

【核准日期】

枸橼酸托瑞米芬片说明书

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：枸橼酸托瑞米芬片

商品名称：法乐通

英文名称：Toremifene Citrate Tablets

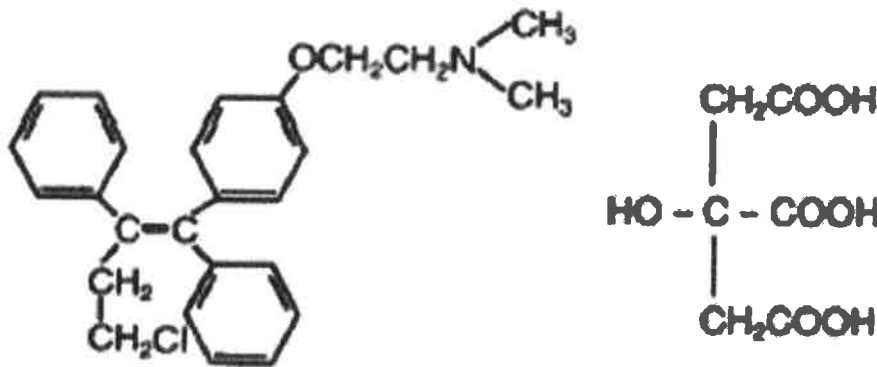
汉语拼音：Jū Yuan Suan Tuo Rui Mi Fen Pian

【成份】

本品主要成份为枸橼酸托瑞米芬。

化学名称：(Z)-4-氯-1, 2-二苯基-1-[4-(2-(N,N)-二甲氨基)乙氧基]苯基-1-丁烯枸橼酸盐

化学结构式：



分子式：C₂₆H₂₈ClNO.C₆H₈O₇

分子量：598.09

【性状】

本品为白色或灰白色、圆形、平坦、边缘斜面药片、印有 TO60 字样在一面。

【适应症】

适用于治疗绝经后妇女雌激素受体阳性/或不详的转移性乳腺癌。

【规格】

60mg

【用法用量】

推荐剂量为每日一次，每次 1 片（60mg）。

肾功能不全患者：不需调整剂量。

肝功能损害者：应谨慎服用托瑞米芬（详见药代动力学）。

【不良反应】

常见的不良反应为潮热、多汗、子宫出血、白带、疲劳、恶心、皮疹、瘙痒、头晕、及抑郁。这些不良反应一般都为轻微。

器官系统分类	最常见*	常见*	不常见*	罕见*	非常罕见*
肿瘤：良性，恶性及性质不明的（包括囊肿和息肉）					子宫内膜癌
代谢和营养障碍			食欲不振		
精神疾病		抑郁	失眠		
神经系统疾病		头晕	头痛		
眼疾					短暂性的角膜浑浊
耳和迷路疾病				眩晕	
血管疾病	潮热		血栓栓塞事件		
呼吸，胸，纵隔疾病			呼吸困难		
胃肠道疾病		恶心、呕吐	便秘		
肝胆疾病				转氨酶升高	黄疸
皮肤和皮下组织疾病	多汗	皮疹，瘙痒			脱发
生殖系统和乳腺疾病		子宫出血和白带	子宫内膜肥厚	子宫内膜息肉	子宫内膜增生
一般症状及服		疲劳水肿	体重增加		

用部位状况					
-------	--	--	--	--	--

*不良反应的发生率分类如下:

非常常见 ($\geq 1/10$);

常见 ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

不常见 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$);

罕见 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$);

非常罕见 ($< 1/10,000$),

未知 (现有资料无法预测)。

血栓栓塞事件包括深静脉栓塞, 血栓性静脉炎和肺栓塞(详见注意事项)。

用托瑞米芬治疗与肝酶水平改变有关 (转氨酶升高) 但出现较严重肝功能异常 (黄疸) 则非常罕见。

几例报告骨转移患者在托瑞米芬治疗开始时出现高血钙症。

由于托瑞米芬的部分类雌激素作用, 子宫内膜增厚在治疗期间可能发生。有增加子宫内膜变化的风险包括增生, 息肉及子宫内膜癌。这可能是与潜在的机制/类雌激素刺激有关 (详见注意事项)。

法乐通呈剂量相关方式延长 QT 间期。

【禁忌】

患子宫内膜增生症或严重肝衰竭患者禁止长期服用托瑞米芬。

禁用于已知对托瑞米芬及药片中任何一种辅料过敏者。

临床前和人体试验显示接触托瑞米芬时心脏电生理改变以 QT 间期延长的形式表现。鉴于药品安全原因, 托瑞米芬禁用于:

- 先天性或后天获得有证明的 QT 间期延长者,
- 电解质紊乱, 特别是顽固性低血钾症
- 临床相关的心动过缓
- 临床相关的伴左室射血分数降低的心力衰竭
- 既往有心律失常症状者

托瑞米芬不能与其他延长 QT 间期的药物联用。(详见药物相互作用)

