

愛瑞治 膜衣錠250毫克

ABIRATRED Film-Coated Tablets 250 mg

衛部藥輸字第027766號

須由醫師處方使用

1 適應症與用途

愛瑞治(ABIRATRED; abiraterone acetate)是一種CYP17抑制劑，與prednisone 或prednisolone 併用，以治療（1）藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未需要使用化學治療（chemotherapy is not yet clinically indicated）者。

（2）藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過docetaxel治療者。

（3）新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌的成年男性，且與雄性素去除療法併用。【參見臨床藥理學】

2 用法用量 (依文獻記載)

2.1 建議劑量

藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌的abiraterone acetate建議劑量為每日一次口服授予1,000毫克（2顆500毫克錠或4顆250毫克錠），合併每日兩次口服授予prednisone或prednisolone 5毫克。

荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌的abiraterone acetate建議劑量為每日一次口服授予1,000 毫克（2顆500毫克錠或4顆250毫克錠），合併每日一次口服授予prednisone 或prednisolone 5毫克。

Abiraterone acetate必須空腹服用。服用abiraterone acetate前應至少2小時不可進食，服用abiraterone acetate後亦應至少1小時不可進食【參見臨床藥理學（11.2）】。本錠劑應整顆以水送服。請勿壓碎或嚼碎本錠。

2.2 肝功能不全與肝毒性的劑量修正指引

肝功能不全

對治療前併有中度肝功能不全（Child-Pugh Class B）的患者，應將abiraterone acetate 的建議劑量降低至250 毫克每日一次。對中度肝功能不全的患者授予每日一次250 毫克的劑量之後，所達到的濃度曲線下面積（AUC）預期會和在肝功能正常並每日授予一次1,000毫克之患者中所見的AUC相當。不過，目前尚無對中度肝功能不全患者授予每日一次250毫克之劑量方面的臨床資料可供參考，因此建議應謹慎從事。對中度肝功能不全的患者，開始治療前應先監測ALT、AST及膽紅素，並於第一個月治療期間每週監測一次，然後在接下來的兩個月治療期間每兩週監測一次，之後亦應每月監測一次。治療前併有中度肝功能不全的患者如果出現ALT及（或）AST升高超過正常值上限（ULN）之5倍，或總膽紅素升高超過3倍ULN的現象，則應停用abiraterone acetate，且不可再度使用abiraterone acetate 治療【參見特殊族群之使用（8.5）及臨床藥理學（11.2）】。

對治療前併有重度肝功能不全（Child-Pugh Class C）的患者，請不要使用abiraterone acetate。

肝毒性

對在使用abiraterone acetate 治療期間發生肝臟毒性反應（ALT 及（或）AST 超過5倍ULN 或總膽紅素超過3倍ULN）的患者，應中斷使用abiraterone acetate 治療【參見警語和注意事項（5.3）】。在肝功能檢驗的結果回復到患者的基礎值，或AST 與ALT 低於或等於2.5倍ULN且總膽紅素低於或等於1.5 倍ULN之後，或可以較低的劑量（750 毫克每日一次）重新開始治療。對重新開始治療的患者，在最初3 個月期間應至少每兩週監測一次血清轉胺酶及膽紅素，之後亦應每月監測一次。

如果在750 毫克每日一次的劑量下還是出現肝毒性，在肝功能檢驗的結果回復到該患者的基礎值，或AST 與ALT 低於或等於2.5 倍ULN且總膽紅素低於或等於1.5 倍ULN之後，重新開始治療時可能要將劑量降低至500毫克每日一次。如果在將劑量降低至500 毫克每日一次之後還是出現肝毒性，則應停止使用abiraterone acetate 治療。對AST 或ALT 升高超過或等於20 倍ULN且（或）膽紅素升高超過或等於10倍ULN之患者重新開始使用abiraterone acetate 治療的安全性目前仍然不明。

若患者同時發生ALT 升高超過3倍ULN及總膽紅素（total bilirubin）超過2倍ULN且無膽道阻塞或是其他原因造成數值同時提升，則需永久停止使用abiraterone acetate。【參見警語和注意事項（5.3）】

2.3 使用強效CYP3A4誘導劑之患者的劑量修正指引

在使用abiraterone acetate 治療期間應避免同時使用強效的CYP3A4 誘導劑（如phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifapentine、phenobarbital）。關於接受強效CYP3A4 誘導劑治療之患者的劑量調整方式，目前並無任何相關的臨床資料，由於可能會發生交互作用，因此如果必須同時授予強效的CYP3A4 誘導劑，應將abiraterone acetate 的投藥頻率提高至一天兩次（例如從1,000 毫克一天一次提高至1,000 毫克一天兩次），但僅限併用期間。當停止併用強效的CYP3A4 誘導劑之後，即應將劑量降回到先前的劑量與投藥頻率【參見藥物交互作用（7.1）及臨床藥理學（11.2）】。

3 劑型與劑量規格

膜衣錠，每錠含 abiraterone acetate 250 毫克。愛瑞治膜衣錠 250 毫克(ABIRATRED)為白色至灰白色的橢圓形膜衣錠，一面有“”圖樣，一面刻有“358”字樣。

賦形劑：單水乳糖(Lactose Monohydrate)、微晶纖維素(Microcrystalline Cellulose)、交聯羧甲基纖維素鈉(Croscarmellose Sodium)、普維酮(povidone)、月桂基硫酸鈉(Sodium Lauryl Sulfate)、膠態二氧化矽(Colloidal Silicon Dioxide)、硬脂酸鎂(Magnesium Stearate)及膜衣Opadry White OY-58900（含羥丙甲纖維素(Hypromellose 2910)、二氧化鈦(Titanium Dioxide)及聚乙二醇(Macrogol/PEG 400)）

4 禁忌(依文獻記載)

4.1 懷孕

孕婦服用abiraterone acetate 可能會造成胎兒傷害。abiraterone acetate 核准適應症並不使用於女性。abiraterone acetate 禁用於已懷孕或可能懷孕的婦女。如果患者在懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的危害及流產的風險【參見特殊族群之使用（8.1）】。

