

核准日期：2006年10月27日

修改日期：2008年05月11日；2009年06月17日；2009年11月04日；2010年01月27日；
2012年06月15日；2012年08月28日；2013年12月27日；2014年06月29日；2016年01月
20日；2016年07月05日；2016年08月24日；2017年06月05日；2018年12月12日；2020年
09月04日；2021年01月08日；2021年03月08日；2021年11月22日；2022年06月16日

依西美坦片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名：依西美坦片

商品名：阿诺新®/AROMASIN®

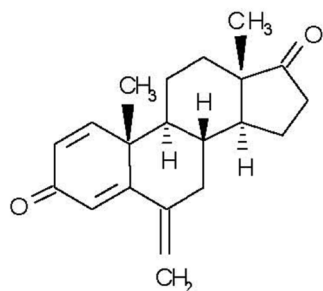
英文名：Exemestane Tablets

汉语拼音：Yixi Meitan Pian

【成份】

化学名称：1,4-二烯-3,17-二酮-6-甲基雄烷

化学结构式：



分子式：C₂₀H₂₄O₂

分子量：296.41

【性状】

本品为白色糖衣片，除去糖衣后显白色。

【适应症】

用于经他莫昔芬辅助治疗2-3年后，绝经后雌激素受体阳性的妇女的早期浸润性乳腺癌的辅助治疗，直至完成总共5年的辅助内分泌治疗。

用于经他莫昔芬治疗后，其病情仍有进展的自然或人工绝经后妇女的晚期乳腺癌。

尚不明确本品在雌激素受体阴性患者中的疗效。

【规格】

25mg

【用法用量】

成人和老年患者：

治疗早期和晚期乳腺癌患者的推荐剂量为25 mg，每日一次，每次一片，建议餐后服用。

早期乳腺癌患者在接受 2-3 年的他莫昔芬治疗后，在未出现复发或对侧乳腺癌的情况下，应使用本品继续治疗，直至完成 5 年的联合序贯辅助内分泌治疗（即他莫昔芬序贯依西美坦）。

晚期乳腺癌患者应持续服用本品直至肿瘤进展。

合并使用细胞色素 P-450(CYP) 3A4 的强诱导剂会降低依西美坦暴露量。患者同时接受 CYP 3A4 强诱导剂，如利福平、苯妥英时，本品的推荐剂量为 50 mg，每日一次，餐后服用（见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

【不良反应】

在接受他莫昔芬序贯依西美坦辅助治疗的早期乳腺癌患者中，7.4%的患者因不良事件退出治疗。最常报告的不良反应为轻度至中度潮热（22%）、关节痛（18%）、疲劳（16%）、头痛（13.1%）、失眠（12.4%）和多汗（11.8%）。

由于不良事件而停药在依西美坦组和他莫昔芬组相似（6.3% vs 5.1%）。心肌缺血事件的发生率（心肌梗死、心绞痛、心肌缺血）依西美坦组 1.6%，他莫昔芬组 0.6%。心脏衰竭的发病率：依西美坦组为 0.4%，他莫昔芬组为 0.3%。

在所有晚期乳腺癌的患者中，因不良事件而退出研究的比例是 2.8%。最常报告的不良反应为潮热（14%）、恶心（12%）、疲乏（8%）、多汗（4%）和食欲增加（3%）。

多数不良反应是由于雌激素生成被阻断后而产生的正常药理学反应（如潮热）。

根据发生的频率和系统器官类别将报告的不良反应列出如下（见表 1）：

发生频率定义为：很常见（≥1/10），常见（≥1/100 至 <1/10），少见（≥1/1,000 至 <1/100），罕见（≥1/10,000 至 <1/1,000）。

表 1.按发生的频率和系统器官分类的不良反应

代谢及营养类疾病：

常见 厌食

精神病类：

很常见 抑郁、失眠

各类神经系统疾病：

很常见 头痛、头晕

常见 腕管综合征

少见 嗜睡

血管与淋巴管类疾病：

很常见 潮热

胃肠系统疾病：

很常见 腹痛、恶心

常见 呕吐、腹泻、便秘、消化不良

肝胆系统疾病：

很常见 肝酶升高、血胆红素升高、血碱性磷酸酶升高

皮肤及皮下组织类疾病：

很常见 多汗

常见 脱发、皮疹

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病:

很常见 关节和肌肉骨骼痛 (*)
常见 骨折、骨质疏松

全身性疾病及给药部位各种反应:

很常见 疼痛、疲劳
常见 外周水肿
少见 乏力

(*) 包括: 关节痛、以及偶发的四肢痛、骨性关节炎、背痛、关节炎、肌痛和关节僵硬

临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同条件下进行的, 在一种药物临床试验中观察到的不良反应率不能与另一种药物临床试验中观察到的不良反应率直接比较, 并且可能无法反映临床实践中观察到的比例。

血液和淋巴系统疾病

依西美坦治疗晚期乳腺癌患者罕见有血小板减少或白细胞减少的报告。约有 20% 的患者接受本品后出现偶发的淋巴细胞减少, 特别是既往有淋巴细胞减少症的患者; 但这些患者的淋巴细胞平均计数并未随时间延长发生显著变化, 也没有观察到相应病毒感染的增加。在早期乳腺癌研究中未发现以上异常。

早期乳腺癌辅助治疗

下面描述的数据反映了 2325 名绝经后早期乳腺癌妇女暴露于依西美坦。2 项严格对照研究对依西美坦在绝经后早期乳腺癌妇女中的耐受性进行了评价, 该 2 项临床研究分别为 IES 研究 (Intergroup Exemestane Study) (见【临床试验】) 和 027 研究 (特别设计的随机、安慰剂对照、双盲、平行研究以评价依西美坦治疗 2 年以上对骨代谢、激素、脂质和凝血因子影响)。

基于试验药物已知的药效作用特点和副作用特征, 某些不良反应通过阳性列表 (positive checklist) 主动搜索。2 项研究的症状和体征严重程度均根据 CTC (Common Toxicity Criteria) 的标准分级。IES 研究中, 一些疾病/状况的监测通过阳性列表评估而没有对其严重程度进行评价。这些包括心肌梗死、其它心血管疾病、妇产科疾病、骨质疏松症、骨质疏松性骨折、其它原发性肿瘤和住院治疗。

在 IES 研究中患者接受辅助治疗的中位治疗时间分别为依西美坦组 27.4 个月, 他莫昔芬组 27.3 个月。027 研究中接受辅助治疗的中位治疗时间依西美坦组和安慰剂组均为 23.9 个月。IES 研究的中位观察持续时间为依西美坦组 34.5 个月, 他莫昔芬组 34.6 个月。027 研究的中位观察持续时间均为 30 个月。

在 IES 研究中, 患者因为不良反应而中断治疗的发生率依西美坦组为 6%, 他莫昔芬组为 5%。027 研究中, 患者因为不良反应而中断治疗的发生率本品为 12%, 安慰剂组为 4.1%。在 IES 研究中, 依西美坦组患者出现任何原因的死亡发生率为 1.3%, 而他莫昔芬组的患者为 1.4%。由于中风死亡的患者依西美坦组有 6 例, 他莫昔芬组有 2 例。由于心衰死亡的患者依西美坦组有 5 例, 他莫昔芬组有 2 例。

心脏缺血事件的发生率 (心肌梗死、心绞痛和心肌缺血) 依西美坦组为 1.6%, 他莫昔芬组为 0.6%。心衰的发生率依西美坦组为 0.4%, 他莫昔芬组为 0.3%。

在早期乳腺癌的辅助治疗中, 任一治疗组 (依西美坦 vs. 他莫昔芬) 中 $\geq 10\%$ 患者发生的最常见的不良反应为潮热 (21% vs. 20%)、乏力 (16% vs. 15%)、关节痛 (15% vs. 9%)、头痛 (13% vs.

