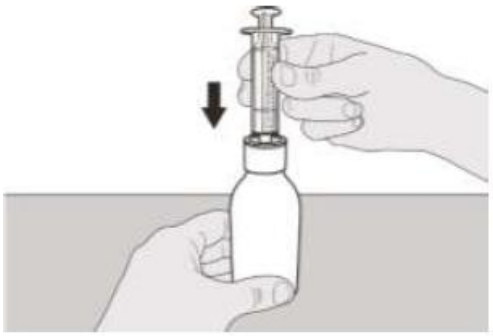


图 D

步骤 A3

药瓶保持直立状态，将喂药器的头端插入瓶适配器中（参见图 D）。

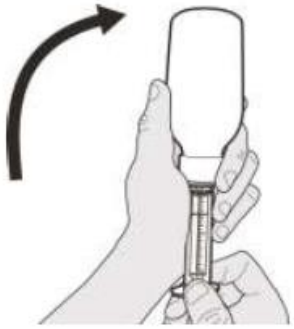


图 E

步骤 A4

慢慢倒置药瓶，并且使喂药器头端紧紧插在瓶适配器中（参见图 E）。

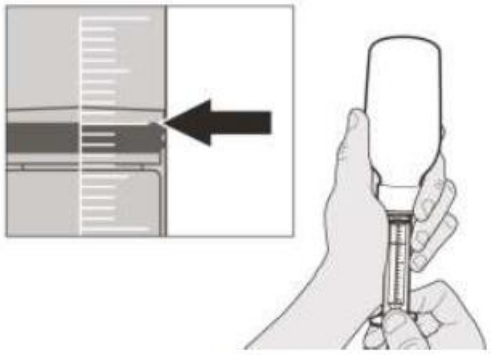


图 F

步骤 A5

慢慢拉回柱塞，抽取每日处方剂量的利司扑兰。

黑色柱塞挡块顶部必须与口服喂药器上每日处方剂量相对应的 mL 刻度齐平（参见图 F）。在抽取正确剂量后，**握住柱塞杆，使得柱塞保持在适当位置，以防柱塞移动。**

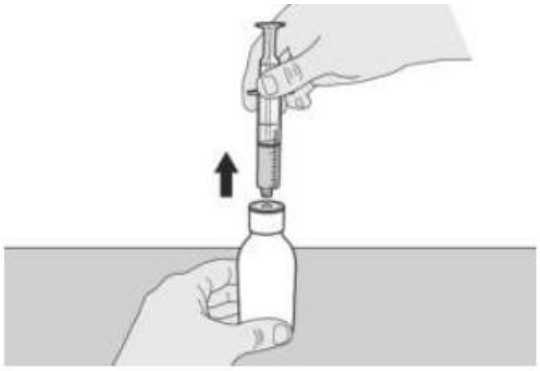


图 G

步骤 A6

继续握住柱塞杆，使得柱塞保持在适当位置，以防柱塞移动。

使口服喂药器保持在瓶适配器中，并且将药瓶翻转到直立位置。将药瓶放到一个平面上。沿垂直方向轻轻上拉口服喂药器，从瓶适配器中拔出口服喂药器（参见图 G）。

步骤 A7

握住口服喂药器，喂药器头端朝上。检查口服喂药器内的药液。**如果**口服喂药器内有大气泡（参见图 H）**或如果**您抽取的利司扑兰每日剂量不正确，将喂药器的头端紧紧插入瓶适配器中。一直向下推动柱塞，使得药液流回瓶内，然后重复第 A4 步至第 A7 步。

