

核准日期：2019年07月12日
修改日期：2021年03月26日
修改日期：2022年03月15日
修改日期：2023年10月26日
修改日期：2025年10月01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

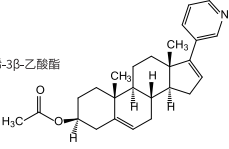


【药品名称】

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-3 β -乙酸酯
化学结构式：



分子式：C₃₀H₄₀NO₂
分子量：391.55

辅料：乳糖、微晶纤维素、交联羟甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮(K29/32)、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过内分泌治疗最长不超过3个月。

【规格】

0.25g

【用法用量】

推荐剂量

本品推荐剂量为1g(4×0.25g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黄体素释放激素类似物(GnRHα)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前，应当检测血清转氨酶；并在接受治疗的前3个月每周检测一次，此后每个月检测一次。对血压、血清钾和体液滞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4.0mmol/L。如果患者发生3级及3级以上毒性事件，包括高血钾、低钾血症、水肿或其他非电解质紊乱毒性事件，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。

对于基线中重度肝功能损害(Child-Pugh B级)的患者，本品的推荐剂量应降低至0.25g，每天1次。一项在基线中重度肝功能损害(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1g本品后，阿比特龙全身暴露量增加约4倍(见【药代动力学】)。

对于中重度肝功能损害患者，开始治疗前，第1个月每周、随后2个月每周2次，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。如果基线中重度肝功能损害患者的ALT和/或AST升高 $\geq 5 \times$ 正常值(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代动力学。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 $\geq 5 \times$ 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】)。在肝功能恢复正常或总胆红素水平或ALT和/或AST $< 2.5 \times$ ULN且总胆红素 $< 1.5 \times$ ULN后，可降低剂量至0.75g每日1次再次治疗。对反复再次发生肝毒性者，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0.75g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 $< 2.5 \times$ ULN并且总胆红素 $< 1.5 \times$ ULN后，降低剂量至0.5g每日1次再次治疗。

如果0.5g每日1次给药时再次发生肝毒性，须停药。若无黄疸或胆红素等其他导致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

本品治疗期间应避免合并使用强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1g每日1次增至1g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

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代动力学效应，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可降低这些药物不良反应的总发生率并减轻程度。

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7mCRPC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。对照组合用安慰剂(研究COU-AA-301)或安慰剂(研究COU-AA-302)联合泼尼松5mg，每日2次。治疗组患者每天服用本品100mg，联合泼尼松(5mg，每日1次)治疗。对照组合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ABL-PRO-3001和研究ABL-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，两组均需接受GnRHα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, 4.3)。安慰剂治疗患者的中位治疗持续时间为7.2个月(0.1, 4.3)。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组更常见($\geq 2\%$)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、高胆红素血症、高血糖症和低钾血症。

阿比特龙治疗组中5%的患者以及安慰剂组中46%的患者报告出现3-4级不良反应。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反应($\geq 1\%$)是肝毒性和心脏毒性。

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反应事件相关的死亡。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例患者报告死亡原因包括肺炎、心跳骤停、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 $\geq 2.5 \times$ ULN，则该患者不能入组。有肝转移的患者，若AST和/或ALT $\geq 5 \times$ ULN但不符合入组条件。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反应事件。本品联合泼尼松的中位治疗时间为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反应

系统/器官分类	本品 + 泼尼松 (N = 791)		安慰剂 + 泼尼松 (N = 394)	
	所有级别 ¹ %	3-4级 ² %	所有级别 ¹ %	3-4级 ² %
肌肉骨骼及结缔组织疾病				
关节肿胀/不适 ³	30.0	4.2	23.0	4.1
肌肉不适 ³	26.2	3.0	23.0	2.3
全身性疾病				
水肿 ⁴	27.0	1.9	18.0	0.8
血管及淋巴管类疾病				
潮热	19.0	0.3	17.0	0.3
高血压	8.5	1.3	6.9	0.3
胃肠系统疾病				
腹泻	18.0	0.6	14.0	1.3
消化不良	6.1	0.0	3.3	0.0
感染及侵袭性疾病				
泌尿系统感染	12.0	2.1	7.1	0.5
上呼吸道感染	5.4	0.0	2.5	0.0

