

核准日期： 2015年05月06日
修改日期： 2015年12月23日
2016年02月09日
2017年02月24日
2018年01月24日
2018年11月21日
2019年03月06日
XXXX年XX月XX日

醋酸阿比特龙片说明书

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：醋酸阿比特龙片

商品名称：泽珂® Zytiga®

英文名称：Abiraterone Acetate Tablets

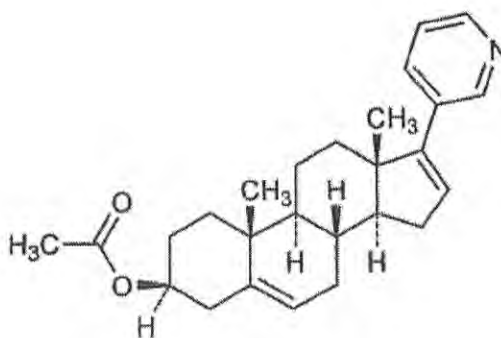
汉语拼音：Cusuan Abitelong Pian

【成份】

主要成份：醋酸阿比特龙

化学名称：17-(3-吡啶基)-雄甾-5,16-二烯-3 β -乙酸酯

化学结构式：



分子式：C₂₆H₃₃NO₂

分子量：391.55

辅料：一水乳糖、交联羧甲纤维素钠、聚维酮(K29/K32)、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素、胶态二氧化硅、硬脂酸镁

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

本品与泼尼松或泼尼松龙合用，治疗

- 转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）
- 新诊断的高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌（mHSPC），包括未接受过内分泌治疗或接受内分泌治疗最长不超过3个月。

【规格】

250mg

【用法用量】

推荐剂量

本品推荐剂量为 1000 mg（4×250mg 片）口服每日一次。

本品与泼尼松或泼尼松龙 5mg 口服每日 2 次联用，治疗转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者。

本品与泼尼松或泼尼松龙 5mg 口服每日 1 次联用，治疗新诊断的高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌（mHSPC）。

接受本品治疗的患者还应同时接受促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）或应进行过双侧睾丸切除术。本品须在餐前至少 1 小时和餐后至少 2 小时空腹服用（见【药代动力学】）。本品应当伴水整片吞服。请勿掰碎或咀嚼服用。

用药期间毒性监测

在开始使用本品治疗之前，应当检测血清转氨酶；并在接受治疗的前 3 个月每两周检测一次，此后每个月检测一次。对血压、血清钾和体液潴留应当每月监测一次。但对于存在充血性心力衰竭重大风险的患者，应在接受治疗的前 3 个月每两周监测一次，此后每月监测一次。

对于接受本品治疗前或治疗期间出现低钾血症的患者，应注意维持患者的血钾水平不低于 4.0 mM。

如果患者发生 3 级及 3 级以上毒性事件，包括高血压、低钾血症、水肿或其他非盐皮质激素毒性事件，则应停止治疗，并进行适当的医学处理。直到毒性症状缓解至 1 级或基线水平，方可重新开始使用本品治疗。

如果患者出现漏服本品、泼尼松或泼尼松龙，应以常规剂量于次日重新开始治疗。

肝功能损害和肝毒性情况下的剂量调整原则

肝功能损害

基线轻度肝功能损害的患者不需要调整剂量。

对于基线中度肝功能损害（Child-Pugh B 级）的患者，本品的推荐剂量应降低至 250mg，每天一次。一项在基线中度肝功能损害（Child-Pugh B 级）患者中开展药代动力学研究显示，在单次口服给药 1000 mg 本品后，阿比特龙全身暴露量增加约 4 倍（见【药代动力学】）。

对于中度肝功能损害患者，开始治疗前、第 1 个月每周、随后 2 个月每 2 周、以及之后的每个月应对丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）和胆红素水平进行监测。如果基线中度肝功能损害患者的 ALT 和/或 AST 升高 $>5\times$ 正常值上限（ULN），或总胆红素升高 $>3\times$ ULN，须停药且勿再使用本品（见【药代动力学】）。

