

【不良反应】

本品的不良反应可分为两类，一类是由于药物的药理作用引起。如潮热、阴道出血、阴道分泌物增多外阴瘙痒和燃瘤反应，另一类是一般的不良反应，如胃肠不适、头痛、头晕，偶尔还有液体潴留和脱发。

当不良反应严重时，可以通过降低剂量(至不少于 20mg/天)来减轻不良反应，同时不会失去对疾病的控制。如果降低剂量而不良反应情况没有改善，应停止本品的治疗。

临床试验中的不良反应

关于不良反应的发生频率定义如下：十分常见($\geq 1/10$)；常见($\geq 1/100, < 1/10$)；偶见($\geq 1/1000, < 1/100$)；罕见($\geq 1/10000, < 1/1000$)；十分罕见($< 1/10000$)；不明确(基于现有数据无法估计)。

以下频率类别是根据一项在国外开展的大型临床 II 期研究不良事件数据归纳得出，该 III 期临床研究共纳入 9366 名接受了 5 年可手术性治疗绝经后女性乳腺癌患者。

表 1 按系统器官分类和频率划分的药物不良反应

系统器官分类(SOC)	发生频率	不良反应(ADR)
良性肿瘤，常见子宫肌瘤 恶性肿瘤和未特别说明子宫 内膜癌(包括囊肿和息肉)	常见	子宫肌瘤
	偶见	子宫内膜癌
	罕见	子宫肉瘤(多为恶性苗 勒氏管混合瘤) ^a 肿瘤耀斑 ^a
血液和淋巴系统疾病	常见	贫血
	偶见	血小板减少 白细胞减少症
	罕见	中性粒细胞减少症 粒细胞缺乏症
免疫系统疾病	常见	超敏反应
代谢与营养障碍	十分常见	体液潴留
	偶见	高钙血症(骨转移患者)
神经系统疾病	常见	缺血性脑血管事件 头痛 头晕 感觉障碍(包括感觉障 碍和味觉障碍)
	罕见	视神经炎
眼部疾病	常见	白内障 视网膜病变
	偶见	视觉障碍
	罕见	角膜异常 视神经病变
血管疾病	十分常见	潮热
	常见	血栓栓塞事件(包括深 静就血栓形成，微血管血栓 和肺栓塞)
呼吸、胸部和纵隔疾病	偶见	间质性肺炎
胃肠道疾病	十分常见	恶心
	常见	呕吐

		腹泻 便秘
	偶见	胰腺炎
肝胆疾病	常见	肝酶异常 脂肪肝
	偶见	肝硬化
	罕见	肝炎 胆汁淤积 ^a 肝功能衰竭 ^a 肝细胞损伤 ^a 肝坏死 ^a
皮肤和皮下组织疾病	十分常见	皮疹
	常见	脱发
	罕见	血管性水肿 Steven Johnsons 综合征 ^a 皮肤血管炎 ^a 大疱性天疱疮多形红斑 ^a
	十分罕见	皮肤红斑狼疮 ^b
肌肉骨骼和结缔组织疾病	常见	腿痉挛 肌痛
生殖系统和乳腺疾病	十分常见	阴道出血 阴道分泌物增多
	常见	瓣膜瘙痒症 子宫内膜变化(包括增生和息肉)
	罕见	子宫内膜异位症 ^a 囊性卵巢肿胀 ^a 阴道息肉
先天性, 家族性和遗传性疾病	十分罕见	迟发性皮肤卟啉病 ^b
一般疾病和用药部位情况	十分常见	疲劳
实验室检查	常见	甘油三酯升高
损伤、中毒和手术并发症	十分罕见	放疗记忆反应 ^b

^a 在该研究中他莫昔芬治疗组(n=3094)未报道有这种不良反应。但已在其他试验或其他途径中报道过。使用估值点的 95%置信区间上限计算频率(基于 3/X, X 代表临床研究样本量, 例如 3094), 计算结果为 3/3094, 相当于“罕见”频率类别。

^b 在其他主要临床研究中未观察到该事件。使用估值点的 95%置信区间上限计算频率(基于 3/X, X 代表主要临床研究样本量 13357 名患者)。计算结果为 3/13357。相当于“十分罕见”频率类别。