系统/器官分类	本品 + 泼尼松 (N = 791)		安慰剂 + 泼尼松 (N = 394)	
	所有级别 ¹ %	3-4级 ² %	所有级别 ¹ %	3-4级 ² %
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽 ⁴	11.0	0.0	7.6	0.0
肾脏及泌尿系统疾病				
尿频	7.2	0.3	5.1	0.3
夜尿症	6.2	0.0	4.1	0.0
各类损伤、中毒及手术并发症				
骨折 ⁵	5.9	1.4	2.3	0.0
心脏血管疾病				
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	0.0
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、肌肉骨痛不适和骨骼肌内直击。
⁴包括术语：水肿、外周水肿、可凹性水肿和全身性水肿。
⁵包括除物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、传导阻滞或缓慢型心律失常。
⁷包括术语：心绞痛、胸痛、不稳定型心绞痛。安慰剂组报告的胸痛或胸痛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、左心室功能降低、源性性休克、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 ¹ %	3-4级 ² %	所有级别 ¹ %	3-4级 ² %
高甘油三酯血症	63.0	0.4	53.0	0.0
低钾血症	31.0	2.1	36.0	1.5
AST升高	28.0	5.3	20.0	1.0
低磷血症	24.0	7.2	16.0	5.8
ALT升高	11.0	1.4	10.0	0.8
总胆红素升高	6.6	0.1	4.6	0.0

研究COU-AA-302：既往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 $> 5\%$ 患者出现的且发生率较安慰剂组增加 $> 2\%$ 的不良事件。本品联合泼尼松的中位治疗时间为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 $\geq 2\%$ 的不良事件

系统/器官分类	本品 + 泼尼松 (N = 542)		安慰剂 + 泼尼松 (N = 540)	
	所有级别 ¹ %	3-4级 ² %	所有级别 ¹ %	3-4级 ² %
全身性疾病				
疲乏 ³	39.0	2.2	34.0	1.7
水肿 ⁴	25.0	0.4	21.0	1.1
发热 ⁵	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	30.0	2.0	25.0	2.0
肌肉疼痛	6.6	0.4	4.1	0.7
胃肠系统疾病				
便秘	23.0	0.4	18.0	0.6
腹泻	22.0	0.9	19.0	0.9
消化不良	11.0	0.0	5.0	0.2
血管及淋巴管类疾病				
潮热	22.0	0.2	18.0	0.0
高血压	22.0	3.9	13.0	3.0

呼吸系统、胸及纵隔疾病

咳嗽⁴ 17.0 0.0 14.0 0.2
呼吸困难⁵ 12.0 2.4 9.6 0.9

精神系统疾病

失眠 14.0 0.2 11.0 0.0

各类损伤、中毒及手术并发症

挫伤 13.0 0.0 9.1 0.0
跌倒 5.9 0.0 3.3 0.0

感染及侵袭性疾病

上呼吸道感染 13.0 0.0 8.0 0.0
鼻咽炎 11.0 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 $\geq 15\%$ 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 ¹ %	3-4级 ² %	所有级别 ¹ %	3-4级 ² %
血液学				
淋巴细胞减少症	38.0	8.7	32.0	7.4
生化检查				
高血糖症 ³	57.0	6.5	51.0	5.2
ALT升高	42.0	6.1	29.0	0.7
AST升高	37.0	3.1	29.0	1.1
高钠血症	33.0	0.4	25.0	0.2
低钾血症	17.0	2.8	10.0	1.7

基于非空腹血糖检测

研究T212082PCR 3011：治疗高危mHSPC患者
研究T212082PCR 3011招募了1199例既往未经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 $\geq 2.5 \times$ ULN的患者也不符合入组条件。所有患者均在试验期间接受GnRHα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 $\geq 5\%$ 患者出现的且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T212082PCR 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

系统/器官分类	本品 + 泼尼松 (N = 597)		安慰剂 (N = 602)	
	所有级别 ¹ %	3-4级 ² %	所有级别 ¹ %	3-4级 ² %
不良事件				
血管及淋巴管类疾病				
高血压	37.0	2.0	13.0	1.0
潮热	15.0	0.0	13.0	0.2
代谢及营养类疾病				
低钾血症	20.0	1.0	3.7	1.3

各类检查

ALT升高 16.0 5.5 13.0 1.3
AST升高 15.0 4.4 11.0 1.5

感染及侵袭性疾病

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

各类神经系统的疾病

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 0.0

- 所有患者接受GnRHa或接受过睾丸切除术。
- 不良事件按照CTCAE 4.0版分级。
- 报告为不良事件或非不良反应。
- 包括咳嗽、喉咙、上呼吸道感染综合征

注：表中所有列为实验室检查异常，根据检验报告的值进行界定；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物时，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%以上且本品联合发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。

