

## 裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：賴小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23606

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人\*

發文日期：中華民國110年11月18日

發文字號：110 裕字-第001496號

主旨：本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「ZYTIGA Tablets 250mg，澤珂錠 250毫克(衛部藥輸字第026139號)」仿單變更事宜，詳如說明段，請查照。

說明：

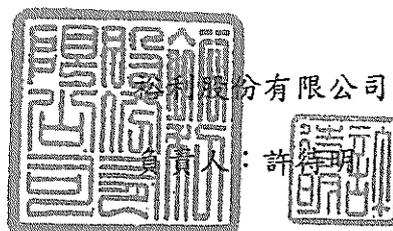
- 一、本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「ZYTIGA Tablets 250mg，澤珂錠 250毫克(衛部藥輸字第026139號)」已於衛授食字第1106001062A號書函核准仿單變更事宜，變更內容摘要如下：

包裝內容	目前版號	新版號	內碼 (PCC code)	變更內容	預計到市場時間
仿單	2001	2101	Zytiga Tablets 250 mg: 737778	請參閱追蹤版仿單	批號: CHSGB 時間: 預計 2021 年 12 月陸續上市場

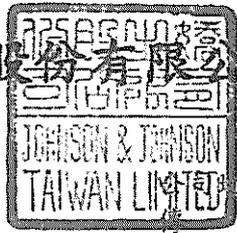
- 二、上開變更事宜業已生效，新版仿單之產品預計2021年12月起陸續出貨。

- 三、特此通知，敬請轉知相關單位，懇請 貴院持續支持與愛護，無任感荷。

附件：原廠公文、衛福部核准函、追蹤版仿單



# 嬌生股份有限公司 函



地址：台北市中山區民生東路三段2號10及11樓

真：(02) 2593-9100

電話：(02) 2593-9888

聯絡人及電話：

105台北市松山區南京東路四段126號

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 110 年 10 月 28 日

發文字號：(一一〇)台嬌字第0212號

主旨：函告本公司產品「澤珂<sup>®</sup>錠 250毫克 (ZYTIGA<sup>®</sup> Tablets 250mg) (衛部藥輸字第026139號)」仿單變更事宜，煩請 貴公司代為發函至各醫院，函文如下：

「主旨：函告本公司產品「澤珂<sup>®</sup>錠 250毫克 (ZYTIGA<sup>®</sup> Tablets 250mg) (衛部藥輸字第026139號)」仿單變更事宜，詳如說明段，請查照。」

說明：

- 一、本公司產品衛部藥輸字第026139號：澤珂<sup>®</sup>錠 250毫克 (ZYTIGA<sup>®</sup> Tablets 250mg)，已於衛授食字第 1106001062A 號書函核准仿單變更事宜，變更內容摘要如下：

包裝內容	目前版號	新版號	內碼 (PCC code)	變更內容	預計到市場時間
仿單	2001	2101	Zytiga Tablets 250 mg: 737778	請參閱追蹤版仿單	批號: CHSGB 時間: 預計 2021 年 12 月陸續上市場

- 二、隨函檢附相關附件如下：

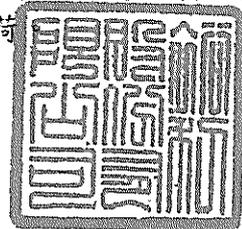
(一) 新版中文仿單 (核准版、追蹤修訂版)

(附件1-2)

(二) 衛生福利部核准函

(附件3)

- 三、上開變更事宜業已生效，新版仿單之產品預計2021年12月起陸續出貨，特此通知 貴院。懇請 貴院持續支持與愛護，無任感荷。



嬌生股份有限公司

負責人 田中美由紀

正本

檔 號：

保存年限：

## 衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：黃小姐 02-27877421

電子郵件信箱：

104

台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

受文者：嬌生股份有限公司

發文日期：中華民國110年7月12日

發文字號：衛授食字第1106001062A號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本1份

主旨：貴公司申請「澤珂錠250毫克(ZYTIGA Tablets 250mg)」  
(衛部藥輸字第026139號)仿單變更一案(案號：  
1106001062)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請  
查照。

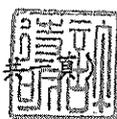
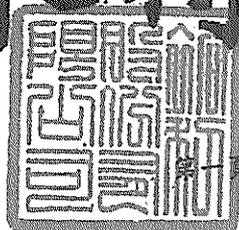
說明：

- 一、復貴公司110年1月13日(110)台嬌登字第031號藥品變更登記申請書及110年6月29日(110)台嬌登字第283號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人彭宜靖聯絡，電話：  
(02)8170-6000#510，E-mail: ycpeng904@cde.org.tw。

正本：嬌生股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中



第一頁 (共一頁)

裝

訂

線

## 澤珂®錠 250毫克

ZYTIGA® Tablets 250mg

衛部藥輸字第026139號  
須由醫師處方使用

### 1 適應症與用途

與prednisolone或prednisolone 併用，適用於治療下列病人：

- (1)轉移性的去勢抗性前列腺癌(CRPC)，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。
- (2)轉移性的去勢抗性前列腺癌，且已接受過docetaxel 治療。
- (3)新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌(CSPC)，且與雄性素去除療法併用。

### 2 用法用量

#### 2.1 轉移性CRPC的建議劑量

ZYTIGA®的建議劑量為每日一次口服投予1000毫克（2顆500毫克或4顆250毫克錠），合併每日兩次口服投予prednisone或prednisolone 5毫克。

#### 2.2 轉移性高風險CSPC的建議劑量

ZYTIGA®的建議劑量為每日一次口服投予1000毫克（2顆500毫克或4顆250毫克錠），合併每日一次口服投予prednisone或prednisolone 5毫克。

### 2.3 重要用藥指示

接受ZYTIGA®治療的病人也應同時使用促性腺激素釋放素(GnRH)促進劑，或已進行雙劑單丸切除術。ZYTIGA®必須空腹服用，且應於進食前至少1小時或進食後至少2小時服用[參見臨床藥理學(12.3)]。本錠劑應整顆以水送服。請勿壓碎或嚼碎本錠。

#### 2.4 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)的病人，應將ZYTIGA®的建議劑量降低至250毫克每日一次。對中度肝功能不全的病人，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病人如果出現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ZYTIGA®，且不可再度使用ZYTIGA®治療[參見特殊族群之使用(8.6)及臨床藥理學(12.3)]。