严重肝功能损害（Child-Pugh C 级）患者不得使用本品。另一项试验在 8 例基线严重肝功能损害（Child-Pugh C 级）受试者和 8 例肝功能正常的健康对照受试者中分析了阿比特龙的药物代谢动力学。与肝功能正常的受试者相比，基线严重肝功能损害受试者的阿比特龙全身暴露量（AUC）增加 7 倍，游离药物部分的暴露量增加 2 倍。

肝毒性

对本品治疗期间发生肝毒性的患者（ALT 和/或 AST $>5\times$ ULN 或总胆红素 $>3\times$ ULN），应暂时中断本品治疗并调整剂量（见【注意事项】）。在肝功能水平恢复到基线水平或 AST 和 ALT $\leq 2.5\times$ ULN 且总胆红素 $\leq 1.5\times$ ULN 后，可降低剂量至 750 mg 每日 1 次再次治疗。对恢复治疗患者，至少每 2 周监测 1 次血清转氨酶和胆红素水平，3 个月后每月监测 1 次。

如果 750 mg 每日 1 次给药时再次发生肝毒性，可在肝功能检查值恢复到基线水平或 AST 和 ALT $\leq 2.5\times$ ULN 并且总胆红素 $\leq 1.5\times$ ULN 后，降低剂量至 500 mg 每日 1 次再次治疗。

如果 500 mg 每日 1 次给药时再次发生肝毒性，须停药。

若无胆管梗阻或其他导致 ALT 和总胆红素同时升高的原因，当患者出现 ALT $> 3\times$ ULN 伴随总胆红素 $> 2\times$ ULN 时，需永久停用本品。

肾功能损害情况下的剂量调整

对肾功能损害患者，无需进行剂量调整（见【药代动力学】）。但在重度肾损害的前列腺癌患者中尚无临床经验，建议此类患者谨慎使用。

合并使用强 CYP3A4 诱导剂时的剂量调整

本品治疗期间避免合并使用强 CYP3A4 诱导剂（如苯妥英钠、卡马西平、利福平、利福布汀、利福喷丁、苯巴比妥）。如果必须合并使用强 CYP3A4 诱导剂，需在合并用药期间增加本品的给药频率至每日 2 次（例如，从 1000 mg 每日 1 次增至 1000 mg 每日 2 次）。在停止合并使用强 CYP3A4 诱导剂后，应将本品调整至原给药剂量和频率（见【药物相互作用】）。

老年人

见【老年用药】。

儿童或青少年

尚未确立本品在儿童和青少年中的安全性和疗效。

【不良反应】

安全性特征概要

由于作用机制导致的药效动力学效应，本品可能会引起高血压、低钾血症和体液潴留。临床最常见的不良反应是外周水肿、低钾血症、高血压和尿路感染。其他重要的不良反应包括心脏疾病、肝脏毒性、骨折和过敏性肺炎。通常，盐皮质激素不良反应经处理后可以得到有效的控制。联合应用皮质类固醇能够降低这些药物不良反应的发生率和严重程度。

临床试验

由于临床试验的条件各异，不同药物的临床试验中观察到的不良反应发生率没有直接可比性，也无法反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

在两项随机、安慰剂对照、多中心临床试验（研究 COU-AA-301 和研究 COU-AA-302）中，招募了 mCRPC 患者，其中治疗组患者每天服用本品 1000mg，每日 1 次，联合泼尼松 5mg，每日 2 次。对照组服用安慰剂，联合泼尼松 5mg，每日 2 次。第三项随机、安慰剂对照、多中心临床试验（研究 212082PCR 3011）入组了高危 mHSPC 患者。治疗组患者每天服用本品 1000mg，联合泼尼松（5 mg，每日 1 次）治疗。对照组中的患者接受安慰剂治疗。此外，在 mCRPC 患者中开展了 2 项随机、安慰剂对照试验（研究 ABI-PRO-3001 和研究 ABI-PRO-3002）。5 项随机对照试验中 2230 例患者

