

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

## 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

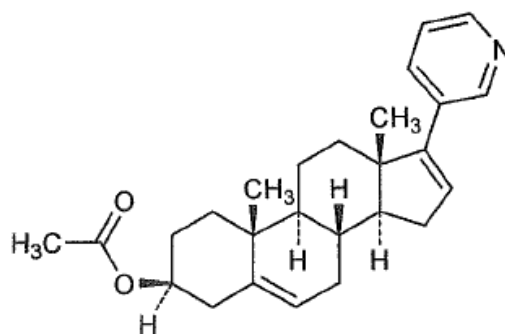
汉语拼音：Cusuan Abitelong Pian

### 【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 $\beta$ -乙酸酯

化学结构式：



分子式：C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>

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 GnRH $\alpha$  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（ $\geq 10\%$ ）的且在阿比特龙治疗组更常见（ $\geq 2\%$ ）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（ $\geq 2\%$ ）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（ $\geq 1\%$ ）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  $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ ，则该患者不能入组。有肝转移的患者，若 AST 和/或 ALT  $> 5 \times \text{ULN}$  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  $\geq 2\%$  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≥2%的不良反应或需特别关注的不良事件**

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

<sup>1</sup> 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。

<sup>2</sup> 包括术语：关节炎、关节痛、关节肿胀和关节僵硬。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 包括术语：水肿、外周水肿、可凹性水肿和全身性水肿。

<sup>5</sup> 包括除病理性骨折以外的所有骨折。

<sup>6</sup> 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。

<sup>7</sup> 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%）。

<sup>8</sup> 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、心脏病和射血分数下降。

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≥5%且较安慰剂组高≥2%的不良反应

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

<sup>1</sup> 不良事件按照 NCI CTCAE 3.0 版分级。

<sup>2</sup> 包括术语：外周水肿、可凹性水肿和全身性水肿。

<sup>3</sup> 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<br>%         | 3-4 级<br>% | 所有级别<br>%          | 3-4 级<br>% |
| <b>血液学</b>        |                   |            |                    |            |
| 淋巴细胞减少症           | 38                | 8.7        | 32                 | 7.4        |
| <b>血生化检查</b>      |                   |            |                    |            |
| 高血糖症 <sup>1</sup> | 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        |

<sup>1</sup> 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 GnRH $\alpha$  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<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup> 所有患者接受 GnRHa 或接受过睾丸切除术。

<sup>2</sup> 不良事件按照 CTCAE 4.0 版分级。

<sup>3</sup> 报告为不良事件或不良反应。

<sup>4</sup> 包括咳嗽、咳痰、上呼吸道感染综合征。

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 |
|             | %               | %     | %           | %     |
| <b>血常规</b>  |                 |       |             |       |
| 淋巴细胞减少症     | 20              | 4     | 14          | 1.8   |
| <b>临床生化</b> |                 |       |             |       |
| 低钾血症        | 30              | 9.6   | 6.7         | 1.3   |
| ALT 升高      | 46              | 6.4   | 45          | 1.3   |

|        |    |     |     |     |
|--------|----|-----|-----|-----|
| 总胆红素升高 | 16 | 0.2 | 6.2 | 0.2 |
|--------|----|-----|-----|-----|

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。

### 重要不良反应描述：

#### 心血管不良反应：

3 期研究（研究 COU-AA-301 和 ABI-PRO-3001、研究 COU-AA-302 和 ABI-PRO-3002 以及研究 212082PCR 3011）均排除了无法控制的高血压和有临床显著的心脏疾病患者，后者包括既往 6 个月内发生的心肌梗死或动脉血栓、重度或不稳定型心绞痛、NYHA 定义的 III 或 IV 级心力衰竭（研究 COU-AA-301 和 ABI-PRO-3001）或 II-IV 级心力衰竭（研究 212082PCR 3011、研究 COU-AA-302 和 ABI-PRO-3002）或心脏射血分数<50%。所有入组患者（包括活性药物治疗和安慰剂治疗患者）同时接受 ADT 治疗，主要应用 GnRHa，其与糖尿病、心肌梗死、脑血管意外和心源性猝死有关。

在五项随机、安慰剂对照临床研究的总数据中，本品治疗组心力衰竭的发生率比安慰剂组高（2.6%vs.0.9%）。本品治疗组中 1.3%的患者出现 3-4 级心力衰竭，导致 5 例患者停止治疗，4 例患者死亡。安慰剂组中 0.2%的患者出现 3-4 级心力衰竭。安慰剂组出现 2 例因心力衰竭而死亡，没有出现治疗终止事件。

在上述汇总数据中，报告的心律失常绝大多数属于 1-2 级。本品治疗组有 1 例与心律失常有关的死亡和 3 例猝死事件，安慰剂组出现 5 例相关死亡事件。本品治疗组有 7 例因心跳呼吸骤停导致的死亡事件（0.3%），安慰剂组有 2 例（0.1%）。安慰剂组有 3 例患者因出现心肌缺血或心肌梗死导致死亡，本品治疗组有 3 例。

以下内容在说明书的【注意事项】中详细讨论：

- 盐皮质激素过量引起的高血压、低钾血症和体液潴留
- 肾上腺皮质功能不全
- 肝毒性
- 食物可增加本品暴露量

#### 上市后经验

在本品批准上市后的使用期间，基于自发报告已发现下列其他的不良反应。频率如下：不常见 $\geq 1/1000$  且 $< 1/100$ ，罕见 $\geq 1/10000$  且 $< 1/1000$ 。

**系统器官分类：**呼吸系统，胸及纵隔疾病

**罕见：**过敏性肺炎

**系统器官分类：**各种肌肉骨骼及结缔组织疾病

不常见：横纹肌溶解，肌病

系统器官分类：肝胆系统疾病

罕见：暴发性肝炎，急性肝衰竭

## 报告可疑的不良反

药品获得上市许可后，报告可疑的不良反非常重要。这样可以持续监测药品的获益/风险平衡。要求医疗专业人士通过国家不良反报告系统报告任何可疑的不良反。

### 【禁忌】

- 对本品活性成分或辅料存在超敏反者禁用。
- 妊娠或有妊娠可能的妇女禁用。
- 严重肝功能损害患者（Child-Pugh C级）禁用。

### 【注意事项】

#### 由盐皮质激素过量导致的高血压、低钾血症和体液潴留

由于本品对 CYP17 的抑制作用会导致盐皮质激素水平升高，因此可能会引起高血压、低钾血症和体液潴留。至少每月监测一次患者是否出现高血压、低钾血症和体液潴留。在本品治疗前和治疗期间应控制高血压并纠正低钾血症。

根据四项使用泼尼松 5 mg 每日两次联用醋酸阿比特龙 1000 mg 每日一次的安慰剂对照试验的汇总数据，发现本品治疗组有 4% 的患者和安慰剂组有 2% 的患者发生 3-4 级低钾血症。发现各治疗组均有 2% 的患者发生 3-4 级高血压，各治疗组均有 1% 患者发生 3-4 级体液潴留。

在 212082PCR 3011 研究中，使用泼尼松 5 mg 每日一次联用醋酸阿比特龙 1000 mg 每日一次，发现本品治疗组有 10% 的患者以及安慰剂组有 1% 的患者出现 3-4 级低钾血症，有 20% 的患者和安慰剂组有 10% 的患者观察到发生 3-4 级高血压。各治疗组均有 1% 的患者发生 3-4 级体液潴留。

对于血压升高、低钾血症和体液潴留可能导致基础病情加重的患者，如有心衰、近期发生心肌梗塞、心血管疾病或室性心律失常的患者，使用本品时应密切监测。临床研究中排除了左室射血分数（LVEF）<50% 或 NYHA 心功能 III 级或 IV 级心衰患者（研究 COU-AA-301）或 NYHA 心功能 II 级至 IV 级心衰患者（研究 COU-AA-302 和研究 212082PCR3011），本品在这些患者中使用的安全性尚不确定（见【临床试验】）。

## 肾上腺皮质功能不全

五项随机、安慰剂对照临床试验汇总数据显示，肾上腺皮质功能不全的发生率在本品治疗组 2230 例患者和安慰剂组 1763 例患者分别为 0.3% 和 0.1%。已报告接受本品联合泼尼松治疗的患者在停用每日的类固醇和/或伴发感染或应激状态时，出现肾上腺皮质功能不全。监测肾上腺皮质功能不全的症状和体征，尤其是对于停用泼尼松、降低泼尼松剂量或出现异常应激状态的患者。本品治疗导致的盐皮质激素过量相关的不良反应可能会掩盖肾上腺皮质功能不全的症状和体征。根据临床需要进行适当的检查，以确诊肾上腺皮质功能不全。出现应激情况之前、期间和之后可能要增加皮质类固醇剂量。

## 肝毒性

五项随机临床试验汇总数据显示，3/4 级 ALT 或 AST 升高（至少  $5\times\text{ULN}$ ）在本品治疗的 2230 例患者中发生率为 6%，通常发生在治疗开始后前 3 个月。相比基线肝功能正常的患者，基线 ALT 或 AST 升高的患者更有可能出现肝功能指标升高。本品治疗组 2230 例患者中约 1.1% 的患者因 ALT 和 AST 升高或肝功能异常而停止治疗。在这些临床试验中，未报告与本品明确相关的肝毒性导致的死亡案例。

于开始本品治疗前、治疗开始后前 3 个月内每 2 周 1 次、以及其后每月 1 次监测血清转氨酶（ALT 和 AST）和胆红素水平。对于基线中度肝功能损害而接受 250mg 的低剂量治疗的患者，于开始治疗前、治疗第 1 个月内每周 1 次、随后 2 个月内每 2 周 1 次、以及之后的每月 1 次监测 ALT、AST 和胆红素水平。如果出现提示肝毒性的临床症状或体征，须及时监测血清总胆红素、AST 和 ALT 水平。如 AST、ALT 或胆红素较基线值升高，须增加监测频率。一旦 AST 或 ALT 升高至  $5\times\text{ULN}$  以上，或胆红素升高至  $3\times\text{ULN}$  以上，须暂时中断本品并密切监测肝功能。

仅在肝功能检查值恢复至患者基线水平或  $\text{AST}$  和  $\text{ALT}\leq 2.5\times\text{ULN}$  且总胆红素  $\leq 1.5\times\text{ULN}$  后，才能以低剂量水平再次使用本品治疗（见【用法用量】）。如果治疗期间任何时间患者出现严重肝毒性（ $\text{AST}$  或  $\text{ALT}\geq 20\times\text{ULN}$ ），应停用本品治疗并且不得再次使用。上市后罕有急性肝脏衰竭、暴发性肝炎的报道，部分为致死性的（见【不良反应】）。