5 警語和注意事項

5.1 礦物皮質激素過多所引發的高血壓、低血鉀及體液滯留（依文獻記載）

abiraterone acetate 的CYP17 抑制作用會促使礦物皮質激素濃度升高，並可能因而導致高血壓、低血鉀和體液滯留【參見臨床藥理學（11.1）】。在兩項隨機分組的臨床試驗中，使用abiraterone acetate 治療的患者有2%發生第3-4 級的高血壓，有4%發生第3-4 級的低血鉀，有1%發生3-4級的水腫【參見不良反應（6）】。和皮質類固醇併用可抑制促腎上腺皮質激素（ACTH）的活性，從而降低這些不良反應的發生率與嚴重度。對既有疾病可能會因血壓升高、低血鉀或體液滯留而惡化的患者，如患有心臟衰竭、最近曾發生心肌梗塞或患有心室心律不整的患者，治療時應謹慎。對有心血管疾病病史的患者，使用abiraterone acetate 時應謹慎。對左心室射出分率< 50%、或紐約心臟協會（NYHA）第III 或第IV 級心臟衰竭（研究1）或NYHA第II 至第IV級心臟衰竭（研究3011和研究2）之患者使用abiraterone acetate 的安全性尚未獲得確立，因為在這些隨機分組的臨床試驗中，這些患者都被排除於研究之外【參見臨床研究（13）】。應至少每月監測一次患者是否出現高血壓、低血鉀及體液滯留的現象。在使用abiraterone acetate 治療之前與治療期間應使高血壓獲得控制並矯正低血鉀的問題。

5.2 腎上腺皮質功能不全

在這兩項隨機分組的臨床試驗中，有0.5%使用 abiraterone acetate 的患者及0.2%使用安慰劑的患者發生腎上

腺功能不全的反應。在接受abiraterone acetate 合併 prednisone 治療的患者中，曾有在中斷每日使用類固醇且（或）同時發生感染或面臨壓力之後出現腎上腺皮質功能不全之現象的報告。應小心使用並監視患者是否出現腎上腺皮質功能不全的症狀及徵兆，特別是停用 prednisone、降低 prednisone 之劑量或面臨異常壓力的患者。在使用 abiraterone acetate 治療的患者中，腎上腺皮質功能不全的症狀與徵兆可能會被礦物皮質激素過多的相關不良反應所遮蔽。如果臨床顯示有必要，應進行適當的檢驗，以確認腎上腺皮質功能不全的診斷。在出現壓力狀態之前、期間及之後，可視需要提高皮質類固醇的劑量【參見警語和注意事項（5.1）】。

5.3 肝毒性

在上市後的使用經驗中，已有發生abiraterone acetate 相關的嚴重肝毒性，包含猛爆性肝炎、急性肝衰竭及死亡案例。【參見不良反應（6.2）】

在這兩項隨機分組的臨床試驗中，接受 abiraterone acetate 治療的患者有4%出現第3 或第4 級ALT 或AST 升高的現象（至少5 倍ULN），且通常都是發生於開始治療後的最初3 個月期間。治療前即有ALT 或AST 升高現象的患者要比開始治療時之檢驗值正常的患者容易出現肝功能檢驗值升高的現象。接受 abiraterone acetate 的患者有1%因肝臟酵素升高而停止治療。並無任何與 abiraterone acetate 明確相關的死亡病例是肝毒性事件所致。

在開始使用abiraterone acetate 治療前應先檢測血清轉胺酶（ALT 與AST）及膽紅素，並於最初三個月治療期間每兩週檢測一次，之後亦應每月檢測一次。對治療前併有中度肝功能損害並接受較低劑量（250 毫克）之 abiraterone acetate 治療的患者，應於開始治療前先檢測ALT、AST 及膽紅素，並於第一個月治療期間每週檢測一次，然後在接下來的兩個月治療期間每週檢測一次，之後亦應每月檢測一次。如果出現意味發生肝毒性的臨床症狀或徵兆，應立即檢測血中總膽紅素、AST及ALT。如果患者的AST、ALT或膽紅素有較基礎值升高的現象，則應採取更加頻繁的監視措施。在任何時候，只要AST 或ALT 升高超過5 倍ULN，或膽紅素升高超過3 倍ULN，即應中斷abiraterone acetate 的治療，並密切監視肝功能。

在肝功能檢驗的結果回復到患者的基礎值，或AST 與ALT 低於或等於2.5 倍ULN且總膽紅素低於或等於1.5倍ULN之後，才可以較低劑量的abiraterone acetate 重新開始治療【參見用法用量（2.2）】。若患者同時發生ALT 升高超過3 倍ULN及總膽紅素（total bilirubin）超過2 倍ULN且無膽道阻塞或是其他原因造成數值同時提升，則需永久停止使用abiraterone acetate。【參見用法用量（2.2）】對AST或ALT超過或等於20 倍ULN且（或）膽紅素超過或等於10 倍ULN之患者重新開始使用abiraterone acetate 治療的安全性目前仍然不明。

6 不良反應 (依文獻記載)

下列不良反應在本仿單的其它段落中有較為詳盡的說明：

- 礦物皮質激素過多所引發的高血壓、低血鉀及體液滯留【參見警語和注意事項（5.1）】。
- 腎上腺皮質功能不全【參見警語和注意事項（5.2）】。
- 肝毒性【參見警語和注意事項（5.3）】。

