核准日期：

修改日期：

氟维司群注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：氟维司群注射液

英文名称：Fulvestrant Injection

汉语拼音：Fuweisiqun Zhusheye

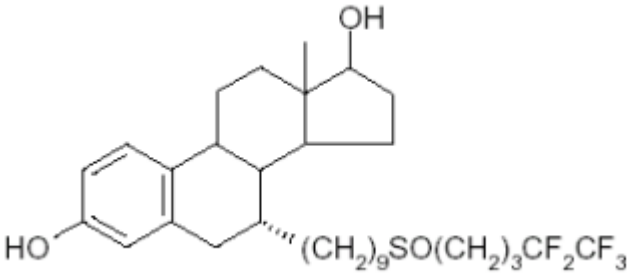
国家药品监督管理局
药品批准证明文件
附件骑缝章

【成份】

本品活性成份为：氟维司群

化学名称为：7α-[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚硫酰基)壬基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

化学结构式为：



分子式：$C_{32}H_{47}F_5O_3S$

分子量: 606.8

辅料：乙醇96%，苯甲醇，苯甲酸苄酯，蓖麻油（供注射用）。

【性状】

本品为无色至黄色的澄明黏稠液体。

【适应症】

本品可用于在抗雌激素辅助治疗后或治疗过程中复发的，或是在抗雌激素治疗中进展的绝经后（包括自然绝经和人工绝经）雌激素受体阳性的局部晚期或转移性乳腺癌。

本品与阿贝西利联合治疗适用于激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体2（HER2）阴性的局部晚期或转移性乳腺癌，用于既往曾接受内分泌治疗后出现疾病进展的患者。

【规格】

5ml:0.25g

【用法用量】

成年女性（包括老年妇女）-氟维司群单药治疗：推荐剂量为每月给药一次，一次 500mg，首次给药后两周时需再给予 500mg 剂量。

成年女性（包括老年妇女）-氟维司群与阿贝西利联合治疗：

氟维司群与阿贝西利联合使用时，氟维司群的推荐剂量为 500mg，在第 1，15，29 天臀部缓慢肌注两支 5ml 注射液，每侧臀部注射一支，此后每月一次。

氟维司群与阿贝西利联合使用时，阿贝西利的推荐剂量为 150mg 口服，每日 2 次。阿贝西利可在空腹或进食情况下给药。请参见完整的阿贝西利说明书。

氟维司群联合阿贝西利治疗的绝经前/围绝经期女性应根据现有临床实践标准同时接受促性腺激素释放激素（LHRH）激动剂治疗。

剂量调整

有关毒性事件中的剂量调整指南，合并用药以及其他相关安全性信息，请参见完整的阿贝西利说明书。

儿童及青少年：因尚未确定氟维司群在儿童及青少年中的安全性和有效性，故不推荐在该年龄层中使用氟维司群。

肾功能损害的患者：对于轻度至中度肾功能损害的患者（肌酐清除率≥30 mL/min），无需调整剂量。未在严重肾功能损害的患者（肌酐清除率<30 mL/min）中评价氟维司群的安全性和有效性，因此建议这些患者慎用 （见【注意事项】）。

肝功能损害的患者：对于轻度至中度肝功能损害的患者无需调整剂量。但由于在这些患者中氟维司群的暴露可能增加，故应慎用氟维司群。没有氟维司群对于重度肝功能损害患者的研究资料 （见【禁忌】、【注意事项】和【药代动力学】）。

使用方法：臀部连续缓慢肌注两支 5ml 注射液（1-2 分钟/5ml）每侧臀部注射一支。
由于接近下面的坐骨神经，在臀部肌肉外上象限注射本品时应谨慎。

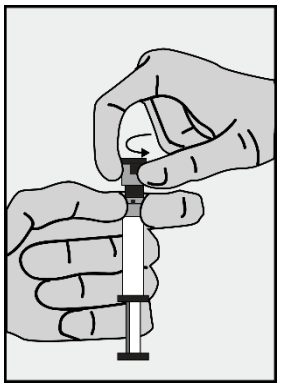
用药指南：

由于接近下面的坐骨神经，在臀部肌肉外上象限注射本品时应谨慎。(见【注意事项】)