	本品+泼尼松 (N=597)		安慰剂 (N=602)	
实验室检查异常	1-4级 %	3-4级 %	1-4级 %	3-4级 %
血常规				
血红蛋白减少症	20	4	14	1.8
临床体征				
低钾血症	46	9.6	6.7	1.3
ALT升高	30	6.4	45	1.3
总胆红素升高	16	0.2	6.2	0.2

注：表中所有列为实验室检查异常，根据检验报告的值进行界定；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物时，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，后者包括既往在6个月内发生的心肌梗死或动脉粥样硬化、重度或不稳定型心绞痛、NYHA定级Ⅲ级或Ⅳ级心衰患者（研究COU-AA-301和ABI-PRO-3001）或Ⅲ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）均接受ADT治疗，主要应用GnRH_a、雄激素受体、心肌梗死、脑血管意外和心源性猝死有关。

在五项随机、安慰剂对照临床试验的汇总数据中，本品治疗组中14例患者发生严重不良反应事件（2.6%vs 0.9%），本品治疗组中1.3%的患者出现≥3-4级不良反应，导致9例患者停止治疗，4例患者的发生率比安慰剂组高（2.6%vs 0.9%）。在汇总数据中，报告的心律失常绝大多数源于1-2级。本品治疗组有1例与心序失常有关的死亡和6例非致死事件，安慰剂组出现5例相关死亡事件。本品治疗组有7例因心律失常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】中详细描述：

• 血压：皮质素过高引起的高血压、低钾血症和体液滞留。

- 肾性骨

- 患者可

- 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，胸及纵隔隔痛

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，肌痛

• 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。

• 严重肝肾功能损害患者（Child-Pugh C级）禁用。

【注意事项】

由皮质类固醇素过量的高血压、低钾血症和体液滞留

由于本品对下丘脑抑制作用会导致皮质类固醇素水平升高，因此可能会引起高血压、低钾血症和体液滞留。至少每月监测血压和血清钾水平。低钾血症和体液滞留。在本品治疗前和治疗期间应控制高血压并纠正低钾血症。

根据口服使用发尼松5mg每日两次取用醋酸阿比特龙1000mg每日一次的安全型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%的患者发生3-4级体液滞留。

在212082PCR 3011研究中，使用泼尼松5mg每日一次取用醋酸阿比特龙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级体液滞留。

对于高血压高、低钾和低钠血症可能导致继发增加增加的患者，如有心衰、近期发生心肌梗塞、心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）和NYHA心功能III级或IV级心衰患者（研究COU-AA-302和212082PCR3011），本品在这些患者中使用的安全性尚不确定（见【不良反应】）。

肾-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1765例患者分别为0.3%和0.11%。已报告接受本品联合发尼松治疗的患者在停用每日的类固醇和/或免疫抑制剂或感染状态时，出现肾肾上腺皮质功能不全。监测肾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、降低泼尼松剂量或停用异常不良反应的患者。本品治疗导致的皮质类固醇素相关的不良反应可能会掩盖肾肾上腺皮质功能不全的症状和体征。根据临床需要进行治疗的检查，以确定肾肾上腺皮质功能不全。出现紧急情况时，期间和之后可增加泼尼松类固醇剂量。

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）在本品治疗组的2230例患者中发生率为6%，连续发生治疗开始后的3个月，相比基线肝功能升高的患者，基线ALT或AST升高的患者更有可能出现功能障碍指标升高。本品治疗组2230例患者中有约1.1%的患者因ALT和AST升高或肝功能异常而停止治疗。在这些临床实验中，未报告与本品明确相关的所有患者导致的死亡事件。

对于开始本品治疗、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。对于中重度肝功能异常接受≥250mg每日低剂量治疗的患者，于开始治疗前、治疗第1个月/内每周1次、随后2个月内每周2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体征或体征，须及时监测血清总胆红素、AST/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，须随时中断本品并密切监测肝功能。

仅在肝功能检查值恢复正常至基线水平或AST/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】）。如果治疗期间在何时向患者出现严重肝毒性（AST或ALT≥2×ULN），应停用本品治疗并且不得再次使用。上市后罕有急性肝损伤、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

本品必须空腹服用。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_{max}和AUC_{0-∞}（暴露量）分别增加约17倍和10倍。对于多次与食物同时服用本品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】】。

骨质疏松

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血糖。

醋酸氢化可的松

接受本品治疗的患者已报告数例副作用事件。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间第一个月出现，停用本品后可恢复。对合并使用已知与肌病/横纹肌溶解有关的治疗药物的患者，应慎用本品。

