

核准日期：2007 年 02 月 20 日

修改日期：2008 年 03 月 24 日

2009 年 03 月 15 日

2010 年 05 月 21 日

2010 年 10 月 13 日

2010 年 12 月 10 日

2013 年 04 月 01 日

2014 年 05 月 18 日

2014 年 09 月 24 日

2016 年 02 月 02 日

xxxx 年 xx 月 xx 日

## 比卡鲁胺片说明书

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：比卡鲁胺片

商品名称：康士得/ CASODEX

英文名称：Bicalutamide Tablets

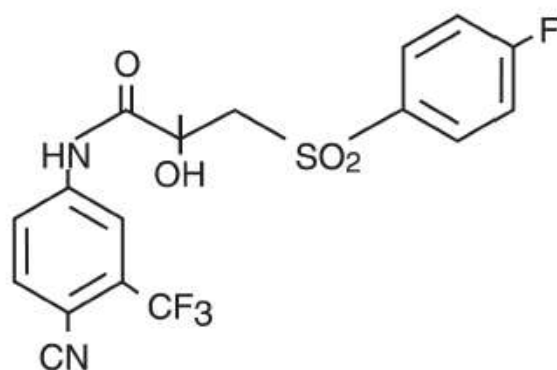
汉语拼音：Bikalu'an Pian

### 【成份】

本品主要成份为比卡鲁胺

化学名称：（±）-N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[（4-氟苯基）磺酰基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺

化学结构式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>4</sub>S

分子量：430.37

### 【性状】

本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

### 【适应症】

- 1) 50mg每日：与促黄体生成素释放激素 (LHRH) 类似物或外科睾丸切除术联合应用于晚期前列腺癌的治疗。
- 2) 150mg每日：用于治疗局部晚期、无远处转移的前列腺癌患者，这些患者不适宜或不愿接受外科去势术或其他内科治疗。

### 【规格】

(1) 50mg                      (2) 150mg

### 【用法用量】

#### 50mg 片剂

与促黄体生成素释放激素 (LHRH) 类似物或外科睾丸切除术联合应用于晚期前列腺癌的治疗。

成人            成年男性包括老年人：一片 (50mg)，一天一次，用本品治疗应在开始用 LHRH 类似物治疗之前至少 3 天开始，或与外科睾丸切除术治疗同时开始。

儿童            本品禁用于儿童。

肾损害        对于肾损害的病人无需调整剂量。

肝损害        对于轻度肝损害的病人无需调整剂量，中重度肝损伤的病人可能发生药物蓄积(见【注意事项】)。

#### 150mg 片剂

用于治疗局部晚期、无远处转移的前列腺癌患者，这些患者不适宜或不愿接受外科去势术或其他内科治疗。

成年男性包括老年人：口服，一天一次，一次三片 50mg 片剂或一次一片 150mg 片剂。

本品应持续服用至少两年或到疾病进展为止。

肾损害：对于肾损害的病人无需调整剂量。

肝损害：对于轻度肝损害的病人无需调整剂量，中重度肝损伤的病人可能发生药物蓄积(见【注意事项】)。

### 【不良反应】

1) 50mg 每日，用于与促黄体生成素释放激素 (LHRH) 类似物或外科睾丸切除术联合应用于晚期前列腺癌的治疗：

本节中的不良反应定义如下：十分常见 ( $\geq 1/10$ )；常见 ( $\geq 1/100$  且  $< 1/10$ )；偶见 ( $\geq 1/1,000$  且  $< 1/100$ )；罕见 ( $\geq 1/10,000$  且  $< 1/1,000$ )；十分罕见 ( $< 1/10,000$ )；未知 (不能根据已有数据评估)

表一 不良反应发生频率

系统器官分类	频率	事件
血液及淋巴系统疾病	十分常见	贫血
免疫系统疾病	偶见	超敏反应，血管性水肿和荨麻疹
代谢和营养疾病	常见	食欲降低
精神疾病	常见	性欲降低，抑郁
神经系统疾病	十分常见	头晕
	常见	嗜睡
心脏疾病	常见	心肌梗死 (已有致命结局的报道) <sup>4</sup> ，心力衰竭 <sup>4</sup>
	未知	QT 延长 (见【注意事项】和【药物相互作用】)。
血管疾病	十分常见	潮红
呼吸，胸廓和纵隔疾病	偶见	间质性肺病 <sup>5</sup> 已有致命结局的报道
胃肠道疾病	十分常见	腹痛 便秘 恶心
	常见	消化不良 肠胃气胀
肝胆疾病	常见	肝毒性，黄疸，转氨酶升高 <sup>1</sup>
	罕见	肝功能衰竭 <sup>2</sup> 。已有致命结局的报道
皮肤和皮下组织疾病	常见	脱发 多毛症/毛发再生 皮肤干燥 瘙痒