上市后应用经验

报告频率较低的不良反应有阴道出血、阴道分泌物增多、月经失调、皮疹和头痛。通常

这些都不足以要求减少剂量或停止治疗。本品治疗中已报告有非常罕见的多形性红斑、Stevens-Johnson 综合征、大疱性天疱疮、间质性肺炎，并报告有罕见的超敏反应，包括血管性水肿。在某些病例中，距发作的时间超过一年。罕见情况下，血清甘油三酯水平升高可能与使用本品有关，一些病例伴有胰腺炎。

【禁忌】

1、孕妇或有妊娠计划的妇女(参考【孕妇及哺乳期妇女用药】及【注意事项】项)禁用。在治疗前，必须仔细检查所有拟接受本品治疗的绝经前患者，以排除妊娠的可能性；

- 2、对本品或其中任何成份过敏的患者禁用；
- 3、有眼底病变者禁用(参考【注意事项】项)；
- 4、禁止与阿那曲唑联用。

【注意事项】

警告及重要注意事项

1、与其他附加激素疗法(雌激素和雄激素)一样，在开始本品治疗的几周内，一些骨转移性乳腺癌患者报告了高钙血症。如发生骨转移，在治疗初期需定期查血钙；如果确实发生高钙血症。应采取适当的治疗措施：如果严重，应停止使用本品。

2、绝经前女性接受本品治疗乳腺癌时。有一定比例的患者发生月经失调或闭经。与他莫昔芬治疗相关的子宫内膜变化相关疾病的发生率增加，包括增生、息肉、子宫内膜癌和子宫肉瘤(主要是恶性苗勒氏管混合瘤)。相关机制尚不清楚，可能与他莫昔芬类雌激素效应有关。

3、子宫内膜癌发生风险与多个因素有关，其中大多数因素可影响雌激素水平。因此，本品可增加子宫内膜癌的发生风险。此外。其他风险因素包括肥胖、从未生育、糖尿病、多囊卵巢综合征和单用雌激素的激素替代疗法。另外随着年龄的增长，子宫内膜癌的发生风险也普遍存在。任何接受或曾经接受过本品治疗的患者出现异常的妇科症状。特别是非月经期阴道出血，或出现月经不调、阴道分泌物增多和盆腔疼痛或压迫感等症状。应及时就医。

4、在临床研究中有接受本品治疗的乳腺癌患者发生了子宫内膜和对侧乳腺以外部位的第二原发性肿瘤(包括肝癌。在本品 40mg/日辅助治疗 2~5 年的 Swedish 试验中，本品治疗组报告有 3 例肝癌。而观察组有 1 例肝癌)的报告。尚未明确本品与。上述第二原发肿瘤的关系，上述观察结果的临床意义尚不清楚。

5、本品与肝酶水平变化有关，在罕见情况下，还有一系列更严重的肝脏异常，包括脂肪肝、胆汁淤积、肝炎和肝坏死。这些严重事件中，少数结局为死亡。在所报告的大多数事件中，与本品的关系尚不明确。但是，已报告了一些积极的再次用药和停止用药。肝功能异常患者应慎用本品。

6、静脉血栓栓塞风险

•本品可使健康女性静脉血栓栓塞风险升高 2--3 倍。

•对于乳腺癌患者，医生出具本品处方时应仔细评估患者个人和家族静脉血栓栓塞病史。如果提示有血栓前风险。应进一步评估患者的血栓栓塞风险因素。对血栓栓塞风险测试呈阳性的患者应进行说明。基于获益和风险综合评估结果决定对这些患者是否出具本品处方，出具本品处方时可与抗凝药物联用。

•严重肥胖、年龄增加和所有其他静脉血栓栓塞风险因素可进一步增加静脉血栓栓塞的风险。医生应基于获益和风险综合评估结果决定对患者是否出具本品处方。伴随化疗也会增加乳腺癌患者静脉血栓栓塞风险，因此对有多种静脉血栓栓塞风险因素的乳腺癌患者而言采取长期的抗凝预防措施是合理的。

