

核准日期:2013年03月26日

修改日期:2013年05月21日 2013年07月09日 2013年12月30日 2019年10月28日 2019年11月25日 2020年04月28日 2020年06月22日 2020年12月18日 2022年07月07日

伊美舒®

来曲唑片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用
运动员慎用

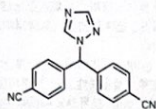


【药品名称】

通用名称:来曲唑片
英文名称:Letrozole Tablets
汉语拼音:Laiquzuo Pian

【成份】

本品活性成份为来曲唑。
化学名称:4,4'-(1H-1,2,4-三唑-1-基-亚甲基)-二苯腈
化学结构式:



分子式: $C_{17}H_{11}N_3$

分子量:285.31

【性状】

本品为薄膜衣片,除去包衣后显白色。

【适应症】

对绝经后早期乳腺癌患者的辅助治疗,此类患者雌激素或孕激素受体阳性。
对已经接受他莫昔芬辅助治疗5年的、绝经后早期乳腺癌患者的辅助治疗,此类患者雌激素或孕激素受体阳性。

治疗绝经后、雌激素受体阳性、孕激素受体阳性或受体状况不明的晚期乳腺癌患者,这些患者应为自然绝经或人工诱导绝经。

【规格】

2.5mg

【用法用量】

本品的推荐剂量为2.5mg,每日一次。

以本品作为辅助治疗时,应服用5年或直到病情复发(以先发生为准)。在来曲唑对比他莫昔芬作为辅助治疗的大型关键性研究中发现,这两种药物序贯给药与来曲唑持续用药5年相比,疗效或安全性方面并无优势。

对于已经接受他莫昔芬辅助治疗5年的患者,应连续服用本品直到病情复发。对于转移性疾病患者,本品的治疗应持续到证实肿瘤出现进展时为止。

本品应口服,饭后或睡前均可,因为食物对其吸收程度没有影响。

如果漏服,患者应记起时立即补服。但是如果已经几乎到了下一次服药时间,则应跳过这次漏服的剂量,按规则的服药时间服药。剂量不得加倍,因为在日剂量超过2.5mg推荐剂量时,观察到全身暴露超过剂量比例(参见【药代动力学】)。

【不良反应】

肝功能受损

对于轻到中度肝功能受损(Child-Pugh 评分A或B)的患者,无需调整剂量。重度肝功能受损(Child-Pugh 评分C)患者的数据不充分,但这些患者如需使用,应在密切监测下用药(参见【注意事项】及【药代动力学】)。

肾功能受损

对于肾功能受损但肌酐清除率 $Cl_{CR} \geq 10$ ml/min的患者,无需调整剂量。肾功能受损且 $Cl_{CR} < 10$ ml/min的患者的数据不充分(参见【注意事项】及【药代动力学】)。

【不良反应】

安全性特征总结

本品在所有接受一线治疗和二线治疗的晚期乳腺癌患者中,以及接受辅助治疗和接受他莫昔芬标准辅助治疗后接受后续强化辅助治疗的早期乳腺癌患者中均显示良好的安全性。约81%接受辅助治疗的患者(本品和他莫昔芬对照组)87-88%接受后续强化辅助治疗的患者,中位治疗持续时间60个月;80%接受后续强化辅助治疗的患者(本品和安慰剂对照组,中位治疗持续时间60个月)和三分之一接受本品治疗的晚期转移以及新辅助治疗患者均发生不良反应。临床研究中观察到的不良反应为轻度到中度,并且许多不良反应与雌激素受体有关。

临床试验中最常见的不良反应为潮热、关节痛、恶心和疲劳。很多不良反应是因为雌激素受体所致的正常药理作用(如,潮热、脱发和阴道出血)。表1列出的不良反应来源于临床研究和上市后报告。

表1 来曲唑片在临床试验中和上市后报告中使用的不良反应

不良反应按照发生的频率分类,首先是最高频率的,使用以下习惯表达:很常见: $\geq 10\%$;常见: $\geq 1\%$, $< 10\%$;不常见: $\geq 0.1\%$, $< 1\%$;少见: $\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$;罕见: $< 0.01\%$;未知(根据已获得的无法估计)。