11%)、失眠(12% vs. 9%)和多汗(12% vs. 10%)。依西美坦组和他莫昔芬组因不良反应而停药
的停药率相似(6% vs. 5%)。依西美坦组和他莫昔芬组心肌缺血事件(心肌梗死、心绞痛、心
肌缺血)的发生率分别为1.6%和0.6%。依西美坦组和他莫昔芬组心脏衰竭的发生率分别为0.4%和
0.3%。

IES 研究中在治疗期间和治疗结束后 1 个月内, 患者治疗后出现的各种原因引起的发生率≥5%的不
良反应和疾病见表 2。

表2. 绝经后早期乳腺癌妇女IES研究中所有CTC分级¹的不良反应和疾病的发生率(发生率≥5%)

以 MedDRA 字典命名的身体 系统和不良反应	患者%	
	依西美坦 25mg/天 (N = 2252)	他莫昔芬 20mg/天 ² (N = 2280)
眼器官疾病 视觉障碍 ³	5	3.8
胃肠系统疾病 恶心 ³	9	9
全身性疾病 疲劳 ³	16	15
各种肌肉骨骼及结缔组织疾 病	15	9
关节痛	9	6
四肢疼痛	9	7
背痛	6	4.5
骨关节炎		
各类神经系统疾病		
头痛 ³	13	11
头晕 ³	10	8
精神病类		
失眠 ³	12	9
抑郁	6	6
皮肤及皮下组织类疾病		
多汗 ³	12	10
血管系统		
潮热 ³	21	20
高血压	10	8

1 按 CTC 分级;

2 75 名患者接受他莫昔芬剂量为 30mg/天;

3 事件为主动收集。

在 IES 研究中, 与他莫昔芬组相比, 依西美坦组在肌肉骨骼系统和神经系统的不良事件发生率较
高, 包括以下发生率低于 5% 的事件[骨质疏松症(4.6% vs 2.8%)、骨软骨病和扳机指(0.3% vs
0%)、感觉异常(2.6% vs 0.9%)、腕管综合症(2.4% vs 0.2%) 和神经疾病(0.6% vs 0.1%)]。
腹泻在依西美坦组发生更频繁(4.2% vs 2.2%)。在依西美坦组中有 94 例(4.2%) 患者发生临床
骨折, 他莫昔芬组中有 71 例(3.1%)。中位治疗持续时间约 30 个月和中位随访时间约 52 个月
后, 依西美坦组胃溃疡的发生率比他莫昔芬组稍高(0.7% vs <0.1%)。依西美坦组中出现胃溃疡
的大部分患者在研究期间同时接受过非甾体类抗炎药物治疗和/或既往有胃溃疡病史。

与他莫昔芬相关的具有较高发生率的不良反应有肌肉痉挛(3.1% vs 1.5%)、血栓栓塞(2.0% vs
0.9%)、子宫内膜增生(1.7% vs 0.6%) 和子宫息肉(2.4% vs 0.4%)。

在 IES 研究中，依西美坦组和他莫昔芬组缺血性心血管事件发生率分别为 4.5%与 4.2%。对于任何一个单独的心血管事件，两组间未发现有显著性差异，包括高血压（9.9% vs 8.4%）、心肌梗死（0.6% vs 0.2%）和心衰（1.1% vs 0.7%）。

在 IES 研究中，与三苯氧胺相比，依西美坦与高胆固醇血症的发生率较高有关，依西美坦组与三苯氧胺组发生率分别为 3.7%和 2.1%。

027研究中常见的不良反应见表3。

表3 . 027研究中患者治疗后出现的所有CTC分级*的不良反应该发生率（发生率≥5%）

不良反应	依西美坦 N = 73 (发生率%)	安慰剂 N = 73 (发生率%)
潮热	33	25
关节痛	29	29
多汗	18	21
脱发	15	4.1
高血压	15	7
失眠	14	15
恶心	12	16
疲劳	11	19
腹痛	11	14
抑郁	10	7
腹泻	10	1.4
头晕	10	10
皮炎	8	1.4
头痛	7	4.1
肌痛	6	4.1
水肿	6	7

* 多数事件为CTC 1-2级

在027研究中, 依西美坦与血浆高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）平均7-9%的降低相关，而安慰剂组则增高1%。载脂蛋白A1在依西美坦组降低5-6%，但在安慰剂组降低为0-2%。两组中，其他血脂指标的分析结果（总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、甘油三脂、载脂蛋白 B、脂蛋白-a）相似。这些结果的临床意义尚不清楚。

晚期乳腺癌的治疗

在临床研究中，共有1058名患者接受依西美坦25mg/天的治疗。1例患者的死亡可能与接受依西美坦治疗有关。一例患有冠心病的80岁女性患者在接受依西美坦治疗后第9周出现心肌梗死伴随多脏器功能衰竭。在上述临床研究中，3%的患者因为不良反应而停止治疗，2.7%的患者在治疗的前10周内停用依西美坦。

在一项对照研究中，对358名接受依西美坦治疗的患者和400名接受醋酸甲地孕酮治疗的患者进行了不良反应评价。接受依西美坦治疗的患者因为不良反应而停止治疗的发生率低于醋酸甲地孕酮组，分别为2%和5%。与药物有关或不能确定原因的不良反应中依西美坦组和醋酸甲地孕酮组的发生率分别为：潮热（13% vs 5%）、恶心（9% vs 5%）、疲劳（8% vs 10%）、多汗（4% vs 8%）和食欲增加(3% vs 6%)。醋酸甲地孕酮组中患者体重增加(>10%基线体重)的比例显著高于依西美坦组，分别为17%和8%。

在晚期乳腺癌的治疗中，依西美坦和醋酸甲地孕酮治疗的最常见不良反应包括潮热（13% vs. 5%）、恶心（9% vs. 5%）、疲乏（8% vs. 10%）、多汗（4% vs. 8%）和食欲增加（3% vs. 6%）。

表4显示研究中接受依西美坦或醋酸甲地孕酮治疗的患者的所有CTC分级，无论因果关系，且发生率≥5%的不良反应。

表4. 在晚期乳腺癌对照研究中所有CTC分级*且发生率≥5%的不良反应的发生率（%）

以 MedDRA 字典命名的身体系统和不良反应	依西美坦 25mg QD (N = 358)	醋酸甲地孕酮 40mg QID (N = 400)
自主神经 多汗	6	9
全身 疲劳 潮热 疼痛 流感样症状 水肿（全身水肿、外周水肿和腿水肿）	22 13 13 6 7	29 6 13 5 6
心血管系统 高血压	5	6
神经系统 抑郁 失眠 焦虑 头晕 头痛	13 11 10 8 8	9 9 11 6 7
胃肠道 恶心 呕吐 腹痛 厌食 便秘 腹泻 食欲增加	18 7 6 6 5 4 3	12 4 11 5 8 5 6
呼吸系统 呼吸困难 咳嗽	10 6	15 7

* 按 CTC 分级

在该项对照研究中，接受依西美坦 25mg/天治疗的患者中，任何原因引起的不良反应（发生率 2%-5%）有发热、全身无力、感觉异常、病理性骨折、支气管炎、鼻窦炎、皮疹、瘙痒、尿路感染和淋巴水肿。

在全部临床研究中（N=1058），接受依西美坦 25mg/天治疗的患者(除对照研究外)中观察到的任何原因引起的发生率≥5%的其它不良反应有肿瘤局部疼痛（8%）、乏力（6%）和发热（5%）。上述临床研究的患者中，任何原因引起的发生率为 2%-5%的不良反应有胸痛、感觉迟钝、意识模糊、消化不良、关节痛、背痛、骨骼痛、感染、上呼吸道感染、咽炎、鼻炎和脱发。