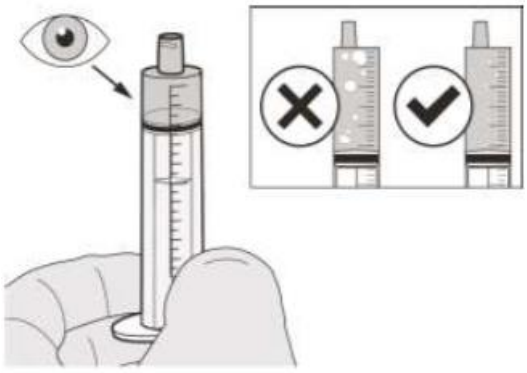


图 H

使用口服喂药器抽取药液后，请立即服用。

如果未在 **5 分钟内**服药，丢弃口服喂药器中的药液，然后准备一剂新的药液。

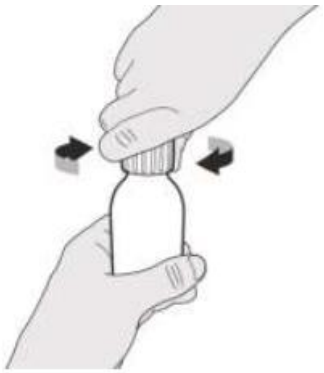


图 I

步骤 A8

重新盖上瓶盖。向右转动瓶盖（顺时针方向），以拧紧药瓶（参见图 I）。请勿从瓶中拔出瓶适配器。

如果您正在口服每日处方剂量的利司扑兰，请遵照“**B）如何口服每日处方剂量的利司扑兰**”中的说明。

如果您正在通过胃造瘘管给予每日处方剂量的利司扑兰，请遵照“**C）如何通过胃造瘘管给予每日处方剂量的利司扑兰**”中的说明。

如果您正在通过鼻胃管给予每日处方剂量的利司扑兰，请遵照“**D）如何通过鼻胃管给予每日处方剂量的利司扑兰**”中的说明。

B) 如何口服每日处方剂量的利司扑兰

口服每日处方剂量的利司扑兰时，请坐直。



图 J

步骤 B1

将口服喂药器放入嘴内，**喂药器的头端朝着任一侧脸颊**。

慢慢地向下推动柱塞，一直推到底，以给予全剂量的利司扑兰（参见图 J）。

将利司扑兰注入喉部或给药速度太快可能会导致窒息。

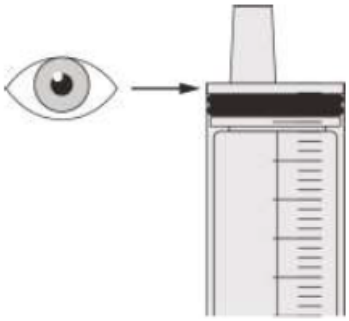


图 K

步骤 B2

检查并确保口服喂药器内无药液残留（参见图 K）。



图 L

步骤 B3

在给予处方剂量的利司扑兰后，立即**饮用**水（参见图 L）。

转到步骤 E，以清洗喂药器。

C) 如何通过胃造瘘管给予每日处方剂量的利司扑兰

如果您正通过胃造瘘管给予利司扑兰，要求您的医疗卫生专业人士向您展示如何在给予利司扑兰前检查胃造瘘管。

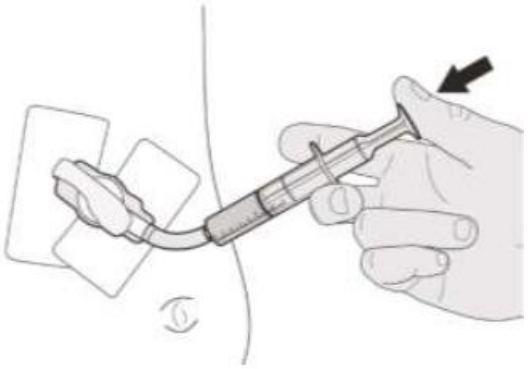


图 M

步骤 C1

将口服喂药器的头端塞入胃造瘘管内。慢慢地向下推动柱塞，一直推到底，以给予全剂量的利司扑兰（参见图 M）。

