核准日期：2023年12月29日

修改日期：2024年02月29日
2025年03月31日
2025年05月29日
2025年07月09日
2025年07月30日

盐酸曲恩汀片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：盐酸曲恩汀片

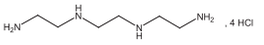
英文名称：Trientine Hydrochloride Tablets

汉语拼音：Yansuan Qu'enting Pian

【成份】

本品活性成份为四盐酸曲恩汀。

化学名称：N'-[2-(2-氨基乙氨基)乙基]乙烷-1,2-二胺四盐酸盐



化学结构式：

分子式：$C_6H_{22}Cl_4N_4$

分子量：292.08

辅料：甘露醇、胶态二氧化硅、二山嵛酸甘油酯、黄色欧巴代 AMB II 包衣剂和纯化水。黄色欧巴代 AMB II 包衣剂组成成分为聚乙烯醇、滑石粉、二氧化钛（E171）、辛酸癸酸单甘油酯（I 型）、黄氧化铁（E172）、十二烷基硫酸钠。

【性状】 本品为黄色胶囊形薄膜衣片，除去包衣后显白色，两面均有刻痕。

【适应症】

用于治疗青霉胺不耐受的≥5 岁儿童及成人的肝豆状核变性。

【规格】 150mg（以$C_6H_{18}N_4$计）。

【用法用量】

必须由具有肝豆状核变性治疗经验的专科医生开始治疗。

本品应空腹服用，至少在餐前 1 小时或餐后 2 小时服药，且需与任何其他药品、食物或牛奶相隔至少 1 小时。

如有需要，可将带有刻痕的薄膜衣片分成两等份，以提供更精确的剂量或方便服用。

剂量

起始剂量通常为剂量范围内的最低剂量，随后根据患者临床反应调整剂量。

成人：

推荐剂量为每天 450～975 mg（3～6.5 片薄膜衣片），分 2～4 次口服。

≥5 岁儿童：

儿童的起始剂量低于成人，具体取决于年龄和体重。

剂量一般为每天 225～600 mg（1.5～4 片薄膜衣片），分 2～4 次服用。

特殊人群

肾功能不全患者

肾功能不全患者的用药信息有限。此类患者无特殊剂量调整要求。

【不良反应】

安全性特征概述

曲恩汀给药后最常见的不良反应为恶心。治疗期间可能发生严重缺铁性贫血和重度结肠炎。治疗开始时，可能出现神经功能恶化。

不良反应汇总表

使用曲恩汀治疗肝豆状核变性时报告了以下不良反应。频率定义如下：十分常见（≥ 1/10）；常见（≥ 1/100 至 < 1/10）；偶见（≥ 1/1000 至 < 1/100）；罕见（≥ 1/10,000 至 < 1/1,000）；十分罕见（< 1/10,000）以及不详（无法根据现有数据估算）。

系统器官分类	不良反应
血液及淋巴系统疾病	*偶见：*铁粒幼红细胞性贫血 *不详：*缺铁性贫血
胃肠系统疾病	*常见：*恶心 *不详：*十二指肠炎、结肠炎（包括重度结肠炎）
皮肤及皮下组织类疾病	*偶见：*皮疹、瘙痒症、红斑。 *不详：*荨麻疹