表1 药物不良反应

感染	尿道感染
不常见	罕见
良性、恶性及未定性肿瘤(包括囊肿和息肉)	肿瘤疼痛 ¹
不常见	罕见
血液和淋巴系统异常	白细胞减少
不常见	罕见
免疫系统疾病	过敏反应
未知	罕见
代谢和营养失调	高胆固醇血症
很常见	食欲下降,食欲增加
常见	罕见
精神障碍	抑郁
常见	罕见
不常见	焦虑(包括神经敏感),易怒
神经系统异常	头痛、头晕、眩晕
常见	罕见
不常见	嗜睡、失眠、记忆缺陷、感觉减退(包括感觉异常、感觉迟钝)、味觉障碍、脑血管意外、脑脊髓液
眼部疾病	白内障,眼部刺激,视力模糊
不常见	罕见
心血管系统异常	心悸
常见	心动过速、缺血性心脏事件(包括新发或恶化的心绞痛、需要手术的心绞痛、心肌梗塞和心肌缺血)
不常见	罕见
血管系统异常	潮热
很常见	高血压
常见	血栓性静脉炎(包括浅表和深部的血栓性静脉炎)
不常见	血栓性、动脉血栓、脑梗塞
少见	罕见

呼吸、胸部和纵膈异常	呼吸困难,咳嗽
不常见	罕见
胃肠道异常	恶心,呕吐,消化不良,便秘,腹泻、腹痛
常见	口腔炎,口干
不常见	罕见
肝脏异常	肝酶升高、高胆红素血症、黄疸
不常见	肝炎
罕见	罕见
皮肤及皮下组织异常	多汗
很常见	脱发,皮肤干燥,皮疹(包括红斑、斑丘疹、银屑病样皮疹和水疱疹)
常见	瘙痒症,风疹
不常见	血管性水肿、中毒性表皮坏死松解症、多形性红斑
未知	罕见
肌肉及结缔组织异常	关节痛
很常见	肌痛、背痛、骨质疏松、骨折、关节炎、背痛
常见	扳机指
未知	罕见
肾脏、泌尿系统	尿频
不常见	罕见
生殖系统和乳腺异常	阴道出血
常见	阴道异常分泌,外阴阴道干燥,乳腺疼痛
不常见	罕见
全身异常	疲劳(包括乏力、不适)
很常见	外周水肿、胸痛
常见	全身水肿、发热、黏膜干燥、口渴
不常见	罕见
体征	体重增加
常见	体重减轻
不常见	罕见
损伤、中毒及手术并发症	跌倒 ²
常见 ³	罕见 ³

¹仅在治疗转移性疾病时报告了这一药物不良反应。

²根据FACE研究数据确定频率

³在一些病例中,跌倒报告为其他不良事件的结果,如头晕和眩暈。

选择的药物不良反应的描述

心脏不良反应

在作为辅助治疗时,除了表2所列的数据之外,本品和他莫昔芬(中位治疗持续时间5年)还分别报告了以下不良反应:需要手术治疗的冠心病(1.0%对比1.0%);心衰(1.1%对比0.6%);高血压(5.6%对比5.7%);脑血管意外/短暂性脑缺血发作(2.1%对比1.9%)。

在作为后续强化辅助治疗时,本品(中位治疗持续时间5年)和安慰剂(中位治疗持续时间3年)分别报告:需要手术治疗的冠心病(0.8%对比0.6%);新发或恶化的心绞痛(1.4%对比1.0%);心肌梗塞(1.0%对比0.7%);血栓栓塞事件(0.9%对比0.3%);卒中/短暂性脑缺血发作(1.5%对比0.8%)。

标有星号(*)的事件在两组之间的对比具有统计学显著性。

骨折不良反应

在作为辅助治疗时在骨折方面的安全性数据见表2。

在作为后续强化辅助治疗时,本品治疗患者中出现骨折或骨质疏松症的患者比例(骨折10.4%,骨质疏松症12.2%)显著高于安慰剂组(分别为5.8%和6.4%)。来曲唑的中位治疗持续时间为5年,而安慰剂为3年。