		皮疹
	罕见	光敏反应
肾脏和泌尿系统疾病	十分常见	血尿
生殖系统和乳房疾病	十分常见	男性乳腺发育和乳房触痛 <sup>3</sup>
	常见	勃起功能障碍
全身和用药局部疾病	十分常见	乏力 水肿
	常见	胸痛
体格检查	常见	体重增加

1. 肝功改变罕有严重情况，这些改变多为一过性的，继续治疗或中止治疗均可逐渐消退或改善。
2. 用比卡鲁胺治疗的患者极罕见会出现肝功能衰竭，尚未确定两者的因果关系。应注意定期检查肝功能(见【注意事项】)。
3. 可随联合去势治疗减轻。
4. 在用LHRH类似物与抗雄激素治疗前列腺癌的药物流行病学研究中观察到，当使用本品50mg与LHRH类似物联用时风险似乎增加，但本品150mg单独用于治疗前列腺癌时风险无明显增加。
5. 审核上市后数据后，作为药物不良反应加入列表。发生频率为偶发，是根据随机临床研究EPC中康士得150 mg治疗阶段报告的间质性肺炎不良事件的发生率确定。

**2) 150mg 每日用于治疗局部晚期、无远处转移的前列腺癌患者，这些患者不适宜或不愿接受外科去势术或其他内科治疗：**

十分常见(≥1/10)：

男性乳腺发育、乳房触痛。多数接受本品单药治疗的患者曾出现男性乳腺发育和/或乳房触痛。在临床研究中这一症状在5%的患者中较为严重。男性乳腺发育在终止治疗后可能不会自发恢复，特别是在长期用药之后。

常见(≥1/100 且<1/10)：

面色潮红、瘙痒、衰弱、脱发、头发再生、皮肤干燥、性欲减退、恶心、阳痿及体重增加。

偶见(≥1/1,000 且<1/100)：

腹痛、抑郁、消化不良、血尿及间质性肺病。

过敏反应，包括血管神经水肿和荨麻疹。

肝功改变(转氨酶升高，胆汁淤积和黄疸)，罕有严重情况。这些改变多为一过性的，继续治疗或中止治疗均可逐渐消退或改善。

用比卡鲁胺治疗的患者极罕见会出现肝功能衰竭，尚未确定两者的因果关系。应注意定期检查肝功能(见【注意事项】)。

未知(根据现有数据无法预估)的QT延长(见【注意事项】和【药物相互作用】)。

### 疑似不良反应报告

药品获批后上报疑似不良反应非常重要。它可以持续监控药品的利益/风险平衡。药品生产企业、经营企业和医疗机构应当通过国家药品不良反应监测系统及时上报。

### **【禁忌】**

本品禁用于妇女和儿童(见【孕妇及哺乳期妇女用药】节)。

本品不能用于对本品活性成分或任意一种辅料过敏的病人。

本品不可与特非那定，阿司咪唑或西沙比利联合使用(见【药物相互作用】)。

### **【注意事项】**

治疗开始时应接受专业人士的直接监督。

本品广泛在肝脏代谢。数据表明严重肝损害的病人药物清除可能会减慢，由此可能导致蓄积。所以本品对有中、重度肝损害的病人应慎用。

在本品上市后使用中报道因严重的肝损伤(肝衰竭)导致死亡或住院的病例(见【不良反应】)。这些肝毒性通常发生在治疗最初的3-4个月。在对照临床试验中大约有1%的患者因肝炎或明显的肝酶升高停止用药。

在开始使用本品治疗前应当检测血清转氨酶水平，在治疗最初4个月以及之后均应按一定间隔定期检测。如果有提示肝功能不全的临床症状或体征出现，如恶心、呕吐、腹痛、乏力、厌食、流感样症状、黑尿、黄疸、或右上腹触痛等，应立即检测血清转氨酶水平，特别是ALT。任何时候患者出现黄疸，或者ALT升高超过正常值上限2倍，应立即停用本品，并随访监测肝功能。

在接受LHRH激动剂的男性中观察到糖耐量降低。对于本身患有糖尿病的患者中，这可能表现为糖尿病或高血糖不能良好控制。因此应考虑对接受本品与LHRH激动剂联合治疗的患者监测血糖。

