

3.患者对口渴不能感知或不能对口渴产生正常反应
对于不能自主调节身体液体平衡的患者,会导致血清钠纠正过快、高钠血症以及血容量不足的风险增加。

4.利尿的患者

对于利尿的患者,预期会有临床平衡。

5.容量性低钠血症

有使容量性低钠血症恶化的风险,包括有低血压和肾功能衰竭并发病时,跨大患者。

6.高钠血症患者

本品的排水利尿作用有可能使高钠血症加重。

7.难以给予适当补水的肝性脑病患者

因不能适当补水,使循环血容量减少,可能会出现高钠血症及脱水。

8.强效CYP3A4抑制剂合并应用

与酮康唑200mg制剂合并应用,托伐昔坦的暴露量升高了5倍。如果增加用量,托伐昔坦暴露量可能进一步升高。目前没有充分的经验来明确与氟西酮、酮康唑、依曲咪唑、利托那韦、地那韦、尼那韦、沙奎那韦、奈法唑酮和利奈唑素等强效CYP3A4抑制剂合并应用时如何调整剂量才能安全地使用托伐昔坦。

9.常染色体显性遗传多囊肾病患者

托伐昔坦可能加重和潜在的致命性肝损伤,除了FDA批准的ADPKD患者风险评估和减轻策略之外,不应使托伐昔坦治疗ADPKD患者。
【注意事项】

1.过快纠正血清钠浓度会导致严重的神经系统后遗症(参见警示语)

(注意:仅用低钠血症)

过快纠正血清钠血症的血钠浓度(例如,升高速度 $>12\text{mEq/L/24小时}$)有发生渗透性脱髓鞘综合征的风险。渗透性脱髓鞘可引起肌阵挛、缄默症、昏迷、情感变化、行为异常、癫痫发作、昏迷和死亡。对于严重营养不良、酒精中毒及晚期肝病等易发生渗透性脱髓鞘的患者,建议谨慎纠正血清钠的纠正速度。在一项托伐昔坦起始剂量为15mg,每日1次的耐受性对照临床试验中,托伐昔坦组有7%血清钠浓度 $<130\text{mEq/L}$ 的患者,在服药后8小时血清钠浓度升高 8mEq/L 以上;2%受试者服药24小时的血钠浓度升高 12mEq/L 以上。安慰剂组中,1%的血钠浓度 $<130\text{mEq/L}$ 受试者服药后8小时的血钠浓度升高 8mEq/L 以上,但没有受试者服药后24小时血清钠浓度升高 $>12\text{mEq/L}$ 。尽管在这些研究中没有出现渗透性脱髓鞘综合征及相关的神经系统后遗症,但有报告指出过快纠正血清钠会出现这些症状。对于正在服用本品的患者,尤其起始剂量增加后,应注意观察血清钠浓度和神经系统症状。SIADH或恶性血液浓缩症可能加重过快纠正血清钠的风险。对于服用本品血清钠浓度升高过快的患者,需要停止或中断服药,并应给予适当补水。低钠血症、服用本品24小时内若限制液体摄入,可能会导致血清钠浓度纠正过快,一般应避免这种限制。

2.肝肾功能(参见警示语)

在一项常染色体显性遗传多囊肾病患者长期且以高于低钠血症的剂量服用托伐昔坦的研究中,观察到托伐昔坦会增加肝损伤的风险。研究中,3名使用托伐昔坦的患者观察到同时出现临床显著的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高(大于正常值上限3倍)和血清总胆红素升高(大于正常值上限2倍)。另外,托伐昔坦组有4.4%(42/958例)的患者观察到ALT显著升高,而安慰剂组是1.0%(5/484例)。绝大多数肝损害患者在开始治疗的18个月内被发觉,停止使用托伐昔坦后,这些升高的指标大部分逐渐好转。这些发现提示,托伐昔坦可能引起不可逆的、致命的肝损伤。

在常染色体显性遗传多囊肾病(ADPKD)患者使用托伐昔坦的上市后经验中,有急性肝损伤导致肾衰竭需要进行肾移植的报道。在FDA批准的ADPKD患者风险评估和减轻策略之外,不应使用托伐昔坦治疗ADPKD患者。

在托伐昔坦的其它研究中,包括用以获得本说明书中适应症的研究,未发现肝损伤的发生高于安慰剂。然而,与某些并非经肾脏排泄的药物同时使用托伐昔坦的患者发生急性肝损伤的可能性。