•手术和长期卧床：对于乳腺癌患者。只有当他莫昔芬所致血栓形成风险明显大于中断治疗的风险时，才应终止本品治疗。所有患者应接受适当的预防血栓形成措施。预防措施应

包括住院期间使用分级加压长袜。尽早进行自主活动(如可能)和抗凝治疗。

•如果患者出现静脉血栓栓塞，应立即停止他莫昔芬治疗，并采取适当的抗血栓措施。对于接受本品治疗的乳腺癌患者，应综合评估患者获益和风险。在此基础上决定是否继续接受本品治疗，当继续接受本品治疗时。应同时采取合理的预防性抗凝措施。

•患者一旦出现任何静脉血栓栓塞症状，建议立即联系医生进行处置。

7、本品可增加显微外科乳房重建患者微血管并发症的风险。

8、在接受本品的受试者中已报告有眼部症状，包括角膜异常、对颜色的视觉感知下降、视网膜静脉血栓形成和视网膜病变。在接受本品治疗的受试者中，已报告白内障的发病率以及需要进行白内障手术的发生率增加。有眼底疾病者禁用本品。

其它一般注意事项

1、本品处方中含有乳糖。患有罕见的遗传性疾病一半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应使用本品。

2、对驾驶和使用机器能力的影响：他莫昔芬不太可能损害患者驾驶或操作机器的能力。然而据报道。使用本品可能会导致疲劳，在驾驶或使用机器时应谨慎。

3、运动员慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1、建议有生育潜能的女性在使用本品期间避免妊娠。如果性行为活跃，应采用避孕套避孕或其他合适的非激素避孕措施。绝经前患者在治疗前必须仔细检查以排除妊娠。如果患者在服用本品期间妊娠。或在停止治疗后两个月内妊娠，应告知其本品对胎儿的潜在危害。

2、妊娠期间禁止使用本品。尽管还未开展相关研究，但有少量女性使用本品后发生自然流产、出生缺陷和胎儿死亡的报告。

3、目前尚不清楚他莫昔芬能否通过母乳分泌，因此在母乳喂养期间不建议使用本品。

【儿童用药】

本品在儿科人群中的有效性和安全性尚未明确，不建议儿童使用他莫昔芬。

【老年用药】

国外两项临床研究提示。老年患者与年轻患者之间未观察到耐受性存在总体差异。

【药物相互作用】

雌激素可影响本品治疗效果。

本品与香豆素类抗凝剂联用时，可能显著增加抗凝效果。如果本品与香豆素类抗凝剂联用治疗乳腺癌，建议在治疗初期就对患者进行仔细监测。

本品与细胞毒类药物联用治疗乳腺癌时。发生血栓栓塞事件的风险增加，因此化疗期间，对患者应采取必要的预防性措施。

与单独使用他莫昔芬相比，他莫昔芬与阿那曲唑联用辅助治疗乳腺癌并没有显示出更好的疗效。

他莫昔芬使来曲唑血浆浓度降低 37%。他莫昔芬对其他抗肿瘤药物(如环磷酰胺)和其他需要混合功能氧化酶激活的药物的代谢和排泄是否有影响，目前尚不明确。

他莫昔芬经细胞色素 CYP3A4 介导代谢，与利福平等已知的 CYP3A4 诱导剂联用会降低他莫昔芬血药浓度，虽然与临床的相关性尚不清楚，但他莫昔芬与 CYP3A4 诱导剂应谨慎联用。

与溴隐亭联用，可提高他莫昔芬和 N-去甲基他莫昔芬的血清水平。

药代动力学相互作用研究资料显示，CYP2D6 抑制剂可降低他莫昔芬主要活性代谢产物 4-羟基-N-去甲基他莫昔芬的血浆浓度。其血浆浓度降低了 65-75%。另外本品与 SSRI 抗抑郁药(例如帕罗西汀)联用，可降低他莫昔芬疗效。因此应尽可能避免与已知的 CYP2D6 抑制剂(如帕罗西汀、氟西汀、奎尼丁。西那卡塞或安非他酮)联用。