本品显示抑制细胞色素P450(CYP3A4)活性，因此当与主要由CYP3A4代谢的药物联合应用时应谨慎(见【禁忌】和【药物相互作用】)。

有遗传性半乳糖不耐受、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收障碍的患者不得服用本品。

在每日 150mg 用于治疗局部晚期、无远处转移的前列腺癌时，对于出现客观疾病进展伴有前列腺特异性抗原 (PSA) 升高的患者，应考虑停止用药。

罕见情况下，服用康士得 150mg 的患者报告光敏反应。应告知患者服用康士得 150mg 期间避免直接暴露于过强的阳光或紫外线下，可考虑涂抹防晒霜。如光敏反应持续时间较长和/或较严重，应当对症治疗。

雄激素剥夺治疗可能会延长 QT 间期。

对于具有 QT 间期延长病史，或具有 QT 间期延长危险因素的患者，和正在接受可能会延长 QT 间期的药物治疗的患者（见【药物相互作用】），医生应评估获益-风险比，包括在开始使用康士得前评估尖端扭转型室性心动过速的可能性。

#### 对驾驶和操作机器能力的影响

本品不会影响病人驾驶及操作机器的能力。但应注意，因偶尔可能会出现嗜睡，有过此类作用的病人应予以注意。

#### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

本品禁用于女性，更不能用于妊娠妇女或正哺乳的母亲。

#### **【儿童用药】**

本品禁用于儿童。请参见【用法用量】部分的详细描述。

#### **【老年用药】**

请参见【用法用量】部分的详细描述。

#### **【药物相互作用】**

本品与 LHRH 类似物之间无任何药效学或药代动力学方面的相互作用。

体外试验显示 R-比卡鲁胺是 CYP3A4 的抑制剂，对 CYP2C9，2C19 和 2D6 的活性有较小的抑制作用。

虽然在以安替比林为细胞色素 P450 (CYP) 活性标志物的临床研究中未发现与本品之间潜在药物相互作用的证据，但在联合使用本品 28 天后，平均咪达唑仑暴露水平 (AUC) 增加了 80%。对于治疗指数范围小的药物，该增加程度可具有相关性。因此，禁忌联合使用特非那定，阿司咪唑或西沙比利 (见【禁忌】)，且当本品与环孢菌素和钙通道阻滞剂联合应用时应谨慎。尤其当出现增加药效或药物不良反应迹象时，可能需要减低这些药物的剂量。对环孢菌素，推荐在本品治疗开始或结束后密切监测血浆浓度和临床状况。

当本品与抑制药物氧化的其他药物，如西咪替丁和酮康唑同时使用时应谨慎。理论上，这样可以引起本品血浆浓度增加，从而理论上增加药物的副作用。

体外研究表明本品可以与香豆素类抗凝剂，如：华法令，竞争其蛋白结合点。因此建议在已经接受香豆素类抗凝剂治疗的病人，如果开始服用本品，应密切监测凝血酶原时间。

由于雄激素剥夺治疗可能会延长 QT 间期，应对康士得与已知会延长 QT 间期或能诱导尖端扭转型室性心动过速的药物的合并用药进行仔细评价，如 IA 类（如奎尼丁、丙吡胺）或 III 类（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、抗精神病药等（见【注意事项】）。

儿童人群

仅在成人中进行过相互作用研究。

### 【药物过量】

没有人类过量的经验，没有特效的解药，应该对症治疗。透析可能没有帮助，因为本品与蛋白高度结合且在尿液中以非原形排泄。但一般的支持疗法是需要的，这包括生命体征的密切监测。

### 【临床试验】

#### 1. 50mg 每日，与促黄体生成素释放激素 (LHRH) 类似物联合应用于晚期前列腺癌的治疗

在一项多中心、双盲、对照临床试验中，813 例既往未经治疗的晚期前列腺癌患者随机分配接受比卡鲁胺 50mg，每天一次给药 (404 例) 或者氟他胺 250mg，每天三次给药 (409 例)，两组均联合使用 LHRH 类似物 (醋酸戈舍瑞林植入剂或醋酸亮丙瑞林长效制剂)。在中位随访 160 周后进行分析，比卡鲁胺组 213 例 (52.7%) 和氟他胺组 235 例 (57.5%) 死亡。两组生存无显著差异 (HR=0.87, 95%CI: 0.72-1.05)。两组客观疾病进展时间也无显著差异 (HR=0.93, 95%CI: 0.79-1.10)。两组生活质量评估、治疗相关症状等也无明显差异。