的合并安全性数据构成了注意事项、1~4 级不良反应以及 1~4 级实验室检查异常中数据的依据。在所有试验中，两组均需要接受 GnRHa 或既往接受过睾丸切除术。

在汇总数据中，阿比特龙治疗患者的中位治疗持续时间为 11 个月（0.1，43），安慰剂治疗患者的中位治疗持续时间为 7.2 个月（0.1，43）。临床试验报告的最常见（≥10%）的且在阿比特龙治疗组更常见（≥2%）的药物不良反应为疲乏、关节痛、高血压、恶心、水肿、低钾血症、潮热、腹泻、呕吐、上呼吸道感染、咳嗽和头痛。

临床试验报告的最常见（>20%）的且在阿比特龙治疗更常见（≥2%）的实验室检查异常是贫血、碱性磷酸酶升高、高甘油三酯血症、淋巴细胞减少症、高胆固醇血症、高血糖症和低钾血症。

阿比特龙组中 53% 的患者以及安慰剂组中 46% 的患者报告出现 3-4 级不良事件。阿比特龙组中 14% 的患者以及安慰剂组中 13% 的患者报告停药。导致本品和泼尼松停药的常见不良事件（≥1%）是肝脏毒性和心脏病。

阿比特龙组中 7.5% 的患者和安慰剂组中 6.6% 的患者报告出现了与治疗中不良事件相关的死亡。在阿比特龙组中，最常见的死亡原因是疾病进展（3.3%）。其他 >5 例患者报告的死亡原因包括肺炎、心跳呼吸骤停、死亡（无其他信息）和一般身体状况恶化。

研究 COU-AA-301：既往接受过多西他赛化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌

研究 COU-AA-301 招募了 1195 例既往接受过多西他赛化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌患者。研究规定，没有肝转移的情况下，若 AST 和/或 ALT ≥ 2.5 × ULN，则该患者不能入组。有肝转移的患者，若 AST 和/或 ALT > 5 × ULN 也不符合入组条件。表 1 显示研究 COU-AA-301 中本品治疗组不良反应发生率较安慰剂组增加 ≥ 2% 的不良反应或需特别关注的不良事件。本品联合泼尼松的中位治疗时间是 8 个月。

表 1: 研究 301 中醋酸阿比特龙组发生率较安慰剂组高 $\geq 2\%$ 的不良反应或需特别关注的不良事件

系统器官分类 不良反应	本品 + 泼尼松 (N = 791)		安慰剂 + 泼尼松 (N = 394)	
	所有级别 ¹ %	3-4 级 %	所有级别 %	3-4 级 %
肌肉骨骼及结缔组织疾病				
关节肿胀/不适 ²	30	4.2	23	4.1
肌肉不适 ³	26.2	3.0	23	2.3
全身性疾病				
水肿 ⁴	27	1.9	18	0.8
血管与淋巴管类疾病				
潮热	19	0.3	17	0.3
高血压	8.5	1.3	6.9	0.3
胃肠系统疾病				
腹泻	18	0.6	14	1.3
消化不良	6.1	0	3.3	0
感染及侵染类疾病				
泌尿系统感染	12	2.1	7.1	0.5
上呼吸道感染	5.4	0	2.5	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽	11	0	7.6	0
肾脏及泌尿系统疾病				
尿频	7.2	0.3	5.1	0.3
夜尿症	6.2	0	4.1	0
各类损伤、中毒及手术并发症				
骨折 ⁵	5.9	1.4	2.3	0
心脏器官疾病				
心律失常 ⁶	7.2	1.1	4.6	1.0
胸痛或胸部不适 ⁷	3.8	0.5	2.8	0
心力衰竭 ⁸	2.3	1.9	1.0	0.3