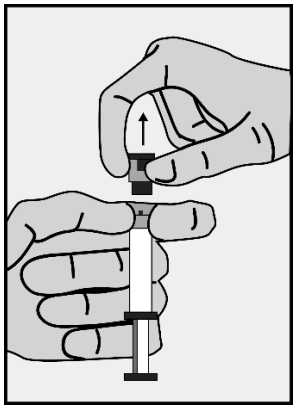
注意：使用前不得对安全型注射器(BD SafetyGlide™ Needle)进行高压灭菌，在使用和处置过程中应始终保持将手置于注射针后。

每一支注射器的使用步骤：

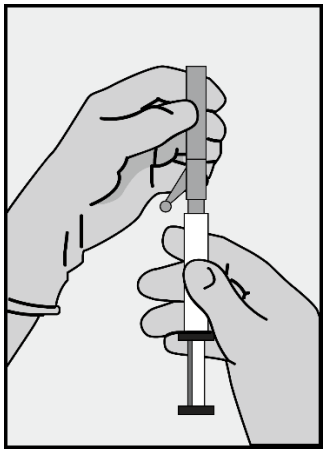
1. 由托盘中取出玻璃注射针筒，检查是否有破损。
2. 撕开安全型注射器 (BD SafetyGlide™ Needle)外包装。
3. 用药溶液使用前应进行目测，确保无微粒物质或者变色。
4. 直立握住注射器，另一只手握住盖子，逆时针旋转（见图 1）。

图 1：

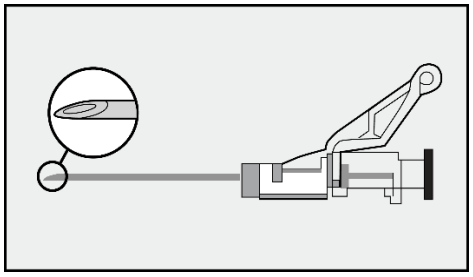
5. 沿笔直向上的方向取下盖子，为了保持无菌，不要接触注射器尖端（见图 2）。

图 2：

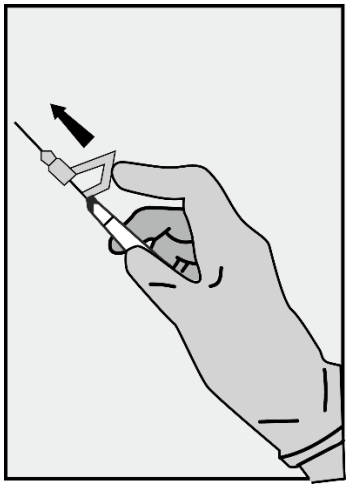
6. 将安全针头连接到 Luer-Lok 接口并拧紧（见图 3）。

图 3：

7. 在垂直平面移动之前，检查针头是否已固定到 Luer 接口。
8. 将保护罩由注射针处拔出，不得损伤针尖。
9. 将注射器置于注射部位，取下针头套。
10. 排出注射器中多余的气体。
11. 在臀部缓慢肌内注射（1-2 分钟/支）。为方便使用者，针头斜面向上的位置指向推杆臂（见图 4）。

图 4：

12. 注射后立即用单指抬起辅助推杆臂，启动保护装置（见图 5）。

图 5：

注：启动保护装置时远离自己和他人。启动时会听到“咔哒”声音，检查确认针尖完全被覆盖。

处理

预填充型注射剂仅供一次性使用。

任何未使用的产品或废弃物应根据当地医疗卫生管理要求处理。

配伍禁忌：

因缺少配伍禁忌研究，本品不得与其他药物混合。

【不良反应】

单药治疗

根据临床研究、上市后研究或自发性报告提供的全部不良反应信息汇总以下不良反应，最常见不良反应是注射部位反应、无力、恶心和肝酶（ALT、AST、ALP）升高。

以下不良反应的发生频率，是基于下述比较氟维司群 500mg 剂量及 250mg 剂量研究中氟维司群 500mg 治疗组的合并安全性分析计算而得的[CONFIRM(D6997C00002 研究)、FINDER 1 (D6997C00004 研究)、FINDER 2 (D6997C00006 研究)以及 NEWEST(D6997C00003 研究)]，或仅源自比较了氟维司群 500mg 和阿那曲唑 1mg 的 FALCON（D699BC00001 研究）。如果合并安全性分析和FALCON之间的频率不同，则会显示最高的频率。下表所列的频率基于所有报告的不良反应，无论研究者评估认为是否与治疗存在因果关系。