#### 2. 150mg 每日单药用于治疗局部晚期、无远处转移的前列腺癌患者

在有 8113 名患者参加的三项安慰剂对照的双盲研究中，对本品 150mg 用于治疗局限性 (T1-T2, N0 或 NX, M0) 或局部晚期 (T3-T4, 任何 N; 或任何 T, N+) 的非转移性前列腺癌 (所有 M0) 的研究结果进行了合并分析，在这些研究中本品被作为一线激素治疗或作为前列腺切除术或放疗后的辅助治疗。在 9.7 年的中位随访期时，以本品和安慰剂治疗的患者分别有 36.6% 和 38.17% 出现了客观疾病进展。

在多数患者组间均可观察到疾病进展风险的下降，但在那些疾病进展高风险的患者中特别明显，因此临床医生应该决定对于疾病进展低风险患者的最佳治疗方案，可能应将激素治疗延缓至出现疾病进展症状。

在 9.7 年中位随访中，未见总体生存的差异，死亡率为 31.4% (HR=1.01; 95%CI 为 0.94 至 1.09)。然而，对于一些接受本品作为单药治疗的亚组患者进行的探索性分析可见某些趋势：

- 与安慰剂组相比，接受本品单药治疗的局限性疾病患者，在无进展生存方面未显示出差异。对于接受比卡鲁胺作为放疗后辅助治疗的患者 (HR=0.98; 95%CI 为 0.80 至 1.20)，或是作为前列腺癌根治术后辅助治疗的患者 (HR=1.03; 95%CI 为 0.85 至 1.25)，也未显示出总生存的差异，而观察等待亚组有生存下降趋势 (HR=1.15; 95%CI 为 1.00 至 1.32)。有鉴于此，认为使用本品的风险利益比对于局限性疾病患者并不有利。
- 与安慰剂组相比，接受本品单药治疗的局部晚期观察等待亚组患者显示出生存改善的趋势 (HR=0.81; 95%CI 为 0.66 至 1.01)。局部晚期前列腺癌患者无进展生存和总体生存数据可见下表：

局部晚期患者无进展生存 (PFS) 数据表

分析人群	治疗组	3 年 PFS (%)	5 年 PFS (%)	7 年 PFS (%)	10 年 PFS (%)
观察等待 (n=657)	比卡鲁胺 150mg	19.7%	36.3%	52.1%	73.2%
	安慰剂	39.8%	59.7%	70.7%	79.1%
放射治疗 (n=305)	比卡鲁胺 150mg	13.9%	33.0%	42.1%	62.7%
	安慰剂	30.7%	49.4%	58.6%	72.2%
前列腺癌根治术 (n=1719)	比卡鲁胺 150mg	7.5%	14.4%	19.8%	29.9%
	安慰剂	11.7%	19.4%	23.2%	30.9%

局部晚期患者总体生存 (OS) 数据表

分析人群	治疗组	3 年 OS (%)	5 年 OS (%)	7 年 OS (%)	10 年 OS (%)
观察等待 (n=657)	比卡鲁胺 150mg	14.2%	29.4%	42.2%	65.0%



	安慰剂	17.0%	36.4%	53.7%	67.5%
放射治疗 (n=305)	比卡鲁胺 150mg	8.2%	20.9%	30.0%	48.5%
	安慰剂	12.6%	23.1%	38.1%	53.3%
前列腺癌根治术 (n=1719)	比卡鲁胺 150mg	4.6%	10.0%	14.6%	22.4%
	安慰剂	4.2%	8.7%	12.6%	20.2%

在另一研究项目中，通过对两项 480 名未经治疗的局部晚期非转移性 (M0) 前列腺癌患者参加的研究进行合并分析，证明了本品 150mg 治疗局部晚期非转移性前列腺癌患者(这些患者被要求立即进行去势手术)的疗效。在 56% 的死亡率和 6.3 年的中位随访期时，以本品治疗和去势手术相比在生存期方面没有显著性差异(HR=1.05; CI 为 0.81 至 1.36)，但统计学上尚不能认为两种治疗是等效的。

对两项 805 名未经治疗的转移性 (M1) 前列腺癌患者参加的研究进行合并分析，达到 43% 的死亡率时表明，在生存期指标上以本品 150mg 治疗不如去势手术有效(HR=1.30; CI 为 1.04 至 1.65)，在 2 年的中位生存期内，预计两者达到死亡的时间差别为 42 天(6 周)。