实验室检查异常：早期乳腺癌患者中依西美坦组血液学毒性（≥CTC 1级）的发生率低于他莫昔芬组。两组 CTC3 或 4 级不良反应的发生率都很低（大约 0.1%）。在晚期乳腺癌的临床研究中，约 20%接受依西美坦治疗的患者发生 CTC 3 或 4 级的淋巴细胞减少，其中有 89%的患者在治疗前就有轻度的淋巴细胞减少，40%的患者在治疗后恢复或严重程度下降。未观察到病毒感染显著增加和机会性感染。在晚期乳腺癌患者的治疗中血浆 AST、ALT、碱性磷酸酶和 γ-谷氨酰转移酶水平大于正常范围上限的 5 倍（例如，≥CTC 3 级）的报告罕见，但是大部分出现于有潜在肝和/或骨转移的患者中。在晚期乳腺癌患者的对照研究中无肝转移情况下发生 CTC 3 或 4 级 γ-谷氨酰转移酶水平升高的发生率在依西美坦组为 2.7%，醋酸甲地孕酮组为 1.8%。

在早期乳腺癌患者中，依西美坦组比他莫昔芬组或安慰剂组更易发生胆红素、碱性磷酸酶和肌酐水平的升高。在 IES 研究与治疗相关的胆红素水平的升高（任何 CTC 等级）的发生率，依西美坦组为 5%，他莫昔芬组为 0.8%；在 027 研究中依西美坦组为 7%，安慰剂组没有发生。CTC3 或 4 级的胆红素水平升高的发生率，依西美坦组为 0.9%，他莫昔芬组为 0.1%。任何 CTC 等级的碱性磷酸酶水平升高的发生率，在 IES 研究中依西美坦组为 15%，他莫昔芬组为 2.6%；在 027 研究中依西美坦组为 14%，安慰剂组为 7%。肌酐水平升高的发生率，在 IES 研究中，依西美坦组为 6%，他莫昔芬组为 4.3%；在 027 研究中依西美坦组为 6%，安慰剂组没有发生。

依西美坦组观察到与治疗时间相关的骨密度下降。从基线到治疗 24 个月骨密度的改变见表 5。试验中不允许伴随使用双膦酸盐、补充维生素 D 和钙。

表 5. 从基线到治疗 24 个月骨密度的改变（%），依西美坦组 vs 对照组¹

骨密度	IES 研究		027 研究	
	依西美坦 N=29	他莫昔芬 N=38	依西美坦 N=59	安慰剂 N=65
腰椎（%）	-3.1	-0.2	-3.5	-2.4
股骨颈（%）	-4.2	-0.3	-4.6	-2.6

1. 有 24 个月数据的患者。

药物/实验室检查相互作用：在临床实验室检查的结果中未观察到临床相关的改变。

上市后经验

免疫系统疾病

少见：超敏反应

各类神经系统疾病

常见：感觉错乱

肝胆系统疾病

罕见：肝炎，淤胆型肝炎

由于不良反应来自不确定人群的自发报告，故经常无法正确评估其发生频度或确定与药物之间的因果关系。

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病

狭窄性腱鞘炎

皮肤和皮下组织类疾病

常见：荨麻疹，皮肤瘙痒

罕见：急性全身发疹性脓疱病

【禁忌】

禁用于对药物活性成分或任何辅料过敏者，以及绝经前和妊娠或哺乳期妇女。

【注意事项】

运动员慎用。

本品不适用于内分泌状态为绝经前的女性。因此，如临床允许，应进行LH、FSH和雌二醇水平的检测以确定是否处于绝经后状态。也不应与含有雌激素的全身治疗药物联合使用，此类药物将影响其药理作用。

有肝功能或肾功能损害的患者应慎用。

依西美坦片剂含有蔗糖，对于罕见糖耐量异常，葡萄糖-半乳糖吸收障碍或蔗糖酶-异麦芽糖酶不足的遗传性疾病的患者，不应使用。

依西美坦片剂含有对羟基苯甲酸甲酯，该成份可引起过敏反应（可能表现为迟发性）。

由于本品是强降低雌激素的药物，治疗后已观察到骨密度降低和增加的骨折率（见【临床试验】）。依西美坦用于辅助治疗时，患有骨质疏松症或有骨质疏松风险的女性在治疗开始时应采用骨密度测量法对骨矿物质密度进行正规检查。监测患者的骨密度损失，并在需要进行治疗。

因为早期乳腺癌妇女中相关的维生素D严重缺乏极其普遍，应该在开始芳香酶抑制剂治疗前考虑进行25羟基维生素D水平的例行评估。维生素D缺乏的妇女应接受维生素D补充剂。

本品每片含钠少于1 mmol（23mg），即基本上是“无钠的”。

绝经前妇女用药

本品不适用于治疗绝经前的乳腺癌患者。

胚胎-胎儿毒性

根据动物研究结果和作用机制，妊娠妇女服用本品后可能会给胎儿带来伤害。在动物生殖研究中，妊娠大鼠和兔子接受依西美坦后可增加流产和胚胎-胎儿毒性的发生率。应告知妊娠妇女本品对胎儿的潜在风险。应告知具有生殖能力的女性在接受本品治疗期间以及服用最后一剂药物后1个月内采用有效的避孕措施。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

风险总结

根据动物研究结果和作用机制，妊娠妇女使用本品可能会给胎儿带来伤害（见【药理毒理】）。病例报告中的有限人体数据不足以确定药物相关风险。在动物生殖研究中，妊娠大鼠和兔子接受依西美坦后可增加流产、胚胎-胎儿毒性、过期妊娠和异常分娩或难产的发生率（见数据）。应告知妊娠妇女本品对胎儿的潜在风险。

对于适应症人群，重大出生缺陷和流产的预计背景风险未知。在美国普通人群中，临床确认妊娠中的重大出生缺陷和流产的预计背景风险分别为2 - 4%和15 - 20%。

数据

动物数据

在大鼠和兔子生殖研究中，依西美坦产生了胚胎-胎儿毒性，并具有致流产作用。给大鼠口服1 mg/kg的依西美坦，发现¹⁴C标记的依西美坦能透过胎盘。母鼠和胚胎血液内依西美坦及其代谢产物的浓度大致相等。在交配前14天起给大鼠口服依西美坦直到妊娠的第15或20天，然后在哺乳期第21天起重新给予依西美坦，当依西美坦的剂量达到4mg/kg/天（约相当于人用推荐剂量的1.5倍，按mg/m²计算）时可以观察到胎盘重量的增加。

当依西美坦剂量等于或大于20mg/kg/天（约相当于每日人用推荐剂量的7.5倍，按mg/m²计算）时可以观察到胚胎吸收增加、存活胎仔数量下降、胎仔体重下降、骨化延迟、过期妊娠和异常分娩或难产。在胎仔器官发生阶段给予兔子每天剂量的依西美坦，剂量在90mg/kg/天（约相当于人用推荐剂量的70倍，按mg/m²计算）时可以导致胎盘重量的下降在270mg/kg/天时可以观察到母体毒性、流产、胚胎吸收增加和胎仔体重下降。在胎仔器官发生阶段分别给予妊娠大鼠或兔子高

达 810 和 270mg/kg/天（分别约相当于人用推荐剂量的 320 和 210 倍，按 mg/m² 计算）的剂量时未发现胎仔畸形。

哺乳期妇女

风险总结

尚无数据证明母乳中是否存在依西美坦及其对母乳喂养婴儿或乳汁生成的影响。依西美坦在大鼠乳汁中的浓度与母体血药浓度相似（见数据）。由于服用本品可能使母乳喂养婴儿出现严重不良反应，因此建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及服用最后一剂药物后1个月内不要进行母乳喂养。