6.1 臨床試驗的經驗

安全性資料摘要

一個綜合第3 期abiraterone acetate 研究的不良反應分析中，在≥10%患者中發現的不良反應為周圍水腫、低血鉀、高血壓、尿道感染及丙胺酸轉胺酶增加和/或天門冬胺酸轉胺酶增加。其他重要的不良反應包括心臟異常、肝毒性、骨折和過敏性肺炎炎。abiraterone acetate 作用機制的藥效學結果會引發高血壓、低血鉀和體液滯留。在第3 期研究中，在abiraterone acetate 治療的患者中，預期的礦物皮質激素不良反應比安慰劑治療的患者更常見，分別為：低血鉀18% vs. 8%，高血壓22% vs. 16%和體液滯留（周邊水腫）23% vs. 17%。在abiraterone acetate 治療的患者中，有6%和2%的患者分別發現CTCAE（ Common Terminology Criteria for Adverse Events）（第4版）第3和第4級低血鉀，有8%和5%的患者分別發現CTCAE（第4版）第3和第4級高血壓，並有1%和1%的患者分別發現第3和第4級體液滯留（周邊水腫）。礦物皮質激素反應通常能成功地以醫療處置管理。併用皮質類固醇可減少這些不良反應的發生率和嚴重度【參見警語和注意事項】。

不良反應列表

在使用LHRH類似物或曾接受睾丸切除術治療的轉移晚期前列腺癌患者的研究中，每日給予abiraterone acetate 1,000毫克合併低劑量prednisone或prednisolone（每日5或10毫克，取決於適應症）。在臨床研究和上市後經驗期間發現的不良反應依頻率分類表列如下。頻率分類定義為：很常見（≥1/10）；常見（≥1/100 至< 1/10）；不常見（≥1/1,000 至< 1/100）；罕見（≥1/10,000 至< 1/1,000）；很罕見（< 1/10,000）和未知（現有資料無法估計頻率）。在每一個頻率分類中，不良反應是依嚴重度遞減排列。

表1： 在臨床研究和上市後經驗中發現的不良反應

系統器官分類	不良反應和頻率
感染與侵染	很常見：尿道感染 常見：敗血症
內分泌異常	不常見：腎上腺功能不全
代謝和營養異常	很常見：低血鉀 常見：高三酸甘油酯血症
心臟異常	常見：心臟衰竭*、心絞痛、心房顫動、心悸過速 不常見：其它心律不整 未知：心肌梗塞、QT延長【參見警語和注意事項和藥物交互作用】
血管異常	很常見：高血壓
呼吸道、胸部和縱隔異常	罕見：過敏性肺炎炎a
胃腸道異常	很常見：腹瀉 常見：消化不良
肝膽異常	很常見：丙胺酸轉胺酶增加和/或天門冬胺酸轉胺酶增加 ^b 罕見：猛爆性肝炎、急性肝衰竭
皮膚和皮下組織異常	常見：皮膚
肌肉骨骼和結締組織異常	不常見：肌肉病變、橫紋肌溶解症
腎臟和泌尿異常	常見：血尿
一般異常和注射部位情況	很常見：周邊水腫
受傷、中毒和手術併發症	常見：骨折**

* 心臟衰竭也包括充血性心衰竭、左心室功能障礙和射血分率降低。

**骨折包括骨質疏鬆症和除病理性骨折外的所有骨折。

^a 上市後經驗的主動通報。

^b 丙胺酸轉胺酶增加和/ 或天門冬胺酸轉胺酶增加包括ALT 增加、AST 增加和肝功能異常。

以下CTCAE（第4版）第3級不良反應發生於abiraterone acetate治療的患者：低血鉀為5%；尿道感染為2%；丙胺酸轉胺酶增加和/ 或天門冬胺酸轉胺酶增加為4%；高血壓為6%；骨折為2%； 周邊水腫、心臟衰竭和心房顫動各為1%。CTCAE（第4版）第3級高三酸甘油酯血症和心絞痛發生於<1%的患者。CTCAE（第4版）第4級尿道感染、丙胺酸轉胺酶增加和/或天門冬胺酸轉胺酶增加、低血鉀、心臟衰竭、心房顫動和骨折發生於< 1%的患者。在荷蘭蒙敏感性族群發現高血壓和低血鉀有較高的發生率（研究3011）。在荷蘭蒙敏感性族群（研究3011）有36.7%的患者通報高血壓，相較於研究1 和研究2 分別為11.8%和20.2%。在荷蘭蒙敏感性族群（研究3011）有

20.4%的患者發現低血鉀，相較於研究1和研究2分別為19.2%和14.9%。基礎ECOG2 活動能力狀態分級患者和老年患者（≥75 歲）次族群的不良事件發生率和嚴重度較高。

不良反應說明

心血管反應

三個第3 期研究排除無法控制的高血壓、臨床顯著的心臟疾病，如心肌梗塞、或過去6 個月有動脈血栓事件、嚴重或不穩定的心絞痛、或NYHA第III 或IV 級心臟衰竭（研究1）或第II 至IV級心臟衰竭（研究3011 和研究2）或心臟射血分率測量< 50%。所有參加的患者（含活性和安慰劑治療的患者）同時接受雌性素去除療法，主要使用LHRH類似物，其與糖尿病、心肌梗塞、腦血管意外和心源性猝死有關。第3 期研究中，心血管不良反應在使用 abiraterone acetate 的患者與使用安慰劑的患者的發生率如下：心房顫動為2.6% vs. 2.0%，心悸過速為1.0% vs. 1.0%，心絞痛為1.7%vs. 0.8%，心臟衰竭為0.7% vs. 0.2%，和心律不整為0.7% vs. 0.5%。