表2 来曲唑对比他莫昔芬作为单药辅助治疗——存在显著差异的不良事件

	来曲唑 N=2448	他莫昔芬 N=2447
	治疗期间 (中位值5年)	治疗期间 (中位值5年)
骨折	10.2%	7.2%
骨质疏松症	5.1%	2.7%
血栓栓塞事件	2.1%	3.6%
心肌梗塞	1.0%	1.1%
子宫内瘤增生/ 子宫内肌瘤	0.2%	2.3%
备注:中位治疗持续时间为60个月。报告时间包括治疗期加终止治疗后30天。 “治疗期间的任何时间”指的是完成或中断研究治疗后的随访期。	14.7%	11.4%
	5.1%	2.7%
	3.2%	4.6%
	1.7%	0.5%
	0.4%	2.9%

【禁忌】

对活性药物和/或任意一种辅料过敏的患者。

绝经前内分泌状态;妊娠期、哺乳期妇女(参见【孕妇及哺乳期妇女用药】及【药理毒理】)。

【注意事项】

运动员慎用。

月经状态

对于绝经状态不明确的患者,在本品治疗前应检测促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)和/或雌激素水平,只有确认绝经后内分泌状态的女性才能接受本品治疗。

生育力

来曲唑的药理作用是抑制卵巢降低雌激素的产生。在绝经前的女性中,抑制雌激素合成会导致促性腺激素(LH、FSH)水平升高。FSH升高会刺激卵泡生长,从而导致排卵。

药物相互作用

应避免本品与他莫昔芬、其它抗雌激素药物或含雌激素的药物同时使用,因为这些药物会降低来曲唑的药理学作用。这一相互作用的机制尚不清楚(参见【药物相互作用】)。

骨骼影响

使用本品时,有骨质疏松症和/或骨折的报告。因此,建议在治疗期间监测全身骨骼健康(参见【不良反应】及【药理毒理】)。

肾功能受损

没有肌酐清除率 < 10 ml/min的女性中使用过来曲唑,在这些患者中应谨慎权衡本品治疗可能的益处及潜在的毒性。

肝功能受损

重度肝功能受损 (Child-Pugh 评分C) 的患者中,其全身药物浓度和药物的终末半衰期接近健康志愿者
的2倍,因此应对这些患者严密观察(参见【药代动力学】)。

对驾驶和操作机器能力的影响

在应用本品过程中可观察到用药相关的疲乏和头晕,偶尔观察到嗜睡,因此应提醒患者当驾驶车辆或
操作机器时应注意。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

本品禁用于妊娠期女性(参见【禁忌】)。

妊娠期女性使用本品可能引起胎儿损害。如果妊娠期使用本品或如果患者在使用本品时发生妊娠,
则患者应获悉对胎儿的可能风险。

尚未使用本品的妊娠期女性开展临床试验,但是上市后在妊娠期服用本品的母亲发生自然
流产和婴儿先天畸形的报告(参见【注意事项】)。大鼠中的生殖毒性研究证实本品诱发了胚胎毒性和胎儿
毒性以及致畸性。在大鼠和家兔中,使用本品剂量远小于以mg/m²计的最大推荐人体剂量(MHRD)造成了
不良妊娠结果,包括先天畸形。观察到的作用包括植入后的怀孕损失和再吸收增加,活胎更少,以及影响肾
脏和骨骼系统的胎儿畸形。

已有个案报道,妊娠期女性在超说明书适应症使用本品(不孕治疗、排卵诱导)后导致婴儿出生缺陷
(阴囊融合、性器官不明)。

动物研究数据

在胚胎-胎毒发育研究中,怀孕大鼠在器官形成期间经口接受本品0.03mg/kg/天。大鼠生殖研究显示,
器官形成期间来曲唑剂量>0.003mg/kg/天发生胚胎毒性和胎毒作用,该剂量等于或大于MHRD的1/100
(以mg/m²计)。在剂量≥0.003mg/kg/天时观察到的胚胎和胎毒作用包括子宫内死亡、再吸收增加、植入
后丢失增加、活胎数量减少以及包括肾乳头缩短、输尿管扩张、水肿和骨骼变异的胎毒作用。相当于MHRD
的1/10(以mg/m²计)的0.03mg/kg的来曲唑剂量能够产生畸形并导致胎毒作用(植入后丢失增加、中心椎骨融合)。