数据

大鼠口饲放射标记的依西美坦后15分钟内乳汁中出现依西美坦相关的放射性标记物。在单次口饲剂量为1 mg/kg的¹⁴C标记的依西美坦后24小时，大鼠乳汁和血浆中依西美坦及其代谢产物的浓度近似相等。

具有生殖能力的女性和男性

妊娠试验

建议具有生殖能力的女性在开始服用本品之前七天内进行妊娠试验。

避孕

女性

妊娠妇女服用本品可能会给胎儿带来伤害。应告知具有生殖能力的女性在接受本品治疗期间及服用最后一剂药物后1个月内采用有效的避孕措施。

不孕

根据动物研究发现，本品治疗可损害男性和女性的生育能力（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未评估本品在儿童患者中的疗效和安全性。不推荐儿童使用。

【老年用药】

在老年患者中使用本品无特别注意事项。参见【用法用量】。

【对于驾驶和机械操作的影响】

依西美坦对驾驶和操作机器的能力有中度影响。

有使用依西美坦后发生困倦、嗜睡、乏力、头晕的报告。应提醒使用本品的患者，如果发生这些症状，其操作机器或驾车的体力和/或精神状态可能会受到影响。

【药物相互作用】

尽管尚未对这种相互作用的临床意义进行评估，但是与已知对 CYP3A4 有诱导作用的药物，如：利福平、抗惊厥药[苯妥英、卡巴咪嗪、苯巴比妥等]及某些含有贯叶连翘提取物 [St John's Wort] 的中草药制剂，合并用药时，可以显著减少依西美坦的暴露，可能会降低本品的疗效。因此建议同时接受细胞色素 P-450(CYP) 3A4 的强诱导剂的患者进行剂量调整（见【用法用量】和【药代动力学】）。

依西美坦应慎与通过 CYP3A4 代谢且治疗窗窄的药物联合使用。尚无本品与其他抗癌药物联合使用的临床经验。

不应将依西美坦与其他含雌激素的药物联合使用，这将会降低其药理作用。

【药物过量】

在依西美坦的临床研究中，女性健康志愿者单次给药剂量高达 800mg，绝经后的晚期乳腺癌女性高达每日 600mg 持续 12 周，这些剂量均能很好耐受。尚不知依西美坦导致出现危及生命症状的单

次剂量。在大鼠和犬的实验中，当单次口服剂量分别相当于人用推荐剂量的 2000 和 4000 倍时（按 mg/m^2 计算），可观察到动物死亡。没有针对药物过量的专用解药，应给予对症处理。应采用常规支持性治疗，包括对患者密切的生命体征监测和临床观察。

曾有一名男童（年龄不详）误服依西美坦片一片（25mg），最初的体检正常，但 1 小时后血常规检测提示白细胞增多（白细胞 $25000/\text{mm}^3$ ，中性粒细胞 90%）。4 天后血常规检测正常，未给予任何治疗。

【临床试验】

以下信息主要来自国外进行的临床试验。

早期乳腺癌的辅助治疗

IES 031 是一项针对绝经后早期乳腺癌患者接受依西美坦（25 mg/天）对比他莫昔芬（20 或 30 mg/天）治疗的国际多中心随机双盲研究。在接受他莫昔芬辅助治疗 2—3 年后疾病无进展的患者，随机给予 3—2 年的依西美坦或他莫昔芬治疗，以完成共 5 年的内分泌治疗。

该研究的主要目的是评价无病生存期（DFS），即比较绝经后早期乳腺癌患者在接受他莫昔芬 2-3 年后序贯依西美坦与继续使用他莫昔芬完成 5 年内分泌治疗的疗效。无病生存期（DFS）定义为患者随机入组到出现乳腺癌局部或远处复发、对侧乳腺癌或任何原因死亡的时间。

该研究的次要目的是比较两组的总生存期和长期耐受性。观察指标还包括出现对侧乳腺癌的时间和无远处复发时间。

在意向性治疗分析（ITT）中，共有 4724 名患者在接受他莫昔芬 2-3 年后随机分为序贯依西美坦（25mg/天，N=2352）和继续接受他莫昔芬组（每天剂量与随机入组前相同，N=2372）。人口统计学特征和肿瘤基线特征见表 6。既往乳腺癌治疗见表 7。

表 6. IES 研究中绝经后早期乳腺癌患者的人口统计学特征和肿瘤基线特征（ITT 人群）

参数	依西美坦 (N=2352)	他莫昔芬 (N=2372)
年龄（岁）： 中位年龄（范围）	63.0 (38.0–96.0)	63.0 (31.0–90.0)
人种，n（%）：		
高加索人	2315 (98.4)	2333 (98.4)
西班牙人	13 (0.6)	13 (0.5)
亚洲人	10 (0.4)	9 (0.4)
黑人	7 (0.3)	10 (0.4)
其他/未报道	7 (0.3)	7 (0.3)
淋巴结情况，n(%)：		
阴性	1217 (51.7)	1228 (51.8)
阳性	1051 (44.7)	1044 (44.0)
1–3 个阳性淋巴结	721 (30.7)	708 (29.8)
4–9 个阳性淋巴结	239 (0.2)	244 (10.3)
>9 个阳性淋巴结	88 (3.7)	86 (3.6)
未报道	3 (0.1)	6 (0.3)
不明或缺失	84 (3.6)	100 (4.2)
组织学类型，n（%）：		
导管浸润型	1777 (75.6)	1830 (77.2)
小叶浸润型	341 (14.5)	321 (13.5)
其它	231 (9.8)	213 (9.0)
不明或缺失	3 (0.1)	8 (0.3)
受体状况*，n（%）：		
ER 和 PgR 阳性	1331 (56.6)	1319 (55.6)

ER阳性和PgR阴性/不明	677 (28.8)	692 (29.2)
ER不明和PgR阳性 * * /不明	288 (12.2)	291 (12.3)
ER阴性和PgR阳性	6 (0.3)	7 (0.3)
ER阴性和PgR阴性/不明 (非阳性)	48 (2.0)	58 (2.4)
缺失	2 (0.1)	5 (0.2)
肿块大小, n (%) :		
≤ 0.5 cm	58 (2.5)	46 (1.9)
> 0.5 – 1.0 cm	315 (13.4)	302 (12.7)
> 1.0 – 2.0 cm	1031 (43.8)	1033 (43.5)
> 2.0 – 5.0 cm	833 (35.4)	883 (37.2)
> 5.0 cm	62 (2.6)	59 (2.5)
未报道	53 (2.3)	49 (2.1)
肿瘤分级, n (%) :		
G1	397 (16.9)	393 (16.6)
G2	977 (41.5)	1007 (42.5)
G3	454 (19.3)	428 (18.0)
G4	23 (1.0)	19 (0.8)
不明/未评估/未报道	501 (21.3)	525 (22.1)

* 受体状况的结果包括随机入组时状况不明在随机入组后检测的结果。

* * 在依西美坦组中只有一例患者其ER受体不明且PgR受体阳性。

表7. IES研究中绝经后早期乳腺癌患者的既往乳腺癌治疗情况 (ITT人群)

参数	依西美坦 (N=2352)	他莫昔芬 (N=2372)
手术类型, n (%) :		
乳房切除术	1232 (52.4)	1242 (52.4)
保留乳房手术	1116 (47.4)	1123 (47.3)
不明或缺失	4 (0.2)	7 (0.3)
针对乳房的放疗, n (%) :		
有	1524 (64.8)	1523 (64.2)
无	824 (35.5)	843 (5.5)
不明	4 (0.2)	6 (0.3)
既往治疗		
化疗	774 (32.9)	769 (32.4)
激素替代治疗	567 (24.1)	561 (23.7)
双膦酸盐类药物	43 (1.8)	34 (1.4)
随机入组时他莫昔芬治疗的时间 (月) :		
中位时间 (范围)	28.5 (15.8–52.2)	28.4 (15.6 – 63.0)
他莫昔芬剂量, n (%) :		
20mg	2270 (96.5)	2287 (96.4)
30mg *	78 (3.3)	75 (3.2)
未报道	4 (0.2)	10 (0.4)