肝毒性

在abiraterone acetate 治療患者中曾通報肝毒性伴隨ALT、AST和總膽紅素上升。在第3 期臨床研究之間，通常在開始治療後前3 個月期間，在大約6%接受abiraterone acetate 治療的患者曾通報第3 和4 及肝毒性（例如：ALT 或AST 增加> 5 倍正常值上限[ULN] 或膽紅素增加> 1.5 倍正常值上限[ULN]）。研究3011 中，8.4%接受 abiraterone acetate 治療的患者發現第3 或4 級肝毒性。十位接受abiraterone acetate 的患者因肝毒性而中止；兩位為第2 級肝毒性，六位為第3 級肝毒性，以及兩位為第4 級肝毒性。研究3011 中沒有患者因肝毒性死亡。在第3 期臨床研究中，基礎ALT 或AST 較高的患者比一開始數值正常者更容易發生肝功能檢測值升高。當發現ALT或AST升高> 5 倍正常值上限[ULN]，或膽紅素升高> 3 倍正常值上限[ULN]，會暫停或中止abiraterone acetate。在兩個案例中發生肝功能檢測值增加【參見警語和注意事項】。此兩位患者有正常的基礎肝功能，發生ALT 或AST 上升15 至40 倍正常值上限[ULN] 和膽紅素上升2 至6 倍正常值上限[ULN]。當治療中止時，患者的肝功能檢測值回到正常，且一位患者再次治療後肝功能檢測結果沒有再升高。研究2 中，在接受abiraterone acetate 治療的35 位（6.5%）患者中發現第3 或4 級的ALT 或AST 上升。除了3 位患者外（2位發生新的多處肝轉移，以及1位在最後一劑abiraterone acetate後的3週時發生AST 上升），所有患者的轉胺酶升高均獲得解決。第3 期臨床研究中，有1.1%的abiraterone acetate 治療患者和0.6%的安慰劑治療患者通報因ALT和AST增加或肝功能異常而中止治療；未有因肝毒性事件而死亡的通報案例。

臨床試驗中，經由排除基礎具肝炎或顯著肝功能檢測異常的患者以減少肝毒性風險。試驗3011 中，排除基礎ALT 和AST > 2.5 倍正常值上限[ULN]、膽紅素大於1.5倍正常值上限[ULN] 或具有活性或有症狀的病毒性肝炎或慢性肝病的患者；繼發於肝功能異常的腹水或出血異常。研究1 中，排除未發生肝轉移且具基礎ALT和AST ≥2.5 倍正常值上限[ULN] 的患者，和發生肝轉移且具基礎ALT 和AST > 5 倍正常值上限[ULN] 的患者。研究2 中，具肝轉移的患者並不符合資格，並排除基礎ALT 和AST ≥2.5 倍正常值上限[ULN] 的患者。對參加臨床試驗發生肝功能檢測異常的患者進行有效的管理，需中止治療並只有在肝功能檢測回到患者基礎值後才能再次治療【參見用法用量】。具ALT 或AST 升高> 20 倍正常值上限[ULN] 的患者不再接受治療。此種患者再次治療的安全性為未知。尚未了解肝毒性的機制。

6.2 上市後的使用經驗

在abiraterone acetate 的核准後使用期間，曾發現下列的新增不良反應。由於這些反應乃是由非特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確切估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

呼吸道、胸腔及縱隔疾病：非感染性肺炎。

骨骼肌及結締組織疾病：肌肉病變（包含橫紋肌溶解症）。

肝膽疾病：猛爆性肝炎，包含急性肝衰竭及死亡。

7 藥物交互作用 (依文獻記載)

7.1 會抑制或誘導CYP3A4酵素之作用的藥物

根據額外試驗的資料，abiraterone acetate 乃是一種CYP3A4的作用受質。

一項特別設計的藥物交互作用試驗顯示，合併授予rifampin（一種強效的CYP3A4誘導劑）會使abiraterone 的暴露量降低55%。在使用abiraterone acetate 治療期間應避免併用強效的CYP3A4 誘導劑。如果必須合併授予強效的CYP3A4 誘導劑，應提高abiraterone acetate的投藥頻率【參見用法用量（2.3）及臨床藥理學（11.2）】。

一項特別設計的藥物交互作用試驗顯示，合併授予ketoconazole（一種強效的CYP3A4抑制劑）並不會對 abiraterone的藥物動力學造成任何具臨床意義的影響【參見臨床藥理學（11.2）】。

7.2 Abiraterone對藥物代謝酶的影響

abiraterone acetate 是肝臟藥物代謝酵素CYP2D6 及CYP2C8 的抑制劑。一項CYP2D6 藥物－藥物交互作用試驗顯示，將dextromethorphan（ CYP2D6的作用受質）與每日1,000 毫克的abiraterone acetate 及每日兩次5 毫克的prednisone 合併授予時，dextromethorphan 的Cmax 與AUC會分別升高2.8 倍與2.9 倍。應避免將 abiraterone acetate與治療指數狹窄的CYP2D6受質（如thioridazine）合併授予。如果無法使用替代藥物，則應謹慎從事，並考慮降低所併用之CYP2D6 受質藥物的劑量【參見臨床藥理學（11.2）】。

在一個針對健康受試者所進行的CYP2C8 藥物－藥物交互作用的試驗中，當pioglitazone（ CYP2C8受質）與單一劑量1,000 mg的abiraterone acetate併用時，pioglitazone 的AUC會上升46%。因此，當abiraterone acetate 與治療指數狹窄的CYP2C8 受質併用時，需密切監測其毒性症狀。

8 特殊族群之使用 (依文獻記載)

8.1 懷孕

懷孕用藥分級：X級【參見禁忌（4.1）】。

根據其作用機制與動物試驗的發現，對孕婦授予abiraterone acetate 會造成胎兒傷害。雖然目前並無適當且控制良好的對於孕婦使用abiraterone acetate 的研究，且abiraterone acetate 也不適用於女性，但還是應謹記，母親使用CYP17 抑制劑可能會影響胎兒的發育。以懷孕大鼠所進行的試驗顯示，在較患者人體建議劑量低的暴露量下，abiraterone acetate 即會造成發育毒性。abiraterone acetate 禁用於已懷孕或可能在使用本藥期間懷孕的婦女。如果患者在懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的風險，以及可能流產的風險。應囑咐具生育能力的婦女，在使用abiraterone acetate 治療期間應避免懷孕。

一項以大鼠所進行的胚胎－胎兒發育毒性研究顯示，在器官發生期間（懷孕第6-17天）口服授予10、30 或100 毫克/公斤/日的劑量之後，abiraterone acetate 會造成發育毒性。相關的發現包括在 ≥10 毫克/公斤/日之劑量下所發生的胚胎胎兒死亡（著床後流產、再吸收增加與胎齡減少）、胎兒發育延遲（骨骼影響）與泌尿生殖道影響（雙側輸尿管擴張），在≥30 毫克/公斤/日之劑量下造成的胎兒肛門生殖器官距離減小，以及在100 毫克/公斤/日之劑量下造成胎兒體重減輕。≥10 毫克/公斤/日的劑量會造成母體毒性。試驗劑量在大鼠體內所達到的全身暴露量（AUC）分別的相當於病患體內AUC 的0.03、0.1與0.3 倍。