为降低急性不可逆肝损伤的风险,应该在开始服药的2周内进行多次肝功能检测。如果继续服药期间,也适当监测肝功能,如在服用托伐昔坦的患者报告有疲劳、厌食、上腹不适、小便颜色变深或粪便中有不可逆肝损伤或黄疸的症状,应立即进行肝功能检测。如怀疑发生肝损伤或黄疸的恶化,应立即停止服用托伐昔坦,并进行适当的后续治疗研究其发生的原因。肝损伤患者不能再次使用托伐昔坦,除非确定肝损伤的发生与使用托伐昔坦无关。

3.肝硬化的

在以低钠血症患者为受试者的临床试验中,伴有肝硬化的患者服用了托伐昔坦,共有托伐昔坦组63例受试者中有6例(10%)、53例安慰剂组中有1例(2%)出现了肾衰竭。对于肝硬化患者,只有开始治疗获益大于风险时才能使用本品。

4.脱水及血容量不足

服用托伐昔坦片剂后,可出现明显排水利尿作用。一般情况下通过摄入液体可以削弱其影响。尤其是在使用利尿剂或限制液体摄入时可能存在血容量不足的患者,服用托伐昔坦液体有可能发生脱水及血容量不足的可能性。在一项低钠血症患者连续服用托伐昔坦或安慰剂的对照临床试验中,患者的发生率托伐昔坦组(60%)为3.3%,安慰剂组为1.5%。对于服用本品出现血容量不足的症状或体征的患者,应中断或减少服药治疗,并应密切关注生命体征、液体平衡以及电解质。提供支持治疗。在服用本品期间,限制液体摄入会增加发生脱水及血容量不足的风险。当出现口渴、脱水时,应指导患者补充水分。

5.高渗盐水的合并应用

尚无本品和高渗盐水合并应用的经验,不推荐与高渗盐水合并应用。

6.高钾血症或升高血清钾浓度的药物

本品的排水利尿作用,引起循环血容量减少、血清钾浓度降低,可能诱发室颤、室性心动过速。因此对于正在使用升高血清钾浓度的患者或血清钾浓度 $=5\text{mEq/L}$ 的患者,服药前后应监测血清钾浓度。

7.排尿酸

必须确保排尿酸量,有部分排尿酸的患者,例如前列腺大或者患有排尿酸的患者发生急性尿酸滞留的风险升高。

8.糖尿病

血糖浓度升高的糖尿病患者(例如超过 300mg/dl)可能出现假性低钠血症。在托伐昔坦治疗之前和治疗期间应排除这种情况。

对于患有糖尿病的患者,因此,接受托伐昔坦治疗的糖尿病患者应谨慎管理。尤其那些没有得到很好控制的1型糖尿病患者。

9.乳糖和半乳糖不耐受

本品含有哺乳动物乳,有罕见的遗传性半乳糖不耐受、缺少乳糖酶或者葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应服用本品。

10.肝性脑病

肝性脑病患者可能出现伴有意识障碍的肝性脑病,应注意观察,若出现异常应停止服用托伐昔坦,并给予适当的处置。

11.本品在服药后24小时内利尿作用较强,因此,至少在服用前4~6小时以及8~12小时监测血清钠浓度。服药次日直至7日内血清钠浓度,此后继续服药时也应适当监测血清钠浓度。

12.血清钠浓度低于 125mEq/L 的患者服药时,由于血清钠浓度迅速升高导致渗透性脱髓鞘的危险,因此在24小时内血清钠浓度升高超过 12mEq/L 时,应停止服药。

13.因本品可能出现头晕等,应注意防跌倒。另外,从事高空作业、机动车驾驶等危险工作时,应注意避免发生危险。

14.适应症慎用

15.使用注意事项

交付药物时,应指导患者将药品从PTP包装中取出服用。有报告称,患者因误服PTP包装后,被其坚硬壳破裂食管黏膜,甚至发生穿孔、脑膜炎等严重不良反应。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

动物实验(家兔)发现本品有致畸性,发生颈裂、四肢短、小眼畸形、骨骼畸形、胎仔体重下降、骨化延迟,并可导致胚胎、胎仔死亡。另外,动物实验(家兔、大鼠)还发现,在妊娠及胎仔中有药物分布。