對治療前併有重度肝功能不全(Child-Pugh Class C)的病人，請不要使用ZYTIGA®。

### 肝毒性

對在使用ZYTIGA®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)的病人，應中斷使用ZYTIGA®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病人的基礎值，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。對重新開始治療的病人，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病人的基礎值，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。

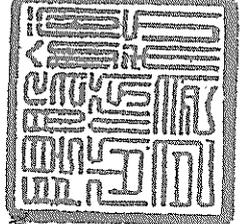
如果在將劑量降低至500毫克每日一次之後還是出現肝毒性，則應停止使用ZYTIGA®治療。

若病人同時發生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ZYTIGA®。[參見警語和注意事項(5.3)]

#### 2.5 使用強效CYP3A4誘導劑之病人的劑量修正指引

在使用ZYTIGA®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)。

如果必須同時投予強效的CYP3A4誘導劑，應將ZYTIGA®的投藥頻率提高至一天一次（例如從1000毫克一天一次提高至1000毫克一天兩次），但僅限併用期間。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



### 3 劑型與劑量規格

錠劑(250毫克)：白色至灰白色的橢圓形錠劑，且一面刻有“AA250”字樣。

### 4 禁忌

無。

### 5 警語和注意事項

#### 5.1 礦物皮質激素過多所引發的低血鉀、體液滯留及心血管不良反應

ZYTIGA<sup>®</sup>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(12.1)]。應至少每月監測一次病人是否出現高血壓、低血鉀及體液滯留的現象。在使用ZYTIGA<sup>®</sup>治療之前與治療期間應控制高血壓並矯正低血鉀的問題。

在四項使用每日兩次prednisone 5毫克合併每日一次abiraterone acetate 1000毫克之安慰劑對照試驗的整合資料中，ZYTIGA<sup>®</sup>組有4%的病人、安慰劑組有2%的病人發生第3-4級的低血鉀。各組皆有2%的病人發生第3-4級的高血壓，有1%的病人發生3-4級的體液滯留。

在使用每日一次prednisone 5毫克合併每日一次abiraterone acetate 1000毫克的LATITUDE試驗(一項隨機分組的安慰劑對照性多中心臨床試驗)中，ZYTIGA<sup>®</sup>組有10%的病人、安慰劑組有1%的病人發生第3-4級的低血鉀；ZYTIGA<sup>®</sup>組有20%的病人、安慰劑組有10%的病人發生第3-4級的高血壓。各組皆有1%的病人發生3-4級的體液滯留[參見不良反應(6)]。

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病人，如患有心臟衰竭、最近曾發生心肌梗塞、患有心血管疾病或患有心律失常的病人，應予以嚴密監視。在上市後的使用經驗中，曾在服用ZYTIGA<sup>®</sup>期間發生低血鉀的病人中觀察到QT間期延長與尖端扭轉型室心性心悸過速(Torsades de Pointes)的現象。

對左心室射出分率 $\leq 50\%$ 、或紐約心臟協會(NYHA)第III或第IV級心臟衰竭竭(COU-AA-301試驗)或NYHA第II至第IV級心臟衰竭竭(COU-AA-302試驗和LATITUDE試驗)之病人使用ZYTIGA<sup>®</sup>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，這些病人都被排除於研究之外[參見臨床研究(14)]。

### 5.2 腎上腺皮質功能不全

在五項隨機分組之安慰劑對照性臨床試驗的整合資料中，有0.3%使用ZYTIGA<sup>®</sup>的病人( $n=2230$ )及0.1%使用安慰劑的病人( $n=1763$ )發生腎上腺功能不全的反應。在接受ZYTIGA<sup>®</sup>合併prednisone治療的病人中，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。

應監視病人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病人。在使用ZYTIGA<sup>®</sup>治療的病人中，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蓋。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ZYTIGA<sup>®</sup>相關的嚴重肝毒性，包含急性肝炎、急性肝衰竭及死亡案例。[參見不良反應(6.2)]

在五項隨機分組之臨床試驗的整合資料中，2230位接受ZYTIGA<sup>®</sup>治療的病人中，有6%出現第3-4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升高現象的病人要比開始治療時之檢驗值正常的病人容易出現肝功能檢驗值升高的現象。2230位接受ZYTIGA<sup>®</sup>的病人中，有1.1%因ALT與AST升高或肝功能異常而停止治療。在這些臨床試驗中，並無任何與ZYTIGA<sup>®</sup>明確相關的死亡病例是肝毒性事件所致。

在開始使用ZYTIGA<sup>®</sup>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ZYTIGA<sup>®</sup>治療的病人，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兩週檢測一次，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。如果病人的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ZYTIGA<sup>®</sup>的治療，並密切監視肝功能。

在肝功能檢驗的結果回復到病人的基礎值，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ZYTIGA<sup>®</sup>重新開始治療[參見用法用量(2.4)]。

若病人同時發生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 ZYTIGA<sup>®</sup> / 參見用法用量(2.4)。

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之病人重新開始使用 ZYTIGA<sup>®</sup> 治療的安全性目前仍然不明。

#### 5.4 與 Radium Ra 223 Dichloride 併用會增加骨折及死亡的發生率

在臨床試驗之外，並不建議將 ZYTIGA<sup>®</sup> 加 prednisone/prednisolone 與 radium 223 dichloride 併用。

一項隨機分組的安慰劑對照性多中心研究(ERA-223試驗)曾針對806位無症狀或有輕度症狀並發生骨轉移的去勢抗性前列腺癌病人評估同時開始使用 ZYTIGA<sup>®</sup> 加 prednisone/prednisolone 與 radium Ra 223 dichloride 治療的臨床療效與安全性。根據獨立資料監視委員會的建議，這項研究初期是採用非盲性模式。

主要分析顯示，在接受 radium Ra 223 dichloride 合併 ZYTIGA<sup>®</sup> 加 prednisone/prednisolone 治療的病人中，骨折發生率(28.6% vs 11.4%)及死亡發生率(38.5% vs 35.5%)較接受安慰劑合併 ZYTIGA<sup>®</sup> 加 prednisone/prednisolone 治療之病人增加的現象。