8.2 授乳母親

Abiraterone acetate 並不適用於婦女。目前並不確知abiraterone acetate 是否會分泌進入人類的乳汁。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且餵哺母乳的嬰兒可能會因接觸abiraterone acetate 而發生嚴重的不良反應，因此，應勸告藥物對母親的重要性，然後據以決定是要停止餵哺母乳還是停止用藥。

8.3 兒童之使用

Abiraterone acetate 用於兒童病患的安全性及有效性尚未確立。

8.4 老年人之使用

在第3 期試驗的接受abiraterone acetate 治療的總病患人數中，有73%的患者為65 歲（含）以上，並有30%為

75 歲（含）以上。在這些老年病患與較年輕的病患之間，並未發現任何安全性或有效性方面的整體性差異。在其它見於報告的臨床經驗中也未發現老年病患與較年輕之病患的治療反應有任何差異，但不能排除某些老年病患對藥物反應較為敏感。

8.5 肝功能不全的患者

曾針對治療前併有輕度（N=8）或中度（N=8）肝功能不全（Child-Pugh 分級分別為 A 級和 B 級）的受試者與 8 名肝功能正常的健康對照受試者評估 abiraterone 的藥物動力學。對治療前併有輕度和中度肝功能不全的受試者口服授予單劑 1,000 毫克的 abiraterone acetate 之後，和肝功能正常的受試者相比較，abiraterone 的全身暴露量（AUC）會分別升高約 1.1 倍及 3.6 倍。

在另一項試驗中，曾針對治療前併有重度肝功能不全（Child-Pugh Class C）的受試者（N=8）與 8 名肝功能正常的健康對照受試者評估abiraterone 的藥物動力學。治療前併有重度肝功能不全的受試者，和肝功能正常的受試者相比較，abiraterone 的全身暴露量（AUC）會升高約7倍，游離藥物比例會升高2倍。

對治療前併有輕度肝功能不全的患者，並不須調整劑量。對治療前併有中度肝功能不全（Child-Pugh Class B）的患者，應將abiraterone acetate 的建議劑量降低至250 毫克每日一次。對治療前併有重度肝功能不全（Child-Pugh Class C）的患者，請不要使用abiraterone acetate。治療前併有中度肝功能不全的患者如果出現ALT或AST升高> 5 倍ULN，或總膽紅素升高> 3 倍ULN 的現象，則應停止使用abiraterone acetate 治療【參見用法用量（2.1）及臨床藥理學（11.2）】。

對在治療期間發生肝臟毒性反應的患者，應中斷治療，並可能須調整劑量【參見用法用量（2.2）、警語和注意事項（5.3）及臨床藥理學（11.2）】。

8.6 腎功能不全的患者

在一項特別設計的腎功能不全試驗中，腎功能正常的受試者（N=8）與接受血液透析治療的末期腎病（ESRD）患者（N=8）在口服授予單劑1,000 毫克的abiraterone acetate 之後，所呈現的平均PK參數大致相當。對腎功能不全的患者，並不須調整劑量【參見用法用量（2.1）及臨床藥理學（11.2）】。

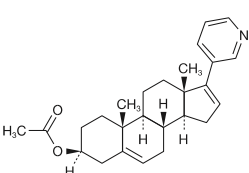
9 適量（依文獻記載）

人類使用 abiraterone acetate 適量的經驗相當有限。

目前並無任何特定的解毒劑。如果使用過量時，應立即停用abiraterone acetate，並採取一般性的支持措施，包括監視是否出現心律不整及心臟衰竭的現象，以及評估肝功能。

10 性狀說明（依文獻記載）

abiraterone acetate 的活性成分abiraterone acetate乃是abiraterone的乙酯鹽（acetyl ester）化合物。Abiraterone 是一種CYP17（17α-hydroxylase/C17,20-lyase）的抑制劑。每顆abiraterone acetate 錠劑含有250或500毫克的abiraterone acetate。Abiraterone acetate 的化學名為（3β）-17（-3-pyridinyl）androsta-5,16- dien-3-yl acetate，其結構為：



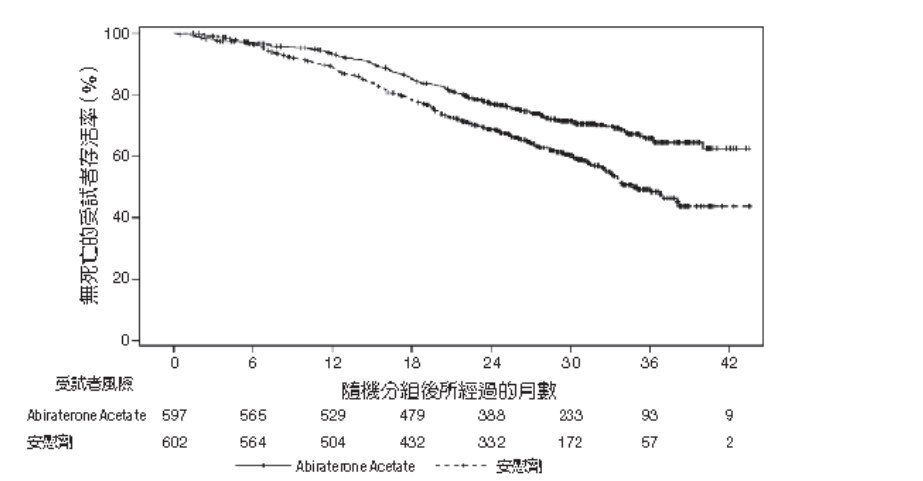
	AA-P	安慰劑
隨機分配的受試者	597	602
事件	169 (28.3%)	237 (39.4%)
設限 (Censored)	428 (71.7%)	365 (60.6%)
整體存活率 (月)		
中位數 (95% CI)	NE (NE, NE)	34.73 (33.05, NE)
範圍	(0.1, 43.5+)	(1.4+, 43.5+)
p 值 ^a	< 0.0001	
風險比率 (95% CI) ^b	0.621 (0.509, 0.756)	