联合化学治疗

本品与细胞毒性化疗联合使用的安全性和疗效尚未确定。

辅因子依赖性

本品含乳糖。有半乳糖不耐受症、Lapp（拉普）乳糖缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收障碍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）。很快摄入的患者应考虑。

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。直到第二周期的第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）。

对驾驶和操作机械器的影响

本品对驾驶和操作机械器能力无影响或影响可忽略不计。

【孕妇及哺乳妇女用药】

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，并可能引起妊娠中毒。

尚无关于孕妇使用本品的人体数据。在动物生殖毒性研究中，妊娠大量在器官形成阶段口服醋酸阿比特龙，当母体暴露量相当于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时，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。

尚未确定本品用于儿童的有效性和安全性。

【儿童用药】

【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。尚没有其他的临床证据证实老年患者和较年轻

患者对本品的应答有差异，但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_{0-∞}均下降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、利福布丁、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。

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（加尼发尼松）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哌唑的AUC_{0-∞}增加了约33%。

本品与经CYP2D6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药物的剂量。经CYP2D6代谢的药物包括托吡咯尔、普萘洛尔、地昔帕明、文法辛、氟哌啶醇、利培酮、普罗帕酮、氟卡尼、可待因、羟考酮、曲马多等（后三种药物需要避免与CYP2D6形成活性代谢物代谢物）。

根据一项在健康受试者中开展的CYP2C8抑制剂右美沙芬的试验，此类药物与本品1.000mg单剂量联合给药后，右美沙芬的AUC增加46%。因此长期期的药物相互作用H-H和M-A的各降低10%。尽管这些结果显示本品与主要经CYP2C8清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药物的CYP2C8底物相关的毒性反应。

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阿比特龙能够抑制肝摄取转运蛋白OATP1B1，因此可能增加OATP1B1清除的药物浓度。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

由于本品治疗可延长QT间期，因此本品与已知可延长QT间期的药物联以诱导尖端扭转型室性心动过速的药物联合使用时需谨慎。如I类a（例如奎尼丁、丙吡胺）或II类a（例如胺碘酮、索他洛尔、多非利特、伊布利特）抗心律失常药、美沙酮、莫西沙星、抗精神病药物等。

与体内酶联合使用

据体内研究与雄激素受体结合并可能增加前列腺特异性抗原（PSA）水平，不排除与本品联合使用。

【药物过速】

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估。

【药理毒理】

药理作用

醋酸阿比特龙在体内转化为阿比特龙。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雄酮和雄烯二酮。脱氢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的抑制作用可导致肾上腺上皮质类固醇素生成减少。

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

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晌。

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、雄13周和39周重复给药毒性试验中，在相当于人临床暴露量（AUC）一半的情况下，醋酸阿比特龙可引起雄激素水平下降。因此在雄性和雌性生殖系统、肾上腺、肝脏、垂体（仅见于大鼠）和雌性乳汁观察到暴露量下降和一定毒性。生殖器官的变化与醋酸阿比特龙对垂体前叶抗雄激素活性（见下）>50mg/kg/day（接近于人AUC）剂量组每日口服给药醋酸阿比特龙26周后，观察到大鼠垂体前叶发生率呈剂量依赖性增加。报道的毒性中，每日口服醋酸阿比特龙，在更高的剂量（高于人AUC的5倍）下观察到剖宫产。

生殖毒性：醋酸阿比特龙和阿比特龙Ames试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和体外大鼠胚胎试验结果均为阴性。在雄性和雌性大鼠（L3和26周）和猴（30周）重复给药毒性试验中，>50mg/kg（大鼠）和>250mg/kg（猴）剂量组下可见生殖系统萎缩、精液精液减少以及增生性改变，其效应与阿比特龙的抗雄激素药活性一致。在大鼠临床中观察到这些效应的AUC分别接近于人的0.6倍和人的临床暴露量。

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雄性大鼠精子计数减少、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，导致胎儿数量减少、着床和存活的数量减少，导致胎儿死亡率增加。醋酸阿比特龙对雄性和雌性大鼠生育力的影响在停药16周后恢复。雄性和雌性大鼠前两周每窝给予7天给于醋酸阿比特龙30mg/kg/天以及更高剂量，可引起妊娠期早期或延迟的发生率以及流产率上升。在受孕前失去受孕率（300mg/kg/天）给予醋酸阿比特龙的雌性大鼠在交配能力、生育力及其子代方面的参数未见差异。醋酸阿比特龙对雄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/天的剂量相当于人推荐剂量（1g/天）的0.3倍。