【注意事项】

治疗前进行妇科检查, 严谨检查是否患有子宫内膜异常。之后最少每一年进行一次妇科检查。子宫内膜癌风险患者, 例如高血压或糖尿病患者, 或高体重指数 (>30) 患者, 或过往有用雌激素替代治疗历史患者应严密监测(详见不良反应)。

既往有血栓性疾病历史的患者一般不接受托瑞米芬治疗(详见不良反应)。

对非代偿性心功能不全及严重心绞痛患者要密切观察。

骨转移患者在治疗刚开始时可能出现高血钙症，对这些患者要严密监测。

尚无系统性数据用于不稳定的糖尿病、严重功能状况改变或心衰竭患者。

对驾驶和操作机械能力的影响

没有影响。

运动员慎用

托瑞米芬已被证明在一些患者呈剂量相关的方式延长心电图 QTc 间期。以下信息关于 QT 间期延长尤其重要(详见禁忌)。

进行了一项在 250 位男性的 5 组（安慰剂、莫西沙星 400mg、托瑞米芬 20mg、托瑞米芬 80mg、托瑞米芬 300mg）平行随机 双盲临床试验目的为评估托瑞米芬对 QTc 间期的影响。试验结果显示托瑞米芬 80mg 平均延长 21—26ms。这结果强烈提示一重要的剂量相关作用。女性往往比男性有更长基线 QTc 间期，可能对延长 QTc 间期药物比男性更敏感。年老患者也可能对药物相关的 QT 间期作用更易受影响。托瑞米芬要谨慎用于患有持续不断的心率失常者，例如急性心肌缺血或 QT 间期延长者（特别是老年患者）由于可能增加心室心律失常（包括 TdP）甚至心跳骤停的风险(详见禁忌)。

在托瑞米芬治疗过程中，如果出现心律失常的症状或体征，停药复查心电图。如果 QTc 间期大于 500ms，不应该用托瑞米芬。

法乐通药片每片含30mg乳糖。患有罕见的遗传性半乳糖不能耐受症者，拉普乳糖酶缺乏症或葡萄糖一半乳糖吸收不良者，不应服用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

托瑞米芬推荐用于绝经后妇女。缺乏人类在妊娠期服用法乐通的充分数据资料。动物研究显示有生殖系统毒性(详见毒理)。对人类潜在的风险尚不明确。

在妊娠期间忌服用法乐通。

在大鼠，哺乳期用药可使其后代体重下降。

在哺乳期间忌服用法乐通。

【儿童用药】

不适用。

【老年用药】

同成年人。

【药物相互作用】

托瑞米芬与以下延长 QTc 间期药物同时使用时不能排除延长 QTc 间期加性效应。。这可能增加心室心律失常的风险（包括扭转型室性心动过速 TdP）。所以托瑞米芬禁止和以下药物同时使用：

- IA 类抗心律失常药（例如奎尼定，氢化奎尼定，达舒平）或
- III 类抗心律失常药（例如胺碘酮，甲磺胺心定，多菲莱德，伊布利特），
- 神经松弛剂（例如酚噻嗪系，哌迷清，施立碟，氟哌丁苯，舒托必利），
- 某些抗菌素（莫西沙星，红霉素IV，戊双脒，尤其是抗疟药卤泛曲林），
- 某些抗组胺药（特非那定，阿司咪唑，咪唑拉汀），
- 其他（西沙比利，长春蔓胺IV，苜普地尔，二苯马尼）

减少肾排泄钙的药物例如噻嗪类利尿剂可增加高血钙症。

酶诱导剂例如苯妥英钠、苯巴比妥和卡马西平可加速托瑞米芬的排泄，使稳态血清浓度下降。出现这种情况时可能要将每日剂量加倍。

已明确抗雌激素药物与法华令类抗凝血药物有协同作用引起出血时间严重增长。所以应避免与此类药物同时服用。

理论上托瑞米芬的主要代谢途径为 CYP3A 酶系统，对该酶系统有抑制作用的药物例如酮康唑及类似的抗真菌药，红霉素和三乙酰夹竹桃霉素均可抑制托瑞米芬的代谢。故与此类药物同时应用要小心考虑。

【药物过量】

健康自愿者在每天用 680mg 时出现眩晕、头痛和头晕。过量时要考虑到法乐通呈剂量相关延长 QTc 间期的潜能。不需用特殊解毒剂对症处理即可。

【药理毒理】**药理**

托瑞米芬是一种非类固醇类三苯乙烯衍生物，同类其他药物有三苯氧胺和克罗米芬，托瑞米芬与雌激素受体结合，可分别或同时产生类雌激素或抗雌激素作用，是乎疗程长短、动物种类、性别、靶器官和选定变量的不同而定。一般来说，非类固醇类三苯乙烯衍生物在人和大鼠中主要表现抗雌激素作用，在小鼠身上表现类雌激素作用。