孕妇或可能妊娠的妇女不能服用本品。另外,对于可能妊娠的妇女,应指导其进行当地避孕。

本品对人工流产和分娩的影响尚不清楚。动物实验(大鼠)发现药物可分布于乳汁中。哺乳期妇女服用本品期间应避免哺乳。

【儿童用药】

本品在18岁以下儿童及青少年中用药的安全性和有效性尚未确立,不推荐本品用于18岁以下的儿童及青少年。

【老年用药】

在一项临床试验中所有受托伐昔坦治疗的低血钠症患者中,42%的年龄 >65 岁,19%的患者年龄 >75 岁。在安全性和有效性上未观察到老年患者和年轻患者的差别,且在其他临床试验中,老年患者和年轻患者的反应也没有不同,但是不能排除某些老年患者的敏感性更高。年龄增加对托伐昔坦药代动力学没有影响。一般情况下,老年人的生理功能有所下降,且易出现脱水症状,因此,应密切观察患者的状态,谨慎给药。

【药物相互作用】

本制剂主要经肝脏代谢经CYP3A4代谢。另外,本制剂是P糖蛋白的底物,同时对P糖蛋白有抑制作用。(参见药代动力学)。

合并用药注意事项(本品与以下药物或食物合并使用时应注意)

1.合并用药对托伐昔坦的影响

(1)酮康唑及其它强效CYP3A4抑制剂

托伐昔坦主要通过CYP3A4代谢,酮康唑是强效CYP3A4抑制剂,也是P糖蛋白抑制剂,托伐昔坦与酮康唑200mg日合并应用时,导致托伐昔坦的暴露量增加5倍。本品与酮康唑400mg/日或其强效CYP3A4抑制剂(如克拉霉素、伊曲咪唑、奈利那韦、沙奎那韦、尼那那韦、依曲咪唑、利托那韦、奈法唑酮)的高剂量联合应用时,托伐昔坦的暴露量会进一步增加。本品不能与强效CYP3A4抑制剂合并应用。

(2)中效CYP3A4抑制剂

尚未对中度CYP3A4抑制剂(如氟康唑、酮康唑、阿莫地喹、地尔硫卓、维拉帕米)与托伐昔坦合并应用对托伐昔坦暴露量的影响进行研究。可以预料中效CYP3A4抑制剂和托伐昔坦合并应用会增加托伐昔坦的暴露量。因此,一般应避免本品与中效CYP3A4抑制剂合并应用。

(3)西柚汁

服用托伐昔坦时如饮用西柚汁,托伐昔坦的暴露量升高1.8倍。

(4)P糖蛋白抑制剂

环孢素等P糖蛋白抑制剂,可抑制托伐昔坦的排泄,可能使本制剂的血浆浓度升高。在联合用药时,应根据疗效减少托伐昔坦的用量。

(5)利福平及其它CYP3A4诱导剂

利福平是CYP3A4/P糖蛋白的诱导剂。与利福平合并应用后,托伐昔坦的暴露量降低58%。因此,常用剂量的托伐昔坦与利福平或其它诱导剂(利福平丁、利福喷丁、比美莫类药物、奎安英、卡马西平、贯叶连翘等)合并应用,可能观察到不通常剂量下托伐昔坦的临床疗效。因此,应该增加托伐昔坦的用量。

(6)洛伐他汀、地高辛、咪唑类和氨基糖苷类

与洛伐他汀、地高辛、咪唑类、氨基糖苷类合并应用,对托伐昔坦的暴露量没有影响。

(7)托伐昔坦与其它药物的影响

(1)地高辛

地高辛是P糖蛋白的底物,而托伐昔坦是P糖蛋白抑制剂,托伐昔坦与地高辛合并应用,可取地高辛的暴露量升高1.3倍,使地高辛的作用增强。

(2)华法林、华法林、依曲咪唑、咪唑类、氨基糖苷类

与托伐昔坦合并应用,华法林、咪唑类、氨基糖苷类、依曲咪唑(或其活性代谢物,去-依曲咪唑)的药代动力学没有明显变化。

(3)洛伐他汀

托伐昔坦是CYP3A4弱抑制剂,洛伐他汀与托伐昔坦合并应用后,洛伐他汀和其活性代谢物洛伐他汀-β羟

化物的暴露量分别升高1.4倍和1.3倍,但临床上并没有明显变化。

3.药代动力学的相互作用

(1)沃美索和氨基糖苷类:与沃美索和氨基糖苷类比较,服用托伐昔坦后的24小时尿最多、排尿酸速度快,托伐昔坦与沃美索和氨基糖苷类合并应用时,24小时尿量、排尿酸速度与单独服用托伐昔坦时相当。

