请客户对此稿的以下内容:

☐ 颜色 ☐ 文字 ☐ 尺寸 ☐ 条码 ☐ 刀线

信 息								刀版编号	
客	江苏和晨	稿件名称	免责声明：本公司在此明确声明，客户确认以上内容，本公司将不承担任何相关责任。					印刷方式	双面印刷
产品尺寸	319x169mm	颜　色	K.C.M正+K背		材质			表面处理	
作日期	2024.11.21	元金编号	YJ4744-S	版本	R1	跟单	黄丽芳	制作	樊敏
一　审		二　审		三　审					
备　注					客户签字确认区：				

核准日期：2021年07月28日
修改日期：2024年08月07日　2024年11月11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】

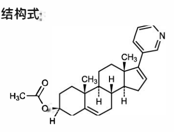
通用名称：醋酸阿比特龙片
英文名称：Abiraterone Acetate Tablets
汉语拼音：Cusuan Abitelong Pian

【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-3β-乙酸酯

化学结构式：



分子式：$C_{26}H_{33}NO_2$

分子量：391.55

辅料：乳糖（一水合物）、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、聚维酮、十二烷基硫酸钠、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1000mg（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1000mg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×正常值上限（ULN），或总胆红素升高>3×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×ULN或总胆红素>3×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≤2.5×ULN且总胆红素≤1.5×ULN后，可降低剂量至750mg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750mg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≤2.5×ULN并且总胆红素≤1.5×ULN后，降低剂量至500 mg每日1次再次治疗。

如果500mg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×ULN伴随总胆红素 >2×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、骨折和过敏性肺泡炎。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≥2%的不良反应或需特别关注的不良事件

系统器官分类	本品+泼尼松(N = 791)		安慰剂+泼尼松(N = 394)	
不良反应	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强直
[4] 包括术语：水肿、外周水肿、凹陷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≥2.5×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≥5%患者出现的且发生率较安慰剂组增加≥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	本品+泼尼松(N = 542)		安慰剂+泼尼松(N = 540)	
不良反应	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、凹陷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≥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≥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≥2%的不良反应。

表5：研究212082PCR　3011中醋酸阿比特龙组发生率≥5%且比安慰剂组高≥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)	
不良反应	所有级别[2]%	3 - 4级%	所有级别%	3 - 4级%
血管与淋巴管类疾病				
高血压	37	2.0	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GnRHa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
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212082PCR3011、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的汇总数据中，本品治疗组心力衰竭的发生率比安慰剂组高（2.6%vs0.9%）。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低钾血症、体液潴留和心血管不良反应
  - 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≥1/1000 且< 1/100, 罕见≥1/10000 且< 1/1000。

系统器官分类：呼吸系统，胸及纵隔疾病
罕见：过敏性肺泡炎
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
系统器官分类：心血管系统疾病
非常罕见：QT间期延长，尖端扭转型室性心动过速（见于发生低钾血症或有基础心血管疾病的患者）。

- 报告可疑的不良反应

药品获得上市许可后，报告可疑的不良反应非常重要。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应报告系统报告任何可疑的不良反应。

【禁忌】

对本品活性成分或辅料存在超敏反应者禁用。

妊娠或有妊娠可能的妇女禁用。

严重肝功能损害患者（Child-PughC级）禁用。

【注意事项】

- **由盐皮质激素过量导致的低钾血症、体液潴留和心血管不良反应**

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1000mg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1000mg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。上市后经验显示，在服用本品期间发生低钾血症或有基础心血管疾病的患者中观察到QT间期延长和尖端扭转型室性心动过速。

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。

- **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×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×ULN以上，或胆红素升高至3×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AST和ALT≤2.5×ULN且总胆红素≤1.5×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（AST或ALT≥20×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Cmax和AUC0-∞（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≥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600mg，持续6天，随后接受1,000mg本品单剂量给药，阿比特龙血浆AUC∞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AUC24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1,000mg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。

【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17α-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17α-羟化酶催化孕烯醇酮和孕酮转化成各自的17α-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≥50mg/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，≥50mg/kg/天（大鼠）和≥250mg/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/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/剂量可引起胎仔肛门生殖器距离缩短，100mg/kg/剂量可引起胎仔体重减低。≥10mg/kg/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，1000mg每日1次剂量下Cmax和AUC稳态值（均数±SD）分别为226±178 ng/ml和993±639ng·h/ml。在剂量范围250 - 1000mg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Cmax和AUC0-∞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α-1酸性糖蛋白高度结合（>99%）。稳态表观分布容积（均数± SD）为19669±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14C-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±　SD）为12±5小时。口服14C-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1000mg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=B）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℃之间保存。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶，60片/瓶、120片/瓶。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

YBH09682021

【批准文号】

国药准字H20213613

【药品上市许可持有人】

企业名称：江苏和晨药业有限公司
注册地址：江苏省连云港经济技术开发区花果山大道567号-10号楼
邮政编码：222069
联系方式：0518-80639661
网　　址：http://hechenpharm.com/

【生产企业】

企业名称：江苏和晨药业有限公司
生产地址：江苏省连云港经济技术开发区花果山大道567号-10号楼
邮政编码：222069
网　　址：http://hechenpharm.com/