* 30mg的剂量仅用于丹麦, 在丹麦该剂量是治疗的标准剂量

在 27 个月的中位治疗时间以及中位随访 34.5 个月后, 520 例事件被报道, 其中依西美坦组有 213 例, 他莫昔芬组有 307 例 (表 8)。

表 8. 主要终点事件 (ITT 人数)

事件	初发事件 N (%)

	依西美坦 (N=2352)	他莫昔芬 (N=2372)
局部复发	34 (1.45)	45 (1.90)
远处复发	126 (5.36)	183 (7.72)
第二原发—对侧乳腺癌	7 (0.30)	25 (1.05)
死亡-乳腺癌	1 (0.04)	6 (0.25)
死亡-其它原因	41 (1.74)	43 (1.81)
死亡-不明或缺失	3 (0.13)	5 (0.21)
同侧乳腺癌	1 (0.04)	0
事件总数	213 (9.06)	307 (12.94)

在意向性治疗 (ITT) 人群中依西美坦组和他莫昔芬组相比, 前者的无病生存期得到显著改善「风险比 (HR) = 0.69, 95% CI: 0.58, 0.82, P = 0.00003, 见表 9, 图 1」。对激素受体阳性的亚组 (大约占所有患者的 85%) 分析显示与他莫昔芬组相比依西美坦组中患者的无病生存期也得到显著的改善 (HR = 0.65, 95% CI: 0.53, 0.79, P = 0.00001)。在淋巴结阴性或阳性的亚组患者和接受或未接受化疗的亚组患者中也观察到了一致的结果。

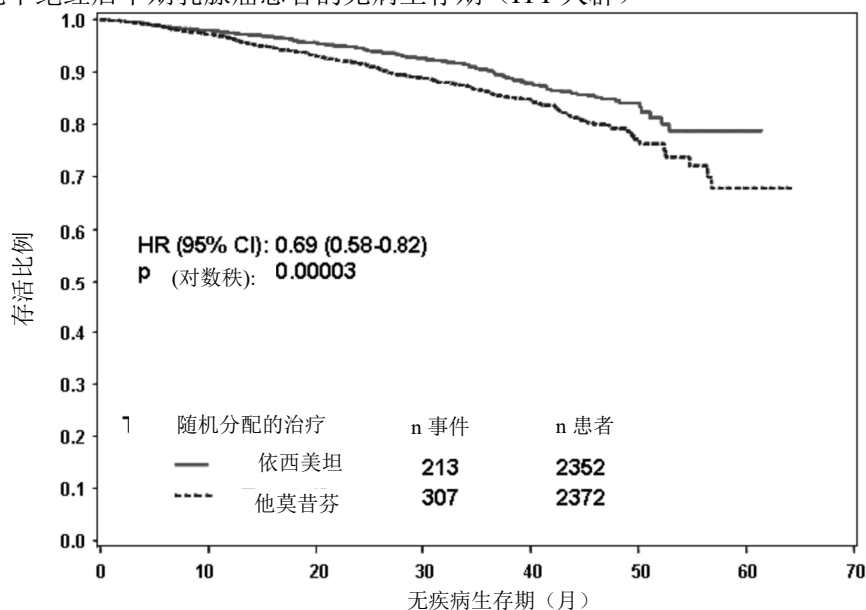
在 119 个月中位随访时, 总生存期更新显示, 两组之间的总生存期不存在显著性差异, 依西美坦组中有 467 例 (19.9%) 患者死亡, 他莫昔芬组中有 510 例 (21.5%) 患者死亡。

表 9. IES 研究中绝经后早期乳腺癌患者的疗效结果

ITT 人群	风险比 (95% CI)	P 值 (log-rank 检验)
无病生存期	0.69 (0.58–0.82)	0.00003
出现对侧乳腺癌的时间	0.32 (0.15–0.72)	0.00340
无远处转移生存期	0.74 (0.62–0.90)	0.00207
总生存期	0.91 (0.81–1.04)	0.16*
ER 和/或 PR 阳性		
无病生存期	0.65 (0.53–0.79)	0.00001
出现对侧乳腺癌的时间	0.22 (0.08–0.57)	0.00069
无远处转移生存期	0.73 (0.59–0.90)	0.00367
总生存期	0.89 (0.78–1.02)	0.09065*

*未针对多重检验进行调整。

图 1. IES 研究中绝经后早期乳腺癌患者的无病生存期 (ITT 人群)



经过约 30 个月（中位值）的治疗，随访约 52 个月（中位值）的结果显示：2—3 年的他莫昔芬辅助治疗后序贯应用依西美坦的患者与持续接受他莫昔芬辅助治疗的患者相比，序贯应用依西美坦的患者的无病生存率（DFS）提高，具有临床和统计学意义。分析显示与他莫昔芬相比，在研究观察期依西美坦降低了 24% 的乳腺癌复发风险（HR=0.76, p=0.00015）。依西美坦相对于他莫昔芬的无病生存疗效获益更明显，与淋巴结情况或既往化疗无关。

依西美坦还显著降低了对侧乳腺癌发生的风险（HR=0.57, p=0.04158）。

在所有研究人群中，观察到依西美坦组（222 例死亡）比他莫昔芬组（262 例死亡）的总生存有提高的趋势，HR 为 0.85（log-rank 检验：p=0.07362），显示依西美坦组死亡风险降低了 15%。在对事先设定的预后因素（如雌激素受体状态，淋巴结状态，既往化疗，激素替代治疗药物的使用和双膦酸盐药物的使用）进行校正后，观察到依西美坦组比他莫昔芬组死亡风险减低了 23%（HR 为 0.77；Wald Chi square 检验：p=0.0069），具有统计学意义。

表 10. 总结了所有患者（意向性治疗人群）和雌激素受体阳性患者的主要疗效结果。

研究终点人群	依西美坦事件/N (%)	他莫昔芬事件/N (%)	风险比 (95% CI)	p-值*
无病生存^a				
所有患者	354 /2352 (15.1%)	453 /2372 (19.1%)	0.76 (0.67-0.88)	0.00015
ER+患者	289 /2023 (14.3%)	370 /2021 (18.3%)	0.75 (0.65-0.88)	0.00030
对侧乳腺癌				
所有患者	20 /2352 (0.9%)	35 /2372 (1.5%)	0.57 (0.33-0.99)	0.04158
ER+患者	18 /2023 (0.9%)	33 /2021 (1.6%)	0.54 (0.30-0.95)	0.03048
无乳腺癌生存^b				
所有患者	289 /2352 (12.3%)	373 /2372 (15.7%)	0.76 (0.65-0.89)	0.00041
ER+患者	232 /2023 (11.5%)	305 /2021 (15.1%)	0.73 (0.62-0.87)	0.00038
无远处复发生存^c				
所有患者	248 /2352 (10.5%)	297 /2372 (12.5%)	0.83 (0.70-0.98)	0.02621
ER+患者	194 /2023 (9.6%)	242 /2021 (12.0%)	0.78 (0.65-0.95)	0.01123
总生存^d				
所有患者	222 /2352 (9.4%)	262 /2372 (11.0%)	0.85 (0.71-1.02)	0.07362
ER+患者	178 /2023 (8.8%)	211 /2021 (10.4%)	0.84 (0.68-1.02)	0.07569