【药物过量】

从理论。上讲。过量服用本品会导致药物副作用的增强。在动物急性毒性研究中(每日推荐剂量的 100-200 倍)。在最高剂量下观察到的毒性表现是呼吸困难和惊厥。

目前本品尚无人类急性药物过量的报告。在一项针对晚期转移性癌症患者的研究中。在评估使用非常高的剂量逆转多药耐药时。确定了本品的最大耐受剂量，并可观察到急性神经毒性症状。表现为震颤、反射亢进、步态不稳和头晕等。这些症状发生在治疗开始后 3-5 天内，并在停止治疗后 2-5 天内消失，未发现永久性的神经毒性。一名患者在停用本品且神经毒性症状缓解几天后出现癫痫发作。癫痫发作与本品治疗的因果关系尚不明确。这些患者剂量均大于 400mg/m² 负荷剂量。维持剂量为每日两次 150mg/m²。

在同一研究中，对患者给予大于 250mg/m² 的负荷剂量。维持剂量为每天两次 80mg/m²。观察到心电图 QT 间期延长。对于体表面积为 1.5m² 的女性来说，出现神经症状和 QT 改变时的最小负荷剂量和维持剂量与最大推荐剂量相比，至少高出 6 倍。

目前尚无药物过量的特定治疗方法：必须采取对症治疗。

【药理毒理】

药理作用枸橼酸他莫昔芬是一种抗雌激素作用的非甾体药物。他莫昔芬的抗雌激素作用与其能与雌激素竞争结合靶组织如乳腺上的结合位点有关。他莫昔芬可抑制 7,12-二甲基苯并蒽(DMBA)诱导的大鼠乳腺癌的发生，引起 DMBA 诱导的肿瘤萎缩。在大鼠模型中，他莫昔芬通过结合雌激素受体发挥抗肿瘤作用。

在来源于人乳腺癌细胞的细胞胞浆中。他莫昔芬可与雌二醇竞争雌激素受体蛋白。

毒理研究

遗传毒性：他莫昔芬在含有药物代谢系统的经典的体内外原核或真核试验系统中未见遗传毒性。他莫昔芬引起大鼠肝组织和经培养的人淋巴细胞中的 DNA 加合物(3p-标记)的水平增高。他莫昔芬可增加人淋巴母细胞株(MCL-5)的微核水平。基于这些发现，他莫昔芬对啮齿动物细胞和人 MCL--5 细胞有遗传毒性。

生殖毒性：雌性大鼠于交配前 2 周至妊娠第 7 天给予他莫昔芬 0.04mg/kg/d(以 mg/m² 计。约为人每天最大推荐剂量的 0.01 倍)。可引起雌性大鼠生育力和受孕的损伤，生育力和生育指数明显降低，胚胎全部死亡。

雌性大鼠于妊娠第 7 至 17 天给予他莫昔芬 0.16mg/kg/d(以 mg/m² 计。约为人每天最大推荐剂量的 0.03 倍)，胚胎死亡率增加。兔给予≥0.125mg/kg/d(以 mg/ m² 计。约为人每天最大推荐剂量的 0.05 倍)。可引起吸收胎、早产、胚胎死亡。大鼠、兔均未见致畸性改变。

生殖研究中。大鼠给予相当于或低于人用剂量的他莫昔芬，出现可逆的、非致畸性的骨骼发育改变。在大鼠生育力和兔致畸性研究中，相当于或低于人用剂量的他莫昔芬引起胚胎着床率降低，胚胎死亡率升高。宫内发育迟缓，以及一些大鼠幼仔的学习行为低于历史数据。猕猴于器官形成期或妊娠后期给予他莫昔芬 10mg/kg/d(以 mg/m² 计。约为人每天最大推荐剂量的 2 倍)。终止妊娠(该剂量引起一些动物停止妊娠)或继续妊娠的动物均未见致畸性改变。

在啮齿动物模型中，他莫昔芬(以 mg/m² 计。约为人每天最大推荐剂量的 0.002-2.4 倍)引起两种性别动物的胚胎生殖系统发育出现改变(该变化与雌二醇、乙炔雌二醇、乙烯雌酚引起的改变相似)，虽然尚不知这些改变与临床的相关性。但其中一些改变，特别是阴道腺病，与年轻妇女暴露于乙烯雌酚出现的改变相似，这种改变引起阴道或子宫颈出现进行性透明细胞腺癌的风险为 1/1000。