## 食物可增加本品暴露量

本品须空腹服用。至少在服药前 2 小时及服药后 1 小时内禁食。与空腹服药相比，于进餐时服用单剂量本品，阿比特龙的  $C_{\text{max}}$  和  $\text{AUC}_{0-\infty}$ （暴露量）分别增加至 17 倍和 10 倍。对于多次与食物同时服用本品时导致的暴露量增加的安全性尚未进行评估（见【不良反应】和【药代动力学】）。

## 与镭 223 二氯化物联合使用

在无症状或有轻度症状的、主要为骨转移的转移性去势抵抗性前列腺癌患者中进行的一项随机临床试验中，揭盲时数据显示泽珂和泼尼松/泼尼松龙加入镭 223 二氯化物联合治疗后死亡率增加和骨折发生率增加。在临床试验之外，不建议泽珂和泼尼松/泼尼松龙与镭 223 二氯化物联合使用。

## 骨密度

晚期转移性前列腺癌（去势抵抗性前列腺癌）患者可能出现骨密度降低。本品与糖皮质激素联合使用可增强这种效应。

## 既往使用酮康唑

既往使用酮康唑治疗的前列腺癌患者，其缓解率可能较低。

## 高血糖症

使用糖皮质激素会增加高血糖症风险，因此应经常测量糖尿病患者的血糖。

## 骨骼肌反应

接受本品治疗的患者已报告数例肌病事件。部分患者出现横纹肌溶解伴随肾衰竭。大部分病例在治疗期第一个月内出现，停用本品后可恢复。对合并使用已知与肌病/横纹肌溶解有关的药物治疗的患者，应慎用本品。

## 联合化疗治疗

本品与细胞毒性化疗联合使用的安全性和疗效尚未确定。

## 辅料不耐受性

本品含乳糖。有半乳糖不耐受症、Lapp（拉普）乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收障碍症等罕见遗传问题的患者不应服用本品。本品还含有钠，每 4 片剂量的钠含量超过 1.18mmol（或 27mg）。限钠摄入的患者应予以考虑。

## 其它潜在风险

转移性去势抵抗性前列腺癌男性患者（包括正在接受本品治疗的患者）可能有贫血和性功能障碍的风险。

请置于儿童不易拿到处。

## QT 间期

在一项多中心开放单臂临床试验中，33 位 mCRPC 患者在进餐前 1 小时或进餐后 2 小时服用本品 1000mg 每日 1 次，同时合并服用泼尼松 5mg 每日 2 次。直到第 2 周期的第 2 天 QTc 间期较基线无显著变化（如 >20ms）。然而，由于临床试验设计的局限性，不能完全排除本品可能小幅延长 QTc 间期（如 <10ms）。

## 对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾驶和操作机器能力无影响或影响可忽略不计。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 妊娠

本品不适用于女性。基于本品的作用机制和在动物试验的结果，妊娠或有妊娠可能的妇女禁用本品，因为本品可能会导致胎儿损害，并可能引起妊娠中止。

尚无关于孕妇使用本品的人体数据。在动物生殖试验中，妊娠大鼠在器官形成阶段口服醋酸阿比特龙，当母体暴露量约为人体推荐剂量下暴露量（AUC）的  $\geq 0.03$  倍时，对胎仔的发育有影响。

### 哺乳

本品不适用于女性。尚不确定本品是否会分泌到母乳中，以及本品对乳汁分泌以及母乳喂养婴儿的影响。

### 避孕

目前尚不清楚阿比特龙或其代谢物是否存在于精液中。如果患者与孕妇发生性行为，则需要使用避孕套。如果患者与育龄期女性发生性行为，则要求使用避孕套同时还需使用另外一种有效的避孕方式。

根据动物生殖试验的结果及其作用机制，如果男性的伴侣为育龄女性，则建议其在本品治疗期间和末次给药后 3 周内采用有效的避孕措施。

### 生育力

根据动物试验，本品可能会损害育龄男性的生育能力。

## 【儿童用药】

尚未确定本品用于儿童的有效性和安全性。

## 【老年用药】

在本品临床试验接受本品治疗的患者中，70%的患者为65岁或65岁以上，而27%的患者为75岁或75岁以上。老年患者和较年轻患者在安全性和有效性上没有观察到总体差异。尚没有其他的临床报告证实老年患者和较年轻患者对本品的应答有差异，但是不能排除老年患者敏感性更高。

## 【药物相互作用】

### 与其他药物的相互作用

#### *其他药物对阿比特龙暴露量的潜在影响*

根据体外数据，本品是CYP3A4的底物。在一项健康受试者的药代动力学相互作用临床研究中，受试者先接受强效CYP3A4诱导剂利福平给药，每天600 mg，持续6天，随后接受1000 mg本品单剂量给药，阿比特龙血浆AUC<sub>∞</sub>均值下降55%。

治疗期间应避免使用强效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、圣约翰草[贯叶连翘]），除非没有其他替代治疗方案。

在另一项健康受试者的药代动力学相互作用临床研究中，与酮康唑（一种强效CYP3A4抑制剂）联合使用未对阿比特龙的药代动力学产生具有临床意义的影响。

#### *阿比特龙对其他药物暴露量的潜在影响*

阿比特龙是肝脏药物代谢酶CYP2D6和CYP2C8的抑制剂。

在研究本品（加泼尼松）单剂量给药对CYP2D6底物右美沙芬影响的一项试验中，右美沙芬的全身暴露量（AUC）增加了约2.9倍。右美沙芬的活性代谢物右啡烷的AUC<sub>24</sub>增加了约33%。

本品与经CYP2D6活化或代谢的药物（特别是治疗指数较窄的药物）联合使用时需谨慎，应当考虑降低治疗指数较窄的药物的剂量。经CYP2D6代谢的药物包括美托洛尔、普萘洛尔、地昔帕明、文拉法辛、氟哌啶醇、利培酮、普罗帕酮、氟卡尼、可待因、羟考酮、曲马多等（后三种药品需要通过CYP2D6形成活性镇痛代谢物）。

根据一项在健康受试者中开展的CYP2C8药物间相互作用的试验，吡格列酮与本品1000 mg单剂量联合给药后，吡格列酮的AUC增加46%，吡格列酮的活性代谢物M-III和M-IV的AUC各降低10%。尽管这些结果显示本品与主要经CYP2C8消除的药物联合使用时，本品暴露量的增加不具有临床意义，但两种药物联合应用时，应监测患者是否会发生治疗指数窄的CYP2C8底物引起的毒性反应。



体外研究表明，本品的主要代谢物硫酸阿比特龙和氮氧化硫酸阿比特龙能够抑制肝脏摄取转运蛋白 OATP1B1，因此可能增加经 OATP1B1 消除的药物的浓度。基于转运蛋白的药物相互作用尚无临床研究数据。

#### *与已知延长 QT 间期的药物联合使用*

由于去势治疗可延长 QT 间期，因此本品与已知可延长 QT 间期的药物或可以诱导尖端扭转性室性心动过速的药物联合使用时应谨慎，如 IA 类（例如奎尼丁、丙吡胺）或 III 类（例如胺碘酮、索他洛尔、多非利特、伊布利特）抗心律失常药品、美沙酮、莫西沙星、抗精神病药物等。

#### *与螺内酯联合使用*

螺内酯可与雄激素受体结合并可能增加前列腺特异性抗原（PSA）水平。不推荐与本品联合使用。

### **【药物过量】**

本品过量使用的经验有限。

本品无特异性解毒药。在发生服药过量事件时，应当停用本品，并采取综合支持性措施，包括对心律失常、心力衰竭的监测以及肝功能的评价。

### **【临床试验】**

本品的有效性和安全性已经在三项随机、安慰剂对照、国际临床试验（研究 COU-AA-301、COU-AA-302 和 212082PCR 3011）中得到证实。这些研究的所有患者均接受 GnRHa 或既往接受过双侧睾丸切除术。这三项试验排除了既往使用过酮康唑治疗和有肾上腺或脑垂体病史的患者。由于螺内酯可以结合雄激素受体导致前列腺特异性抗原（PSA）水平升高，因此本品的全球关键性临床试验不允许患者使用螺内酯。

#### **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患者**

在一项随机、安慰剂对照、多中心 III 期临床试验中，在既往接受多西他赛化疗的去势抵抗性前列腺癌患者中评估本品的疗效和安全性。按 2:1 比例随机分配共 1195 例患者口服本品 1000 mg 每日 1 次联合泼尼松 5 mg 每日 2 次（N=797）或口服安慰剂每日 1 次联合泼尼松 5 mg 每日 2 次（N=398）。被随机分配到任一组的患者将持续治疗至疾病进展（定义为 PSA 较基线/最低值增加 25% 并伴有方案定义的影像学进展和症状或临床进展）、开始新的抗肿瘤治疗、不可耐受的毒性或退出研究。本试验排除了既往接受过酮康唑治疗前列腺癌和有肾上腺或垂体疾病史的患者。

各组间的患者人口统计学数据和基线疾病特征是均衡的。患者中位年龄为 69 岁（39~95 岁），种族分布为：高加索人占 93.3%，黑人占 3.6%，亚裔 1.7%，其他占 1.6%。89%入组患者的东部肿瘤协作组（ECOG）体力状态评分 0 或 1，简明疼痛量表评分 $\geq 4$ （在前 24 小时报告最痛）的患者占 45%。90%患者出现骨转移，30%患者出现内脏转移。70%患者具有影像学疾病进展的证据，30%患者仅有 PSA 进展。70%患者既往接受一种细胞毒化疗方案，30%接受两种方案治疗。

在发生 552 例死亡后按方案进行预定的中期分析，结果显示本品组患者的总生存期（OS）较安慰剂组有统计学显著改善（表 7 和图 1）。在观察到 775 例死亡后（占最终分析计划死亡数的 97%），更新生存分析。得到结果与期中分析结果一致（表 7）。