(2)唑尼沙胺对影响药物的药代:与唑尼沙胺,保持利尿剂(噻内酯、氟氯噻嗪)、抗酸剂(雷尼替丁(依普司酮)等)、血管紧张素转换酶抑制剂(马来酸依那普利)、血管紧张素II受体拮抗剂(氯沙坦钾等)、肾素抑制剂(富马酸依那普利)等)合同时,可能导致血清沃美索、依那普利、氯沙坦钾等药物浓度升高。

(3)加压素衍生物(酮康唑加压素水合物):与制剂加压素V2受体拮抗剂作用,可能抑制血管内皮细胞释放活性去甲肾上腺素,可能增加加压素水合物的治疗作用。

【药物相互作用】

健康受试者进行的试验中,托伐昔坦单次口服剂量高达480mg,以及连续口服5天、300mg/日,结果均显示本品耐受性良好,对于托伐昔坦组,没有特异性解毒剂。急性过量由于托伐昔坦组所产生的症状和体征也是可能引起多个药物中毒。

大量和长时间给予托伐昔坦的 LD_{50} 为 $>2000\text{mg/Kg}$ 。大量及单次口服给予托伐昔坦 2000mg/Kg (最大可用剂量),未观察到动物死亡。小鼠单次口服给予的致死剂量是 2000mg/Kg ,死亡动物表现出自主运动减少、嗜睡步态、震颤及体温过低等中毒症状。

如果药物过量,首先重要的是明确中毒程度。获得药物过量使用详细过程和內容,并且要进行体格检查。也可考虑给予多个药物中毒。

治疗包括监测呼吸、心电图、血压,同时给予对症和支持治疗,根据需要进行充分水电解质平衡,同时长期使用有效利尿剂,仅靠摄入液体不能满足需要的患者,应密切关注水电解质平衡,防止脱水。

立即进行心电图监测,直至心电图参数恢复正常;托伐昔坦与心电图患者的结合率较高($>99\%$),因此通常不能降低托伐昔坦。在少量患者患者患者,应当持续对患者进行仔细的医学管理和监测。

【药理作用】

药理作用

托伐昔坦是选择性的血管内皮素A2受体拮抗剂,与血管加压素V2受体的亲和力是天然精氨酸血管加压素(AVP,又称利尿酸素ADH)的1倍。托伐昔坦与血管内皮素A2受体的亲和力是托伐昔坦与V1a受体亲和力的20倍。

遗传性

托伐昔坦Ames试验、CHL细胞染色体畸变试验、大鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雄性生殖毒性大鼠给予托伐昔坦 100 、 300 或 1000mg/Kg 天,高剂量组雄鼠数和吸收效率明显减少,妊娠大鼠给予托伐昔坦 100 、 100 或 1000mg/Kg 天,中高剂量组母鼠可见母体体重减轻和摄食量减少,高剂量组(按体表面积计算,约为最大推荐人用药量(MHRD)的1/2倍)可见胎仔出生体重降低且存活率低,妊娠大鼠给予托伐昔坦 100 、 300 或 1000mg/Kg 天,各母鼠可见体重减轻和摄食量减少,中高剂量组可观察到可中断服药,约为MHRD的3/4倍)可见胚胎、胎仔死亡、胎仔小眼畸形、眼睑翻开、脐裂、短肢股骨或腕关节的发育率增加。

致毒性

雌、雄大鼠给予托伐昔坦 1000mg/Kg 天(按体表面积计算,约为MHRD的1/2倍),雌、雄大鼠给予托伐昔坦分别 100mg/Kg 天和 60mg/Kg 天(分别为MHRD的8和5倍),连续给药2年,未见阴茎发生肿瘤。