其他曲恩汀制剂的产品信息还提示了以下不良反应信息：

血液及淋巴系统疾病

偶见：贫血、再生障碍贫血

各类神经系统疾病

偶见：肌张力障碍、震颤

不详：构音不良、肌肉强直、神经功能恶化

免疫系统疾病

不详：类狼疮综合征、狼疮肾炎

【禁忌】对活性成份或任何辅料过敏者禁用本品。

【注意事项】

患者从其他曲恩汀制剂转换为本品治疗时，应特别注意不同制剂以曲恩汀游离碱表示的剂量可能不同。

曲恩汀是一种螯合剂，研究发现其可降低血清铁水平。缺铁性贫血患者可能需要补充铁剂，且铁剂用药时间应不同于曲恩汀给药时间。

不建议曲恩汀和锌合并用药。由于合并用药数据有限，因而无法提供具体的剂量建议。

既往接受青霉胺治疗的患者在后续使用曲恩汀治疗期间曾有过狼疮样反应的报告，但无法确定是否和曲恩汀之间有因果关系。

监测

应对本品治疗患者持续进行常规医学监测，监测其症状和铜水平是否得到适当控制，以优化剂量。

维持治疗的目的是将血清游离铜水平维持在可接受范围内。监测治疗的最可靠指标是测定血清游离铜水平（正常值一般介于 100 至 150 μg/L），该指标根据总铜和铜蓝蛋白结合铜之间的差值计算而得。

可在治疗期间测量尿铜排泄量。由于螯合疗法会导致尿铜水平升高，尽管尿铜水平可能不能准确反映体内多余的铜负荷，但可能是评估治疗依从性的有用指标。

曲恩汀螯合疗法开始时，由于治疗的初始反应期间血清游离铜过多，可能会出现临床症状恶化的情况，包括神经功能恶化。因此需密切监测，以优化剂量或必要时调整治疗。

对于主要表现出神经系统症状的患者，治疗开始时患者可能存在神经功能恶化风险，还建议在开始治疗后每 1~2 周对表现出神经系统症状的患者进行监测直至达到目标剂量。

特殊人群

过量治疗可导致铜缺乏风险。应监测过量治疗的临床表现，特别是在铜需求可能改变的情况下，如孕妇（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）和儿童，需要适当控制铜水平以确保身体和智力正常发育。

对于接受曲恩汀治疗的肾功能不全患者，应定期接受医学监测，以适当控制症状和铜水平。也建议密切监测此类患者的肾功能。

对驾驶和操纵机械能力的影响

本品对驾驶和操作机械能力无影响，或影响程度可忽略。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

孕妇使用曲恩汀的数据有限。

动物研究表明曲恩汀有生殖毒性，很可能是曲恩汀诱导的铜缺乏症所致。

只有在仔细考虑个体患者的治疗获益与风险后，才能在妊娠期使用本品。需要考虑的因素包括和疾病本身有关的风险、其他可用替代疗法的风险以及曲恩汀可能的致畸作用。

由于正常生长和智力发育需要铜，因此可能需要调整剂量以确保胎儿不会缺铜，必须对患者进行密切监测。

应在妊娠期全程密切监测妊娠情况，以便发现可能的胎儿异常并评估母体血清铜水平。应调整曲恩汀剂量，使血清铜水平维持在正常范围内。

应酌情监测接受曲恩汀治疗的母亲所生婴儿的血清铜水平。

哺乳期

曲恩汀是否能排泄至人乳中尚不清楚。不排除本品可能对新生儿/婴儿有风险。需考虑哺乳对婴儿的获益和治疗对哺乳期母亲的获益，以决定是中止母乳喂养还是中止/放弃曲恩汀治疗。

生育力

尚不清楚曲恩汀是否影响人类生育力。

【儿童用药】

≥5 岁儿童用药信息见【用法用量】。

尚未确定本品用于<5 岁儿童的安全性和有效性，本剂型不适合<5 岁儿童服用。

【老年用药】

≥65 岁患者的临床信息有限，无法确定老年和年轻患者的治疗反应是否存在差异。一般而言，由于肝脏、肾脏或心脏功能下降以及并发疾病或合并使用其他药物治疗的频率较高，建议老年患者应谨慎选择剂量，通常从成人推荐剂量范围的低端开始选择。

【药物相互作用】

未进行药物相互作用研究。

研究发现曲恩汀可能通过降低铁吸收从而降低血清铁水平，故患者可能需要补铁。由于铁和曲恩汀可能抑制彼此的吸收，故应在曲恩汀服药至少 2 小时后补铁。

由于曲恩汀口服吸收不佳，且主要作用机制需要全身暴露，故需注意，本品应至少在饭前 1 小时或饭后 2 小时空腹服药，且需与任何其他药品、食物或牛奶相隔至少 1 小时。此举可使曲恩汀吸收率最大化，并降低本品和肠道内金属离子结合的可能性。但尚未进行食物相互作用研究，故食物对曲恩汀全身暴露量的影响程度不详。