氟维司群 500mg 在临床研究中不良反应的总结

频率	系统器官	不良反应
十分常见 (≥10%)	全身及注射部位 肝胆系统 胃肠道 免疫系统 肌肉骨骼和结缔组织	虚弱[a]，注射部位反应[b] 肝酶升高(ALT, AST, ALP)[a] 恶心 过敏反应[e] 关节和肌肉骨骼疼痛[d]

	皮肤及皮下组织 血管	皮疹[e] 潮热[e]
常见 (≥1%-<10%)	神经系统 肝胆系统 血管 胃肠道 代谢及营养 感染及侵染 肌肉骨骼和结缔组织 生殖系统和乳腺 血液及淋巴系统 全身及注射部位	头痛 胆红素升高[a] 静脉血栓栓塞[a] 呕吐 腹泻 厌食[a] 泌尿道感染 背痛[a] 阴道出血[e] 血小板计数减少[e] 坐骨神经痛[e]，外周神经病变[e]
偶见 (≥0.1 %-<1%)	肝胆系统 生殖系统和乳腺	肝衰竭[c,f]、肝炎[f]、γ-GT 升高[f] 阴道念珠菌病[f]，白带[f]
	全身及注射部位 免疫系统	注射部位出血[f]，注射部位血肿[f]，神经痛[c,f] 速发过敏反应

a 包括因存在基础疾病无法准确评估与氟维司群相关性的药物不良反应。
b 注射部位反应术语不包括注射部位出血、注射部位血肿、坐骨神经痛、神经痛及外周神经病变。
c 该事件未在主要研究(CONFIRM、FINDER 1、FINDER 2、NEWEST)中观测到。频率计算采用点估计值的 95%置信区间的上限。计算结果为 3/560(其中，560 是主要临床研究的患者数量)，与“偶见”频率相等。
d 包括：关节痛，较不常见的肌肉骨骼疼痛，肌痛和四肢疼痛。
e 合并安全性分析与 FALCON 频率类型不同。
f 在 FALCON 中未发现不良反应。

与阿贝西利联合治疗（MONARCH 2）

MONARCH 2 评估了氟维司群（500 mg）联合阿贝西利（150 mg，每日两次）对比氟维司群联合安慰剂治疗的安全性。下述数据反映了在 MONARCH 2 中 664 例接受至少 1 剂氟维司群联合阿贝西利或安慰剂治疗的 HR 阳性、HER2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者中氟维司群的暴露情况。

接受氟维司群联合阿贝西利治疗患者的中位治疗持续时间为 12 个月，接受氟维司群联合安慰剂治疗患者的中位治疗持续时间为 8 个月。

由于不良反应导致剂量减少的情况发生于 43%接受氟维司群联合阿贝西利治疗的患者。导致≥5%的患者剂量减少的不良反应为腹泻和中性粒细胞减少。由于任何级别的腹泻导致阿贝西利剂量减少的情况发生于 19%接受氟维司群联合阿贝西利治疗的患者和 0.4%接受氟维司群联合安慰剂治疗的患者。接受氟维司群联合阿贝西利治疗的患者中有 10%因任何级别的中性粒细胞减少症导致阿贝西利剂量减少，而接受氟维司群联合安慰剂治疗的患者中未发生因中性粒细胞减少症进行的剂量调整。

氟维司群联合阿贝西利治疗组中 9%的患者和氟维司群联合安慰剂治疗组中 3%的患者因不良事件而永久终止研究治疗。导致接受氟维司群联合阿贝西利治疗的患者永久终止治疗的不良反应为感染（2%）、腹泻（1%）、肝脏毒性（1%）、疲乏（0.7%）、恶心（0.2%）、腹痛（0.2%）、急性肾损伤（0.2%）和大脑梗死（0.2%）。