#### 5.5 胚胎-胎兒毒性

ZYTIGA<sup>®</sup> 用於女性的安全性與療效尚未確立。根據動物生殖研究作用機制，對孕婦投予 ZYTIGA<sup>®</sup> 可能會導致胎兒傷害與流產。在動物生殖研究中，於器官發生期間對懷孕大鼠口服投予 abiraterone acetate，在約相當於人類於建議劑量下所達到之暴露量(AUC)的 $\geq 0.03$ 倍的母體暴露量下，會造成不良發育影響。應囑咐有具生育能力之女性伴侶的男性病人，在治療期間及投予最後一劑 ZYTIGA<sup>®</sup> 後的3週之內，應採取有效的避孕措施[參見特殊族群之使用(8.1、8.3)]。已經懷孕或可能懷孕的女性不應服用 ZYTIGA<sup>®</sup> [參見包裝規格/儲存與操作(10)]。

#### 5.6 低血糖

投予 abiraterone acetate 於接受 thiazolidinediones (包含 pioglitazone) 或 repaglinide 藥物的糖尿病病人曾被通報嚴重的低血糖症[參見藥物交互作用(7.2)]。在 abiraterone acetate 治療期間和停止使用之後，應監測糖尿病病人的血糖。評估是否需要調整糖尿病藥物的劑量以降低低血糖的風險。

#### 6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其它段落中有較為詳盡的說明：

- 藥物皮膚刺激過多所引發的低血鉀、體液滯留及心血管不良反應[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)]。
- 與 Radium Ra 223 Dichloride 併用會增加骨折及死亡的發生率[參見警語和注意事項(5.4)]。

#### 6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不能直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。

在收錄轉移性CRPC病人的兩項隨機分組、安慰劑對照性、多中心臨床試驗中(COU-AA-301與COU-AA-302)，活性藥物治療組的 ZYTIGA<sup>®</sup> 給藥方式為每日一次口服投予1000毫克，合併每日兩次 prednisone 5毫克。對照組的病人則是給予安慰劑加每日兩次 prednisone 5毫克。在收錄轉移性高風險CSPC病人的第三項隨機分組、安慰劑對照性、多中心臨床試驗中(LATITUDE)，ZYTIGA<sup>®</sup> 的給藥方式為每日一次投予1000毫克，合併每日一次 prednisone 5毫克。對照組的病人則是投予安慰劑。另外，還有兩項針對轉移性CRPC病人所進行的隨機分組、安慰劑對照試驗。自這五項隨機分組對照試驗的2230位病人中彙集而得的安全性資料即為警語和注意事項、第1-4級不良反應及第1-4級實驗室檢驗異常之資料的基礎。在所有的試驗中，兩組病人都必須使用促性腺激素釋放素(GnRH)促進劑或先前已進行睾丸切除術。

在整合資料中，使用 ZYTIGA<sup>®</sup> 治療之病人的中位治療期間為11個月(0.1, 43)，使用安慰劑治療的病人則為7.2個月(0.1, 43)。最為常見( $\geq 10\%$ )且在 ZYTIGA<sup>®</sup> 組中較常發生( $\geq 2\%$ )的不良反應為疲倦、關節痛、高血壓、噁心、水腫、低血鉀、熱潮紅、腹瀉、嘔吐、上呼吸道感染、咳嗽及頭痛。最為常見( $> 20\%$ )且在 ZYTIGA<sup>®</sup> 組中較常發生( $\geq 2\%$ )的實驗室檢驗異常為貧血、鹼性磷酸酶(ALP)升高、高三酰甘油血症、淋巴球減少症、高膽固醇血症、高血糖及低血鉀。ZYTIGA<sup>®</sup> 組有53%的病人、安慰劑組有46%的病人發生第3-4級不良事件。ZYTIGA<sup>®</sup> 組有14%的病人、安慰劑組有13%的病人停止治療，導致停用 ZYTIGA<sup>®</sup> 及 prednisone 的常見不良反應( $\geq 1\%$ )為肝毒性與心臟異常。

ZYTIGA<sup>®</sup> 組有7.5%的病人、安慰劑組有6.6%的病人發生與治療期間出現之不良

事件相關的死亡，在ZYTIGA®組的病人中，最為常見的死亡導因為疾病惡化(3.3%)。有≥5位病人發生的其他死亡導因包括肺炎、心肺功能停止、死亡(無任何額外資訊)、以及整體身體健康惡化。

### COU-AA-301試驗：化學治療後的轉移性CRPC

COU-AA-301試驗共收錄了1195位先曾接受docetaxel化學治療的轉移性CRPC病人。未發生肝轉移的病人，若AST及/或ALT≥2.5倍ULN，則不予收納。有發生肝轉移的病人，若AST及/或ALT>5倍ULN，亦排除於試驗之外。

表1所示為COU-AA-301試驗之ZYTIGA®組中的發生頻率和安慰劑組相比較之絕對升高幅度≥2%的不良反應，或是特別值得注意的事件。使用ZYTIGA®加prednisone治療的中位期間為8個月。

表1： COU-AA-301試驗中的 ZYTIGA®相關不良反應

系統/器官分類	ZYTIGA®加Prednisone (N=791)		安慰劑加Prednisone (N=394)	
	所有等級 <sup>1</sup>	第3-4級	所有等級	第3-4級
不良反應	%	%	%	%
肌肉骨骼與結締組織異常				
關節腫脹/不適 <sup>2</sup>	30	4.2	23	4.1
肌肉不適 <sup>3</sup>	26	3.0	23	2.3
全身性異常				
水腫 <sup>4</sup>	27	1.9	18	0.8
血管異常				
熱潮紅	19	0.3	17	0.3
高血壓	8.5	1.3	6.9	0.3
胃腸道異常				
腹瀉	18	0.6	14	1.3
消化不良	6.1	0	3.3	0
感染與傳染				
尿道感染	12	2.1	7.1	0.5
上呼吸道感染	5.4	0	2.5	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	11	0	7.6	0
腎臟與泌尿系統異常				
頻尿	7.2	0.3	5.1	0.3
夜尿	6.2	0	4.1	0
受傷、中毒與手術併發症				

骨折 <sup>5</sup>	5.9	1.4	2.3	0
心臟異常				
心律不整 <sup>6</sup>	7.2	1.1	4.6	1.0
胸痛或胸部不適 <sup>7</sup>	3.8	0.5	2.8	0
心臟衰竭 <sup>8</sup>	2.3	1.9	1.0	0.3