【药代动力学】

1.血浆浓度

(1)健康成人的药代动力学

2.生物等效性

健康成人空腹单次口服本制剂15~120mg时的血浆浓度及药代动力学参数如图1及表4所示。

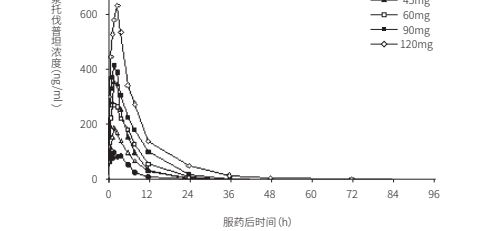


图1 健康成人服用托伐昔坦时的血浆浓度(平均均值),仅30mg剂量12例
表4 单次口服托伐昔坦时的药代动力学参数

剂量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
15 mg	2.0 (1.0-4.0)	135 ±53	645 ±367	3.3 ±1.2
30 mg	2.0 (1.0-6.0)	213 ±76	1302 ±553	3.9 ±1.7
45 mg	2.5 (1.0-3.0)	363 ±318	2098 ±1950	2.9 ±0.8
60 mg	3.0 (1.5-4.0)	315 ±105	2321 ±634	4.2 ±1.0
90 mg	2.0 (1.0-3.0)	429 ±146	3600 ±292	5.8 ±1.4
120 mg	2.0 (2.0-3.0)	661 ±276	5908 ±1291	9.3 ±3.2

(平均值为土标准差,仅 t_{max} 中值(范围),6例,仅30 mg组12例)

(2)连续服用

健康成人每日1次,空腹连续7天服用本制剂30~120mg时,血浆托伐昔坦浓度没有蓄积。
注:用于连续服用的剂量不同于已批准的日给药方案(见【用法用量】)。

(3)低钠血症

在各原因引起低钠血症的患者中,托伐昔坦患者血清钠的清除率下降至 $2\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ 中,重度疾病及心力衰竭患者中,托伐昔坦的清除率下降,表现为谷面积增加,但均无临床意义。肌酐清除率为 10 ~ $79\text{mL}/\text{min}$ 的患者和肾功能正常患者之间,托伐昔坦的血药浓度和药物清除率没有显著差异。

(4)心力衰竭引起的体液滞留

心力衰竭引起的体液滞留患者服用本制剂15mg,1日1次,连续服用7天时的托伐昔坦药代动力学参数如表5所示。

剂量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
服药第1天	4.0 (1.8~5.9)	258 ±95	2057 ±795	6.6 ±2.1
服药第7天	3.9 (2.0~6.0)	256 ±102	2173 ±1188	6.8 ±2.2

(平均值为土标准差,仅 t_{max} 中值(范围),10例)

(3)饮食影响

健康人单次口服本品15mg时,餐后服药的 C_{max} 及AUC分别是空腹服药时的1.3倍及1.1倍。
健康人单次口服本品2次,接受本品60mg和30mg剂量12例患者服药后,血药浓度峰(C_{max})和曲线下面积(AUC)未达到进食状态下接受本品60mg和30mg剂量12例患者服药后的1.1倍和1.1倍。

(4)绝对生物利用度

健康人口服药物时的绝对生物利用度为56%。

2.白蛋白结合

人血浆蛋白结合率为98.0%以上(体外快速)。

3.代谢物

本制剂主要经人肝脏微粒体色素P450中的CYP3A4代谢(体外)。

4.排泄

健康人单次口服本品 ^{14}C -托伐昔坦60mg时,分别有58.7%及40.2%的放射性经尿排泄。粪及尿中的原型药物回收率分别是原型药物的18.7%及1%以上。

5.其他

肾损伤

肾功能不同的受试者($C_{cr}<30\text{mL}/\text{min}$, $C_{cr}=30$ ~ $60\text{mL}/\text{min}$, $C_{cr}>60\text{mL}/\text{min}$)服用本制剂60mg时,AUC分别为 $736\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $698\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 及 $389\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 。另外,血浆蛋白结合率分别为1.2%、0.6%及1.0%。 $C_{cr}<30\text{mL}/\text{min}$ 的患者血浆蛋白结合率药物AUC计算为 $71.8\text{ng}\cdot\text{h/mL}$, C_{cr} 在 30 ~ $60\text{mL}/\text{min}$ 的患者,则为 $36.4\text{ng}\cdot\text{h/mL}$, $C_{cr}>60\text{mL}/\text{min}$ 的患者则为 $37.5\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 。

【包装】

【包装】聚乙酰胺体药物硬片和药用铝箔组成的铝塑包装:7片/板×1板,7片/板×2板。
【有效期】24个月

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YH050642021

【批准文号】

国药准字H201213392

【上市许可持有人】

企业名称:南京正大天晴制药有限公司
注册地址:南京经济技术开发区惠康路9号
邮编:210038

电话:

025-85109999

传真:

025-85803122

网 址:

www.njcttc.com

【生产企业】

企业名称:南京正大天晴制药有限公司
注册地址:南京经济技术开发区惠康路9号
邮编:210038

电话:

025-85109999

传真:

025-85803122

网 址:

www.njcttc.com