18 例（4%）接受氟维司群联合阿贝西利治疗的患者在治疗期间或 30 天随访期间死亡（无论因果关系），而氟维司群联合安慰剂治疗组中为 10 例（5%）。接受氟维司群联合阿贝西利治疗的患者的死亡原因包括：7 例（2%）患者因基础疾病死亡，4 例（0.9%）因脓毒症死亡，2 例（0.5%）因肺部炎症死亡，2 例（0.5%）因肝脏毒性死亡，1 例（0.2%）因大脑梗死死亡。

氟维司群联合阿贝西利组报告的最常见不良反应（≥20%）为腹泻、疲乏、中性粒细胞减少症、恶心、感染、腹痛、贫血、白细胞减少症、食欲下降、呕吐和头痛（见下表）。最常见的（≥5%）3 级或 4 级不良反应为中性粒细胞减少症、腹泻、白细胞减少症、贫血和感染。

MONARCH 2 中≥10%接受氟维司群联合阿贝西利治疗的患者和≥2%接受氟维司群联合安慰剂治疗的患者发生的不良反应

不良反应	氟维司群联合阿贝西利 N=441			氟维司群联合安慰剂 N=223		
	所有级别 %	3级 %	4级 %	所有级别 %	3级 %	4级 %
胃肠系统疾病						
腹泻	86	13	0	25	<1	0
恶心	45	3	0	23	1	0
腹痛[1]	35	2	0	16	1	0
呕吐	26	<1	0	10	2	0
口腔黏膜炎	15	<1	0	10	0	0
感染及侵染类疾病						
感染[2]	43	5	<1	25	3	<1
血液及淋巴系统疾病						
中性粒细胞减少症[3]	46	24	3	4	1	<1
贫血[4]	29	7	<1	4	1	0
白细胞减少症[5]	28	9	<1	2	0	0
血小板减少症[6]	16	2	1	3	0	<1
全身性疾病及给药部位各种反应						
疲乏[7]	46	3	0	32	<1	0
外周水肿	12	0	0	7	0	0
发热	11	<1	<1	6	<1	0
代谢疾病和营养不良						
食欲下降	27	1	0	12	<1	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病						
咳嗽	13	0	0	11	0	0
皮肤及皮下组织类疾病						
脱发	16	0	0	2	0	0
瘙痒症	13	0	0	6	0	0
皮疹	11	1	0	4	0	0
各类神经系统疾病						
头痛	20	1	0	15	<1	0
味觉障碍	18	0	0	3	0	0
头晕	12	1	0	6	0	0
各类检查						
丙氨酸氨基转移酶升高	13	4	<1	5	2	0
天冬氨酸氨基转移酶升高	12	2	0	7	3	0
肌酐升高	12	<1	0	<1	0	0
体重降低	10	<1	0	2	<1	0

1. 包括腹痛、上腹痛、下腹痛、腹部不适和腹部触痛。

2. 包括上呼吸道感染、尿路感染、肺部感染、咽炎、结膜炎、鼻窦炎、阴道感染和脓毒症。
3. 包括中性粒细胞减少症和中性粒细胞计数降低。
4. 包括贫血、红细胞比容降低、血红蛋白减少和红细胞计数下降。
5. 包括白细胞减少症和白细胞计数降低。
6. 包括血小板计数降低和血小板减少症。
7. 包括乏力和疲乏。

MONARCH 2 中的其他不良反应包括静脉血栓事件（深静脉血栓形成、肺栓塞、脑静脉窦血栓形成、锁骨下静脉血栓形成、腋静脉血栓形成和下腔静脉血栓形成），发生于 5%接受氟维司群联合阿贝西利治疗的患者和 0.9%接受氟维司群联合安慰剂治疗的患者。

MONARCH 2 中≥10%接受氟维司群联合阿贝西利治疗的患者和≥2%接受氟维司群联合安慰剂治疗的患者出现的实验室检查结果异常

实验室参数	氟维司群联合阿贝西利 N=441			氟维司群联合安慰剂 N=223		
	所有级别 %	3级 %	4级 %	所有级别 %	3级 %	4级 %
肌酐升高	98	1	0	74	0	0
白细胞减少	90	23	<1	33	<1	0
中性粒细胞计数降低	87	29	4	30	4	<1
贫血	84	3	0	33	<1	0
淋巴细胞计数降低	63	12	<1	32	2	0
血小板计数降低	53	<1	1	15	0	0
丙氨酸氨基转移酶升高	41	4	<1	32	1	0
天冬氨酸氨基转移酶升高	37	4	0	25	4	<1