<sup>1</sup> 不良事件的分級係依據CTCAE第3.0版的標準。

<sup>2</sup> 包括關節炎、關節痛、關節腫脹及關節僵硬。

<sup>3</sup> 包括肌肉痠痛、肌肉骨骼疼痛、肌痛、肌肉骨骼不適及肌肉骨骼僵硬。

<sup>4</sup> 包括水腫、周邊水腫、凹陷性水腫及全身水腫。

<sup>5</sup> 包括除病理骨折以外的所有骨折。

<sup>6</sup> 包括心律不整、心悸過速、心房纖維顫動、上心室性心悸過速、心室搏過速、心室心悸過速、心房撲動、心悸徐緩、完全性房室傳導阻滯、傳導障礙、以及心悸徐緩性心律不整。

<sup>7</sup> 包括心絞痛、胸痛及不穩定型心絞痛。心肌梗塞或心肌局部缺血在安慰劑組中的發生率要高於ZYTIGA®組(分別為1.3%與1.1%)。

<sup>8</sup> 包括心臟衰竭、鬱血性心臟衰竭、左心室功能障礙、心因性休克、心臟肥大、心肌病變、以及射出分率降低。

表2所示為COU-AA-301試驗中的重要實驗室檢驗異常。

表2： COU-AA-301試驗中的重要實驗室檢驗異常

實驗室檢驗異常	ZYTIGA®加Prednisone (N=791)		安慰劑加Prednisone (N=394)	
	所有等級(%)	第3-4級(%)	所有等級(%)	第3-4級(%)
高三酸甘油酯	63	0.4	53	0
AST偏高	31	2.1	36	1.5
低血鉀	28	5.3	20	1.0
低磷酸鹽血症	24	7.2	16	5.8
ALT偏高	11	1.4	10	0.8
總膽紅素偏高	6.6	0.1	4.6	0

### COU-AA-302試驗：化學治療前的轉移性CRPC

COU-AA-302試驗共收錄了1088位先曾未接受受細胞毒性化學療法治療的轉移性CRPC病人。AST及/或ALT≥2.5倍ULN的病人不予收納，發生肝轉移的病人亦排除於試驗之外。

表3所示為COU-AA-302試驗之ZYTIGA®組中的發生頻率≥5%且和安慰劑組相比較之絕對升高幅度≥2%的不良反應。使用ZYTIGA®加prednisone治療的中位期間為13.8個月。

表 3： 在 COU-AA-302 試驗中，有≥5%之 ZYTIGA® 組病人發生的不良反應

系統/器官分類 不良反應	ZYTIGA® 加 Prednisone (N=542)		安慰劑加Prednisone (N=540)	
	所有等級 <sup>1</sup> %	第3-4級 %	所有等級 %	第3-4級 %
全身性異常				
疲倦	39	2.2	34	1.7
水腫 <sup>2</sup>	25	0.4	21	1.1
發燒	8.7	0.6	5.9	0.2
肌肉骨骼與結締組織異常				
關節腫脹/不適 <sup>3</sup>	30	2.0	25	2.0
腹痛滿疼痛	6.6	0.4	4.1	0.7
胃腸道異常				
便秘	23	0.4	19	0.6
腹瀉	22	0.9	18	0.9
消化不良	11	0.0	5.0	0.2
血管異常				
熱潮紅	22	0.2	18	0.0
高血壓	22	3.9	13	3.0
呼吸道、胸膈與縱膈異常				
咳嗽	17	0.0	14	0.2
呼吸困難	12	2.4	9.6	0.9
精神異常				
失眠	14	0.2	11	0.0
受傷、中毒與手術併發症				
挫傷	13	0.0	9.1	0.0
跌倒	5.9	0.0	3.3	0.0
感染與侵染				
上呼吸道感染	13	0.0	8.0	0.0
鼻咽炎	11	0.0	8.1	0.0
腎臟與泌尿系統異常				
血尿	10	1.3	5.6	0.6
皮膚與皮下組織異常				
皮疹	8.1	0.0	3.7	0.0

<sup>1</sup> 不良事件的分級係依據 CTCAE 第 3.0 版的標準。

<sup>2</sup> 包括周邊水腫、凹陷性水腫及全身水腫。

<sup>3</sup> 包括關節炎、關節痛、關節腫脹及關節僵硬。

表 4 所示為 COU-AA-302 試驗之 ZYTIGA® 組中的發生頻率超過 15% 且高於安慰劑組 (差異 > 5%) 的實驗室檢驗異常。

表 4： 在 COU-AA-302 試驗中，有 >15% 之 ZYTIGA® 組病人發生的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗異常	ZYTIGA® 加 Prednisone (N=542)		安慰劑加 Prednisone (N=540)	
	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %
血液學				
淋巴球減少症	38	8.7	32	7.4
化學				
高血糖 <sup>1</sup>	57	6.5	51	5.2
ALT 偏高	42	6.1	29	0.7
AST 偏高	37	3.1	29	1.1
高血鈉	33	0.4	25	0.2
低血鉀	17	2.8	10	1.7

<sup>1</sup> 非空腹抽血檢查

LATITUDE 試驗：轉移性高風險 CSFC 病人

LATITUDE 試驗共收錄了 1199 位先前未曾接受細胞毒性化學療法治療的新診斷轉移性高風險 CSFC 病人。AST 及/或 ALT ≥ 2.5 倍 ULN 或有發生肝轉移的病人皆不予收納。在試驗期間，所有病人都接受 GnRH 促進劑的治療，或先前已進行雙劑睪丸切除術。使用 ZYTIGA® 加 prednisone 治療的中位期間為 24 個月。

表 5 所示為 ZYTIGA® 組中的發生頻率 ≥ 5% 且和安慰劑組相比較之絕對升高幅度 ≥ 2% 的不良反應。

表 5： 在 LATITUDE 試驗中，有 ≥ 5% 之 ZYTIGA® 組病人發生的不良反應<sup>1</sup>

系統/器官分類 不良反應	ZYTIGA® 加 Prednisone (N=597)		安慰劑 (N=602)	
	所有等級 <sup>2</sup> %	第 3-4 級 %	所有等級 %	第 3-4 級 %
管異常				
高血壓	37	20	13	10