在胚胎-胎毒发育研究中的怀孕家兔中,经口给药剂量>0.006mg/kg/天的来曲唑与胚胎毒性和胎毒
毒性的特征有关,症状表现为再吸收增加、植入后丢失增加和活胎数量减少,没有致畸性证据。

哺乳

风险总结

本品禁用于哺乳期女性(参见【禁忌】)。

本品是否能够分泌入乳汁中尚不清楚。目前没有本品对母乳喂养的婴儿或对泌乳影响的相关数
据。由于许多药物能够分泌入乳汁中,并且本品存在导致母乳喂养婴儿不良反应的可能性,因此应告知
哺乳期女性在哺乳期服用本品时的潜在风险。应将哺乳对发育和健康的益处与母亲对本品的临床需求以及
本品或潜在母体环境对母乳喂养孩子产生的任何潜在不良作用一起综合考虑。

动物研究数据

大鼠暴露于0.003mg/kg/天的来曲唑与雄性后代的生殖性能受损有关。对雌性后代的生殖性能无影响。

有生育可能的女性和男性

避孕

对于有妊娠可能的女性,包括围绝经期或者绝经不久的女性,医师应告知这些患者充分避孕的必要性,
直至患者完全达到绝经状态。

应告知有生育可能的女性,人体数据和动物研究已显示本品对发育中的胎儿有害。有生育可能并有性行
为的女性在使用本品治疗期间以及停止使用本品治疗后持续20天(5x7天)采取有效的避孕措施(妊娠率低
于1%的方法)。

不孕

大鼠的生育力研究显示,来曲唑在相对于人的剂量时对雄性和雌性生育力有不良影响。哺乳期大鼠暴
露于低达0.003mg/kg/天的来曲唑时与雄性后代的生育力受损有关。对雌性后代的生育力无影响。

在幼鼠研究中,在所有剂量(最低剂量为0.003mg/kg/天)下生育力下降均伴有脑垂体肥大和睾丸改
变,包括输精管上皮逆行性变和雄性大鼠生殖道萎缩。除雌性大鼠骨盆大小以及睾丸的形态学改变之外,
其余所有影响至少是部分可逆的。根据动物研究,本品可能损害有生育可能的男性的生育力。

【用量用法】

来曲唑不能应用于儿童或青少年。

【老年用药】

老年患者无须调整剂量。

【药物相互作用】

来曲唑主要通过肝脏代谢,由细胞色素P450同工酶CYP3A4和CYP2A6介导来曲唑的代谢清除。因此,影响
CYP3A4和CYP2A6的药物会影响来曲唑的全身清除。来曲唑与其代谢物CYP3A4的亲和力较低,因为该酶
在一般临床情况下来曲唑稳态血浆浓度的150倍以上时无法达到饱和。

可能提高来曲唑血浆浓度的药物

CYP3A4和CYP2A6抑制剂的作用会减少来曲唑的代谢,从而增加来曲唑的血浆浓度,合并给药这些酶
的抑制剂(如CYP3A4抑制剂:包括但不限于酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、利托那韦、克拉霉素和泰利霉素
;CYP2A6(例如:甲氧沙林))可能增加来曲唑的暴露。因此,对服用CYP3A4和CYP2A6强抑制剂的患者,
应谨慎。

可能降低来曲唑血浆浓度的药物

CYP3A4和CYP2A6诱导剂的作用会增加来曲唑的代谢,从而降低来曲唑的血浆浓度,合并给药
CYP3A4诱导剂(例如:利福平、卡马西平、苯巴比妥和圣约翰草)可能减少来曲唑的暴露。因此,对
服用CYP3A4强诱导剂的患者,应谨慎。没有已知的CYP2A6的药物诱导剂。

本品(2.5mg)与他莫昔芬20mg每天一次同时给药导致来曲唑血浆浓度平均下降38%。本品作为乳腺
癌二线治疗的临床试验表明,如果在他莫昔芬给药之后立即服用本品,即不会提高本品的治疗作用,也不
会导致不良反应增多,这一相互作用的机制尚不清楚。