**表 7：接受本品或安慰剂与泼尼松或泼尼松龙治疗患者（正在接受 GnRHa 治疗或既往睾丸切除术治疗）的总生存期（意向治疗分析集）**

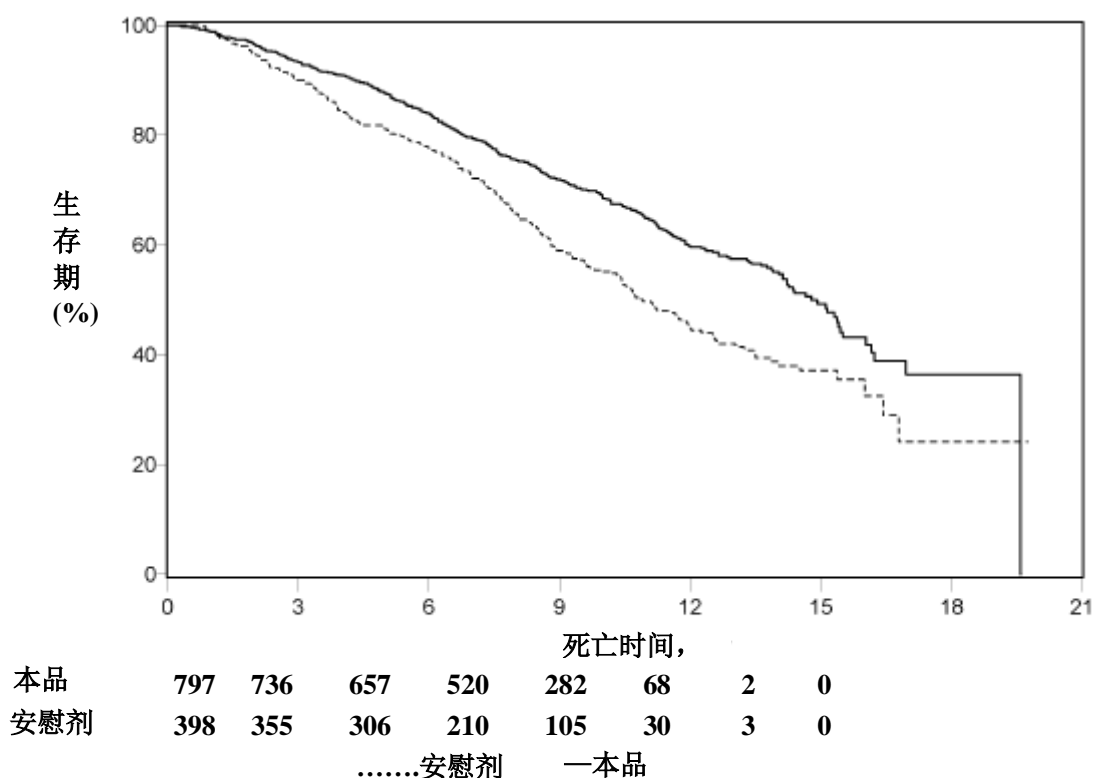
| 生存数据分析                     | 本品+泼尼松<br>(N=797)    | 安慰剂+泼尼松<br>(N=398) |
|----------------------------|----------------------|--------------------|
| 死亡事件                       | 333 (42%)            | 219 (55%)          |
| 中位总生存期(月)<br>(95%置信区间)     | 14.8 (14.1, 15.4)    | 10.9 (10.2, 12.0)  |
| P 值 <sup>a</sup>           | < 0.0001             |                    |
| 风险比 <sup>b</sup> (95%置信区间) | 0.646 (0.543, 0.768) |                    |
| <b>更新的生存数据分析</b>           |                      |                    |
| 死亡事件                       | 501(63%)             | 274(69%)           |
| 中位总生存期(月) (95%置信区间)        | 15.8(14.8, 17.0)     | 11.2(10.4, 13.1)   |
| 风险比 <sup>b</sup> (95%置信区间) | 0.740(0.638, 0.859)  |                    |

<sup>a</sup> P 值是基于对数秩和检验，并根据 ECOG 状态评分（0 或 1 分）来分层。

<sup>b</sup> 风险比是基于分层后的比例风险率模型。风险比<1 表示本品更优。

在开始治疗后数月内的所有评价时间点，本品治疗患者的生存率均高于安慰剂组（图 1）。

图 1: 接受本品或安慰剂与泼尼松或泼尼松龙的患者（正在接受 GnRHa 治疗或既往睾丸切除术联合治疗）的 Kaplan Meier 生存曲线（意向治疗分析集）



## 研究 COU-AA-302

### 未经化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌患者

本研究中入组的受试者既往未接受过化疗，受试者无症状或有轻微症状，且尚无化疗临床指征。根据简明疼痛调查表（BPI-SF），过去 24 小时内最严重疼痛强度的评分若为 0-1 分，则视为无症状，若为 2-3 分，则视为有轻微症状。研究中排除了中度或中度疼痛、使用阿片类药物治疗癌痛或有内脏转移的受试者。

共 1088 例患者按 1:1 比例随机分配接受口服本品 1000mg 每日 1 次（n=546）或口服安慰剂每日 1 次（n=542），两组均合并服用泼尼松 5mg 每日 2 次。当患者出现影像学或临床（细胞毒化疗、放疗或手术治疗、阿片类药物或 ECOG 状态评分在 3 分以上）疾病进展、不可耐受的毒性或退出研究，患者将停止治疗。

接受本品联合泼尼松或泼尼松龙治疗的受试者中位年龄为 71 岁，接受安慰剂联合泼尼松或泼尼松龙治疗的受试者中位年龄为 70 岁。按人种分类，本品治疗组的受试者中有白种人 520 例（95.4%）、黑人 15 例（2.8%）、亚洲人 4 例（0.7%）及其他 6 例（1.1%）。两治疗组中，76% 的受试者 ECOG 体能状态评分为 0，24% 的受试者评分为 1。50% 的受试者仅患有骨转移，31% 患有骨转移和软组织或淋巴结转移，19% 仅患有软组织或淋巴结转移。联合主要疗效终点为总生存期和影像学无进展生存期（rPFS）。

除此之外，还采用以下指标评估疗效：至使用阿片类药物缓解癌症疼痛的时间、至细胞毒性化疗开始的时间、至 ECOG 体能状态评分恶化时间（与基线相比 $\geq 1$ 分）、至 PSA 进展时间（根据前列腺癌工作组 2[PCWG2]标准判定）。

影像学无进展生存期的评估采用连续的影像学检查，如骨病灶的评估采用 PCWG2 定义，软组织病灶的评估采用已改良的实体瘤疗效评价标准（RECIST 1.1）。rPFS 的分析采用经中心实验室审查的影像学进展评估。

根据计划的 rPFS 分析，共有 401 例受试者出现有影像学证据的进展或发生死亡事件，本品治疗组 150 例（28%），安慰剂治疗组 251 例（46%）。两治疗组间的 rPFS 存在显著差异（见表 8 和图 2）。

**表 8：研究 COU-AA-302：接受本品或安慰剂联合泼尼松或泼尼松龙加 GnRHa 或既往睾丸切除术治疗的患者的无影像学进展生存期**

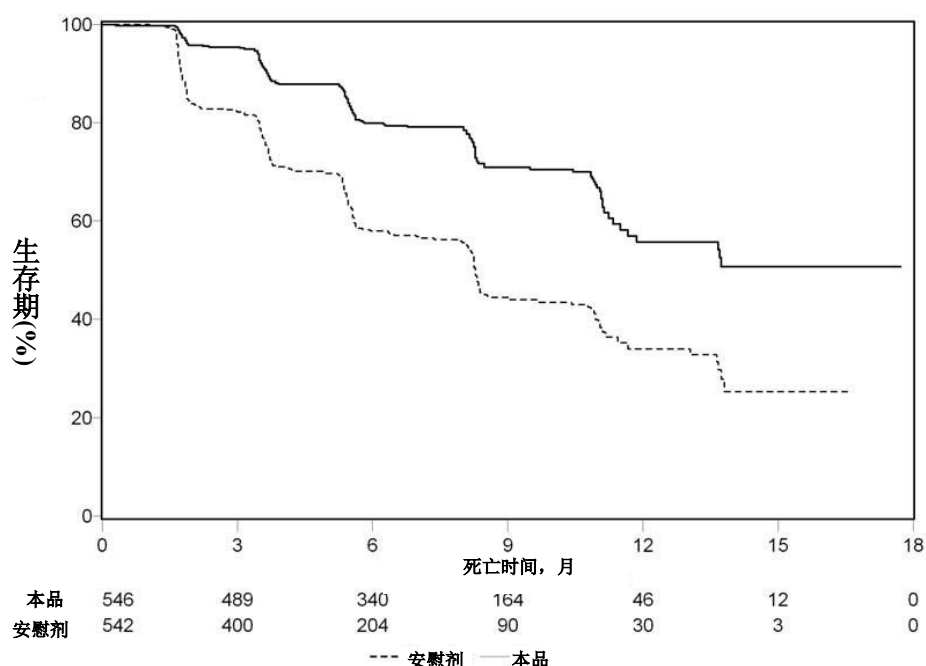
|                        | 本品+ 泼尼松<br>(N=546)  | 安慰剂+ 泼尼松<br>(N=542) |
|------------------------|---------------------|---------------------|
| <b>无影像学进展生存期(rPFS)</b> |                     |                     |
| 进展或死亡                  | 150(28%)            | 251(46%)            |
| 中位 rPFS(月)             | 未达到                 | 8.3                 |
| (95% CI)               | (11.66; NE)         | (8.12; 8.54)        |
| P 值*                   | <0.0001             |                     |
| 风险比**(95% CI)          | 0.425(0.347; 0.522) |                     |

NE=未评估

\*P 值来自对基线 ECOG 体能状态评分（0 或 1）的分层对数秩检验

\*\*风险比 $< 1$ ，则本品更具优势

图 2: 接受本品或安慰剂联合泼尼松或泼尼松龙加 GnRH $\alpha$  或既往睾丸切除术治疗的患者的无影像学进展生存期 Kaplan Meier 曲线



在对 OS 进行第二次期中分析 (IA) 前继续收集受试者数据。作为后续敏感性分析的研究者评估的 rPFS 的影像学结果见表 9 和图 3。

607 例受试者发生影像学进展或死亡：本品组和安慰剂组分别有 271 例 (50%) 和 336 例 (62%)。与安慰剂组相比，本品治疗组的影像学进展或死亡风险降低了 47% (HR=0.530; 95% CI: [0.451; 0.623], p<0.0001)。本品组和安慰剂组的中位 rPFS 分别为 16.5 个月和 8.3 个月。