熱潮紅	15	0.0	13	0.2
代謝與營養異常				
低血鉀	20	10	3.7	1.3
檢查發現				
ALT升高 <sup>1</sup>	16	5.5	13	1.3
AST升高 <sup>1</sup>	15	4.4	11	1.5
感染與癆瘵				
尿道感染	7.0	1.0	3.7	0.8
上呼吸道感染	6.7	0.2	4.7	0.2
神經系統異常				
頭痛	7.5	0.3	5.0	0.2
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽 <sup>4</sup>	6.5	0.0	3.2	0

1 所有病人都須接受 GnRH 促進劑的治療，或先前已進行睾丸切除術。  
 2 不良事件的分級係依據 CTCAE 第 4.0 版的標準。  
 3 被通報為不良事件或反應。  
 4 包括咳嗽、帶痰咳嗽、上呼吸道感染候群。

表6所示為 ZYTIGA® 組中的發生頻率 >15% 且高於安慰劑組(差異 >5%)的實驗室檢驗異常。

表 6: 在 LATITUDE 試驗中，有 >15% 之 ZYTIGA® 組病人發生的實驗室檢驗異常

	ZYTIGA® 加 Prednisone (N=597)		安慰劑 (N=602)	
	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %	第 1-4 級 %	第 3-4 級 %
實驗室檢驗異常				
血液學				
淋巴球減少症	20	4.1	14	1.8
化學				
低血鉀	30	9.6	6.7	1.3
ALT 升高	46	6.4	45	1.3
總膽紅素升高	16	0.2	6.2	0.2
心血管不良反應				

根據 5 項隨機分組、安慰劑對照性臨床試驗的整合資料，ZYTIGA® 組病人中的心臟衰竭發生率要高於安慰劑組的病人(2.6% vs 0.9%)。在使用 ZYTIGA® 的病人

中，有 1.3% 發生第 3-4 級的心臟衰竭，並有 5 個因而停止治療及 4 個因而死亡的病例。使用安慰劑的病人有 0.2% 發生第 3-4 級的心臟衰竭。在安慰劑組中並無任何因心臟衰竭而停止治療的病例，但有 2 個因心臟衰竭而死亡的病例。

在同一份整合資料中，大部份的心律不整皆為第 1 或 2 級的反應。在 ZYTIGA® 組中有 1 個因心律不整而死亡的病例和 3 個猝死病例，安慰劑組則有 5 個死亡病例。在 ZYTIGA® 組中有 7 個(0.3%)因心跳呼吸停止而死亡的病例，安慰劑組則有 2 個(0.1%)死亡病例。安慰劑組有 3 位病人因心肌局部缺血或心肌梗塞而死亡，ZYTIGA® 組則有 3 個死亡病例。

### 6.2 上市後的使用經驗

在 ZYTIGA® 加 prednisone 的核准使用期間，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、胸腔及縱膈疾病：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：急性肝炎，包含急性肝衰竭及死亡。
- 心臟疾病：QT 間期延長與尖端扭轉型心室性心搏過速(Torsades de Pointes) (見於發生低血鉀或原本即患有心血管疾病的病人)。

重症皮膚病-過敏反應：無防禦性過敏反應(amphylactic reactions) [一嚴重之過敏反應，包括但不限於吞嚥困難或呼吸困難、面部腫脹、嘴唇腫脹、舌頭腫脹或一喉嚨腫脹或發痛的皮膚疹(蕁麻疹)]。

## 7 藥物交互作用

### 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，ZYTIGA® 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，合併投予 rifampin (一種強效的 CYP3A4 誘導劑) 會使 abiraterone 的暴露量降低 55%。在使用 ZYTIGA® 治療期間應避免併用強效的 CYP3A4 誘導劑。如果必須合併投予強效的 CYP3A4 誘導劑，應提高 ZYTIGA® 的投藥頻率 [參見用法用量(2.5) 及臨床藥理學(12.3)]。

一項特別設計的藥物交互作用試驗顯示，合併投予 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(12.3)]。

## 7.2 Abiraterone對藥物代謝酶的影響

ZYTIGA®是肝臟藥物代謝酶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1000毫克的abiraterone acetate及每日兩次5毫克的prednisone合併投予時，dextromethorphan的C<sub>max</sub>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)合併投予。如果無法使用替代藥物，則應考慮降低併用之CYP2D6受質藥物的劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

在一個針對健康受試者所進行的CYP2C8藥物-藥物交互作用試驗中，當pioglitazone (CYP2C8受質)與單一劑量1000mg的abiraterone acetate併用時，pioglitazone的AUC會上升46%。因此，當ZYTIGA®與治療指數狹窄的CYP2C8受質併用時，需密切監測其毒性症狀[參見臨床藥理學(12.3)及警告和注意事項(5.6)]。

## 8 特殊族群之使用

### 8.1 懷孕

#### 風險摘要

ZYTIGA®用於女性的安全性與療效尚未確立。根據其作用機制與動物試驗的發現，對孕婦投予ZYTIGA®會造成胎兒傷害，並可能導致流產。

目前並無孕婦使用ZYTIGA®的人體試驗資料。在動物生殖研究中，於器官發生期間對懷孕大鼠口服投予abiraterone acetate，在約相當於人類在建藥劑量下所達到之暴露量(AUC)的≥0.03倍的母體暴露量下，會造成不良發育影響[參見試驗資料]。

#### 試驗資料

##### 動物試驗資料

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)口服投予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胎兒胎兒死亡(著床後流產、再吸收增加與活胎數減少)、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/日之劑量下造成胎兒體重減輕。≥10毫克/公斤距離減小，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)分別約相當於病人體內AUC的0.03、0.1與0.3倍。

### 8.2 授乳

#### 風險摘要

ZYTIGA®用於女性的安全性與療效尚未確立。目前並無關於abiraterone acetate是否會出現於人類的乳汁中、對輕哺母乳之嬰兒的影響、或對乳汁生成成作用之影響等方面的資料。

### 8.3 具生育能力的女性與男性

#### 避孕

##### 男性

根據動物生殖研究的發現及其作用機制，應囑咐有具生育能力之女性伴侶的男性病人，在治療期間及投予最後一劑ZYTIGA®後的3週之內，應採取有效的避孕措施[參見特殊族群之使用(8.1)]。