【禁忌】

本品禁用于：

- 已知对本品活性成份或任何辅料过敏的患者；
- 孕妇及哺乳期妇女（见【孕妇及哺乳期妇女】）；
- 严重肝功能损害的患者（见【注意事项】和【药代动力学】）。
- 本品含苯甲醇，禁止用于儿童肌肉注射。

【注意事项】

轻度至中度肝功能损害的患者应慎用氟维司群（见【用法用量】、【禁忌】和【药代动力学】）。

严重肾功能损害的患者应慎用氟维司群（肌酐清除率<30 mL/min）。

考虑到氟维司群的给药途径为肌注，有出血体质或血小板减少症或正接受抗凝剂治疗的患者应慎用氟维司群。

晚期乳腺癌妇女中常见血栓栓塞发生，这在临床研究中也被观察到。当给予高危患者氟维司群治疗时应考虑到这一点。

曾报道过使用氟维司群注射液注射部位相关事件，包括坐骨神经痛、神经痛、神经病变性疼痛和外周神经病变。由于接近下面的坐骨神经、在臀部肌肉外上象限注射氟维司群时应谨慎（请见【用法用量】和【不良反应】）。

尚无氟维司群对骨骼作用的长期资料。考虑到氟维司群的作用机制，会有发生骨质疏松症的潜在危险。

干扰雌二醇抗体测定

由于氟维司群和雌二醇的结构相似，氟维司群可能干扰基于抗体的雌二醇的抗体含量测定，

并且可能导致雌二醇水平假性升高。

运动员慎用。

对于驾驶及操作机械能力的影响：

氟维司群不会或很少会影响患者驾驶和操作机械的能力。然而氟维司群治疗期间常有虚弱无力的报告。对于有这些不良反应的患者在驾驶和操作机械时应特别谨慎。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女

育龄妇女在接受氟维司群治疗期间和最后一次给药后 2 年内应采取有效的避孕措施。

妊娠

孕妇禁用氟维司群（见【禁忌】）。在大鼠和家兔中单剂肌注氟维司群后，可见氟维司群透过胎盘。动物试验中显示氟维司群具有生殖毒性，包括胎儿畸形率和死亡率升高（见毒理研究）。如在使用氟维司群期间患者怀孕，应告知对胎儿的潜在危害和流产的可能。

哺乳

在使用氟维司群治疗期间，应停止哺乳。在哺乳大鼠中可见氟维司群分泌入乳汁。尚不明确氟维司群是否会分泌进入人的乳汁，考虑到氟维司群对哺乳期婴儿潜在的严重不良反应，哺乳期间禁用氟维司群（见【禁忌】）。

生育力

尚未研究氟维司群对人类生育力的影响。

【儿童用药】

因尚未确定氟维司群在儿童及青少年中的安全性和有效性，故不推荐在该年龄层中使用氟维司群。

【老年用药】

在欧洲和北美进行的注册临床研究 9238IL/0020 和 9238IL/0021 中纳入了 65 岁以上患者，按年龄对肿瘤缓解进行评价时，氟维司群治疗组65岁及以上的患者出现客观缓解率分别为16%和 11%。在中国进行的氟维司群 250mg 注册研究 D6997L00004 中纳入了 35 例 65 岁及以上患者，因病例数有限未进行比较分析。在中国进行的氟维司群 500mg 注册研究 D6997L00021 中纳入了 27 例 65 岁及以上患者，因病例数有限未进行比较分析。

【药物相互作用】

与咪达唑仑（CYP3A4 的底物）相互作用的临床研究表明氟维司群对 CYP3A4 无抑制作用。

与利福平（CYP3A4 的诱导剂）和酮康唑（CYP3A4 的抑制剂）相互作用的临床研究表明，氟维司群的清除率未发生临床相关性的改变。故同时使用氟维司群与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂时无需调整氟维司群给药剂量。

