

【核准日期】2006年12月22日

【修改日期】2010年08月11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。

运动员慎用。

## 【药品名称】

通用名称：依西美坦片

商品名称：可怡<sup>®</sup>

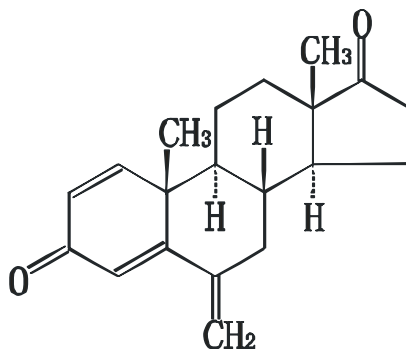
英文名称：Exemestane Tablets

汉语拼音：Yiximeitan Pian

## 【成份】

本品主要成份为依西美坦，其化学名称为：6-亚甲基雄甾-1，4-二烯-3，17-二酮。

化学结构式：



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

分子量：296.41

【性状】本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

## 【适应症】

适用于以他莫昔芬治疗后病情进展的绝经后晚期乳腺癌患者。

【规格】25mg

## 【用法用量】

一次一片（25mg），一日一次，饭后口服，轻度肝肾功能不全者不需要调节给药剂量。

## 【不良反应】

本品的主要不良反应有：恶心、口干、便秘、腹泻、头晕、失眠、皮疹、疲劳、发热、浮肿、疼痛、呕吐、腹痛、食欲增加、体重增加等。其次文献报道还有高血压、抑郁、焦虑、呼吸困难、咳嗽。其他还有淋巴细胞计数下降、肝功能指标（如丙氨酸转移酶等）异常等。在临床试验中，只有3%的病人由于不良反应终止治疗，主要在依西美坦治疗的前10周内，由于不良反应在后期终止治疗者不常见（0.3%）。

## 【禁忌】

对本品或本品内赋形剂过敏的患者禁用。

## 【注意事项】

绝经前的女性一般不用依西美坦片剂。依西美坦不可与雌激素类药物连用，以免出现干扰作用。

中、重度肝功能、肾功能不全者慎用。超量服用依西美坦可使其非致命性不良反应增加。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 禁用。

【儿童用药】 禁用。

【老年用药】 无特别注意事项。

## 【药物相互作用】

本品不可与雌激素类药物合用，以免拮抗本品的药效作用；依西美坦主要经细胞色素 P<sub>450</sub>3A4 (CYP3A4) 代谢，但其与强效的 CYP3A4 抑制剂（酮康唑）合用时，本品的药动学未发生改变，因此似乎 CYP 同工酶抑制剂对本品的药动学无显著影响。但不排除已知的 CYP3A4 诱导剂降低血浆中依西美坦水平的可能性。

## 【药物过量】

在健康女性志愿者中进行了高达 800mg 单剂量的临床试验；在绝经后晚期乳腺癌妇女中进行了高至 600mg/日共 12 周的临床试验，这些剂量下受试者耐受性良好。

药物过量时无特殊解毒剂，应当进行一般的支持护理，如：经常检查生命体征以及密切观察病人等。

## 【药理毒理】

### 药理作用

乳腺癌细胞的生长可依赖于雌激素的存在，女性绝经期后循环中的雌激素（雌酮和雌二醇）主要由外周组织中的芳香酶将肾上腺和卵巢中的雄激素（雄烯二酮和睾酮）转化而来。通过抑制芳香酶来阻止雌激素生成是一种有效的选择性治疗绝经后激素依赖性乳腺癌的方法。依西美坦为一种不可逆性甾体芳香酶灭活剂，结构上与该酶的自然底物雄烯二酮相似，为芳香酶的伪底物，可通过不可逆地与该酶的活性位点结合而使其失活（该作用也称“自毁性抑制”），从而明显降低绝经妇女血液循环中的雌激素水平，但对肾上腺中皮质类固醇和醛固醇的生物合成无明显影响。在高于抑制芳香酶作用浓度的 600 倍时，对类固醇生成途径中的其他酶不产生明显影响。

### 毒理研究

单次给药毒性：小鼠单次经口给药剂量达 3200mg/kg（按体表面积计算，约为人临床推荐剂量的 640 倍）时，出现死亡。大鼠和犬单次剂量分别为 5000mg/kg 和 3000mg/kg（按体表面积计算，分别约为人临床推荐剂量的 2000 倍和 4000 倍）时，动物出现死亡。小鼠和犬单次给药剂量分别达