¹ 不良事件按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE) 3.0 版分级。

² 包括术语: 关节炎、关节痛、关节肿胀和关节僵硬。

³ 包括术语: 肌肉痉挛、骨骼肌肉疼痛、肌痛、肌肉骨骼不适和骨骼肌肉强直。

⁴ 包括术语: 水肿、外周水肿、可凹性水肿和全身性水肿。

⁵ 包括除病理性骨折以外的所有骨折。

⁶ 包括术语: 心律失常、心动过速、房颤、室上性心动过速、房性心动过速、室性心动过速、房扑、心动过缓、完全性房室传导阻滞、传导障碍和缓慢型心律失常。

⁷ 包括术语: 心绞痛、胸痛、不稳定型心绞痛。安慰剂组报告的心肌梗塞或缺血比本品治疗组更常见 (分别为 1.3% 和 1.1%)。

⁸ 包括术语: 心力衰竭、充血性心力衰竭、左心室功能障碍、心源性休克、心脏扩大症、心肌病和射血分数下降。

表 2 显示了研究 COU-AA-301 中关注的实验室检查异常。

表 2：研究 COU-AA-301 关注的实验室检查异常

实验室检查异常	本品 + 泼尼松(N = 791)		安慰剂 + 泼尼松(N = 394)	
	所有级别%	3-4 级%	所有级别%	3-4 级%
高甘油三酯血症	63	0.4	53	0
AST 升高	31	2.1	36	1.5
低钾血症	28	5.3	20	1.0
低磷血症	24	7.2	16	5.8
ALT 升高	11	1.4	10	0.8
总胆红素升高	6.6	0.1	4.6	0

研究 COU-AA-302：未经化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌

研究 COU-AA-302 招募了 1088 例既往未经化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌患者。研究排除了伴有肝转移的患者，AST 和/或 $ALT \geq 2.5 \times ULN$ 的患者也不符合入组条件。表 3 显示研究 COU-AA-302 中本品治疗组 $\geq 5\%$ 患者出现的且发生率较安慰剂组增加 $\geq 2\%$ 的不良反应。本品联合泼尼松的中位治疗时间是 13.8 个月。

表 3: 研究 COU-AA-302 中醋酸阿比特龙组发生率 $\geq 5\%$ 且较安慰剂组高 $\geq 2\%$ 的不良反应

系统器官分类 不良反应	本品 + 泼尼松 (N = 542)		安慰剂 + 泼尼松 (N = 540)	
	所有级别 ¹ %	3-4 级 %	所有级别 %	3-4 级 %
全身性疾病				
疲乏	39	2.2	34	1.7
水肿 ²	25	0.4	21	1.1
发热	8.7	0.6	5.9	0.2
肌肉骨骼及结缔组织疾病				
关节肿胀/不适 ³	30	2.0	25	2.0
腹股沟疼痛	6.6	0.4	4.1	0.7
胃肠系统疾病				
便秘	23	0.4	19	0.6
腹泻	22	0.9	18	0.9
消化不良	11	0.0	5.0	0.2
血管及淋巴管类疾病				
潮热	22	0.2	18	0.0
高血压	22	3.9	13	3.0
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽	17	0.0	14	0.2
呼吸困难	12	2.4	9.6	0.9
精神系统疾病				
失眠	14	0.2	11	0.0
各类损伤、中毒及手术并发症				
挫伤	13	0.0	9.1	0.0
跌倒	5.9	0.0	3.3	0.0
感染及侵染类疾病				
上呼吸道感染	13	0.0	8.0	0.0
鼻咽炎	11	0.0	8.1	0.0
肾脏及泌尿系统疾病				
血尿	10.3	1.3	5.6	0.6
皮肤和皮下组织疾病				
皮疹	8.1	0.0	3.7	0.0