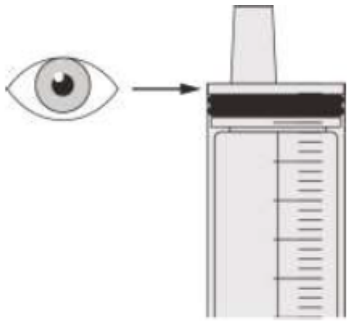


图 N

步骤 C2

检查并确保口服喂药器内无药液残留（参见图 N）。

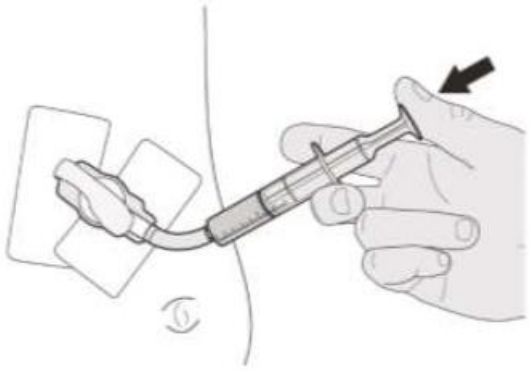


图 O

步骤 C3

在给予处方剂量的利司扑兰后，立即用 10-20 mL 水冲洗胃造瘘管（参见图 O）。

转到步骤 E，以清洗喂药器。

D) 如何通过鼻胃管给予每日处方剂量的利司扑兰

如果您正通过鼻胃管给予利司扑兰，要求您的医疗卫生专业人士向您展示如何在给予利司扑兰前检查鼻胃管。



图 P

步骤 D1

将口服喂药器的头端塞入鼻胃管内。慢慢地向下推动柱塞，一直推到底，以给予全剂量的利司扑兰（参见图 P）。

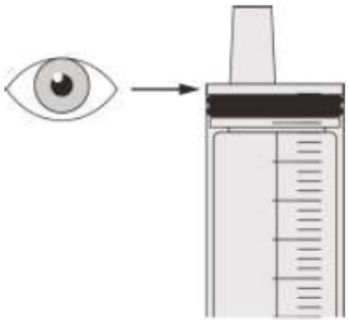


图 Q

步骤 D2

检查并确保口服喂药器内无药液残留（参见图 Q）。



图 R

步骤 D3

在给予处方剂量的利司扑兰后，立即用 10-20 mL 水冲洗鼻胃管（参见图 R）。

转到步骤 E，以清洗喂药器。

E) 使用后如何清洗口服喂药器

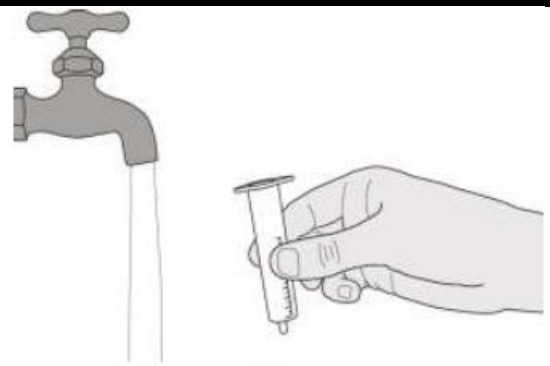


图 S

步骤 E1

从口服喂药器中取出柱塞。

用清水冲洗口服喂药器筒（参见图 S）。

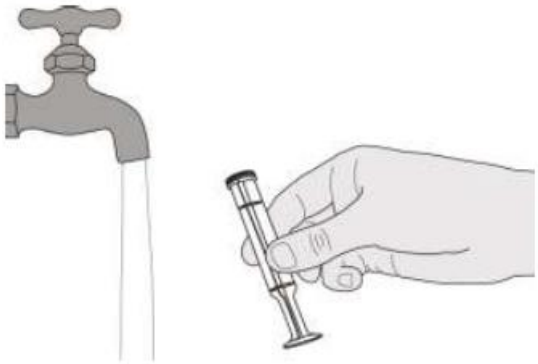


图 T

步骤 E2

用清水冲洗柱塞杆（参见图 T）。

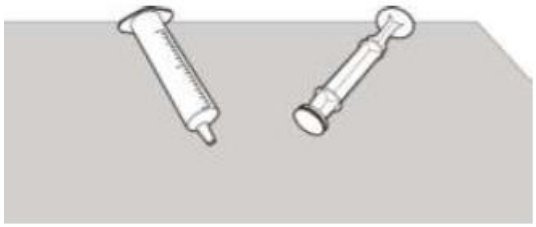


图 U

步骤 E3

检查并确保口服喂药器筒和柱塞杆已冲洗干净。

将口服喂药器筒和柱塞杆放置在安全地方的洁净表面上晾干。

清洗双手。

晾干后，重新将柱塞杆装入口服喂药器筒内，将口服喂药器与您的药物一起贮存。

艾满欣®（利司扑兰）

艾满欣是 F. Hoffmann-La Roche Ltd 的商标。