* Log-rank 检验; ER+患者 = 雌激素受体阳性患者;

a 无病生存定义为首次出现局部或远处复发，对侧乳腺癌或任何原因导致死亡；

b 无乳腺癌生存定义为首次出现局部或远处复发，对侧乳腺癌或因乳腺癌死亡；

c 无远处复发生存定义为首次出现远处复发或因乳腺癌死亡；

d 总生存定义为因任何原因导致死亡。

对雌激素受体阳性或受体状态不明患者进行的进一步亚组分析显示，未经调整的死亡 HR 为 0.83（log-rank 检验：p=0.04250），显示本品可降低 17% 的死亡风险，具有临床和统计学意义。

关于骨的亚组研究分析结果表明，采用 2—3 年的他莫昔芬辅助治疗后序贯应用依西美坦治疗，患者的骨密度出现中度降低。在总分析中，30 个月的治疗过程中依西美坦组新发骨折的比例高于他莫昔芬组（分别为 4.5% 和 3.3%，p=0.038）。

一项关于子宫内膜的亚组分析结果表明，接受依西美坦治疗 2 年后患者的子宫内膜厚度平均减少了 33%，而他莫昔芬组则无明显变化。研究治疗开始时报告有子宫内膜增厚的患者，在采用依西美坦治疗后有 54% 的患者得到了逆转(< 5 mm)。

中位随访 87 个月

在 30 个月的中位治疗期和 87 个月的中位随访期后的结果显示，相较于三苯氧胺连续治疗，三苯氧胺辅助治疗 2 至 3 年后序贯应用依西美坦治疗与 DFS 具有临床和统计学显著改善相关。分析显示，在观察研究期间依西美坦较三苯氧胺降低了 16% 的乳腺癌复发风险 (HR 为 0.84, $p = 0.002$)。无论淋巴结状态或既往化疗状况如何，依西美坦在 DFS 方面的获益效应均超过三苯氧胺。

依西美坦亦显著延长无乳腺癌生存期(HR 为 0.82, $p = 0.00263$)，以及无远处复发生存期(HR 为 0.85, $p = 0.02425$)。依西美坦亦降低了对侧乳腺癌发生风险，但是该效应不具有统计学意义(HR 为 0.74, $p = 0.12983$)。在整体研究人群中，与三苯氧胺 (420 例死亡) 相比，在依西美坦组(373 例死亡)中观察到有改善总生存期的趋势，HR 为 0.89 (log-rank 检验: $p = 0.08972$)，这意味着依西美坦可降低 11% 死亡风险。而在雌激素受体阳性或状态未知的亚组患者中，未校正的总生存 HR 为 0.86 (log-rank 检验: $p = 0.04262$)，意味着降低了 14% 死亡风险，具有临床和统计学意义。

在整体研究人群中，根据预先设定的预后因素(即：雌激素状态, 淋巴结状态, 既往化疗, 应用 HRT 和应用双膦酸盐)进行校正时，依西美坦较三苯氧胺可降低 18% 的死亡风险，具有统计学意义(总生存 HR 为 0.82; Wald Chi square 检验: $p = 0.0082$)。

与仅接受三苯氧胺治疗的患者相比，依西美坦治疗患者的第二(非乳腺)原发癌发生率较低 (5.6% vs. 7.6%)。(参考：96-OEXE-031 临床研究方案概要)。

关于骨的亚组研究结果显示，采用 2—3 年的三苯氧胺后序贯依西美坦 2 至 3 年在治疗期间增加了骨丢失 (依西美坦组，36 个月时 BMD 自基线百分比变化: -3.37 [脊柱], -2.96 [全髌部]; 以及三苯氧胺组: -1.29 [脊柱], -2.02 [全髌部])。但在随访期末，治疗组之间 BMD 较基线改变的差异很小，但三苯氧胺组所有部位的 BMD 最终降低幅度略微大些(依西美坦组，治疗后 24 个月时 BMD 自基线百分比变化 -2.17 [脊柱], -3.06 [全髌部]，以及三苯氧胺组: -3.44 [脊柱], -4.15 [全髌部])。

IES 119 个月最终随访

在中位治疗持续时间约 30 个月和中位随访约 119 个月后，结果显示辅助他莫昔芬治疗 2-3 年后依西美坦序贯治疗与继续他莫昔芬治疗相比，DFS 出现了临床和统计学显著改善。分析显示，在研究观察期间，与他莫昔芬相比，依西美坦使乳腺癌复发风险降低了 14% (风险比 0.86, $p = 0.00393$)。无论淋巴结状态或既往化疗如何，依西美坦在 DFS 方面的有益作用明显优于他莫昔芬。

依西美坦还显著延长了无乳腺癌生存期 (风险比 0.83, $p < 0.00152$) 和无远处复发生存期 (风险比 0.86, $p = 0.02213$)。依西美坦也降低了对侧乳腺癌风险; 然而，该效应不再具有统计学显著性 (风险比 0.75, $p = 0.10707$)。

在整个研究人群中，两组的总生存期无统计学差异，依西美坦组发生了 467 例死亡 (19.9%)，他莫昔芬组发生了 510 例死亡 (21.5%) (风险比 0.91, $p = 0.15737$, 未校正多重检验)。对于雌激素受体阳性或状态未知的患者亚组，依西美坦组相对于他莫昔芬组未校正的总生存风险比为 0.89 (对数秩检验: $p = 0.07881$)。

在整个研究人群中，调整预先规定的预后因素 (即 ER 状态、淋巴结状态、既往化疗、使用 HRT 和使用双膦酸盐) 后，与他莫昔芬相比，观察到依西美坦组的死亡风险统计学显著降低 14% (OS 风险比 0.86; Wald 卡方检验: $p = 0.0257$)。

与仅接受他莫昔芬治疗的患者相比，在接受依西美坦治疗的患者中观察到其他第二（非乳腺）原发性癌症的发生率较低（9.9% vs 12.4%）。

在主要研究中，所有受试者的中位随访时间为 119 个月（0 - 163.94），依西美坦治疗的中位持续时间为 30 个月（0 - 40.41），依西美坦组 169 例（7.3%）患者和他莫昔芬组 122 例（5.2%）患者报告发生了骨折（ $p=0.004$ ）。

表 11. IES 中早期乳腺癌绝经后女性的疗效结果 (ITT)

	事件数量		风险比	p 值
	依西美坦	他莫昔芬		
30 个月中位治疗和 34.5 个月中位随访				
无病生存期 ^a	213	306	0.69 (95% CI: 0.58-0.82)	0.00003
无乳腺癌生存期 ^b	171	262	0.65 (95% CI: 0.54-0.79)	<0.00001
对侧乳腺癌	8	25	0.32 (95% CI: 0.15-0.72)	0.00340
无远处复发生存期 ^c	142	204	0.70 (95% CI: 0.56-0.86)	0.00083
总生存期 ^d	116	137	0.86 (95% CI: 0.67-1.10)	0.22962
30 个月中位治疗和 52 个月中位随访				
无病生存期 ^a	354	453	0.77 (95% CI: 0.67-0.88)	0.00015
无乳腺癌生存期 ^b	289	373	0.76 (95% CI: 0.65-0.89)	0.00041
对侧乳腺癌	20	35	0.57 (95% CI: 0.33-0.99)	0.04158
无远处复发生存期 ^c	248	297	0.83 (95% CI: 0.70-0.98)	0.02621
总生存期 ^d	222	262	0.85 (95% CI: 0.71-1.02)	0.07362
30 个月中位治疗和 87 个月中位随访				
无病生存期 ^a	552	641	0.84 (95% CI: 0.75-0.94)	0.002
无乳腺癌生存期 ^b	434	513	0.82 (95% CI: 0.72-0.94)	0.00263
对侧乳腺癌	43	58	0.74 (95% CI: 0.50-1.10)	0.12983
无远处复发生存期 ^c	353	409	0.85 (95% CI: 0.74-0.98)	0.02425
总生存期 ^d	373	420	0.89 (95% CI: 0.77-1.02)	0.08972
30 个月中位治疗和 119 个月中位随访				
无病生存期 ^a	672	761	0.86 (95% CI: 0.77-0.95)	0.00393
无乳腺癌生存期 ^b	517	608	0.83 (95% CI: 0.74-0.93)	0.00152
对侧乳腺癌	57	75	0.75 (95% CI: 0.53-1.06)	0.10707
无远处复发生存期 ^c	411	472	0.86 (95% CI: 0.75-0.98)	0.02213
总生存期 ^d	467	510	0.91 (95% CI: 0.81-1.04)	0.15737