註：+ =設限發現，NE=無法估計。AA-P=接受abiraterone acetate 和prednisone的受試者。

^a p 值的評估依據為對數等級檢定法，此檢定法為根據ECOG活動能力狀態評分（0/1或2）和內臟病灶（無或有）分層。

^b 風險比率的評估依據為分層的比例風險模型。風險比率< 1表示較有利於 AA-P

圖 2： 整體存活率的Kaplan-Meier 曲線；意圖治療族群（研究PCR3011）



次族群分析一致性有利於abiraterone acetate 治療。AA-P的治療效果在X光影像無惡化存活時間（rPFS）和整體存活率皆有利於預先指定的次族群，且和整體研究族群一致，除了ECOG評分2 的次族群未發現有利的趨勢，然而小樣本數（n=40）對提出任何有意義的結論有所限制。除了發現改善整體存活率和X光影像無惡化存活時間（rPFS），在以下所有的前瞻性定義的次要終點指標評估中，證實abiraterone acetate vs. 安慰劑治療的效益：

骨骼相關事件的時間（SRE）：降低30%骨骼相關事件風險（HR=0.703； 95% CI：[0.539, 0.916]，p=0.0086）。abiraterone acetate 或安慰劑研究組未達到骨骼相關事件的時間中位數。

根據PCWG2 標準，PSA 惡化的時間：PSA 惡化的時間中位數於接受abiraterone acetate 的患者為33.2個月，於接受安慰劑的患者為7.4個月（HR=0.299； 95% CI： [0.255, 0.352]，p < 0.0001）。

後續治療的時間：在期中分析時，接受abiraterone acetate 的患者尚未達到後續治療的中位數時間，接受安慰劑的患者則為21.6個月（HR=0.415； 95% CI： [0.346, 0.497]，p <0.0001）。

開始化學治療的時間：接受abiraterone acetate 的患者尚未達到開始化學治療的中位數時間，接受安慰劑的患者則為38.9個月（HR=0.443；95% CI：[0.349, 0.561]，p <0.0001）。

疼痛惡化的時間：接受abiraterone acetate 的患者尚未達到疼痛惡化的中位數時間，接受安慰劑的患者則為16.6個月（HR=0.695；95% CI：[0.583, 0.829]，p < 0.0001）。

大部分探測性終點指標有利於abiraterone acetate 和prednisone（ AA-P）治療勝過安慰劑。

研究1：

先前曾接受docetaxel 化學治療的轉移性CRPC患者

共有1,195 位患者在以2:1 的比例隨機分組之後，分別接受每日一次口服abiraterone acetate 1,000 毫克合併每日兩次口服prednisone 5 毫克的治療（N=797），或是接受每日一次安慰劑加每日兩次口服prednisone 5 毫克的治療（N=398）。患者在隨機分配進入各研究組後即持續接受治療，直到病情惡化（定義為PSA 較患者的基礎值/最低值升高25%，且同時出現計劃書設定的X 光影像惡化現象及症狀或臨床表現惡化的現象）、開始新的治療、出現無法接受的毒性反應、或是退出研究為止。

在以下的病患人口統計學特性和基礎疾病特性方面，兩個治療組的狀況大致相當。中位年齡為69歲（39–95 歲），種族分佈情形為93.3%白人、3.6%黑人、1.7%亞洲人、1.6%其他種族。在所收錄的患者中，有89%的ECOG活動能力狀態評分為0–1，有45%的簡式疼痛量表評分為≥ 4（患者所通報的過去24 小時期間最嚴重的疼痛程度）。有90%的患者有骨轉移的現象，有30%有侵犯內臟的現象。有70%的患者有X光影像的證據顯示病情惡化，有30%只有PSA檢測結果呈現惡化的現象。有70%的患者先前曾接受一種細胞毒性化學療法的治療，有30%曾接受兩種療法的治療。

在出現552 個死亡病例後即進行計劃書預設的期中分析，分析的結果顯示，和安慰劑組的患者相比較，使用abiraterone acetate 治療之患者中的整體存活率有統計學上明顯的改善（表4 與圖3）。在出現775 個死亡病例（預計進行最終分析之死亡病例數的97%）時進行更新存活分析。此分析的結果也和期中分析的結果相符（表4）。

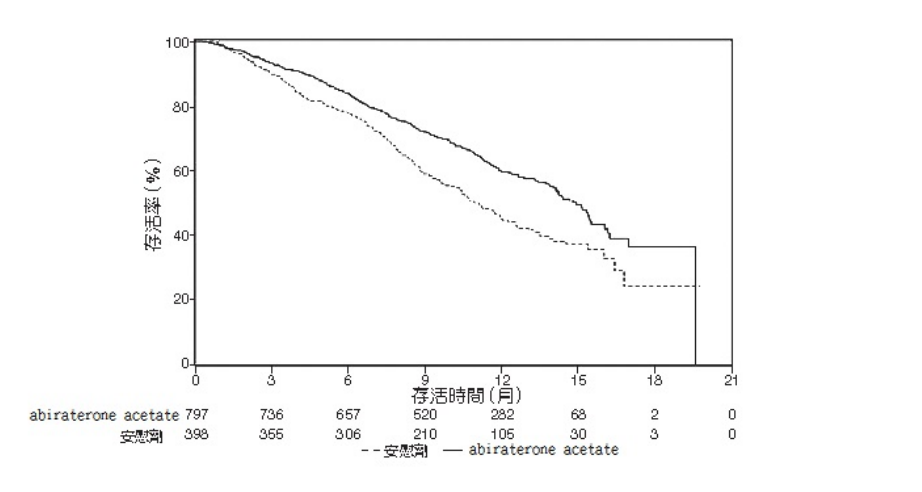
	abiraterone acetate（ N=797）	安慰劑（N=398）
初步存活分析		
死亡（%）	333 (42%)	219 (55%)
中位存活時間（月）（95% CI）	14.8 (14.1, 15.4)	10.9 (10.2, 12.0)
p 值 ¹	< 0.0001	
風險比率（95% CI） ²	0.646 (0.543, 0.768)	
更新存活分析		
死亡（%）	501 (63%)	274 (69%)
中位存活時間（月）（95% CI）	15.8 (14.8, 17.0)	11.2 (10.4, 13.1)
風險比率（95% CI） ²	0.740 (0.638, 0.859)	