400mg/kg 和 3000mg/kg（按体表面积计算，分别约为人临床推荐剂量的 80 倍和 4000 倍）时，动物出现惊厥。

生殖毒性：交配前 14 天至妊娠 15-20 天内，大鼠给予本品，泌乳期继续给药 21 天，其剂量为 4mg/kg/日（按体表面积计算，相当于人临床推荐剂量的 1.5 倍）时，出现胎盘重量增加；剂量大于或等于 20mg/kg/日时，出现妊娠期延长、分娩异常或困难，同时也观察到吸收胎增加、活胎数减少、胎仔重量降低、骨化延迟。妊娠大鼠器官形成期给药剂量小于或等于 810mg/kg（按体表面积计算，约为人临床推荐剂量的 320 倍）时，未出现明显致畸胎作用。家兔器官形成期给药剂量 90mg/kg/日（按体表面积计算，约为推荐人临床用剂量的 70 倍）时，出现胎盘重量降低；剂量为 270mg/kg/日时，出现流产、吸收胎增加和胎兔体重降低；剂量小于或等于 270mg/kg/日（按体表面积计算，约为人临床推荐剂量的 210 倍）时，家兔畸形率未见增加。目前尚无本品对孕妇影响的临床研究资料，若妊娠期服用本品，应告之患者本品对胎儿的潜在危害性和出现流产的潜在危险。

交配前 63 天及合笼期间，雄性大鼠给药 500mg/kg/日（按体表面积计算，约为人临床推荐量的 200 倍）时，可使与之交配的未给药雌性大鼠的生育力降低。本品剂量为 20mg/kg/日（按体表面积计算，相当于人临床推荐剂量的 8 倍）时，对雌性大鼠生育力参数（如卵巢功能、交配行为、受孕率）无影响，但使平均窝仔数降低。另外，在一般毒性研究中，按体表面积计算，给药量为人临床推荐剂量的 3-20 倍时，小鼠、大鼠及犬均不同程度地出现卵巢改变，包括过度增生、卵巢囊肿数增多及黄体数减少。

大鼠经口给予放射性标记的  $^{14}\text{C}$ -依西美坦 1mg/kg 后，发现其可通过胎盘，给药后 15 分钟在乳汁中出现带放射活性的依西美坦，上述剂量下，单次给药后 24 小时，本品及其代谢物在母体与胎儿血液中的浓度相当。尚不知本品是否通过人乳汁分泌。因许多药物可经乳汁分泌，故哺乳期妇女应慎用本品。

遗传毒性：本品在 Ames 试验和 V79 中国仓鼠肺细胞试验中未表现出致突变作用。在体外无代谢活化的情况下，对人淋巴细胞表现出致突变作用，但小鼠微核试验结果阴性。本品不增加大鼠肝细胞的程序外 DNA 合成。

致癌性：目前尚无本品致癌作用的研究资料。

#### 【药代动力学】

据文献报告，绝经的健康女性口服放射性标记的依西美坦后，吸收迅速，至少 42% 的依西美坦在胃肠道被吸收；食用高脂肪餐后，血浆中依西美坦的水平上升约 40%。依西美坦在各组织中广泛分布，其血浆蛋白结合率为 90%。依西美坦的代谢广泛，主要通过 6-位亚甲基的氧化和 17-位酮基还原进行代谢，代谢产物无活性或抑制芳香酶活性较弱，其代谢物主要从尿和粪中排泄，约各占 40% 左右，尿中排出的原形药物低于给药量的 1%。依西美坦的平均终末半衰期为 24 小时。

乳腺癌晚期绝经后女性的吸收较健康绝经女性快，达峰时间分别为 1.2 小时和 2.9 小时。重复给药后，乳腺癌晚期患者的平均口服清除率较健康绝经女性低 45%，而循环中的水平较高；其平均 AUC 是健康女性的 2 倍。

中或重度肝肾功能不全者，单次口服依西美坦后的 AUC 较健康志愿者高 3 倍。

**【贮藏】** 密闭，遮光，在阴暗干燥处(不超过 20℃)保存。

**【包装】** 口服固体药用高密度聚乙烯瓶，药用固体纸袋装硅胶干燥剂，10 片/瓶/盒。

**【有效期】** 24 个月

**【执行标准】** WS<sub>1</sub>-(X-010)-2006Z

**【批准文号】** 国药准字 H20020013

**【生产企业】**

企业名称：上海朝晖药业有限公司

生产地址：上海市宝山区抚远路 2151 号

邮政编码：201908

电话号码：021-66866679

传真号码：021-66866681

网 址：<http://www.zhpharma.com.cn>