CI=置信区间；IES=组间依西美坦研究；ITT=意向治疗。

- 无病生存期是指截至首次发生局部或远处复发、对侧乳腺癌或任何原因的死亡的时间。
- 无乳腺癌生存期是指截至首次发生局部或远处复发、对侧乳腺癌或乳腺癌死亡的时间。
- 无远处复发生存期是指截至首次发生远处复发或乳腺癌死亡的时间。
- 总生存期是指截至发生任何原因的死亡的时间。

晚期乳腺癌的治疗

一项经同行审核的随机对照临床研究评价了依西美坦对晚期乳腺癌的疗效。试验比较了依西美坦（25mg/天）和标准甲地孕酮治疗经他莫昔芬辅助或一线治疗期间或之后出现疾病进展的绝经后晚期乳腺癌患者，结果表明依西美坦能延长生存期、至肿瘤进展时间（TTP）、至肿瘤治疗失败时间（TTF）。

在一项国际多中心随机双盲研究及二项多中心单组研究中，经他莫昔芬针对转移病灶或辅助治疗后疾病仍有进展的绝经后晚期乳腺癌妇女，给予依西美坦（25mg/天）。一些患者既往接受过细胞毒药物作为辅助治疗或针对转移病灶的治疗。

这三项研究的主要目的是评价客观缓解率（完全缓解「CR」和部分缓解「PR」）。在对照研究中肿瘤进展时间和总生存期也作为评价指标。客观缓解率按照世界卫生组织（WHO）标准判定，在对照研究中提交到对患者治疗不知情的独立评审委员会评判。在对照研究中，769例患者随机接受

依西美坦25mg/天治疗（N=366）或醋酸甲地孕酮每日4次每次40mg治疗（N=403）。人口统计学特征和基线特征见表12

表12. 对照研究中接受他莫昔芬治疗后疾病进展的绝经后晚期乳腺癌患者的人口统计学特征和基线特征

参数	依西美坦 (N=366)	醋酸甲地孕酮 (N=403)
中位年龄（范围）	65 (35–89)	65 (30–91)
ECOG 体力状态		
0	167 (46%)	187 (46%)
1	162 (44%)	172 (43%)
2	34 (9%)	42 (10%)
受体状况		
ER和/或PgR+	246 (67%)	274 (68%)
ER和PgR不明	116 (32%)	128 (32%)
既往对他莫昔芬治疗有反应者	68 (19%)	85 (21%)
既往对他莫昔芬治疗反应为NE	46 (13%)	41 (10%)
转移部位		
内脏±其他部位	207 (57%)	239 (59%)
仅有骨	61 (17%)	73 (18%)
仅有软组织	54 (15%)	51 (13%)
骨和软组织	43 (12%)	38 (9%)
有可测量病灶	287 (78%)	314 (78%)
既往他莫昔芬治疗 辅助或新辅助治疗 晚期疾病，结果	145 (40%)	152 (38%)
CR、PR 或SD≥ 6个月	179 (49%)	210 (52%)
SD< 6个月，PD 或 NE	42 (12%)	41 (10%)
既往化疗		
针对晚期疾病±辅助化疗	58 (16%)	67 (17%)
只有辅助化疗	104 (28%)	108 (27%)
未接受化疗	203 (56%)	226 (56%)

对照研究的治疗结果见表13。对照研究中，依西美坦的客观缓解率与醋酸甲地孕酮组比较没有差异。在两项单组研究中，依西美坦的缓解率分别为23.4%和28.1%。

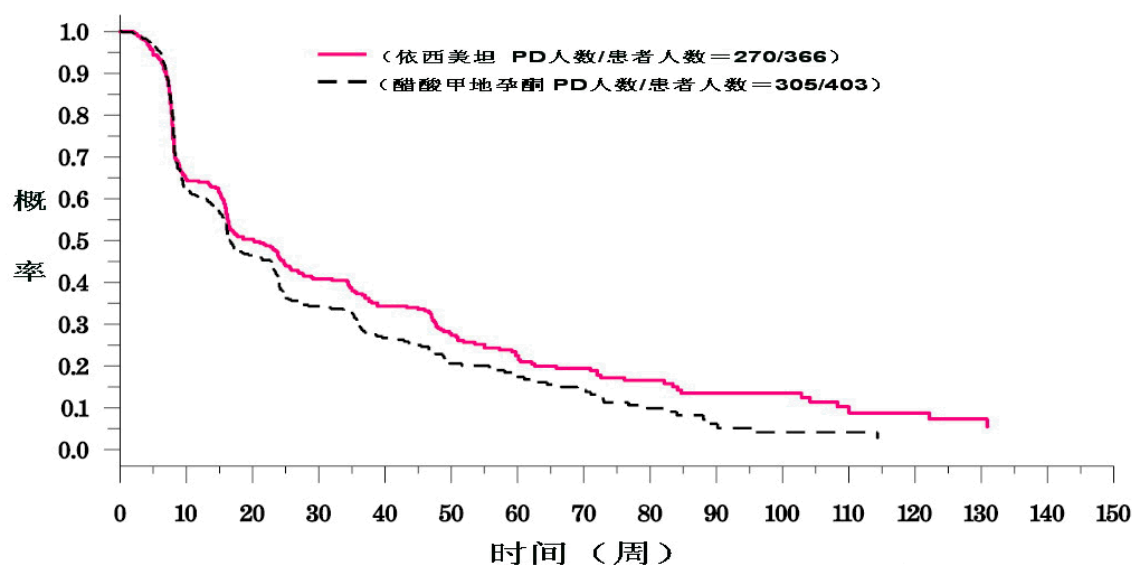
表13. 在对照研究中针对经他莫昔芬治疗后疾病进展的绝经后晚期乳腺癌患者的疗效结果

疗效	依西美坦 (N=366)	醋酸甲地孕酮 (N=403)
客观缓解率=CR+PR(%)	15.0	12.4
缓解率差异 (AR-MA)		2.6
95%C.I.		7.5-2.3
CR(%)	2.2	1.2
PR(%)	12.8	11.2
SD ≥ 24周 (%)	21.3	21.1
中位缓解持续时间 (周)	76.1	71.0
中位TTP (周)	20.3	16.6
风险比 (AR-MA)		0.84

缩写：CR=完全缓解，PR=部分缓解，SD=疾病稳定（无变化），TTP=至肿瘤进展时间，CI=可信区间，MA=醋酸甲地孕酮，AR=依西美坦

在治疗组中极少出现死亡病例，因此无总生存期差异。在对照研究中肿瘤进展时间的Kaplan-Meier曲线见图2

图2. 在对照研究中针对经他莫昔芬治疗后疾病进展的绝经后晚期乳腺患者的至肿瘤进展时间



【药理毒理】

1. 药理作用

依西美坦是一种不可逆的甾体类芳香化酶抑制剂，其结构与天然雄烯二酮底物相似。绝经后妇女的雌激素主要由雄激素通过外周组织芳香化酶的作用转化而成。5mg 的依西美坦即可显著降低绝经后妇女的血清雌激素水平，剂量达 10—25mg 时可最大程度 (>90%) 降低雌激素水平。绝经后的乳腺癌患者接受每日 25mg 依西美坦治疗，其总体芳香化作用下降 98%。