##### 不孕

根據動物試驗的結果，ZYTIGA®可能會損害具生育能力之男性的生殖功能與生育力[參見非臨床毒理學(13.1)]。

### 8.4 兒童之使用

ZYTIGA®用於兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

### 8.5 老年人之使用

在隨機分組臨床試驗中接受ZYTIGA®治療的總病人人數中，有70%的病人為65歲(含)以上，並有27%為75歲(含)以上。在這些老年病人與較年輕的病人之間，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試驗中也未發現老年病人與較年輕之病人的治療反應有任何差異，但不能排除某些老年病人對藥物反應較為敏感。

### 8.6 肝功能不全的病人

曾針對治療前伴有輕度 (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。對治療前伴有輕度和中度肝功能不全的受試者口服投予單劑1000毫克的ZYTIGA<sup>®</sup>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，曾針對治療前伴有重度肝功能不全 (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。治療前伴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。

對治療前伴有輕度肝功能不全的病人，並不須調整劑量。對治療前伴有中度肝功能不全 (Child-Pugh Class B) 的病人，應將ZYTIGA<sup>®</sup>的建議劑量降低至250毫克每日一次。對治療前伴有重度肝功能不全 (Child-Pugh Class C) 的病人，請不要使用ZYTIGA<sup>®</sup>。治療前伴有中度肝功能不全的病人如果出現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ZYTIGA<sup>®</sup>治療[參見用法用量(2.4)及臨床藥理學(12.3)]。

對在治療期間發生肝臟毒性反應的病人，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)]。

### 8.7 腎功能不全的病人

對腎功能不全的病人，並不須調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

### 10 過量

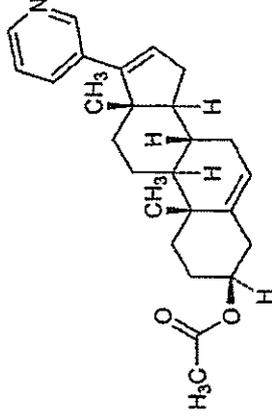
人類使用ZYTIGA<sup>®</sup>過量的經驗相當有限。

目前並無任何特定的解毒劑。如果使用過量時，應立即停用ZYTIGA<sup>®</sup>，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。

### 11 性狀說明

ZYTIGA<sup>®</sup>的活性成分abiraterone acetate乃是abiraterone的乙酰酯 (acetyl ester) 化合物。Abiraterone是一種CYP17 (17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase) 的抑制劑。每劑

ZYTIGA<sup>®</sup>錠劑含有250毫克或500毫克(請參考衛部藥輸字第027291號藥品許可證)的abiraterone acetate。Abiraterone acetate的化學名稱為(3 $\beta$ )-17-(3-pyridinyl)androsta-5,16-dien-3-yl acetate，其結構為：



Abiraterone acetate為白色至灰白色且不具有吸濕性的晶狀粉末。其分子式為C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>，其分子量為391.55。Abiraterone acetate是一種親脂性化合物，其辛醇-水分配係數為5.12 (Log P)，且幾乎不溶於水。其芳香氮 (aromatic nitrogen) 的pKa為5.19。

ZYTIGA<sup>®</sup>250毫克錠劑含有以下非活性成分：

膠態二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、單水乳糖、硬脂酸鈣、微晶纖維素、povidone，以及十二烷基硫酸鈉。

### 12 臨床藥理學

#### 12.1 作用機制

Abiraterone acetate (ZYTIGA<sup>®</sup>) 在體內會轉化成abiraterone，這是一種雄性激素合成的抑制劑，它會抑制17 $\alpha$ 氫化酶/C17,20裂解酶(17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase: CYP17)的作用。此酵素表現於睾丸、腎上腺及前列腺腫瘤組織，並且是雄性激素合成作用不可或缺的前驅。

CYP17會催化兩個連續反應：1) pregnenolone與progesterone會透過17 $\alpha$ 氫化酶的作用轉化成其17 $\alpha$ 氫基衍生物，2)然後透過C17,20裂解酶的作用分別形成dehydroepiandrosterone (DHEA) 與androstenedione。DHEA與androstenedione皆為雄性激素，並且是辜固酮的前驅物。CYP17被abiraterone抑制後也會導致腎上腺的礦物皮質激素生成量增加[參見警語和注意事項(5.1)]。

雄性激素敏感性前列腺癌對降低雄性激素含量的療法具有治療反應。雄性激素去除療

法（如使用GnRH促進劑治療或切除睪丸）可降低睪丸的雄性素生成量，但無法影響腎上腺或腫瘤中的雄性素生成量。

在參與以安慰劑為對照組之臨床試驗的病人中，ZYTIGA®可降低睪固酮濃度及其他雄性素的血中濃度，並不須監測ZYTIGA®對血中睪固酮濃度的影響。

或可觀察血中前列腺特异性抗原（PSA）濃度的變化，但其與個別病人之臨床效益的關聯性目前尚未證實。

## 12.2 藥效學

### 心臟電生理學

在一項多中心、開放性、單一研究組試驗中，共有33位轉移性CRPC病人接受每日一次口服ZYTIGA® 1000毫克（於進食前至少1小時或進食後至少2小時服藥）合併每日兩次口服prednisone 5毫克的治療。最長持續至第2治療週期第2天的評估結果顯示，和基礎值相比較，QTc間期並未出現大幅度的變化（亦即 $>20$ 毫秒）。然而，由於研究設計的局限性，並無法排除QTc間期因使用abiraterone acetate而出現小幅增加（亦即 $<10$ 毫秒）。

## 12.3 藥物動力學

曾針對健康受試者與轉移性CRPC病人研究投予abiraterone acetate之後的abiraterone與abiraterone acetate的藥物動力學。Abiraterone acetate在體內會轉化成abiraterone。在臨床研究中，有 $>99\%$ 之分析樣本中的abiraterone acetate血中濃度都低於可檢測的濃度（ $<0.2$  ng/mL）。

### 吸收

對轉移性CRPC病人口服投予abiraterone acetate之後，達到abiraterone之最高血中濃度的中位時間為2小時。在穩定狀態下可觀察到abiraterone蓄積的現象，暴露量（穩定狀態AUC）要比投予單劑1000毫克的abiraterone acetate時高出2倍。