尚无相关数据显示他莫昔芬可通过人乳汁分泌，即使可通过乳汁分泌。尚无数据显示乳汁中的他莫昔芬对哺乳期的婴儿或动物有影响。小鼠或大鼠的新生幼仔通过母体(非乳汁途径)直接暴露于他莫昔芬时可见：1)雌性啮齿动物的生殖系统损伤(与人子宫暴露于乙烯雌酚产生的损伤相似)：2)雄性啮齿动物的生殖系统功能缺陷，如睾丸萎缩和精子生成障碍。

致癌性：经典的致癌性研究中，大鼠连续2年经口给予他莫昔芬5、20、35mg/kg/d(以mg/m²计。约为人每天最大推荐剂量的1、3、7倍)。所有剂量组可见肝细胞癌明显增加，20、35mg/kg/d两组的该肿瘤发生率(69%)明显高于5mg/kg/d组(14%)。在一个独立的研究中，大鼠给予他莫昔芬45mg/kg/d(以mg/m²计。约为人每天最大推荐剂量的9倍)。在3--6个月时可见肝细胞肿瘤。

在两个独立的小鼠研究中。小鼠连续13到15个月给予他莫昔芬的反式外消旋体5、20、50mg/kg/d(以mg/m²计。约为人每天推荐剂量的0.5、2、5倍)。可见卵巢颗粒细胞瘤和睾丸间质细胞瘤。

【药代动力学】

以下为在国外开展的临床药代动力学研究资料：

吸收和分布

单剂量口服他莫昔芬20mg。给药后约5小时达到平均血浆峰浓度40ng/mL(范围35~45ng/mL)。他莫昔芬的血浆浓度呈双相性降低，终末消除半衰期约为5-7天。N-去甲基他莫昔芬的平均血浆峰浓度为15ng/mL(范围10~20ng/mL)。患者每日口服两次他莫昔芬10mg。连续服药3个月，他莫昔芬的平均稳态血浆浓度为120ng/mL(范围67~183ng/mL)。N-去甲基他莫昔芬为336ng/mL(范围148~654ng/mL)。每日一次他莫昔芬20mg。连续3个月给药后。他莫昔芬和N-去甲基他莫昔芬的平均稳态血浆浓度分别为122ng/mL(范围71~183ng/mL)和353ng/mL(范围152~706ng/mL)。治疗开始后，约在4周内达到他莫昔芬的稳态血药浓度，并约在8周内达到N-去甲基他莫昔芬的稳态血药浓度，表明该代谢物的半衰期约为14天。每日两次本品10mg和每日一次本品20mg的稳态交叉等效性研究中，本品20mg与10mg之间生物等效。本品血清白蛋白结合率高(>99%)。

代谢

他莫昔芬通过羟基化、去甲基化和结合反应代谢，产生几种与母体化合物具有相似药理活性的代谢产物，并发挥治疗作用，N-去甲基他莫昔芬是患者血浆中发现的主要代谢物，N-去甲基他莫昔芬的生物活性与他莫昔芬相似，4-羟基他莫昔芬和他莫昔芬的侧链伯醇衍生物已被鉴定为血浆中的次要代谢物。他莫昔芬是细胞色素P-4503A、2C9和2D6的底物，也是P-糖蛋白的抑制剂，在缺乏CYP2D6酶的患者中，4--羟基-N-去甲基他莫昔芬血浆浓度比正常CYP2D6酶活性患者低约75%，与强效CYP2D6抑制剂联用可降低4-羟基-N-去甲基他莫昔芬的循环水平。

排泄

女性受试者给予1C-他莫昔芬20mg的研究表明，约65%给药剂量在2周内经体内排出，表明本品主要消除途径是经粪便排泄，该药物主要作为极性结合物被排泄，原型药物和非结合型代谢物占粪便总放射性活度的比例不到30%。

特殊人群

年龄、性别和种族对他莫昔芬药代动力学的影响尚未确定，但在国外开展的一项临床研究中，2至10岁McCuneAlbright综合症女童每天服用20mg他莫昔芬，持续给药12个月，与成人相比，这些女孩出现年龄依赖性的清除减少和暴露(AUC)增加(年龄最小患者AUC增加高达50%)。

肝功能降低对他莫昔芬药代动力学的影响尚未确定。