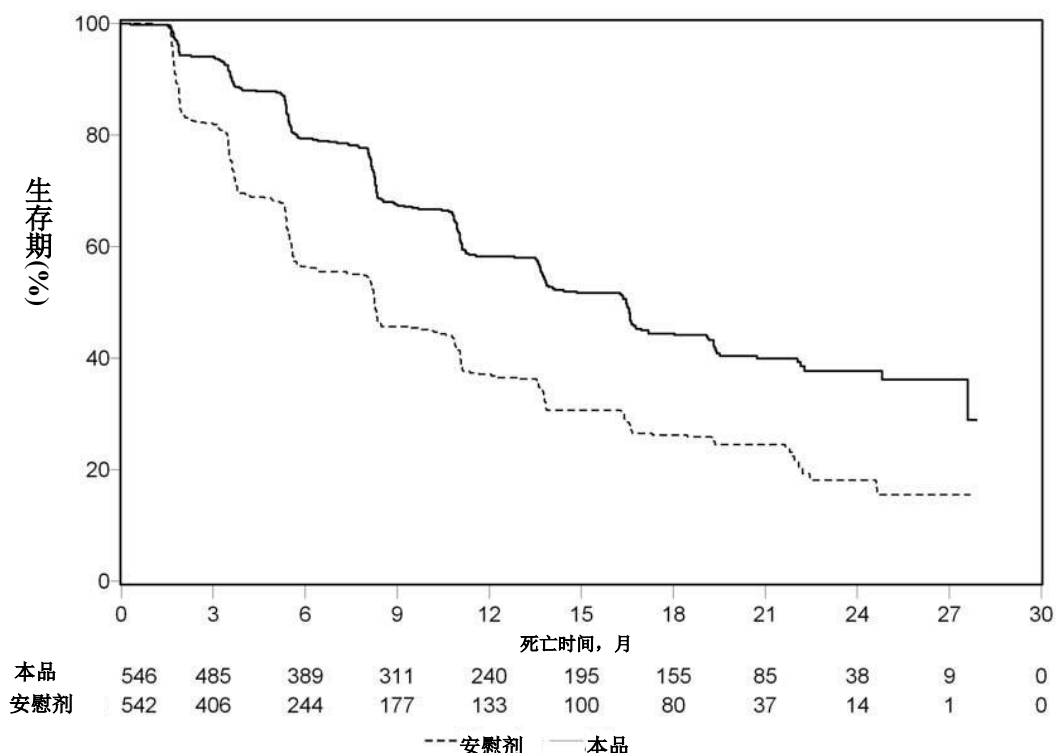
表 9: 研究 COU-AA-302: 接受本品或安慰剂联合泼尼松或泼尼松龙加 GnRH $\alpha$  或既往睾丸切除术治疗的患者的无影像学进展生存期 (第二次 OS 期中分析时-研究者审查)

|                 | 本品+ 泼尼松<br>(N=546)  | 安慰剂+ 泼尼松<br>(N=542) |
|-----------------|---------------------|---------------------|
| 无影像学进展生存期(rPFS) |                     |                     |
| 进展或死亡           | 271(50%)            | 336(62%)            |
| 中位 rPFS(月)      | 16.5                | 8.3                 |
| (95% CI)        | (13.80; 16.79)      | (8.05; 9.43)        |
| P 值*            | <0.0001             |                     |
| 风险比**(95% CI)   | 0.530(0.451; 0.623) |                     |

\*P 值来自对基线 ECOG 体能状态评分 (0 或 1) 的分层对数秩检验

\*\*风险比<1, 则本品更具优势

图 3: 接受本品或安慰剂联合泼尼松或泼尼松龙加 GnRHa 或既往睾丸切除术治疗的患者的无影像学进展生存期 Kaplan Meier 曲线（第二次 OS 期中分析时-研究者审查）



在观察到 333 例死亡事件后，进行了计划的 OS 期中分析。基于所观察到的临床获益，对本研究进行揭盲，并对安慰剂组受试者提供本品药物治疗。与安慰剂组相比，本品组受试者的总生存期较长，死亡风险降低 25%（HR=0.752；95% CI：[0.606；0.934]，p=0.0097），但 OS 结果尚不成熟，期中分析结果未达到预定停止试验的具有统计学意义的界值（见表 10）。故此次 IA 后继续跟踪受试者生存情况。

在观察到 741 例死亡事件后，进行了计划的 OS 最终分析（中位随访时间为 49 个月）。本品治疗组和安慰剂治疗组分别有 65%（546 例中有 354 例）和 71%（542 例中有 387 例）受试者死亡。本品治疗组死亡风险降低 19.4%（HR=0.806；95% CI：[0.697；0.931]，p=0.0033），OS 获益具有统计学意义，中位 OS 延长 4.4 个月（本品组为 34.7 个月，安慰剂组为 30.3 个月；见表 10 和图 4）。尽管安慰剂组有 44% 的受试者后续接受了本品治疗，但本品组依然有显著的临床获益优势。

**表 10: 研究 COU-AA-302: 接受本品或安慰剂联合泼尼松或泼尼松龙加 GnRHa 或既往睾丸切除术治疗的患者的总生存期**

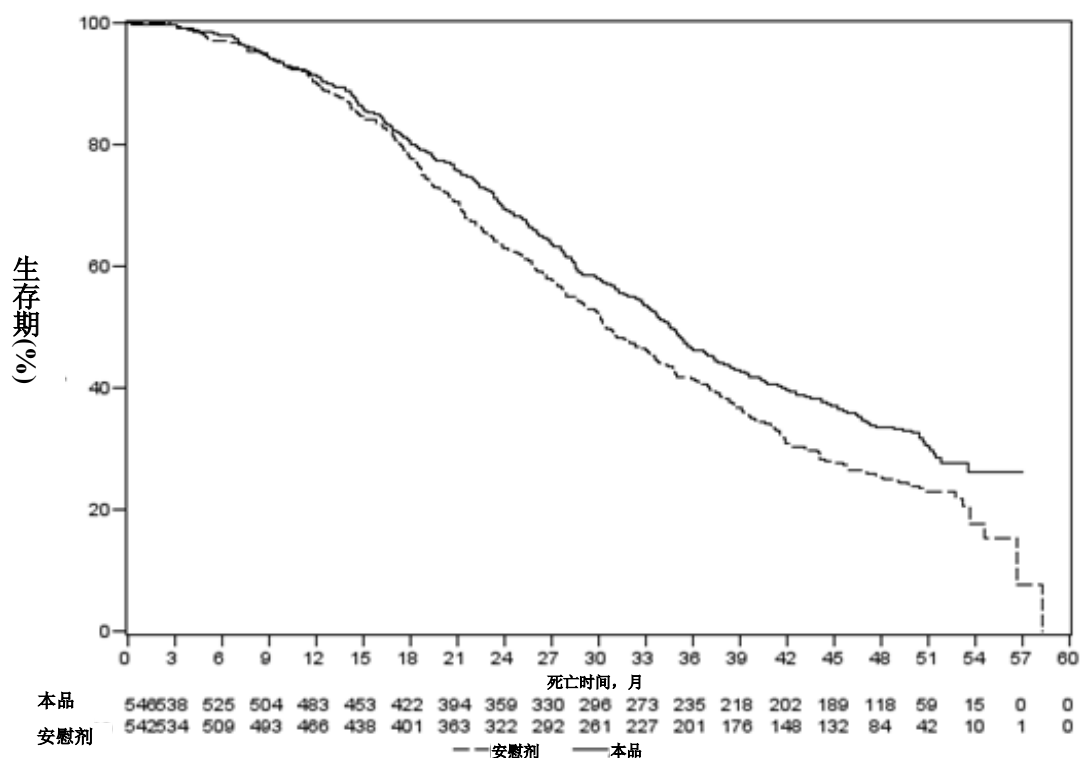
|                | 本品+ 泼尼松<br>(N=546)  | 安慰剂+ 泼尼松<br>(N=542) |
|----------------|---------------------|---------------------|
| <b>生存期中分析</b>  |                     |                     |
| 死亡(%)          | 147(27%)            | 186(34%)            |
| 中位生存期(月)       | 未达到                 | 27.2                |
| (95% CI)       | (NE; NE)            | (25.95; NE)         |
| P 值*           | 0.0097              |                     |
| 风险比**(95% CI)  | 0.752(0.606; 0.934) |                     |
| <b>生存期最终分析</b> |                     |                     |
| 死亡(%)          | 354(65%)            | 387(71%)            |
| 中位生存期(月)       | 34.7                | 30.3                |
| (95% CI)       | (32.7; 36.8)        | (28.7; 33.3)        |
| P 值*           | 0.0033              |                     |
| 风险比**(95% CI)  | 0.806(0.697; 0.931) |                     |

NE=未评估

\*P 值来自对基线 ECOG 体能状态评分 (0 或 1) 的分层对数秩检验

\*\* 风险比<1, 则本品更具优势

**图 4: 接受本品或安慰剂联合泼尼松或泼尼松龙加 GnRHa 或既往睾丸切除术治疗的患者的生存期 Kaplan Meier 曲线 (最终分析)**



除总生存期和 rPFS 得到改善外, 与安慰剂治疗相比, 本品在下列所有次要终点中也表现出临床获益:

基于 PCWG2 标准确定的至 PSA 进展时间：本品治疗组和安慰剂组受试者至 PSA 进展的中位时间分别为 11.1 个月和 5.6 个月（HR=0.488；95% CI：[0.420；0.568]， $p<0.0001$ ）。本品治疗组至 PSA 进展时间约为安慰剂组的两倍（HR=0.488）。本品治疗组中出现经证实的 PSA 缓解的受试者比例高于安慰剂组（62% vs. 24%； $p<0.0001$ ）。在有可测量的软组织病灶受试者中，本品治疗组观察到完全或部分缓解的受试者数量明显增加。

至使用阿片类药物时间：最终分析时，本品治疗组和安慰剂组受试者至使用阿片类药物的中位时间分别为 33.4 个月和 23.4 个月（HR=0.721；95% CI：[0.614；0.846]， $p<0.0001$ ）。

至细胞毒性化疗开始的时间：本品治疗组和安慰剂组受试者至细胞毒性化疗开始的中位时间分别为 25.2 个月和 16.8 个月（HR=0.580；95% CI：[0.487；0.691]， $p<0.0001$ ）。

至 ECOG 体能状态评分恶化 $\geq 1$  分的时间：本品治疗组和安慰剂组受试者至 ECOG 体能状态评分恶化 $\geq 1$  分的时间分别为 12.3 个月和 10.9 个月（HR=0.821；95% CI：[0.714；0.943]， $p=0.0053$ ）。

下列研究终点体现了本品治疗具有统计学显著意义的优势：

客观缓解率：客观缓解率是指，有可测量病灶且按照 RECIST 标准取得了完全或部分缓解的受试者的比例（基线淋巴结大小需要 $\geq 2$  cm 才能视为一个靶病灶）。本品治疗组和安慰剂组中，在基线有可测量病灶且出现客观缓解的受试者比例分别为 36% 和 16%（ $p<0.0001$ ）。

疼痛：与安慰剂组相比，本品治疗组的平均疼痛强度进展风险显著降低 18%（ $p=0.0490$ ）。本品治疗组和安慰剂组至疼痛强度进展的中位时间分别为 26.7 个月和 18.4 个月。

至前列腺癌治疗功能评价（FACT-P）（总分）恶化的时间：与安慰剂组相比，本品治疗组的 FACT-P（总分）恶化风险降低 22%（ $p=0.0028$ ）。本品治疗组和安慰剂组至 FACT-P（总分）恶化的中位时间分别为 12.7 个月和 8.3 个月。

### 研究 212082PCR 3011（治疗高危 mHSPC 患者）

研究 212082PCR 3011 按 1:1 的比例随机分配共 1199 例高危 mHSPC 患者，分别接受本品 1000 mg 每日 1 次联合泼尼松（5 mg 每日 1 次）治疗（N=597），或安慰剂每日 1 次治疗（N=602）。本研究入组的均为新诊断的 mHSPC 患者，包括随机入组之前未接受治疗，或接受 ADT 治疗（睾丸切除术或 GnRHa 伴或不伴抗雄激素）最长 3 个月。患者在入组前 1 个月前允许接受 1 个疗程的姑息性放疗或姑息性手术（处理转移