一项在乳腺癌患者中开展的临床研究中，氟维司群与阿贝西利未发生临床相关的药物相互作用。请参见完整的阿贝西利说明书。

【药物过量】

有人用氟维司群过量的独立报告。如发生药物过量，应对症治疗。动物试验表明当使用高剂量的氟维司群时，未发生除直接或间接的抗雌激素效应以外的作用（见*毒理研究*）。

【药理毒理】

药理作用

多种乳腺癌表达雌激素受体（ER），雌激素可刺激这些肿瘤的生长。氟维司群为雌激素受体拮抗剂，亲和力与雌二醇相当，以竞争性的方式与雌激素受体结合，可下调人乳腺癌细胞中的雌激素受体蛋白。氟维司群阻断了雌激素的营养作用而本身没有部分激动(雌激素样)活性。

体外研究表明，氟维司群是他莫昔芬耐药以及雌激素敏感的人乳腺癌（MCF-7）细胞系生长的可逆性抑制剂。在体内肿瘤研究中，氟维司群可延缓裸鼠体内人乳腺癌 MCF-7 细胞异种移植瘤的成瘤。氟维司群可抑制 MCF-7 异种移植瘤以及他莫昔芬耐药乳腺癌异种移植瘤的生长。

在未成熟的或切除卵巢的小鼠和大鼠中进行体内子宫增生试验，氟维司群未表现出激动剂

样作用。在未成熟的大鼠和切除卵巢的猴进行的体内研究中，氟维司群可阻断雌二醇引起的子宫增生作用。绝经后妇女给予氟维司群（每月 250mg），未见血浆中 FSH 和 LH 浓度改变，提示无外周甾体效应。

在一项患有原发性乳腺癌的绝经后妇女中进行的临床研究中，于手术前 15-22 天单剂量给予氟维司群，有证据表明随剂量的增加 ER 的下调增加。这与剂量相关的孕激素受体（一种雌激素调节蛋白）表达减少有关。这些对 ER 通路的影响也与 Ki67 指数（一种细胞增殖标志物）的降低有关。

毒理研究

在多次给药试验中，氟维司群注射液及其它制剂的氟维司群在被测动物中均有良好的耐受性。局部反应（包括注射部位的肌炎和肉芽肿）由溶媒导致；但与生理盐水相比，家兔中肌炎发生的严重程度随氟维司群剂量的升高而增加。在大鼠和犬中进行的多次肌肉注射给药试验显示，大多数观察到的效应是由氟维司群抗雌激素活性导致，尤其在雌性动物的生殖系统中，但也包括两种性别动物中对激素敏感的其他器官。长期（12 个月）给药后，部分犬的不同组织出现动脉炎。

犬经口给药和静脉注射给药试验中，可见对心血管系统的作用（经口给药时，心电图 ST 段略有抬升；静脉注射时，一只犬出现窦性停搏）。上述情况发生在暴露量高于患者（C_{max}>15 倍）的水平，认为可能对临床剂量下人安全性意义有限。

遗传毒性

在加入和不加入哺乳动物肝脏代谢活化因子的情况下，氟维司群在多项体外试验中未见致突变性或致畸性（包括应用鼠伤寒沙门氏菌及大肠杆菌菌株进行的细菌回复突变试验、在人淋巴细胞中进行的体外细胞遗传学研究、在小鼠淋巴细胞中进行的哺乳动物细胞突变试验和大鼠体内微核试验）。

生殖毒性

雌性大鼠于交配前 2 周和交配后 1 周给予氟维司群，在剂量≥0.01mg/kg/天（以 mg/m^2 计，相当于人体推荐剂量的 0.6%）时，可致生育力和胚胎存活率下降。剂量为 0.001mg/kg/天（以 mg/m^2 计，相当于人推荐剂量的 0.06%）时，未见氟维司群对雌性大鼠生育力和胚胎存活的不良影响。在剂量为 2mg/kg/天时（以 mg/m^2 计，相当于人推荐剂量），29 天停药期后雌性大鼠的生育力恢复至对照组水平。氟维司群对雌性大鼠生殖能力的影响与其抗雌激素活性一致。未研究氟维司群对雄性动物生育力的潜在影响，但在一项为期 6 个月的毒理学研究中，大鼠肌肉注射给予氟维司群 15mg/kg/30 天、10mg/只/30 天或 10mg/只/15 天，可见生精小管精子丢失、生精小管萎缩和附睾的退行性改变。停药后 20 周，睾丸和附睾的病变并未恢复。上述氟维司群剂量相当于女性患者推荐剂量 500mg/月时系统暴露量[$AUC_{0\text{-}30\,天}$]的 1.3 倍、1.2 倍和 3.5 倍。