在中国的注册临床试验为一项随机、开放、多中心研究，对 58 位前列腺癌 TNM 分期为 T3 或 T4，任何 N，M0 且 PSA $\geq$ 10  $\mu$ g/L 的患者，评价比卡鲁胺 150mg 单用与单独药物去势治疗比较疗效和安全性。结果显示比卡鲁胺 150mg 单药治疗 12 周，其 PSA 的抑制率为 62.2%，前列腺体积缩小 36.3%；同目前的标准的治疗相比疗效相似。同时，比卡鲁胺 150mg 的总体安全性良好，治疗过程中无严重不良事件发生，没有受试者因不良事件而暂停和退出研究。2 例与药物相关的不良事件主要为乳房疼痛和男子乳腺发育。

## 【药理毒理】

### 药理作用

本品属于非甾体类抗雄激素药物，没有其它内分泌作用，它与雄激素受体结合而不激活基因表达，从而抑制了雄激素的刺激，导致前列腺肿瘤的萎缩。临床上停用本品可在部份患者中引起抗雄激素撤药性综合症。

本品是消旋物，其抗雄激素作用仅仅出现在 (R) - 结构对映体上。

### 毒理研究

比卡鲁胺是一种强效的抗雄激素药物，并且在动物中是一种混合功能氧化酶诱导剂。动物靶器官变化，包括动物中(间质细胞，甲状腺，肝脏)肿瘤诱发

与这些作用相关。在人体，还未发现酶诱导作用。临床前试验的结果被认为与晚期前列腺癌病人治疗无相关性。细精管的萎缩是抗雄激素类药物可以预期的作用，在所有种属的试验动物中都有观察到。对大鼠进行 12 个月重复给药毒性研究之后 24 周，其睾丸萎缩可以完全恢复；而在生殖研究中，在给药 11 周后 7 周，其功能即可恢复。故在男性中推断会有亚生育力期或无生育力期。

### 【药代动力学】

#### 吸收

本品经口服吸收良好。没有证据表明食物对其生物利用度方面存在任何临床相关的影响。

#### 分布

本品与蛋白高度结合(消旋体 96%，(R)-对映体>99%)并被广泛代谢(经氧化及葡萄糖醛酸化)，其代谢产物以几乎相同的比例经肾及胆消除。

#### 生物转化

(S)-对映体相对(R)-对映体消除较为迅速，后者的血浆清除半衰期为 1 周。

在本品的每日(50mg 和 150mg)用量下，(R)-对映体因其半衰期长，在血浆中蓄积了约 10 倍。

当每日服用本品 50mg 时，(R)-对映体的稳态血浆浓度约 9  $\mu\text{g/ml}$ ，稳态时有效(R)-对映体占总循环内药量的 99%。

当每日服用本品 150mg 时，(R)-对映体的稳态血浆浓度约为 22  $\mu\text{g/ml}$ ，在稳态时有效(R)-对映体占总循环内药量的 99%。

#### 消除

接受本品 150mg 治疗的男性患者精液中 R-比卡鲁胺浓度为 4.9  $\mu\text{g/ml}$ 。通过性生活到达女性体内量低，约 0.3  $\mu\text{g/kg}$ 。动物试验表明此浓度不足以对子代产生影响。

#### 特殊人群

(R)-对映体的药代动力学不受年龄、肾损害或轻、中度肝损害的影响。有证据表明在严重肝损害病例中，(R)-对映体血浆清除较慢。

**【贮藏】** 低于 30°C 保存。

**【包装】** 铝塑泡包装，28 片/盒。

### 【有效期】

50mg 片剂 60 个月

150mg 片剂 48 个月

**【执行标准】**

进口药品注册标准 JX20140033

**【进口药品注册证号】**

50mg 片剂 H20140720

150mg 片剂 H20130043

**【生产企业】**

生产企业名称: CORDEN PHARMA GMBH

生产企业地址: OTTO HAHN STRASSE, PLANKSTADT, D-68723, Germany 德国

包装企业名称: AstraZeneca UK Limited

包装企业地址: Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10  
2NA, UK

中国联络处地址: 江苏省无锡市新区黄山路 2 号

邮政编码: 214028

质量投诉电话: 400 828 1755, 800-828-1755

产品信息免费咨询电话: 800-820-8116, 400 820 8116

传真号码: 021-38723255

阿斯利康公司网址: <http://www.astrazeneca.com.cn>