對轉移性CRPC病人投予每日1000毫克的劑量之後，達穩定狀態時的 $C_{max}$ 值（平均 $\pm$ SD）為 $226\pm 178$  ng/mL，AUC值為 $993\pm 639$  ng·hr/mL。在250毫克至1000毫克的劑量範圍內，並未發現任何明顯劑量比例關係的現象。不過，當劑量1000毫克加倍至2,000毫克時，暴露量並未明顯升高（平均AUC升高8%）。

Abiraterone acetate與食物併服時，abiraterone的全身暴露量會升高。在健康受試者中，與禁食一夜後服藥相比較，單一劑量的abiraterone acetate與低脂食物（7%

脂肪，300大卡）併服時，abiraterone的 $C_{max}$ 與AUC $_{0-\infty}$ 會分別升高約7倍及5倍；單一劑量的abiraterone acetate與高脂食物（57%脂肪，825大卡）併服時，則會分別升高約17倍與10倍。於食用中脂食物（25%脂肪，491大卡）2小時後或1小時前服用單一劑量的abiraterone acetate，與禁食一夜後服藥相比較，abiraterone的AUC $_{0-\infty}$ 會分別升高約7倍或1.6倍。

對轉移性CRPC病人重複投予abiraterone acetate之後，和連續7天於餐後至少2小時及餐前至少1小時服藥相比較，連續7天與低脂食物併服時的abiraterone全身暴露量大致相當，而連續7天與高脂食物併服時的abiraterone全身暴露量則會增加約2倍。

在食物的內容及組成都在正常變動範圍內的情況下，將ZYTIGA®隨餐服用可能會導致暴露量升高並出現大幅度的波動。因此，ZYTIGA®必須空腹服用，即飯前至少1小時或飯後至少2小時。本說明書應整類以水送服[參見用法用量(2.3)]。

### 分佈及蛋白質結合作用

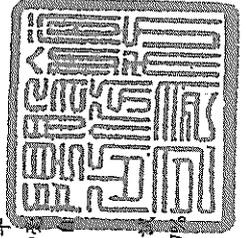
Abiraterone會與人類的血漿蛋白質（白蛋白與 $\alpha_1$ 酸性糖蛋白）高度結合（ $>99\%$ ）。其類似穩定狀態分佈體積（平均 $\pm$ SD）為 $19,669\pm 13,358$ 升。體外研究顯示，在臨床相關濃度下，abiraterone acetate與abiraterone都不是P-糖蛋白（P-gp）受質，且abiraterone acetate乃是一種P-gp抑制劑。

### 代謝

口服投予膠囊劑型的 $^{14}$ C-abiraterone acetate之後，abiraterone acetate會水解成abiraterone（活性代謝物）。這種轉化可能是透過酯酶的的作用（尚未確認為這些酯酶），而非由CYP所媒介。Abiraterone在人類血漿中的兩個主要循環代謝物為abiraterone sulphate（非活性）與N-oxide abiraterone sulphate（非活性），各佔暴露量的43%左右。和形成N-oxide abiraterone sulphate有關的酵素為CYP3A4與SULT2A1，而SULT2A1也涉及abiraterone sulphate的形成。

### 排除

在轉移性CRPC病人中，血漿中之abiraterone的平均最終半衰期（平均值 $\pm$ SD）為 $12\pm 5$ 小時。口服投予 $^{14}$ C-abiraterone acetate之後，約有88%的放射活性劑量在糞便中檢出，約有5%在尿液中檢出。在糞便中檢出的主要組成為未改變形態的abiraterone acetate與abiraterone（分別約為投予劑量的55%與22%）。



現 theophylline 的全身暴露量有任何升高的現象。

體外研究顯示，abiraterone 是一種 CYP3A4 的作用受質。在一項臨床藥物動力學交互作用研究中，對健康受試者先投予強效的 CYP3A4 誘導劑 (rifampin，連續 6 天每天投予 600 毫克) 再投予單劑 1000 毫克的 abiraterone acetate 之後，abiraterone 的平均血中 AUC<sub>0-∞</sub> 降低了 55% [參見藥物交互作用(7.1)]。

在另一項針對健康受試者所進行的臨床藥物動力學交互作用研究中，合併投予 ketoconazole (一種強效的 CYP3A4 抑制劑) 並未對 abiraterone 的藥物動力學造成任何具臨床意義的影響 [參見藥物交互作用(7.1)]。

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 1000mg 的 abiraterone acetate 併用，pioglitazone 的 AUC 會上升 46% [參見藥物交互作用(7.2)]。

在體外試驗中顯示，abiraterone 及其主要代謝物會抑制 OATP1B1 (hepatic uptake transporter)。沒有相關的臨床資料來證實此種運輸蛋白為基礎的交互作用。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌性、致突變性及生育力損害

在一項在大鼠進行的兩年致癌性試驗中，對雄性大鼠口服投予 5、15 及 50 毫克/公斤/日的 abiraterone acetate，另對雌性大鼠口服投予 15、50 及 150 毫克/公斤/日的 abiraterone acetate。在所有的試驗劑量下，abiraterone acetate 都會升高率九周質細胞腺瘤與間質細胞癌 (interstitial cell adenoma and carcinoma) 的綜合發生率，這項發現和 abiraterone 的藥理作用有關。一般認為大鼠要比人類容易發生率九周質細胞腫瘤。以 AUC 為比較基礎，在不起過人類臨床暴露量 AUC 之 0.8 倍的暴露量下，abiraterone acetate 對雌性大鼠並不具致癌性。在一項以基因轉殖 (Tg-rash2) 小鼠所進行的 6 個月研究中，abiraterone acetate 並未出現致癌性。

Abiraterone acetate 與 abiraterone 在體外細菌突變 (Ames) 分析中皆未引發突變反應，在以初代人類淋巴細胞所進行的體外細胞遺傳傳分析及活體大鼠微核分析中也未造成染色體變異。

在雄性大鼠 (13 週與 26 週研究) 及猴子 (39 週研究) 所進行的重複劑量毒性試驗顯示，大鼠在  $\geq 50$  毫克/公斤/日的劑量下，猴子在  $\geq 250$  毫克/公斤/日的劑量下，生殖系統器官會出現萎縮、無精或精量過低以及細胞增生的現象，這些現象都和 abiraterone 的抗雄性素藥理作用相符合。在大鼠中所觀察到的這些影響係出現於與人類相當的全身暴露量下，在猴子中所觀察到的影響係出現於約為人類 AUC 之 0.6 倍的暴露量下。