尽管尚无证据表明钙或镁抗酸药会改变曲恩汀的有效性，但最好分开给药。

【药物过量】

偶有曲恩汀用药过量病例报告。以曲恩汀计，用量最高达 20 g 的病例未报告明显的不良反应。以曲恩汀计，大剂量过量用药 40 g 导致自限性头晕和呕吐，但未报告其他临床后遗症或明显生化异常。

曲恩汀急性用药过量无特效解毒剂。

长期过量用药可能导致铜缺乏症和可逆性铁粒幼红细胞性贫血。过度治疗和铜过量去除可通过尿铜排泄值和血清非铜蓝蛋白结合铜进行监测。需密切监测，以优化剂量或必要时调整治疗。

【临床药理】

作用机制

曲恩汀是一种铜螯合剂，主要作用机制是和铜形成稳定络合物，然后通过尿液排泄途径消除身体吸收的铜。曲恩汀也可能螯合肠道内铜离子，故能抑制铜吸收。

药效动力学（PD）

无相关 PD 数据。

药代动力学（PK）

吸收

肝豆状核变性患者口服曲恩汀后生物利用度低且变异较大。健康男性和女性受试者单次口服 450mg、600mg 和 750 mg 曲恩汀后，曲恩汀血浆浓度迅速升高，1.25-2 小时后达到中位峰浓度，随后呈多相方式下降，最初血浆浓度迅速下降，然后进入缓慢消除相。尽管男性血浆曲恩汀水平较高，但男性和女性之间的总体药代动力学特征相似。

分布

曲恩汀在器官和组织中分布情况尚不清楚。

生物转化

曲恩汀经乙酰化途径生成两种主要代谢物，即 N(1)-乙酰三乙烯四胺（MAT）和 N(1)，N(10)-二乙酰基三乙烯四胺（DAT）。MAT 可能也对本品的总体活性有贡献，但在本品对铜水平的整体影响程度方面，其贡献程度仍有待确定。

消除

尽管给药后 20 小时血浆中仍可检出低水平曲恩汀，但曲恩汀及其代谢物可经尿液迅速排泄，未吸收的曲恩汀则通过粪便排泄。

线性/非线性

口服给药后，人血浆暴露量和曲恩汀剂量呈线性关系。

遗传药理学

无相关遗传药理学研究数据。

【药理毒理】

药理作用

曲恩汀是一种铜螯合剂，可通过形成稳定的络合物来消除体内吸收的铜，然后经尿液排出。曲恩汀还能螯合肠道中的铜，减少铜的吸收。

毒理研究

遗传毒性

曲恩汀 Ames 试验、体外大鼠肝细胞程序外 DNA 合成试验和中国仓鼠卵巢

（CHO）细胞姐妹染色单体互换试验结果均为阳性。CHO 细胞 HGPRT 基因突变试验和小鼠体内微核试验均为阴性。

生殖毒性

曲恩汀尚未开展生育力试验。

在大鼠胚胎-胎仔发育试验中，于器官发生期经口给予曲恩汀剂量达 835 mg/kg/天。按体表面积计，在剂量低于最大推荐剂量(相当于 1500mg/天曲恩汀游离碱)时，可见吸收胎发生率增加。以体表面积计，当剂量为最大推荐剂量的 2.7 倍时，可见胎仔异常(包括出血和水肿)发生率增加。当妊娠大鼠给予曲恩汀并补充铜(掺食法给予 50 μg/g)时，胎仔异常明显减少，提示在无铜补充的情况下，大鼠胚胎-胎仔的损伤机制是基于铜的耗竭(曲恩汀的主要药理学作用)。