着床前至着床，大鼠每日给予氟维司群（以 mg/m^2 计，相当于人每日最大推荐剂量的 0.6%）可致胚胎丢失。妊娠大鼠于器官发生期肌肉注射给予氟维司群≥0.1 mg/kg/天（以 mg/m^2 计，相当于人推荐剂量的 6%），对胚胎-胎仔发育的影响与其抗雌激素活性一致。氟维司群可致大鼠胎仔畸形的发生率升高（2mg/kg/天剂量下可见后爪跗关节弯曲；以 mg/m^2 计，相当于人推荐剂量），剂量≥0.1 mg/kg/天时可致第一颈椎的齿状突和腹侧结节未骨化。氟维司群 2mg/kg/天可致胎仔丢失。妊娠兔于器官发生期给予氟维司群，肌注剂量为 1 mg/kg/天（以 mg/m^2 计，相当于人推荐剂量）时可致流产。0.25 mg/kg/天（以 mg/m^2 计，相当于人推荐剂量的 30%）剂量下，可致兔胎盘重量和着床后丢失增加。器官发生期给予氟维司群导致兔胎仔变异发生率增加（骨盆带向后移位和 27 个骶前椎骨；0.25mg/kg/天，以 mg/m^2 计，相当于人体推荐剂量的 30%）。

大鼠于哺乳期给予氟维司群 2mg/kg 剂量，乳汁中的氟维司群含量约为血浆中的 12 倍。哺乳期大鼠给予氟维司群，通过乳汁进入幼仔体内的药物暴露量估计为给药剂量的 10%。在一项哺乳期大鼠研究中，两次给予 10mg/kg 或单次给予 15mg/kg（以 mg/m^2 计，低于人推荐剂量），子代存活率略有降低。

致癌性

在大鼠和小鼠进行了为期两年的致癌性研究。在两个种属中都观察到阳性结果。

大鼠肌肉注射 15mg/kg/30 天、10mg/只/30 天、10mg/只/15 天，分别相当于女性患者推荐剂量 500mg/月时系统暴露量[$AUC_{0\text{-}30\,天}$]的 0.9 倍、1.5 倍和 3 倍（雌性大鼠）和 0.8 倍、0.8 倍和 2 倍（雄性大鼠）。雌性大鼠给予 10mg/只/15 天和雄性大鼠给予 15mg/只/30 天时，良性卵巢颗粒细胞肿瘤和睾丸莱迪希细胞肿瘤（Leydig cell tumor）的发生率升高。

小鼠经口给予氟维司群 20、150 和 500mg/kg/天，分别相当于女性患者推荐剂量 500mg/月时系统暴露量[$AUC_{0\text{-}30\,天}$]的 0.8 倍、8.4 倍和 18 倍（雌性小鼠）及 0.8 倍、7.1 倍和 11.9 倍（雄性大鼠）。在 150、500mg/kg/天剂量下，小鼠卵巢的性索间质瘤（良性和恶性）的发生率增加。上述肿瘤的诱导产生与抗雌激素药物导致的药理学相关的促性腺素水平内分泌反馈改变相一致。

【药代动力学】

吸收

肌肉注射氟维司群长效制剂后，氟维司群吸收缓慢，约 5 天后血浆浓度达峰值（C_{max}）。按照氟维司群 500mg 给药方案，第 1 个月内暴露量达到（接近）稳态（平均[CV]：分别为 AUC 475 [33.4%] ng.天/ml、C_{max} 25.1 [35.3%] ng/ml、C_{min} 16.3 [25.9%] ng/ml）。 稳态时，氟维司群血浆浓度维持在相对较窄的范围内，峰浓度与谷浓度之间约相差 3 倍。肌肉注射给药后，在 50 至 500mg 剂量范围，暴露量与剂量近似成正比。