疾病导致的症状)。高危疾病定义为在基线时具有三种风险因素中的至少两种：Gleason 评分 $\geq 8$ ；骨扫描显示存在 3 处或以上病灶；存在可测量的内脏转移。排除有显著心脏、肾上腺或肝功能障碍的患者。患者持续接受治疗，直至出现影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性、退出研究或死亡。临床进展的定义是需要细胞毒性化疗、放疗或手术治疗癌症、需长期使用阿片类药物的疼痛或 ECOG 体能状态评分恶化至 3 分或以上。

各组间的患者人口统计学均衡。中位年龄为 67 岁。本品治疗组患者的种族分布为高加索人占 69%、黑人占 2.5%、亚裔占 21% 以及其他人种占 8.1%。ECOG 体能状态评分为 0 的患者占 76%，评分为 1 的患者占 42%，评分为 2 的患者占 3.5%。依据简明疼痛调查表（过去 24 小时最严重的疼痛）定义，基线疼痛评估在 0~1 分（无症状）的患者占 50%，2~3 分（轻度症状）的患者占 23%， $\geq 4$  的患者占 28%。93.4% 的患者既往接受过前列腺癌治疗，包括手术（3.8%）、放疗（3.8%）、内分泌治疗（93.2%）。内分泌治疗包括 GnRHa 或拮抗剂（75.0%）、睾丸切除术（12.0%）、抗雄激素治疗（62.1%）、雌激素及糖皮质激素（1.4%）。

总生存期是主要的疗效终点。在发生 406 例死亡事件后，按方案预定进行了期中分析，结果显示本品联合泼尼松治疗组患者的 OS 较安慰剂组出现改善，且具有统计学意义（表 11 和图 5）。本品联合泼尼松治疗组中 21% 的患者以及安慰剂组中 41% 的患者接受了可能延长转移性 CRPC 的 OS 的后续治疗，包括细胞毒性化疗、醋酸阿比特龙、恩扎卢胺和全身放疗。

**表 11： 研究 212082PCR 3011 中本品联合泼尼松治疗组和安慰剂治疗组患者的总生存期（意向治疗分析集）**

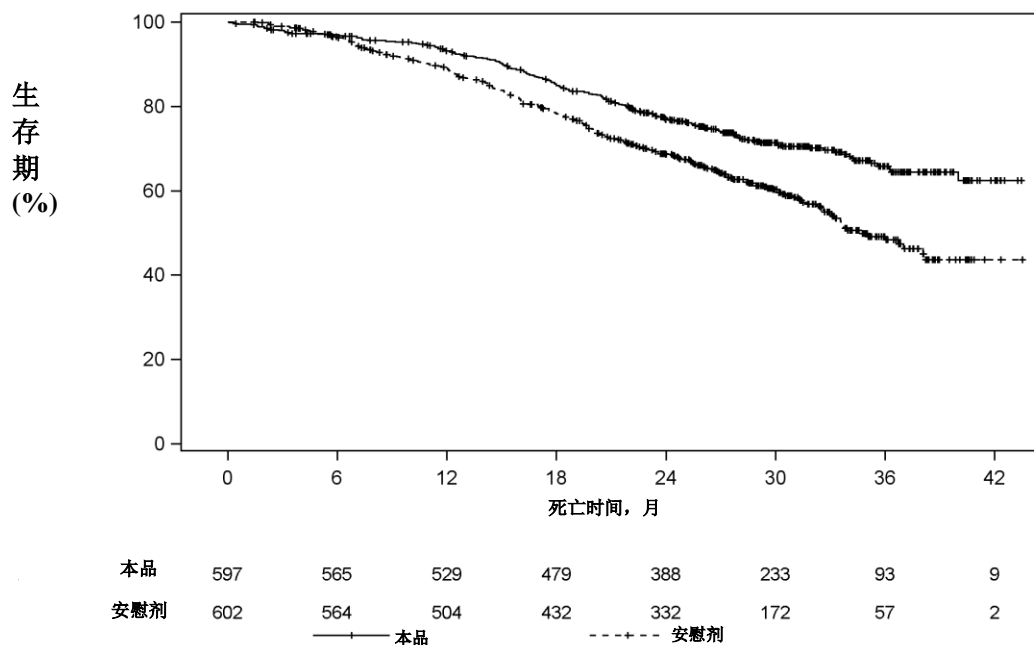
| 总生存期                      | 本品联合泼尼松<br>(N=597)   | 安慰剂<br>(N=602)  |
|---------------------------|----------------------|-----------------|
| 死亡                        | 169 (28.3%)          | 237 (39.4%)     |
| 中位生存期 (月)<br>(95% CI)     | NE                   | 34.7 (33.1, NE) |
| p 值 <sup>1</sup>          | <0.0001              |                 |
| 风险比 <sup>2</sup> (95% CI) | 0.621 (0.509; 0.756) |                 |

NE=无法估算。

<sup>1</sup> p 值基于对数秩检验，并根据 ECOG 体能状态评分（0/1 或 2）和内脏转移（无或有）分层。

<sup>2</sup> 风险比基于分层后的比例风险模型。风险比 $<1$  表示表明本品联合泼尼松更优。

图 5: 研究 212082PCR3011 总生存期的 Kaplan-Meier 图; 意向治疗人群



在进行计划的 rPFS 主要分析时，共发生 593 例事件；本品联合泼尼松治疗组中有 239 例（40.0%）患者，安慰剂组中有 354 例（58.8%）患者发生影像学进展或已死亡。观察到两治疗组之间的 rPFS 存在显著差异（见表 12 和图 6）。

**表 12: 研究 212082PCR 3011 中本品联合泼尼松治疗组和安慰剂治疗组患者的影像学无进展生存期（意向治疗分析集）**

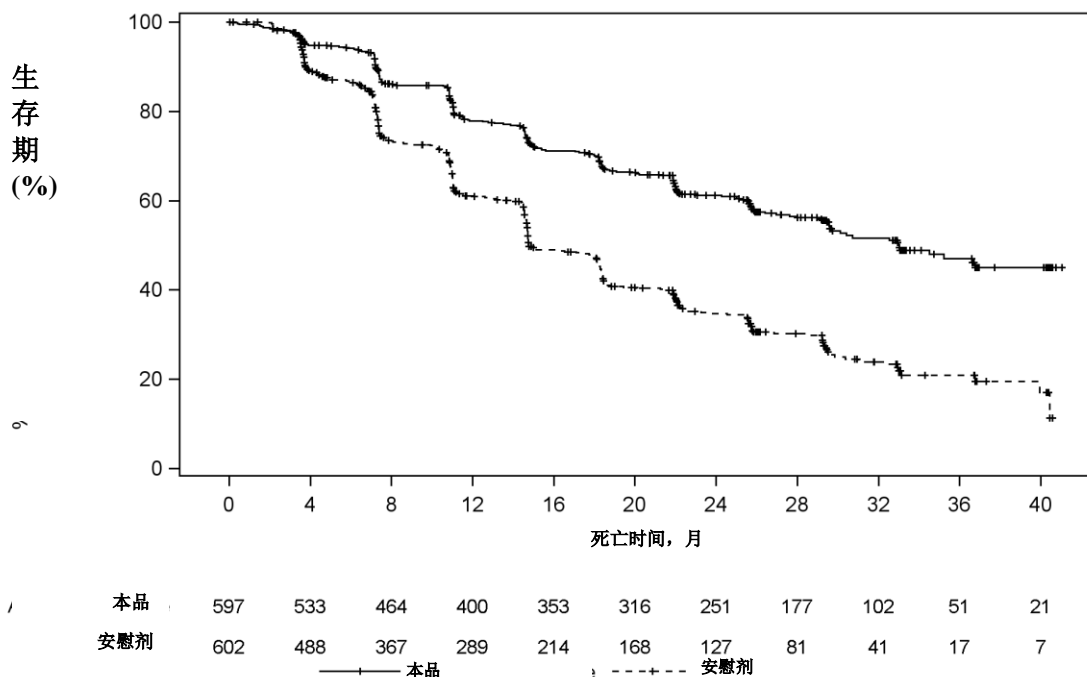
| 影像学无进展生存期                 | 本品联合泼尼松<br>(N=597)   | 安慰剂<br>(N=602)         |
|---------------------------|----------------------|------------------------|
| 疾病进展或死亡                   | 239 (40.0%)          | 354 (58.8%)            |
| 中位 rPFS (月)<br>(95% CI)   | 33.0<br>(29.57, NE)  | 14.8<br>(14.69, 18.27) |
| p 值 <sup>1</sup>          | <0.0001              |                        |
| 风险比 <sup>2</sup> (95% CI) | 0.466 (0.394; 0.550) |                        |

NE=无法估算。

<sup>1</sup> p 值基于对数秩检验，并根据 ECOG 体能状态评分（0/1 或 2）来分层。

<sup>2</sup> 风险比基于分层后的比例风险模型。风险比 <1 表示本品加上泼尼松联合 ADT 治疗更优。

**图 6: 研究 212082PCR 3011 影像学无进展生存期的 Kaplan-Meier 图；意向治疗人群**



除观察到的总生存期和 rPFS 的获益外，还在所有预先定义的次要终点指标中观察到本品联合泼尼松治疗相对于安慰剂治疗的获益，具体如下：

**至骨骼相关事件的时间：**骨骼相关事件的风险降低 30%（HR = 0.703；95% CI: [0.539, 0.916], p<0.0086）。本品联合泼尼松治疗组和安慰剂组中位至 SRE 的时间均尚未达到。

**至 PSA 进展时间（根据 PCWG2 标准）：**本品联合泼尼松治疗组的中位至 PSA 进展时间为 33.2 个月，安慰剂组为 7.4 个月（HR=0.299；95%CI: [0.255, 0.352], p<0.0001）。

**至后续治疗的时间：**期中分析时，本品联合泼尼松治疗组的中位至后续治疗时间尚未达到，安慰剂组为 21.6 个月（HR=0.415；95% CI： [0.346, 0.497], p<0.0001）。

**至起始化疗的时间：**本品联合泼尼松治疗组的中位至起始化疗时间尚未达到，安慰剂组为 38.9 个月（HR=0.443；95% CI： [0.349, 0.561], p<0.0001）。

**至疼痛进展时间：**本品联合泼尼松治疗组的中位至疼痛进展时间尚未达到，安慰剂组为 16.6 个月（HR=0.695；95% CI： [0.583, 0.829], p<0.0001）。

大多探索性终点均显示本品加上泼尼松治疗优于安慰剂治疗。

## 中国患者临床试验数据（研究 ABI-PRO-3002）

### 未经化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌患者

在位于亚洲（中国、马来西亚和泰国）和欧洲（俄罗斯）的 42 个研究中心进行的一项本品联合泼尼松/泼尼松龙（之后统称泼尼松）治疗无症状或有轻度症状的转移性去势抵抗性前列腺癌患者的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究中，受试者根据区域（亚洲或欧洲）和 ECOG 评分（0 或 1）分层，并随机分配（1:1）接受本品联合泼尼松或安慰剂联合泼尼松。合格受试者空腹接受 1000mg 本品（以 4×250mg 片剂给药）或 4 片安慰剂（每日 1 次）联合泼尼松 5mg（每日 2 次）。