可能被来曲唑改变全身血浆浓度的药物

在体外试验中发现,来曲唑会抑制细胞色素P450同工酶CYP2A6,并且中度抑制CYP2C19,但其临床
意义尚不清楚。因此,当来曲唑与主要依靠CYP2C19清除并且治疗窗较窄的药物(如罗美拉唑、奥美拉唑)同
时使用时应谨慎。尚不知治疗窗较窄的CYP2A6底物。

本品与西咪替丁(CYP2C19和CYP3A4的已知非特异性抑制剂)和法法林(CYP2C19的敏感底物)并且
治疗窗较窄,在来曲唑的目标人群中通常联合使用)的相互作用临床研究表明,本品与这些药物同时使用
不会引起临床显著的药物相互作用。

临床试验数据库的审查结果表明,没有与其他常用处方药物发生其他临床相关的相互作用的证据。

【药物过量】

曾有来曲唑过量的个案报道。目前尚不知道有特殊治疗,治疗应针对对症治疗和支持治疗。

【药理毒理】

药理作用

部分乳腺癌的生长受到雌激素的刺激,或者依赖于雌激素的存在。激素反应性乳腺癌(即雌激素和/或
孕激素受体阳性或受体状态不详)的治疗包括各种降低雌激素水平(卵巢切除手术、肾上腺切除手术、受体切
除术)或抑制雌激素作用(抗雌激素药物和内分泌类药物)的治疗。在一些女性患者中,这些介入治疗导致
肿瘤体积缩小或肿瘤生长进展延迟。

在绝经后女性中,雌激素主要来自芳香化酶的作用,芳香化酶将肾上腺雄激素(主要是雄烯二酮和
睾酮)转化为雌酮和雌二醇。因此,通过特异性地抑制芳香化酶可以抑制周围组织和癌组织本身的雌激素
生物合成。

来曲唑是芳香化酶系统的一种非甾体竞争性抑制剂,它能抑制从雄激素到雌激素的转化。在无肿瘤
或荷瘤的成年雌性动物中,来曲唑在降低子宫重量、提高血清LH和导致雌激素依赖性肿瘤的消退方面与卵巢
切除手术同等有效,与卵巢切除手术相比,来曲唑治疗不会导致血清FSH上升。来曲唑可以选择性地抑制性
腺类固醇生成,但对肾上腺皮质类固醇或糖皮质激素的生成没有显著影响。

来曲唑通过与细胞色素P450同工酶中的亚基血红素竞争性结合来抑制芳香化酶,从而降低所有组织中的
雌激素生物合成。经来曲唑治疗的女性患者的血清雌酮、雌二醇和硫酸雌酮显著降低,而对肾上腺皮质
类固醇、雌酮或甲状腺激素的合成没有显著影响。

毒理研究

遗传毒性:来曲唑Ames试验、大肠杆菌试验和大鼠微核试验结果均为阴性;CHO K1和CCL 61中国仓
鼠卵巢细胞试验结果阳性。

生殖毒性:在小鼠、大鼠和大鼠重复给药毒性试验中,当剂量分别为0.6、0.1和0.03mg/kg(按体表面积

计算,分别约为人临床每日最大推荐剂量的1倍、0.4倍和0.4倍)时,可见雌性动物出现性冷淡,雄鼠动物
均出现生殖系统萎缩。

雌性大鼠在交配前2周至妊娠第6天经口给予来曲唑,剂量≥0.03mg/kg/日(按体表面积计算,约为临
床推荐剂量的0.01倍)时,交配成功和妊娠率降低。剂量≥0.003mg/kg/日(按体表面积计算,约为临床
推荐剂量的0.01倍)时,着床前丢失增加。

妊娠大鼠在器官形成期给予来曲唑,剂量≥0.003mg/kg(按体表面积计算,相当于人体临床每日最大
推荐剂量的0.01倍)时具有胚胎毒性和胎毒作用,表现为:宫内死亡、吸收胎、着床后丢失增加、活胎数减少
和胎畸形(包括肾乳头缺失或短小)、输尿管扩张、水肿、髌骨和跖骨骨化不全。来曲唑在大鼠中具有致畸
性,在剂量为0.03mg/kg(按体表面积计算,约为临床每日最大推荐剂量的0.1倍)时,可见胎仔头围畸形和
颈椎/椎体融合。