分布

氟维司群分布快速而广泛。其稳态表观分布容积（Vd_{ss}）非常大（约 3-5l/kg），这表明主要分布在血管外。氟维司群与血浆蛋白高度结合（99%）。极低密度脂蛋白（VLDL），低密度脂蛋白（LDL）和高密度脂蛋白（HDL）部份为主要的结合对象，未进行竞争性蛋白结合的相互作用研究。尚未确定性激素结合球蛋白（SHBG）的作用。

代谢

未对氟维司群的代谢进行充分研究，但包括了许多与内源性甾体相似的可能的生物转化途径。在抗雌激素模型中，所鉴别出的代谢产物活性（包括 17-酮，砜，3-硫化，3-和 17-葡萄糖醛酸化代谢产物）与氟维司群相似或较低。使用人的肝制品和重组人药酶进行的研究表明，CYP3A4 是唯一参与氟维司群氧化的 P450 同工酶，然而在体内，非-P450 途径更占主导地位。体外数据提示氟维司群不抑制 CYP450 同工酶。

清除

氟维司群主要以代谢物形式消除，主要的排泄途径是通过粪便（约 90%），仅有少于 1%是通过尿液排泄。氟维司群的清除率很高，为 11±1.7 ml/min/kg ，表明了较高的肝脏清除率。肌注后终末半衰期（$t_{1/2}$）由吸收速率控制，估计为 50 天。

特殊人群

对 III 期临床研究资料进行群体药代动力学分析，不同年龄（33-89 岁）、体重（40-127 公斤）或种族之间，未发现氟维司群的药代动力学参数有差异。

肾功能损害

轻至中度的肾功能损害不会使氟维司群的药代动力学发生有任何临床相关性的变化。

肝功能损害

在一项单次给药的临床研究中，选取轻到中度肝功能损害（Child-Pugh 分级 A 或 B 级）的受试者评价氟维司群的药代动力学。 使用了作用时间较短的肌肉注射剂，采用高剂量。与健康受试者相比，肝功能受损的受试者 AUC 升高 2.5 倍。在使用氟维司群的患者中，暴露量升高达到该数量级预期耐受性良好。未对严重肝功能损害（Child-Pugh 分级 C 级）的患者进行过评价。

性别：

单次静脉注射给药后，男性与女性之间或绝经前妇女与绝经后妇女之间的药代动力学并无差异。同样，肌肉注射给药后，男性与绝经后妇女之间的药代动力学也无差异。

人种：

在晚期乳腺癌治疗试验中，对 294 名女性评价了因人种引起药代动力学差异的可能，试验中包括 87.4%的白种人、7.8%的黑种人和 4.4%的西班牙裔人。在各组中，氟维司群在血浆中的药代动力学并无差异。在一项单独的试验中，绝经后日本妇女的药代动力学数据与非日本患者

的数据相似。

【贮藏】

密闭，不超过25℃保存。

【包装】

2支/盒

每盒内含 2 只透明的 1 型玻璃预填充型注射剂，带有聚苯乙烯活塞，并装有防破坏开启封。每支注射剂内装5mL注射用溶液。同时配有2支可接于针筒的安全型注射针（SafetyGlide）。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

JX20250026

【批准文号】

国药准字XXXXXX

【上市许可持有人】

名称：EVER Valinject GmbH

注册地址：Oberburgau 3, 4866 Unterach am Attersee, Austria

【生产企业】

企业名称：EVER Pharma Jena GmbH

生产地址：Otto-Schott-Straβe 15, 07745 Jena, Germany

【包装企业】

企业名称：EVER Pharma Jena GmbH

包装地址1：Otto-Schott-Straβe 15, 07745 Jena, Germany

包装地址2：Brüsseler Straβe 18, 07747 Jena, Germany

【境内联系机构】

名　称：深圳华润九新药业有限公司

地　址：深圳市福田区上梅林工业区凯丰路2号

邮政编码：518049

联系方式：0755-83310999

传真：0755-83119694

药物警戒联系方式：0755-83176039

药物警戒邮箱：gosunpv@999.com.cn