¹ 不良事件按照 NCI CTCAE 3.0 版分级。

² 包括术语：外周水肿、可凹性水肿和全身性水肿。

³ 包括术语：关节炎、关节痛、关节肿胀和关节僵硬。

表 4 显示了研究 COU-AA-302 中发生率 15% 以上，且本品治疗组发生率比安慰剂组更高 (>5%) 的实验室检查异常。

表 4: 研究 COU-AA-302 中醋酸阿比特龙组发生率>15%且比安慰剂组高>5%的实验室检查异常

实验室检查异常	本品+ 泼尼松 (N = 542)		安慰剂+ 泼尼松 (N = 540)	
	所有级别 %	3-4 级 %	所有级别 %	3-4 级 %
血液学				
淋巴细胞减少症	38	8.7	32	7.4
血生化检查				
高血糖症 ¹	57	6.5	51	5.2
ALT 升高	42	6.1	29	0.7
AST 升高	37	3.1	29	1.1
高钠血症	33	0.4	25	0.2
低钾血症	17	2.8	10	1.7

¹基于非空腹血检测

研究 212082PCR 3011: 治疗高危 mHSPC 患者

研究 212082PCR 3011 招募了 1199 例既往未接受过细胞毒性化疗的新诊断高危 mHSPC 患者。排除伴有肝转移的患者, AST 和/或 ALT \geq 2.5 倍 ULN 的患者也不符合入组条件。所有患者均在试验期间接受 GnRHa 或既往接受过双侧睾丸切除术。本品联合泼尼松的中位治疗时间为 24 个月。

表 5 显示了本品联合泼尼松组 \geq 5%患者出现的且其发生率较安慰剂联合泼尼松组的发生率增加 \geq 2%的不良反应。

表 5: 研究 212082PCR 3011 中醋酸阿比特龙组发生率 $\geq 5\%$ 且比安慰剂组高 $\geq 2\%$ 的不良反应¹

系统/器官分类	本品联合泼尼松 (N=597)		安慰剂 (N=602)	
	所有级别 ²	3-4 级	所有级别	3-4 级
不良反应	%	%	%	%
血管与淋巴管类疾病				
高血压	37	20	13	10
潮热	15	0.0	13	0.2
代谢及营养类疾病				
低钾血症	20	10	3.7	1.3
各类检查				
ALT 升高 ³	16	5.5	13	1.3
AST 升高 ³	15	4.4	11	1.5
感染及侵染类疾病				
泌尿系统感染	7.0	1.0	3.7	0.8
上呼吸道感染	6.7	0.2	4.7	0.2
各类神经系统疾病				
头痛	7.5	0.3	5.0	0.2
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽 ⁴	6.5	0.0	3.2	0

¹ 所有患者接受 GnRH α 或接受过睾丸切除术。

² 不良事件按照 CTCAE 4.0 版分级。

³ 报告为不良事件或不良反应。

⁴ 包括咳嗽、咳痰、上呼吸道咳嗽综合征。

注：表 6 所列为实验室检查异常，根据检验报告的数值进行界定；当研究者认为该实验室检查异常有临床意义、需要给予伴随用药或者调整研究用药时，将会被报告为不良事件，即表 5 所列。

表 6 显示了研究 212082PCR 3011 中发生率在 15%以上且本品联合泼尼松治疗组中发生率比安慰剂组更高 (>5%) 的实验室检查异常事件。

表 6: 研究 212082PCR 3011 中本品治疗组>15%患者报告单实验室检查异常

实验室检查异常	本品联合泼尼松 (N=597)		安慰剂 (N=602)	
	1-4 级 %	3-4 级 %	1-4 级 %	3-4 级 %
血常规				
淋巴细胞减少症	20	4	14	1.8
临床生化				
低钾血症	30	9.6	6.7	1.3
ALT 升高	46	6.4	45	1.3