依西美坦不存在孕激素和雌激素样作用，有轻微的雄激素样作用，这可能和 17-羟衍生物的结构有关，且这种雄激素样作用主要在高剂量时可见。在依西美坦重复每日给药的研究中，不管是否用 ACTH 刺激，均未见依西美坦对肾上腺可的松和醛固酮的生物合成有影响，证明了依西美坦对甾体类固醇代谢酶的作用有选择性。

因此，应用依西美坦的患者不需要使用糖皮质激素或盐皮质激素的替代疗法。在低剂量应用依西美坦时可见血清 LH 和 FSH 水平非剂量依赖性的轻微增加，这一效应预计与其药理学特性有关，可能是由雌激素水平下降导致垂体水平的反馈导致的。体内雌激素水平的降低会刺激垂体分泌促性腺激素，绝经后妇女也如此。

2. 毒理研究

毒理学研究: 大鼠和犬的重复给药的毒理学效应通常因依西美坦的药理学活性所致，如对生殖系统和附属器官产生的影响。其他毒理学效应（肝、肾或中枢神经系统）仅在明显超过人体最大暴露剂量时发生，一般认为无临床意义。

致突变性: 在体外细菌（Ames 实验）和哺乳动物细胞（V79中国仓鼠肺细胞）中依西美坦无致突变作用。在体外没有代谢激活的情况下依西美坦对人类淋巴细胞有致畸变作用，但在体内（在小鼠骨髓中进行的微核实验）没有致畸变作用。在体外实验中依西美坦不增加大鼠肝细胞非常规DNA合成。

生殖毒性: 与人体系统暴露量（应用 25mg/天的依西美坦）相似水平的依西美坦会导致大鼠或兔的胚胎毒性。无致畸性的证据。

致癌性: 雌性大鼠 2 年致癌性研究中，未观察到治疗相关的肿瘤发生。雄性大鼠研究中，由于慢性肾病导致的早期死亡，于第 92 周终止实验。小鼠两年的致癌性研究中，发现中、高剂量的依西美

坦(150 和 450 mg/kg/天)在两种性别的小鼠均能增加肝脏肿瘤发生率。这一发现被认为与肝脏微粒体酶的诱导有关,微粒体酶的诱导只在小鼠体内而未在临床研究发现。高剂量依西美坦(450mg/kg/天)作用于小鼠还可引起雄性小鼠的肾小管腺瘤,这一改变有种属和性别特异性,且在小鼠药物剂量比人治疗剂量高 63 倍时才发生。在临床上,未观察到和依西美坦治疗有关的上述效应。

【药代动力学】

健康绝经后妇女口服本品后,依西美坦的血浆浓度以多指数的形式下降,平均终末半衰期约 24 小时。在单次(10mg 至 200mg)或多次(0.5mg 至 50mg)口服给药后,依西美坦的药代动力学呈剂量-效应关系。在多次给予依西美坦 25mg/天之后,其血浆浓度与单次给药后的水平相似。

对绝经后晚期乳腺癌患者和健康绝经后妇女,在单次或多次给药后对其药代动力学参数进行比较。在多次给药之后,乳腺癌患者的平均口服清除率比健康绝经后妇女低 45%,同时系统暴露量相对较高。在多次给药后,乳腺癌患者的平均曲线下面积(AUC)(75.4 ng·hr/mL)大约是健康妇女的两倍(41.4 ng·hr/mL)。

吸收:口服后,依西美坦在乳腺癌妇女体内比在健康妇女体内的吸收更快,平均达峰时间分别为 1.2 小时和 2.9 小时。大约 42% 的放射性标记的依西美坦由胃肠道吸收。与空腹状态相比,高脂肪早餐可使依西美坦的 AUC 和达峰浓度(C_{max})分别增加 59% 和 39%。

分布:依西美坦广泛地分布于组织内。90% 与血浆蛋白结合而且血浆结合率呈非浓度依赖性。白蛋白和 α 1-酸性糖蛋白均参与结合。分布在血细胞中的依西美坦及其代谢产物的量可以忽略。

代谢:依西美坦被大量代谢,在血浆中原形药的量低于总给药量 10%。依西美坦代谢的第一步是氧化 6 位亚甲基和还原 17-酮基,随后形成许多二级代谢产物。各代谢产物仅占少量的药物相关物质。代谢产物是非活性的或与原药相比其对芳香化酶的抑制作用下降。一种代谢产物可能具有雄激素活性(见【药代动力学】)。人肝脏离体研究结果显示,细胞色素 P-450(CYP) 3A4 是参与依西美坦氧化的主要同功酶。依西美坦还可通过醛酮还原酶代谢。

排泄:给予健康绝经后妇女放射性标记的依西美坦后,尿中和粪便中放射性物质的累积排泄量相似(一周内尿样中为 $42 \pm 3\%$,粪便中为 $42 \pm 6\%$)。经尿排泄的原形药低于给药剂量的 1%。

特定人群

老年人:对年龄在 43 至 68 岁的健康绝经后妇女进行药代动力学研究,未发现该年龄段有年龄相关的依西美坦药代动力学的改变。

性别:禁食条件下,依西美坦单次给药 25mg 后,健康男性(平均年龄 32 岁)的药代动力学与健康绝经后妇女(平均年龄 55 岁)相似。

人种:尚未评估人种对依西美坦药代动力学的影响。

肝功能损害:在中度或重度肝功能损害(Childs-Pugh B 或 C 级)的受试者中进行了依西美坦药代动力学研究。25mg 单剂量口服给药后,依西美坦的 AUC(血药浓度-时间曲线下面积)约比健康志愿者 AUC 高 3 倍。但依西美坦剂量增至每天 200mg,非危及生命的不良反应呈中度增加,基于上述经验无需进行剂量调整。

肾功能损害:依西美坦 25mg 单剂量口服给药后,中度或重度肾功能损害(肌酐清除率 <35 mL/min/1.73 m²)的受试者 AUC 约比健康志愿者高 3 倍。但依西美坦剂量增至每天 200mg,非危及生命的不良反应呈中度增加,基于上述经验无需进行剂量调整。

儿童:尚未进行儿童患者药代动力学研究。

药物相互作用研究

依西美坦并不抑制任何主要的 CYP 同功酶,包括 CYP 1A2、2C9、2D6、2E1 和 3A4。

在一项对 10 位健康绝经后志愿者进行的药代动力学相互作用的研究中，预先给予志愿者 CYP 3A4 的强诱导剂利福平 600 mg/天，连续 14 天，然后给予单次依西美坦 25 mg，平均血浆 C_{max} 和 AUC_{0-∞} 分别减少了 41% 和 54%（见【用法与用量】和【药物相互作用】）。

在一项临床药代动力学研究中，合用酮康唑（CYP 3A4 的强抑制剂）对依西美坦的药代动力学无显著影响。尽管没有使用抑制剂进行其它正式的药物相互作用研究，但 CYP 同功酶抑制剂不太可能对依西美坦的清除产生显著影响。

【贮藏】

30°C 以下保存。

【包装】

水泡眼包装(PVC/铝箔)，30 片/盒，15 片/盒，7 片/盒
白色塑料瓶，30 片/瓶，15 片/瓶，7 片/瓶

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20150238 且符合《中国药典》2020 年版要求

【药品批准文号】

国药准字 HJ20160052；国药准字 HJ20160053；国药准字 HJ20160054

【药品上市许可持有人】

名称：Pfizer Italia s.r.l.

注册地址：Via Isonzo, 71-04100 Latina, Italy

【生产企业】

企业名称：Pfizer Italia s.r.l.

生产地址：Localita Marino del Tronto 63100 (AP), Italy

国内联系地址：

北京市东城区朝阳门北大街 3-7 号五矿广场 B 座 8-13 层

邮编：100010

电话：010-85167000

产品咨询热线：400 910 0055