兔中来曲唑在剂量≥0.002mg/kg时可见胚胎毒性,0.002mg/kg时可见胎仔毒性(按体表面积计算,
分别相当于临床每日最大推荐剂量的1/10000和1/10000)。胎仔畸形包括颅骨、胸骨、前肢和后肢骨化不
全。

幼年大鼠(出生后第7天)经口给予来曲唑0.003、0.03、0.3mg/kg/日,连续12周,在药物暴露量低于临
床剂量2.5mg/日的预期暴露量时,可见对骨骼/生长的不良影响(骨成熟、骨密度)。对下丘脑-垂体-卵巢轴
的神经内分泌和生殖发育的干扰。生育力下降伴随出现黄体退化程度增加和睾丸变化(包括输精管上皮退
化)和雌性动物生殖系统萎缩。该研究中,停药42天后,在相当于临床暴露量的剂量组中,组织病理学变化不
可逆。

致毒性:小鼠致毒性试验中,经口给予来曲唑0.6-60mg/kg/日(按体表面积计算,约为临床每日最大
推荐剂量的90-100倍),连续2年,可见良性卵巢间质瘤的发生率剂量相关性上升。如果将生存期较短的高剂
量组排除,雌性动物中同时出现肝细胞癌和肝细胞瘤的趋势显著。在另外一项试验中,小鼠给药剂量为
60mg/kg/日时,血浆AUC_{0-12h}比乳腺癌患者推荐剂量下血浆AUC_{0-12h}高55倍。

大鼠致毒性试验中,经口给予来曲唑0.1-10mg/kg/日(按体表面积计算,约为临床每日最大推荐剂
量的0.4-40倍),连续2年,给药剂量10mg/kg/日时,良性卵巢间质瘤发生率上升。雌性大鼠在剂量≥
0.1mg/kg/日时可见卵巢增生。在剂量为10mg/kg/日时,大鼠中的血浆AUC_{0-12h}比乳腺癌患者推荐剂量下
血浆AUC_{0-12h}高80倍。

在小鼠和大鼠中观察到的良性卵巢间质瘤可能与抑制雌激素合成的药理作用有关,也可能是循环雌
激素下降引起促黄体激素上升导致的。

【药代动力学】

吸收

来曲唑在胃肠道吸收迅速、完全,平均绝对生物利用度为99.9%。同时进食可轻度降低来曲唑的吸
收(中位C_{max}1.1小时[空腹]对比2小时[进食];平均C_{max}129±20.3nmol/L[空腹]对比98.7±18.6nmol/L[进
食]),但其吸收程度(AUC)无影响。对来曲唑吸收率的轻度影响被认为没有临床意义,因此,来曲唑可
在进食前、后或同时服用。

分布

60%的来曲唑与血浆蛋白结合,主要是白蛋白(55%),来曲唑在红细胞中的浓度是其血浆浓度的80%。
应用¹⁴C标记的来曲唑2.5mg后,血浆中82%的放射性物质为原型药物,因此全身的代谢产物很少。来曲唑
在组织中分布迅速、广泛,稳态时的表现分布容积为1.87±0.47L/kg。

生物转化/代谢

来曲唑主要的清除途径是转变为无药理活性的甲醚代谢物(清除率=2.1L/h),但与肝脏血流(约为
90L/h)相比这个速度相对较慢。细胞色素P450同工酶3A4和2A6可将来曲唑转化为这种代谢产物。少量未
检测出的代谢物的生成以及直接经肾脏和粪便排出的药物在来曲唑的总清除中只占很小的一部分。健康
绝经后患者接受¹⁴C标记的来曲唑2.5mg后,从尿液中收集到的放射性物质至少有75%(剂量的
84.7±7.8%)为葡萄糖醛化的甲醚代谢物,约9%为两种未鉴定的代谢物,6%为原形的来曲唑。