¹ P值的評估依據為對數等級檢定法，此檢定法並依ECOG活動能力狀態評分（0–1vs.2）、疼痛評分（無vs.有）、先前曾接受之化學療法的種類數（1 vs.2）及病情惡化的類型（僅PSA檢測結果惡化vs.X光影像惡化）進行分

層。

² 風險比率的評估依據為分層的比例風險模型。風險比率< 1表示較有利於 abiraterone acetate。

圖 3：研究 1 的整體存活率Kaplan-Meier 曲線（意圖治療分析）



研究2：

先前未曾接受細胞毒性化學療法治療的轉移性CRPC患者

在研究2 中，1088 位患者以1:1 的比例隨機分組之後，分別接受每日一次1,000毫克之abiraterone acetate（ N=546）或每日一次安慰劑（N=542）的治療。兩組皆合併授予prednisone 5 毫克每日兩次。患者都持續接受治療至出現X光影像或臨床上（須以細胞毒性化學療法、放射療法或外科手術治療癌症、須長期使用鴉片類藥物控制疼痛症狀、或ECOG活動能力狀態衰退至3 或更嚴重）的病情惡化現象、出現無法接受的毒性反應、或是退出研究為止。疼痛程度達中度或重度、使用鴉片類藥物控制癌症疼痛症狀、或出現內臟器官轉移現象的患者都被排除於研究之外。

兩個治療組的病患人口統計學特性大致相當。中位年齡為70 歲。使用abiraterone acetate 治療之患者的種族分佈情形為95.4%白人、2.8%黑人、0.7%亞洲人、1.1%其他種族。

有76%之患者的ECOG 活動能力狀態評分為0，有24%為1。主要的療效終點指標為整體存活時間與X 光影像無惡化存活時間（rPFS）。依據簡式疼痛量表的定義（過去24 小時期間最嚴重的疼痛程度），有66%之患者的基礎疼痛評分為0–1（無症狀），有26%之患者的評分為2–3（有輕度症狀）。

X光影像無惡化存活的評估係採用連續造影分析法，界定的標準為骨骼掃描發現2 處或更多處新的骨骼病灶並經過確認（前列腺癌工作小組2 標準），及/ 或發現符合修訂實體腫瘤反應評估標準（RECIST）的軟組織病灶惡化現象。利用集中審查的X光影像惡化評估結果來進行rPFS分析。

在出現741 個死亡案例（中位追蹤時間為49 個月）後的計畫最終整體存活率分析顯示abiraterone acetate 組患者整體存活率比安慰劑組患者有統計學上顯著改善（表5與圖4）。65%的abiraterone acetate 組患者與78%的安慰劑組患者在試驗終止後繼續接受後續治療以延長轉移性CRPC的整體存活率。有13% abiraterone acetate 組患者與44%安慰劑組患者繼續使用abiraterone acetate 作為後續治療。

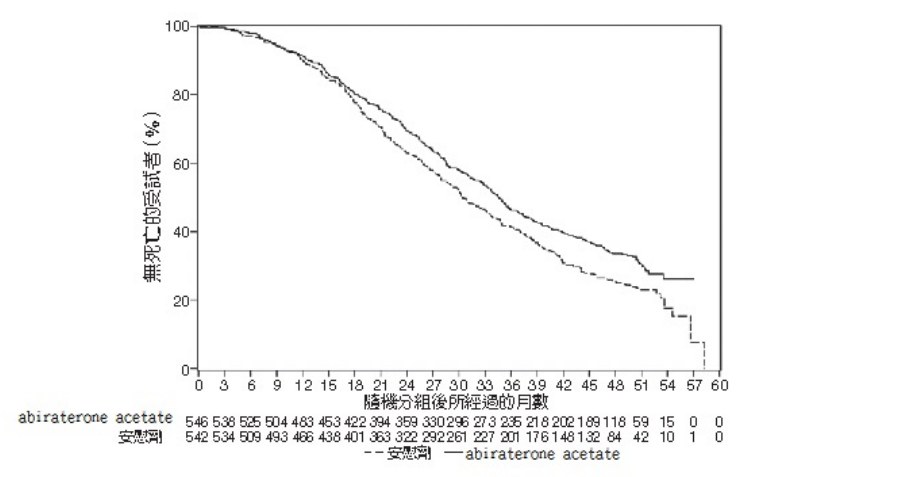
表5：研究2 中接受abiraterone acetate 或安慰劑合併Prednisone 治療之患者的整體存活率（意圖治療分析）

	abiraterone acetate（N=546）	安慰劑 N=542）
整體存活率		
死亡	354(65%)	387(71%)
中位存活時間(月）（95% CI）	34.7（32.7, 36.8）	30.3（28.7, 33.3）
p 值 ¹	0.0033	
風險比率 ² (95% CI)	0.81(0.70, 0.93)	

¹ P值的評估依據為對數等級檢定法，此檢定法並依ECOG活動能力狀態評分（0 vs.1）。

² 風險比率的評估依據為分層的比例風險模型。風險比率< 1表示較有利於 abiraterone acetate。

圖 4：研究 2 的整體存活率Kaplan-Meier 曲線



在進行預設的 rPFS 分析時，有150 位(28%)使用 abiraterone acetate 治療的患者及251 位（46%)使用安慰劑治療的患者有 X 光影像惡化的現象。兩個治療組的 rPFS 有明顯的差異(表6 與圖5）

表6：研究2 中接受abiraterone acetate 或安慰劑合併Prednisone 治療之患者的X 光影像無 惡化存活率(意圖治療分析)