本研究共入组 313 名受试者（157 名受试者：本品联合泼尼松，156 名受试者：安慰剂联合泼尼松），其中中国患者入组 238 例。受试者接受治疗，直至疾病进展。研究规定的疾病进展包括：研究者确定受试者经历了 PSA 进展（PSA 较最低值增加≥25%，绝对值增加≥2ng/ml，并且在≥3 周后确认）、影像学进展（确认的骨扫描显示的进展或改良版 RECIST 1.1 标准规定的软组织疾病进展）、或临床进展（通过 BPI-SF 评估值≥4 而确认疼痛进展，出现骨骼不良事件，泼尼松剂量增大或换用更强效的糖皮质激素，或开始使用新的全身抗癌治疗）。受试者也可因不可接受的毒性或个人选择而终止治疗。

疗效评价包括通过血清 PSA 浓度来评价的疾病进展以及生存状态评估。还进行以下评价：总生存期；客观缓解率；记录合并或后续用药；至开始细胞毒化学疗法治疗转移性前列腺癌的时间；基于患者报告的问卷调查结果测定的至疼痛进展的时间以及镇痛剂的使用得分来衡量至镇痛进展时间；通过病史回顾以及体格检查确定的至 ECOG 体力状态临床恶化的时间。

两组间的患者人口统计学数据和基线疾病特征总体是均衡的。患者中位年龄为 71 岁（48~90 岁）。至方案预先设定的中期分析时，有效性结果显示同用安慰剂联合泼尼松治疗的受试者相比，用本品联合泼尼松治疗的受试者的 PSA 进展风险降低 58%

(HR=0.418, p<0.0001)；中国患者的结果与总体的结果一致，相比于安慰剂联合泼尼松治疗组，使用本品治疗的受试者 PSA 进展风险降低了 44% (HR=0.563, p=0.0173)。

**表 13：研究 ABI-PRO-3002 的至 PSA 进展时间，分层分析（意向治疗分析集）**

|                          | 中国        |                      | 总体         |                      |
|--------------------------|-----------|----------------------|------------|----------------------|
|                          | AA        | 安慰剂                  | AA         | 安慰剂                  |
| 描述 <sup>a</sup>          | (N=119)   | (N=119)              | (N=157)    | (N=156)              |
| 随机化的受试者                  | 119       | 119                  | 157        | 156                  |
| 事件                       | 30 (25.2) | 43 (36.1)            | 34 (21.7)  | 60 (38.5)            |
| 截尾                       | 89 (74.8) | 76 (63.9)            | 123 (78.3) | 96 (61.5)            |
| p 值 <sup>b</sup>         |           | 0.0173               |            | <0.0001              |
| 风险比(95% CI) <sup>c</sup> |           | 0.563 (0.349; 0.909) |            | 0.418 (0.271; 0.646) |

<sup>a</sup> 基于Kaplan-Meier曲线的评估

<sup>b</sup> p值根据区域(亚洲或欧洲)和ECOG评分进行分层

<sup>c</sup> 风险比是基于分层比例风险率模型。如果风险比<1则说明有利于本品。

图 7: 研究 ABI-PRO-3002 的 PSA 进展时间的 Kaplan-Meier 曲线: 总体(意向治疗分析集)

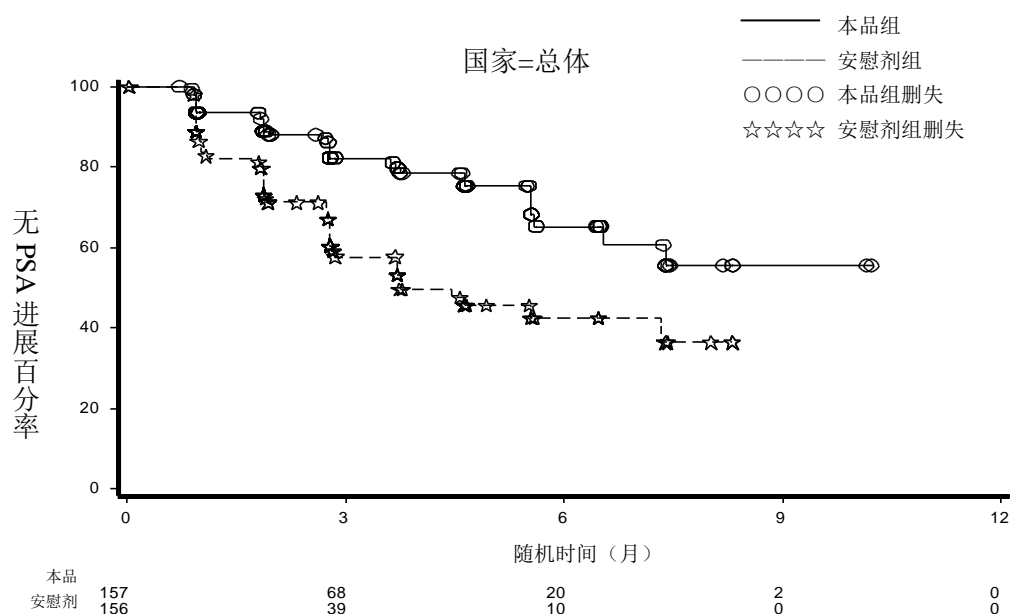
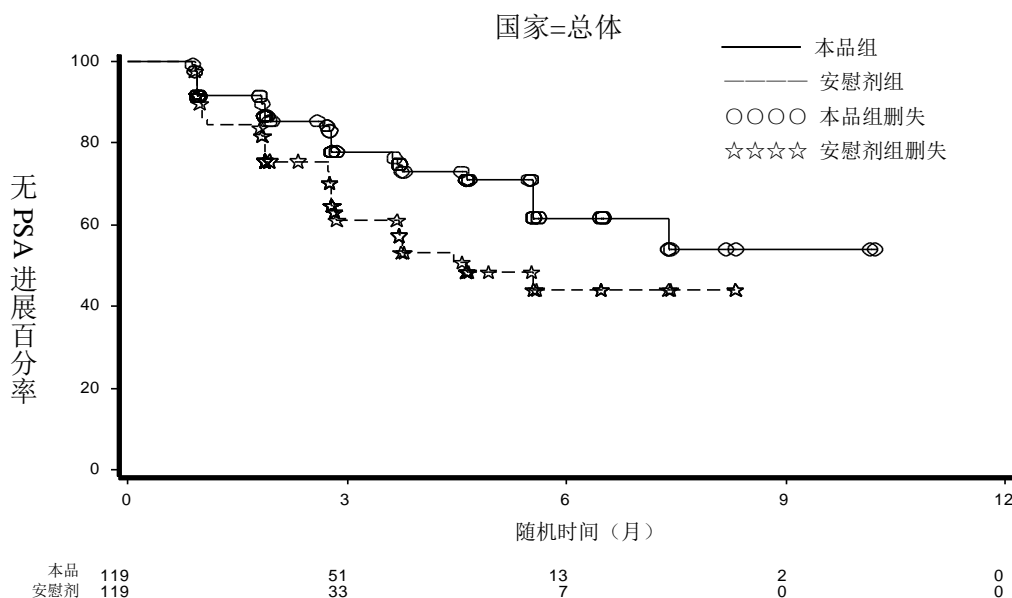


图 8: 研究 ABI-PRO-3002 的 PSA 进展时间的 Kaplan-Meier 曲线: 中国 (意向治疗分析集)



与安慰剂联合泼尼松治疗的受试者（31%）相比，本品联合泼尼松治疗的受试者的 PSA 缓解率（67%）显著提高 ( $p < 0.0001$ )。中国患者的结果与总体人群的结果一致，本品联合泼尼松治疗组和安慰剂联合泼尼松治疗组的 PSA 缓解率分别是 67% 和 37% ( $p < 0.0001$ )。客观缓解率（完全缓解和部分缓解，CR+PR）表明，本品联合泼尼松

治疗的受试者的缓解率（23%）比安慰剂联合泼尼松治疗的受试者（5%）显著升高，前者约为后者的 4.8 倍（ $p=0.0369$ ）。所有的缓解均为部分缓解。中国患者的结果与总体人群的结果一致，本品联合泼尼松治疗组和安慰剂联合泼尼松治疗组的客观缓解率分别是 32% 和 0%（ $p=0.0052$ ）。

安全性结果显示最常报告的不良事件（本品或安慰剂组有 $\geq 10\%$ 受试者报告）为骨痛、关节痛、背痛、肢端疼痛和高血压。本品组有 17%的受试者报告了 3 或 4 级不良事件，安慰剂组有 21%；两组分别有 4%和 7%的受试者报告了严重不良事件；分别有 3%和 4%的受试者报告了导致死亡的不良事件；分别有 3%和 5%的受试者报告了导致停药的不良事件。

研究 ABI-PRO-3002 的结果证实了在未接受过化疗的 mCRPC 受试者中醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗可获得有利的临床获益-风险比。本研究中醋酸阿比特龙组的安全性特征与全球关键性 III 期研究 COU-AA-302 大体一致。未观察到新的安全性信号。

## 中国患者临床试验数据（研究 ABI-PRO-3001）

### 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

中国患者中进行的另一项本品联合泼尼松治疗多西他赛化疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌患者的 III 期、随机、双盲、安慰剂对照研究。所有合格的受试者将在第 1 周期第 1 天按 2:1 的比例随机化分配，分别接受 1000 mg 醋酸阿比特龙（以 4 x 250 mg 片剂给药，每日 1 次）或安慰剂（4 片，每日 1 次），联合泼尼松治疗（5 mg，每日两次）。两治疗组间不允许交叉。每个治疗周期持续 28 天。

本研究总计招募并随机化 214 例受试者。ITT 和安全性分析集均包括醋酸阿比特龙组 143 例受试者和安慰剂组 71 例受试者。受试者接受治疗直至出现疾病进展。疾病进展是指 PSA 进展（前列腺特异性抗原工作组[PSAWG]标准）和影像学进展（骨扫描进展或根据改良的 RECIST 1.1 确定的软组织疾病进展），伴有或不伴有临床进展（疼痛进展[通过 BPI-SF 评估]，出现骨骼相关不良事件，泼尼松剂量增加或换用更强效的糖皮质激素，或使用额外的阿片类镇痛剂治疗前列腺癌相关的体征和症状）；或临床进展，同时伴有 PSA 进展和影像学进展中的一项或两项。