清除

血浆的终末半衰期为2-4天。每日应用来曲唑2.5mg,在2-6周内可达到稳态水平。稳态水平的血浆浓度
比单次应用来曲唑的血浆浓度高近7倍,比根据单次给药推算出的稳态浓度高1.5-2倍,表明每日应用来曲
唑2.5mg的药代动力学存在程度的非线性关系。因为治疗中能长期保持稳态水平,因此推断没有来曲唑的
持续蓄积作用。

线性/非线性

来曲唑在单次口服剂量高达10mg(剂量范围0.01-30mg)以及日剂量高达1.0mg(剂量范围0.1-5mg)
时,药代动力学呈剂量比例。在单次口服30mg后,AUC上升幅度略低于剂量比例。与日剂量1.0mg相比,
在日剂量2.5mg和5mg时,AUC分别上升了3.8倍和12倍,而不是分别上升了2.5倍和5倍。因此,推荐剂量
2.5mg/日是一个边界剂量,在该剂量时出现明显的超剂量比例,而在5mg/日时,超剂量比例变得更明显。
超剂量比例有可能是代谢清除过程达到饱和和引起的。在研究的剂量水平(0.1mg/日-5mg/日)下,给药
1-2个月均达到稳态水平。

特殊人群

老年患者

年龄对来曲唑的药代动力学无影响。

肾功能受损

一项涉及16名绝经后不同肾功能水平(24小时肌酐清除率9-116ml/min)的志愿者的研究,单次
应用来曲唑2.5mg后,肾功能对其药代动力学没有影响。另外,在晚期癌症患者中,肾功能不良(计算的肌
酐清除率为20-50ml/min)对来曲唑的浓度无影响。除了评估肾功能受损对来曲唑的影响的上述研究之外,
还对两项关键研究(研究AR/BC2和研究AR/BC3)的数据进行了协变量分析。计算得出的肌酐清除率(C_{cr})
[研究AR/BC2的范围:19-187ml/min;研究AR/BC3的范围:10-180ml/min]显示与来曲唑的稳态血浆浓
度(C_{ss})之间并无统计学显著关联。此外,作为转移性乳腺癌二线治疗的研究AR/BC2和研究AR/BC3的数
据显示,未见来曲唑对C_{cr}有不良作用或导致肾功能受损的证据。

因此,对于肾功能受损(C_{cr}≥10ml/min)患者无需调整剂量。重度肾功能受损(C_{cr}<10ml/min)
患者的信息很少。

肝功能受损

一项涉及不同肝功能水平的研究中,有中度肝功能损害的志愿者的平均AUC比肝功能正常者高出
37%,但在肝功能正常志愿者的范围值之内。一项对比8例肝硬化、严重肝功能不全的患者和8例健康志
愿者单次应用来曲唑后的药代动力学的研究表明,前一组患者的AUC和t_{1/2}分别升高95%和187%。因此,
可以预期在严重肝功能损害的乳腺癌患者中与没有肝损害的患者相比,来曲唑的浓度将升高。由于在
每日接受5或10mg来曲唑的患者中没有发现毒性增加,因此在有严重肝功能不良的患者中无需调整剂量。
但是,应对这些患者密切观察。此外,在两项涉及359例晚期乳腺癌患者的好对照的研究中,在所研究的
来曲唑剂量下未见肝功能受损(计算得出的肌酐清除率:20-50ml/min)或肝功能受损的影响。

贮藏

【贮藏】30°C以下保存。

包装

【包装】铝塑包装,10片/板,1板/盒,2板/盒,3板/盒。

有效期

【有效期】36个月

【执行标准】《中国药典》2020年版二部及YBH07052019

【批准文号】国药准字H201331109

【上市许可持有人】

企业名称:浙江海正药业股份有限公司

注册地址:浙江省台州市椒江区外沙路46号

邮政编码:318000

电话号码:4001180618

传真号码:0576-88827887

网址:www.hisunpharm.com

【生产企业】

企业名称:浙江海正药业股份有限公司

生产地址:浙江省台州市椒江区海正大道1号

邮政编码:318000

电话号码:4001180618

传真号码:0576-88827887

网址:www.hisunpharm.com