在小鼠胚胎-胎仔发育试验中，于器官发生期经口给予二盐酸曲恩汀剂量达 2000 mg/kg/天。在所有剂量下，胎仔异常发生率呈剂量依赖性增加。从 500 mg/kg/天剂量开始，可见包括出血和骨化延迟的胎仔异常；从 1000 mg/kg/天剂量开始，可见小头畸形和脑积水；从 2000 mg/kg/天剂量开始，可见露脑畸形(以体表面积计，分别为最大推荐剂量的 1.1、2.1 和 4.3 倍)。在 2000mg /kg/天(以体表面积计，剂量是最大推荐剂量的 5.3 倍)时，出现胚胎完全吸收的母体的百分比增加。胚胎-胎仔损伤机制(如铜耗竭)在本研究中尚未确定。

致癌性

曲恩汀尚未开展经口给药致癌性试验。

其他

在大鼠经口给予二盐酸曲恩汀 26 周的毒性试验中可见严重的肺毒性。这一发现与肝豆状核变性患者安全性风险的相关性尚不清楚。雄性大鼠在 175 和 600 mg/kg/天剂量下可见与肺损伤相关的死亡(分别为 1/12 和 3/20 雄性)。雄性大鼠在 50 mg/kg/天[以体表面积计，低于最大推荐剂量（相当于 1500mg/天曲恩汀游离碱）]剂量可见肺部病变。雌性大鼠在 175 mg/kg/天(以体表面积计，低于最大推荐剂量)剂量下可见肺部病变。两种性别大鼠的肺毒性均呈剂量依赖性。这些病变包括肺泡纤维化、细支气管增生/肺泡壁上皮化、局灶性慢性间质性肺炎、细支气管上皮肥大、肺泡出血(仅雄性)、终末细支气管坏死/再生性增生(仅雄性)、急性间质性肺炎(仅雄性)。大部分肺部病变在 13 周恢复期后仍然存在，被认为是不可逆的(如肺泡纤维化、细支气管增生/肺泡壁上皮化、局灶性慢性间质性肺炎)。在小鼠经口给予盐酸曲恩汀 13 周的试验中也发现肺毒性。这些毒性作用包括间质炎症和肺泡组织细胞浸润，剂量约相当于以体表面积计的最大推荐剂量。肺毒性的发生机制尚不清楚是由于铜耗竭(主要药理学作用)还是药物的其他活性。

在犬经口给予二盐酸曲恩汀 26 周的毒性试验中，在估算为最大推荐剂量下人暴露量的 5.5 倍(以 AUC 计)时，可见神经系统和/或肌肉骨骼的临床症状(异常的“僵硬腿”步态，肢体运动受限，活动力降低，身体颤抖)。这些临床症状的发生机制尚不清楚是由于铜耗竭(主要药理学作用)还是药物的其他活性。由于暴露量超过人最大暴露量 5.5 倍时出现严重的临床症状，一些犬在给药 9 周后出于人道主义原因被处死，同剂量组剩余动物在 10 周后停止给药。当暴露量为最大推荐剂量下人暴露量的 3.4 倍时，未观察到神经和/或肌肉骨骼的临床症状。

【贮藏】 不超过 25℃密封保存。

【包装】 拉伸聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷成型泡罩及药用铝箔包装，8 片/板，9 板/盒或 12 板/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

JX20230144

【批准文号】

国药准字HJ20230149

【上市许可持有人】

名称：Orphalan

注册地址：226 Boulevard Voltaire, 75011 Paris, France

邮政编码：75011

电话和传真号码：+33 142 498 264

网址：www.orphalan.com

【生产企业】

企业名称：Delpharm Evreux

生产地址：5 Rue du Guesclin, 27000 Evreux, France

邮政编码：27000

电话和传真号码：+33 2 32 29 58 00

网址：www.delpharm.com

【境内责任人】

名称：科园信海（北京）医疗用品贸易有限公司

地址：北京市顺义区金航东路3号院11号楼1至6层101内3层301室（天竺综合保税区）

联系方式：4006701030

00016636

FG0051687-025-01.indd 2 27/05/2026 10:47