绝经后乳腺癌患者应用托瑞米芬治疗产生血清总胆固醇和低密度脂蛋白（LDL）中度下降。

托瑞米芬与雌激素竞争性地与乳腺癌细胞浆内雌激素受体结合,阻止雌激素诱导的癌细胞DNA合成及复制。应用大剂量托瑞米芬在一些试验性肿瘤显示托瑞米芬有非雌激素依赖的抗肿瘤作用。

托瑞米芬的抗乳腺癌主要是抗雌激素作用,还可能有其它抗癌机制(改变肿瘤基因表达、分泌生长因子、诱导细胞凋亡及影响细胞周期动力学)。

毒理

托瑞米芬急性毒性低,小鼠和大鼠的LD₅₀超过2000mg/kg。重复的毒性研究表明致大鼠死亡原因是胃扩张。在急性和慢性的毒性研究中,大多数的发现是与托瑞米芬的类激素样作用有关。而其它的发现无毒理学意义。枸橼酸托瑞米芬在大鼠身上未显示出任何致基因毒性和致癌作用。而雌激素可诱发小鼠卵巢和睾丸肿瘤,以及骨肥大和骨肉瘤。托瑞米芬在小鼠具有动物种类特殊的类雌激素作用并且引起同样的肿瘤。这些发现对人类的安全性意义不大,因为托瑞米芬在人主要是抗雌激素作用。

非临床体外和体内研究证明了托瑞米芬及其代谢物延长心脏复极的潜能,这可能归因于hERG通道封锁。

在体内,高血药浓度引起猴子的QTc间期延长24%,这与人体试验的结果是一致的。

也应当指出的是观察到猴子C_{max}(1800 ng/ml)是人类每日剂量60mg的2倍平均C_{max}。

兔离体心脏动作电位研究显示托瑞米芬引起心肌复极变化血药浓度约是人体游离血药浓度的10倍。

【药代动力学】

a) 一般特性

吸收

托瑞米芬口服后被迅速吸收。3小时(介于2-5小时)内血清达峰浓度。进食对吸收无影响但会使峰浓度延迟1.5-2小时出现。进食引起的变化无临床意义。

分布

第一相(分布)半衰期为4(介于2-12)小时,第二相(排泄)半衰期为5(介于2-10)天。由于缺少静脉给药的研究,体内基本分布数据(全身清除率CL及分布容积V)无法估计。托瑞米芬与血清蛋白(主要是白蛋白)大量结合(>99.5%)。每日口服托瑞米芬剂量在11-680mg内,血清托瑞米芬药代动力学呈线性。推荐剂量每日60mg的平均稳态托瑞米芬血清浓度为0.9(介于0.6-1.3)μg/ml。

代谢

托瑞米芬被广泛代谢。人血清中主要代谢产物为N-去甲基托瑞米芬,平均半衰期为11(介于4-20)日。其稳态浓度约是母药的二倍。具有相似的抗雌激素作用,但不如母药抗肿瘤作用强。其与血清蛋白结合比托瑞米芬更为广泛(>99.9%)。人血清中检测出三种次要代谢物:deaminohydroxy托瑞米芬、4-hydroxy托瑞米芬、和N,N-didemethyl托瑞米芬,但由于浓度低,因此不具有重要的生物学作用。

排泄

托瑞米芬主要以代谢物从粪便中排出。可有肝肠循环。口服量约 10%以代谢物的形式从尿中排泄。由于排泄缓慢，血清中的稳态浓度需 4 至 6 周才可达到。

b)患者特点

用推荐剂量每日 60mg 时，临床抗肿瘤疗效与血清浓度无正相关关系。

尚无关于多种样式代谢数据。托瑞米芬在人体中代谢已知的复杂酶系为细胞色素 P450 依赖肝混合功能氧化酶。主要代谢途经为由 CYP3A 酶诱导的去甲基化。

一项关于托瑞米芬药代动力学的开放性研究，将患者分成四平行组（每组 10 人）：正常人组、肝功能损害组（中位 AST 57 U/L、中位 ALT 76 U/L、中位 r-GT 329 U/L）或肝功能激活组（中位 AST 25 U/L、中位 ALT 30 U/L、中位 r-GT 91 U/L -这组患者用抗癫痫药治疗）和肾功能损害组（Cr 176 μ mol/L）。研究结果显示托瑞米芬药代动力学在肾功能损害组与正常人相比无明显变化。肝功能激活组托瑞米芬及其代谢物则排泄明显增加，而肝功能损害组则下降。

【贮藏】

室温（15°C~25°C）保存。

【包装】

铝箔绿色 PVC 塑膜包装，每板 10 片，每盒 3 板，30 片/盒。

【有效期】

60 个月

【执行标准】

JX20130130

【批准文号】

【生产企业】

企业名称：Orion Corporation

生产地址：Tengstrominkatu 8, 20360, Turku, Finland 芬兰

邮政编码：02200

电话：358-10-4261

传真：358-10-4263815

网址：www.orion.fi