大鼠胚胎/胎仔发育毒性试验中，大鼠于妊娠第~17天开始给予醋酸阿比特龙10、30、100mg/kg/天（分别约相当于人AUC90.03倍、0.1倍至0.3倍），可引起发育毒性。大鼠100mg/kg/剂量可见胚胎/胎仔死亡（着床后丢失着床与吸收胎死亡、活胎数减少），胚胎发育异常（如双侧输尿管扩张，≥20mg/kg/剂量可引起胎仔畸形）生殖道长度缩短，100mg/kg/剂量可引起发育体重减轻。>10mg/kg/剂量可引起母体毒性。

致癌性：大鼠给药均引起致癌性试验显示：雄性和雌性醋酸阿比特龙与5、15和50mg/kg/天、雌性大鼠15、50和150mg/kg/天，各剂量组均可引起睾丸间质细胞腺瘤和前列腺癌。认为与阿比特龙的药活性有关。醋酸阿比特龙在大鼠暴露量的0.8倍时，对雄小鼠未见致癌性。在IqrsH2H基因小鼠6个月致癌性试验中未见致癌性。

【药代动力学】

已在健康受试者中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（<0.2ng/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1.4倍本品给药后的2倍。

在mCRPC患者中，1g每日1次剂量下C_{max}和AUC稳态值（均数±SD）分别为226±178ng/mL和993±639ng·h/mL。在剂量范围0.25g-1.6g内，未观察到剂量比例性的重大偏离。剂量从1g增至2g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，阿比特龙的全身暴露量升高。本品与低脂肪（7%脂肪，300卡路里）同时服用时，阿比特龙的C_{max}和AUC_{0-∞}分别增加约17倍和10倍；本品与高脂肪（57%脂肪，825卡路里）同时服用时，上述值分别增加约17倍和10倍左右。鉴于食物多样性和可变性，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1小时和服药后1小时内不得进食。另外，须用水整片送服本品（见【用法用量】）。

分布和蛋白结合

阿比特龙与白蛋白、α-1酸性糖蛋白高度结合（>99%）。稳态表现分布容积（均数±SD）为19669±13355L。体外研究显示在临床相关浓度范围内，本品和对照药物均不是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为阿比特龙（活性代谢物）。此过程可能是在酶解（尚未鉴别酶种）作用下转化，而不是由CYP介导。阿比特龙在人体中的两个主要循环代谢物为硫酸阿比特龙（无活性）和N-乙酰硫酸阿比特龙（无活性），各占暴露量的43%左右。CYP3A4和SULT2A1参与N-乙酰硫酸阿比特龙形成，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。¹⁴C-醋酸阿比特龙，从粪便和尿液中分别回收约88%和5%放射性剂量。粪便中存于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%）。

肝肾功能损害患者

在基线轻度（n=8）或中度（n=8）肝肾功能损害（分别为Child-Pugh A和B级）受试者中和8例肝功正常的健康受试者中，评估了阿比特龙的药代动力学。基线轻度或中度肝肾功能损害受试者空腹单次口服1g后，阿比特龙的全身暴露量分别增加约1.1倍和3.6倍。在轻度或中度肝肾功能损害受试者中，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例基线严重肝肾功能损害（Child-Pugh C级）的受试者中和8例肝功正常的健康受试者中分析了阿比特龙的药代动力学。与肝肾功能正常的受试者相比，基线有严重肝肾功能损害受试者的阿比特龙全身暴露量（AUC）增加约57倍。此外，试验发现，基线有严重肝肾功能损害受试者的平均白蛋白结合率比肝功正常受试者更低，因而严重肝肾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1g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患者单次口服1g后阿比特龙全身暴露量并未升高（见【注意事项】）。

【包装】 15-300L保存。

【规格】口服固体药用高密度聚乙烯瓶，1（60片）/瓶，1瓶/盒；2（120片）/瓶，1瓶/盒

【有效期】 24个月。

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH01642019及药品补充申请批准通知书（通知书编号：2022B05010）。

【批准文号】国药准字H21903291。

【药品上市许可持有人及生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司

注册地址：江苏省连云港市神州南路363号

邮政编码：222026

电话号码：0518-85804002

传真号码：0518-85806524

网 址：http://www.tctq.com

健康咨询热线：4007885028

【受托企业】

企业名称：正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司

生产地址：南京市江宁区傅英路1099号（江苏高新园）