通过测定受试者研究期间的 PSA 水平评估疗效。主要疗效终点是 TTPP，定义为从随机化至 PSA 进展的时间间隔（根据 PSAWG 标准定义）。次要疗效终点包括：总生存期、PSA 缓解率、客观缓解率、生活质量总评分及 FACT-P 各子量表评分、至疼痛进展时间、使用 BPI-SF 最严重疼痛强度评分和止痛药使用评分获得的疼痛缓解的受试者比例，以及通过 BFI 评估的疲劳程度。

受试者的中位年龄为 68 岁。大多数受试者基线疾病进展仅为 PSA 进展。醋酸阿比

特龙组和安慰剂组分别有 95.1% 和 94.4% 的受试者出现骨转移；基线时有疼痛症状的受试者比例分别为 72.7% 和 66.2%。所有受试者均经药物或手术去势（61.7% 受试者接受过睾丸切除术，54.7% 受试者接受过 GnRHa 治疗）。所有受试者均接受过化疗。在双盲治疗期间，醋酸阿比特龙组的中位治疗持续时间是 32.3 周，安慰剂组为 16.9 周。醋酸阿比特龙组中位给药时间为 9 个周期，而安慰剂组为 5 个周期。随访期接受开放式醋酸阿比特龙给药的受试者中，中位治疗持续时间为 16.0 周，中位给药时间为 4 个周期（16 周）。

疗效结果显示与安慰剂组相比，醋酸阿比特龙组的 PSA 进展风险降低了 49%（HR=0.506；p=0.0001）。除基线 ECOG 体力状态评分为 2 的受试者（由于样本量较小）外，所有其他亚组分析均显示醋酸阿比特龙显著改善受试者的 TTPP。

**表 14：基于 PSAWG 标准确定的至 PSA 进展时间**

（研究 ABI-PRO-3001：ITT 分析集）

|                            | AA<br>(N=143)          | 安慰剂<br>(N=71)          |
|----------------------------|------------------------|------------------------|
| 随机化的受试者                    | 143                    | 71                     |
| PSA 进展                     | 109(76.2%)             | 52(73.2%)              |
| 删失                         | 34(23.8%)              | 19(26.8%)              |
| 至 PSA 进展时间(天) <sup>a</sup> |                        |                        |
| 第 25 百分位数(95% CI)          | 85.00(83.00, 112.00)   | 29.00(29.00, 30.00)    |
| 中位值(95% CI)                | 169.00(141.00, 197.00) | 84.00(31.00, 113.00)   |
| 第 75 百分位数(95% CI)          | 281.00(252.00, 337.00) | 141.00(113.00, 366.00) |
| 范围                         | (1.0+, 533.0+)         | (22.0+, 533.0+)        |
| 3 个月无事件率(95% CI)           | 0.699(0.614, 0.769)    | 0.454(0.329, 0.572)    |
| 6 个月无事件率(95% CI)           | 0.446(0.360, 0.528)    | 0.169(0.082, 0.283)    |
| 12 个月无事件率(95% CI)          | 0.153(0.092, 0.230)    | 0.145(0.064, 0.257)    |
| p 值 <sup>b</sup>           | 0.0001                 |                        |
| 风险比(95% CI) <sup>c</sup>   | 0.506(0.356, 0.719)    |                        |

注：+ = 删失观察值，NE=不可评价。

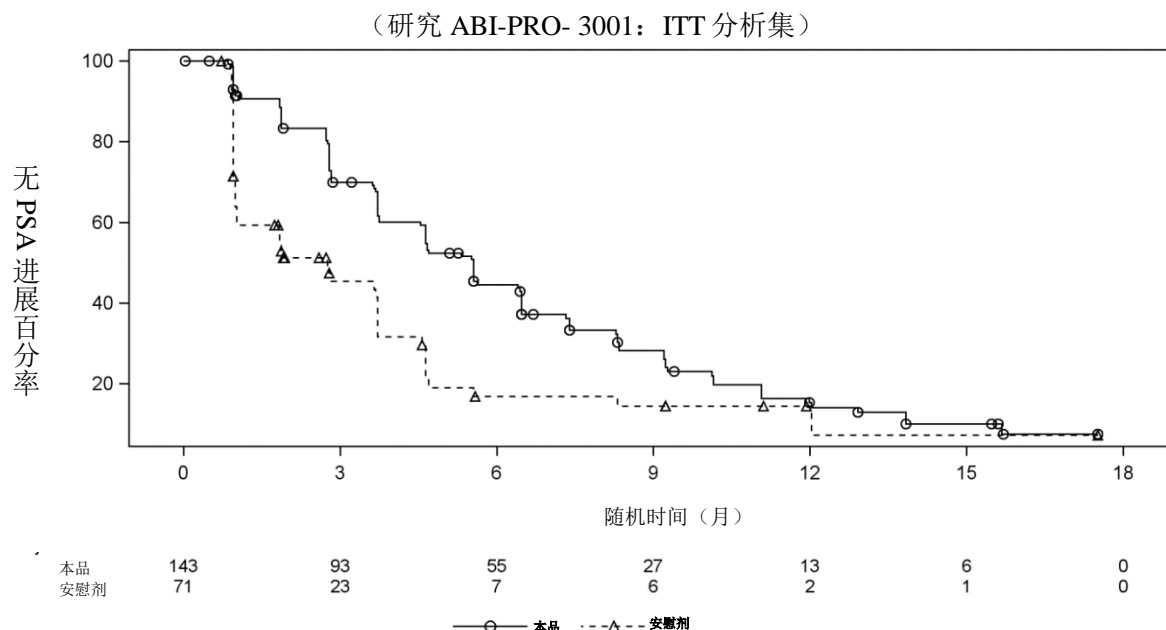
<sup>a</sup> 按照 PSAWG 标准，至 PSA 进展时间采用从随机化日至 PSA 进展日之间的天数计算。至分析时仍未发生 PSA 进展的受试者，在研究期间末次 PSA 评估时删失。未进行研究期间评估的受试者和未进行基线评估的受试者，至 PSA 进展时间在随机化时删失。

<sup>b</sup> p 值由对数秩检验得出。

<sup>c</sup> 风险比由比例风险模型得出。风险比 < 1 有利于 AA。



图 9: 基于 PSAWG 标准的从随机化至 PSA 进展时间 Kaplan-Meier 图



对于既往以多西他赛为基础的化疗失败的中国 mCRPC 受试者，使用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗显著改善了 TTPP 并获得了较高的 PSA 缓解率。同时，也观察到了 OS 的临床有利趋势（HR=0.604 [0.356, 1.026]），HR 与研究 COU-AA-301（HR=0.646 [0.543, 0.768]）相似。醋酸阿比特龙组受试者确认的 PSA 缓解率（49.7%）显著高于安慰剂组受试者（14.1%；相对风险=3.525；p<0.0001）。与醋酸阿比特龙组（37.1%）相比，安慰剂组（50.7%）中出现疼痛进展事件的受试者比例较高。相比于安慰剂，醋酸阿比特龙显著地降低了疼痛进展的风险，降低程度为 50%（HR=0.496；p=0.0014）。在疼痛评分为 4 或以上的受试者中，醋酸阿比特龙组的疼痛改善率较高，两组差异为 23%。

双盲治疗期内，醋酸阿比特龙组有 32.2% 的受试者报告 3 至 4 级不良事件，安慰剂组有 28.2%；两组分别有 14.0% 和 19.7% 的受试者报告治疗期间严重不良事件；分别有 7.0% 和 9.9% 的受试者报告导致治疗终止的不良事件；分别有 6.3% 和 12.7% 的受试者报告导致死亡的不良事件。

研究 ABI-PRO-3001 的结果证实了在接受过化疗的 mCRPC 受试者中醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗可获得有利的获益-风险比。本研究中醋酸阿比特龙组的安全性特征与全球关键性 III 期研究（COU-AA-301）大体一致。未观察到新的安全性信号。

### 研究 212082PCR 3011 中的中国受试者临床数据

研究 212082PCR 3011 中共有 137 例受试者为中国人（本品联合泼尼松治疗组：69 例受试者；安慰剂组：68 例受试者）。在研究入组时，中国受试者和总体人群各治疗组间的人口统计学和疾病特征基本均衡。大约 80% 的受试者之前接受过内分泌治疗，

主要包括抗雄激素药物和 GnRHa。本品联合泼尼松治疗组和安慰剂组的总治疗持续时间中位数分别是 28 个月（共 31 个周期）和 22 个月（共 24 个周期）。需要注意的是，因小样本量可能导致的偶然性，应谨慎审阅亚组分析结果。

在 rPFS 主要分析时，有 18 例（26.1%）本品联合泼尼松治疗组受试者和 38 例（55.9%）安慰剂组受试者报告了影像学进展或死亡。与安慰剂组相比，本品联合泼尼松治疗组影像学进展或死亡的风险降低了 66%（HR = 0.341；95% CI: 0.193, 0.605）。本品联合泼尼松治疗组中位 rPFS 尚未达到，安慰剂组的中位 rPFS 为 18.4 个月。

在计划的第一次 OS 期中分析时，观察到 29 例受试者死亡：本品联合泼尼松治疗组为 14 例（20.3%），安慰剂组为 15 例（22.1%）。OS 的风险比为 0.862（95% CI: 0.415, 1.788）。任一治疗组中位生存期均未达到。

中国受试者的次要疗效终点的亚组分析显示出本品联合泼尼松治疗更优的一致性趋势。本品联合泼尼松治疗延迟了中国受试者起始化疗的需求（HR = 0.433；95% CI: 0.146, 1.279；中位至起始化疗时间：任一治疗组均未达到）、延迟了开始后续治疗的需求（HR = 0.349；95% CI: 0.173, 0.707；中位开始后续治疗时间：任一治疗组均未达到）、延迟了中国受试者的疼痛进展（HR = 0.680；95% CI: 0.416, 1.111；中位至疼痛进展时间：本品联合泼尼松治疗组未达到，安慰剂组为 12.9 个月）和延迟了中国受试者的 PSA 进展（HR = 0.261；95% CI: 0.157, 0.433；中位至 PSA 进展时间：本品联合泼尼松治疗组未达到，安慰剂组为 9.2 个月）。