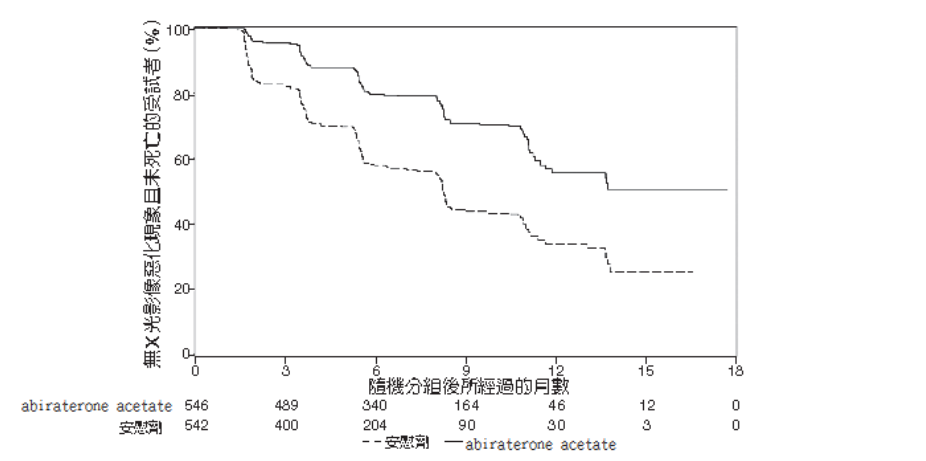
X 光影像無惡化存活率	abiraterone acetate（N=546）	安慰劑（=542）
惡化或死亡	150(28%)	251(46%)
中位 rPFS(月）（95% CI）	NR（11.66, NR）	8.28（8.12, 8.54）
p 值 ¹	< 0.0001	
風險比率 ² (95% CI）	0.425 (0.347, 0.522)	

NR =未達到。

¹ P 值的評估依據為對數等級檢定法，此檢定法並依ECOG活動能力狀態評分（0 vs. 1）。

² 風險比率的評估依據為分層的比例風險模型。風險比率< 1表示較有利於 abiraterone acetate。

圖 5：研究 2 的X 光影像無惡化存活率Kaplan-Meier 曲線(意圖治療分析)



主要的療效分析可由以下的預設終點指標獲得印證。接受 abiraterone acetate 治療之患者開始進行細胞毒性化學治療的中位時間為25.2 個月，而接受安慰劑治療的患者則為16.8 個月（HR=0.580； 95% CI： [0.487, 0.691]，p < 0.0001）。

接受abiraterone acetate 治療的患者並未達到使用鴉片類藥物控制前列腺癌疼痛症狀的中位時間，而接受安慰劑治療的患者則為23.7個月（HR=0.686； 95% CI： [0.566, 0.833]，p=0.0001）。使用鴉片類藥物之時間方面的結果可由病患通報疼痛症狀惡化的時間延後獲得印證，且較有利於abiraterone acetate 組。

根據最終整體存活資料顯示（日期為2014 年3 月31 日），兩個治療組的患者，風險率為0.806（95%CI 為0.697,0.931），接受abiraterone acetate 治療的患者整體存活期中位數為34.66個月，接受安慰劑治療的患者整體存活期中位數為30.29個月。

14 包裝規格/ 貯存與操作

2-1000錠HDPE塑膠瓶裝。

貯存與操作

請貯存於25℃以下。

請置於遠離兒童視線與兒童不及之處。

根據其作用機制，abiraterone acetate 可能會對發育中的胎兒造成傷害。已懷孕或可能懷孕的婦女不可在沒有防護措施（如手套）的情況下碰觸【參見特殊族群之使用（8.1）】。

15 病患諮詢須知（依文獻記載）

- 應告知患者，abiraterone acetate 與prednisone 或prednisolone 必須合併使用，且不可在未諮詢醫師的情況下中斷或停止使用任一種藥物。
- 應告知正在使用GnRH 促進劑治療的患者，在使用abiraterone acetate 與prednisone 或prednisolone 治療的過程中必須繼續維持原來的治療。
- 應告知患者abiraterone acetate 不應與食物併服，且在服用abiraterone acetate 前應至少2 小時不可進食，服用abiraterone acetate 後也應至少1 小時不可進食。應囑咐他們此錠劑必須整顆以水送服，請勿壓碎或嚼碎本錠。應告知患者，將abiraterone acetate 與食物併服會升高其暴露量，並可能因而引發不良反應。
- 應提醒患者，依據醫師的指示，abiraterone acetate 應每天服用一次，prednisone 或prednisolone 應每天服用兩次。
- 應囑咐患者，如果漏服一次 abiraterone acetate 或 prednisone 或 prednisolone 的每日劑量，第二天仍應服用正常的劑量。如果漏服每日劑量超過一次，則應請患者向他們的醫師通報。
- 應告知患者常見的abiraterone acetate 相關副作用，包括周邊水腫、低血鉀、高血壓、肝功能檢驗值升高及尿道感染。
- 應告知患者後續會以抽血檢查的方式監測他們的肝功能。
- 應告知患者abiraterone acetate 可能會對發育中的胎兒造成傷害；因此，已懷孕或可能懷孕的婦女不可在沒有防護措施（如手套）的情況下碰觸abiraterone acetate。
- 也應告知患者，目前並不確知abiraterone 或其代謝物是否會出現於精液中，因此，如果他們要和孕婦進行性行為，一定要使用保險套。如果患者要和具生育能力的婦女進行性行為，一定要使用保險套及另一種有效的避孕方法。在使用abiraterone acetate 治療期間必須持續採取這些避孕措施，在停止治療後亦應持續避孕一週。

版 本：USPI Sep2018+EUP1 Nov2017

製造廠：Dr. Reddy’ s Laboratories Ltd.Formulation Unit-VII

廠 址：Plot No. P1 To P9, Phase – III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District 530046, Andhra Pradesh, India.

藥 商：台灣瑞迪博士有限公司

地 址：臺北市信義區信義路5段7號57樓之1（5727室）