在中国受试者中，本品联合泼尼松治疗组和安慰剂组分别有 94.2% 和 98.5% 的受试者报告了治疗中出现的不良事件。最常报告的不良事件（任一组 ≥ 20% 的受试者报告）为低钾血症（本品联合泼尼松治疗组和安慰剂组的发生率分别为 37.7% 和 20.6%）、ALT 升高（30.4% 和 26.5%）、AST 升高（27.5% 和 22.1%）、高血糖症（24.6% 和 20.6%）、高血压（24.6% 和 14.7%）和背痛（10.1% 和 20.6%）。两组报告 3 级或 4 级不良事件的受试者比例分别是 60.9% 和 50.0%；报告严重不良事件的受试者比例分别是 23.2% 和 32.4%；报告导致停药的不良事件的受试者比例分别是 13.0% 和 16.2%；报告导致死亡结果的不良事件的受试者比例分别是 8.7%（经研究者评估所有这些事件均与研究药物无关）和 1.5%。

在入选研究 212082PCR 3011 的中国受试者中观察到的本品联合泼尼松治疗的安全性特征与总体人群普遍一致，未发现新的安全性问题。研究 212082PCR 3011 证明本品联合泼尼松用于治疗中国新诊断的高危 mHSPC 患者有利的获益- 风险比。

## 【药理毒理】

### 药理作用

醋酸阿比特龙在体内转化成阿比特龙，阿比特龙是一种雄激素生物合成抑制剂，可抑制 17 $\alpha$ -羟化酶/C17,20-裂解酶（CYP17），后者在睾丸、肾上腺和前列腺肿瘤组织中表达并且是雄激素生物合成所必需的。

CYP17 催化两个连续的反应：1) 通过 17 $\alpha$ -羟化酶催化孕烯醇酮和孕酮转化成各自的 17 $\alpha$ -羟基衍生物；2) 随后在 C17,20 裂解酶催化下分别形成脱氢表雄酮和雄烯二酮。脱氢表雄酮和雄烯二酮均为雄激素而且是睾酮的前体。阿比特龙对 CYP17 的抑制作用也导致肾上腺盐皮质激素生成增加。

雄激素敏感性前列腺癌可对雄激素水平降低治疗法产生应答。雄激素阻断疗法如 GnRHa 或睾丸切除术可降低睾丸中雄激素生成，但不能影响肾上腺或肿瘤中雄激素生成。

在安慰剂对照临床试验中，醋酸阿比特龙引起患者血清睾酮及其他雄激素水平降低。临床使用中，无需监测本品对血清睾酮水平的影响。

血清 PSA 水平可能变化，但尚未证实其与患者个体的临床获益具有相关性。

### 毒理研究

**重复给药毒性：**在大鼠 13 周和 26 周、猴 13 周和 39 周重复给药毒性试验中，在相当于约人临床暴露量（AUC）一半的情况下，醋酸阿比特龙可引起循环睾酮水平下降。因此，在雄性和雌性生殖系统、肾上腺、肝脏、垂体（仅见于大鼠）和雄性乳腺中观察到器官重量下降和一定毒性。生殖器官的变化与醋酸阿比特龙的抗雄激素药理活性一致。在  $\geq 50$  mg/kg/天（接近于人 AUC）剂量每日口服给药醋酸阿比特龙 26 周后，观察到大鼠白内障发生率呈剂量依赖性增加。猴 39 周试验中，每日口服醋酸阿比特龙，在更高的剂量（高于人 AUC 的 2 倍）下未观察到白内障。

**遗传毒性：**醋酸阿比特龙和阿比特龙 Ames 试验、人淋巴细胞细胞遗传学试验和大鼠微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性：**在雄性大鼠（13 和 26 周）和猴（39 周）重复给药毒性试验中， $\geq 50$  mg/kg/天（大鼠）和  $\geq 250$  mg/kg/天（猴）剂量下可见生殖系统萎缩、无精/精液减少症以及增生性改变，其效应与阿比特龙的抗雄激素药理活性一致。在大鼠和猴中观察到这些效应的 AUC 分别是接近和大约 0.6 倍于人的临床暴露量。

在大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠给予 30mg/kg/天以及更高剂量 4 周可见生殖系统器官重量降低、精子计数减少、精子活力降低、精子形态改变，

生育力下降。未给药的雌性大鼠与给予 30mg/kg/天剂量的雄性大鼠交配，导致黄体数量减少、着床和存活的胚胎减少，着床前丢失率升高。醋酸阿比特龙对雄性大鼠生育力的影响可在停药 16 周后恢复。雌性大鼠于交配前两周至妊娠第 7 天给予醋酸阿比特龙 30mg/kg/天以及更高剂量，可引起动情周期不规则或延迟的发生率以及着床前丢失率升高（300mg/kg/天）。给予醋酸阿比特龙的雌性大鼠在交配能力、生育力及其子代各方面的参数未见差异。醋酸阿比特龙对雌性大鼠的影响可在停药 4 周后恢复。按照体表面积换算，大鼠 30mg/kg/天的剂量约为人推荐剂量（1000mg/天）的 0.3 倍。

大鼠胚胎/胎仔发育毒性试验中，大鼠于妊娠第 6~17 天经口给予醋酸阿比特龙 10、30、100mg/kg/天（分别约相当于人 AUC 的 0.03 倍、0.1 倍与 0.3 倍），可引起发育毒性，≥10mg/kg/天剂量可见胚胎/胎仔死亡（着床后丢失率与吸收胎率升高、活胎数减少），胚胎发育延迟（骨骼）与双侧输尿管扩张，≥30mg/kg/天剂量可引起胎仔肛门生殖器距离缩短，100mg/kg/天剂量可引起胎仔体重减低。≥10mg/kg/天剂量可引起母体毒性。

**致癌性：**大鼠经口给药两年致癌性试验显示：雄性大鼠给予醋酸阿比特龙 5、15 和 50 mg/kg/天，雌性大鼠 15、50 和 150mg/kg/天，各剂量均可引起睾丸间质细胞腺瘤和间质细胞癌，认为与阿比特龙的药理活性有关。醋酸阿比特龙在人暴露量的 0.8 倍时，对雌性小鼠未见致癌性。在 Tg.rasH2 转基因小鼠 6 个月致癌性试验中未见致癌性。

## 【药代动力学】

已在健康受试者和 mCRPC 患者中进行了本品及其活性代谢物阿比特龙药代动力学研究。在体内，本品迅速转化成阿比特龙。临床研究中，>99% 分析样本中本品血浆浓度低于检测水平（<0.2 ng/ml）。

### 吸收

mCRPC 患者口服本品后，阿比特龙中位达峰时间为 2 小时。稳态下观察到阿比特龙蓄积，其暴露量（稳态 AUC）是 1000 mg 本品单次给药的 2 倍。

在 mCRPC 患者中，1000 mg 每日 1 次剂量下  $C_{max}$  和 AUC 稳态值（均数±SD）分别为 226±178 ng/ml 和 993±639 ng·h/ml。在剂量范围 250—1000 mg 内，未观察到剂量比例性的重大偏离。剂量从 1000mg 增至 2000mg 时，暴露量没有显著增加（平均 AUC 增加 8%）。

本品与食物同时服用时，阿比特龙全身暴露量升高。本品与低脂餐（7% 脂肪，300 卡路里）同时服用时，阿比特龙  $C_{max}$  和  $AUC_{0-\infty}$  分别增加至 7 倍和 5 倍左右；本品与高脂餐（57% 脂肪，825 卡路里）同时服用时，这些值分别增加至 17 倍和 10 倍左右。鉴于食物的多样性和可变性，本品与食物同时服用可能会导致暴露量升高且易变。故

至少在服药前 2 小时内和服药后 1 小时内不能进食。另外，须用水整片送服本品（见【用法用量】）。

## 分布和蛋白结合

阿比特龙与人血浆蛋白、白蛋白和  $\alpha$ -1 酸性糖蛋白高度结合 (>99%)。稳态表观分布容积 (均数 $\pm$ SD) 为 19669 $\pm$ 13358 L。体外研究显示在临床相关浓度范围下，本品和阿比特龙均不是 P-糖蛋白的底物，而本品是 P-糖蛋白的抑制剂。

## 代谢

口服  $^{14}$ C-醋酸阿比特龙胶囊后，醋酸阿比特龙被水解成阿比特龙（活性代谢物）。此过程可能是在酯酶（尚未鉴别酯酶）作用下转化，而不是由 CYP 介导。阿比特龙在人血浆中的两个主要循环代谢物为硫酸阿比特龙（无活性）和 N-氧化硫酸阿比特龙（无活性），各占暴露量的 43% 左右。CYP3A4 和 SULT2A1 参与 N-氧化硫酸阿比特龙形成，且 SULT2A1 也参与硫酸阿比特龙形成。

## 排泄

在 mCRPC 患者中，阿比特龙在血浆中的平均终末半衰期 (均数 $\pm$ SD) 为 12 $\pm$ 5 小时。口服  $^{14}$ C-醋酸阿比特龙后，从粪便和尿液中分别回收约 88% 和 5% 放射性剂量。粪便中存在的主要化合物为本品原型和阿比特龙（分别为给药剂量的 55% 和 22%）。

## 肝功能损害患者

在基线轻度 (n = 8) 或中度 (n = 8) 肝功能损害（分别为 Child-Pugh A 和 B 级）受试者和 8 例肝功能正常的健康受试者中，评估了阿比特龙的药代动力学。基线轻度和中度肝功能损害受试者空腹单次口服 1000 mg 后，阿比特龙的全身暴露量分别增加约 1.1 倍和 3.6 倍。在轻度和中度肝功能损害受试者中，阿比特龙的平均半衰期分别延长至 18 和 19 小时。

另一项试验在 8 例基线有严重肝功能损害 (Child-Pugh C 级) 的受试者和 8 例肝功能正常的健康受试者中分析了阿比特龙的药代动力学。与肝功能正常的受试者相比，基线有严重肝功能损害受试者的阿比特龙全身暴露量 (AUC) 增加约 7 倍。此外，试验发现，基线有严重肝功能损害受试者的平均蛋白结合率比肝功能正常受试者低，因而严重肝功能损害受试者的游离药物部分的暴露量增加了 2 倍。（见【用法用量】）

## 肾功能损害患者

在接受稳定血液透析方案的终末期肾病患者 (n=8) 和肾功能正常的受试者 (n=8) 中，评估了阿比特龙的药代动力学。在终末期肾病患者组中，透析后 1 小时空腹单次口服 1000 mg 本品，并在服药后 96 小时内采样用于药代动力学分析。结果显示与肾功

能正常受试者相比，接受透析的终末期肾病受试者单次口服 1000 mg 后，阿比特龙全身暴露量并未升高（见【注意事项】）。

**【贮藏】**

15~30°C 之间保存。

**【包装】**

高密度聚乙烯圆瓶，120 片/瓶

**【有效期】**

24 个月

**【执行标准】**

JX20130141

**【进口药品注册证号】**

H20150264

**【生产企业】**

企业名称：Patheon Inc.

生产地址：2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9，加拿大

**国内联系方式**

名称：西安杨森制药有限公司

地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码：710304

咨询电话：400 888 9988

传真号码：（029）82576616

网址：<http://www.xian-janssen.com.cn>