### 肝功能不全的病人

曾針對治療前併有輕度 (N=8) 或中度 (N=8) 肝功能不全 (Child-Pugh 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於空腹狀態下口服投予單劑 1000 毫克的劑量之後，abiraterone 的全身暴露量會分別升高約 1.1 倍及 3.6 倍。在輕度肝功能不全的受試者中，abiraterone 的平均半衰期會延長至 18 小時左右，在中度肝功能不全的受試者中則會延長至 19 小時左右。

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。另外也發現，和肝功能正常組相比較，重度肝功能不全組中的平均蛋白結合率有較低的現象，重度肝功能不全病人中的游離藥物比例也因而升高了 2 倍 [參見用法用量(2.4) 及特殊族群之使用(8.6)]。

### 腎功能不全的病人

曾針對定期接受血液透析治療的末期腎病 (ESRD) 病人 (N=8) 與條件相當但腎功能正常的對照受試者 (N=8) 評估 abiraterone 的藥物動力學。這項試驗的 ESRD 病人係處於洗腎結束 1 小時後空腹投予單劑 1000 毫克的 ZYTIGA<sup>®</sup>，並於投藥後 96 小時期間採集血液樣本，用以進行藥物動力學分析。在接受洗腎治療的末期腎病病人中，口服單劑 1000 毫克的劑量之後，和腎功能正常的受試者相比較，abiraterone 的全身暴露量並未出現升高的現象 [參見特殊族群之使用(8.7)]。

### 藥物交互作用

以人類肝臟微粒體所進行的體外研究顯示，abiraterone 有可能抑制 CYP1A2、CYP2D6 與 CYP2C8，而在某種程度上也會抑制 CYP2C9、CYP2C19 及 CYP3A4/5。

一項體內藥物-藥物交互作用試驗顯示，將 dextromethorphan (CYP2D6 的作用受質) 30 毫克和每日 1000 毫克的 abiraterone acetate (加每日兩次 prednisone 5 毫克) 合併投予時，dextromethorphan 的 C<sub>max</sub> 與 AUC 會分別升高 2.8 倍及 2.9 倍。Dextromethorphan (dextromethorphan 的活性代謝物) 的 AUC 也會升高約 1.3 倍 [參見藥物交互作用(7.2)]。

在一項評估 abiraterone acetate 每日 1000 毫克 (加每日兩次 prednisone 5 毫克) 對單劑 100 毫克 theophylline (CYP1A2 的作用受質) 之影響的研究中，並未發

在在大鼠進行的生育力試驗中，在連續4週口服投予 $\geq 30$ 毫克/公斤/日之劑量的公鼠中觀察到生殖系統器官重量減輕、精蟲數減少、精蟲活動力降低、精蟲形態改變、以及生育力降低的現象。未投藥的母鼠與口服投予30毫克/公斤/日之abiraterone acetate的公鼠交配會導致黃體數量、著床數與活胎數減少，以及著床前流產的發生率升高。對公大鼠的影響在最後一次投予abiraterone acetate的16週後可恢復正常。

在以雌鼠進行的生育力試驗中，在連續2週（到懷孕第7天）口服投予 $\geq 30$ 毫克/公斤/日的劑量之後，發情週期不規則或延長及著床前流產（300毫克/公斤/日）的發生率有升高的現象。投予abiraterone acetate的雌性大鼠在交配能力、生育力及仔鼠相關參數方面皆無任何差異。對雌性大鼠的影響在最後一次投予abiraterone acetate的4週後可恢復正常。

以體表面積為比較基礎，對大鼠投予30毫克/公斤/日的劑量的相當於人類建議劑量（1000毫克/日）的0.3倍。

在為期13週與26週的大鼠研究及為期13週與39週的猴子研究中發現，在暴露量的相當於人類臨床暴露量之一半的abiraterone acetate劑量下（以AUC為比較基礎），動物體內循環的睾酮濃度會降低。因此，雄性與雌性動物的生殖系統、腎上腺、肝臟、腦下垂體（僅見於大鼠）、以及雌性動物的乳腺可觀察到器官重量減輕及出現毒性反應的現象。這些生殖器官方面的變化都和abiraterone acetate的抗雄性素藥理作用相符合。

### 13.2 動物毒理學及（或）藥理學

在每日口服投予abiraterone acetate的26週的大鼠研究中，從 $\geq 50$ 毫克/公斤/日的劑量（以AUC為比較基礎，和人類的臨床暴露量相當）開始，白內障的發生率即有與劑量成正比的升高現象。在每日口服投予abiraterone acetate的39週猴子研究中，在較高的劑量下（以AUC為比較基礎，相當於臨床暴露量的2倍）並未發現任何白內障病例。

### 14 臨床研究

ZYTIGA<sup>®</sup>加prednisone的療效與安全性已在三項隨機分組的安慰劑對照性跨國臨床試驗中獲得證實。這些試驗中的所有病人都接受GnRH促進劑的治療，或先前已進行雙側睪丸切除術。先前曾使用ketoconazole治療前列腺癌及有腎上腺腦下垂體疾病之病史的病人都被排除於這些試驗之外。在試驗期間不可同時使用spironolactone。

### COU-AA-301試驗：先前曾接受docetaxel化學治療的轉移性CRPC病人

在COU-AA-301 (NCT00638690)試驗中，共有1195位病人在以2:1的比例隨機分組之後，分別接受每日一次口服ZYTIGA<sup>®</sup> 1000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)。病人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較病人的基礎值/最低值升高 $\geq 25\%$ ，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。

在以下病人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%白人、3.6%黑人、1.7%亞洲人、1.6%其他種族。在所收錄的病人中，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 $\geq 4$ （病人所通報的過去24小時期間最嚴重的疼痛程度）。有90%的病人有骨轉移的現象，有30%有侵犯內臟的現象。有70%的病人有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%的病人先前曾接受一種細胞毒性化學治療的治療，有30%曾接受兩種治療的治療。

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，和安慰劑加prednisone組的病人相比較，使用ZYTIGA<sup>®</sup>加prednisone治療之病人中的整體存活率(OS)有統計學上明顯的改善（表9與圖1）。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。此分析的结果也和期中分析的结果相符（表7）。

表 7: COU-AA-301 中接受 ZYTIGA<sup>®</sup> 或安慰劑合併 Prednisone 治療之病人的整體存活率（意圖治療分析）

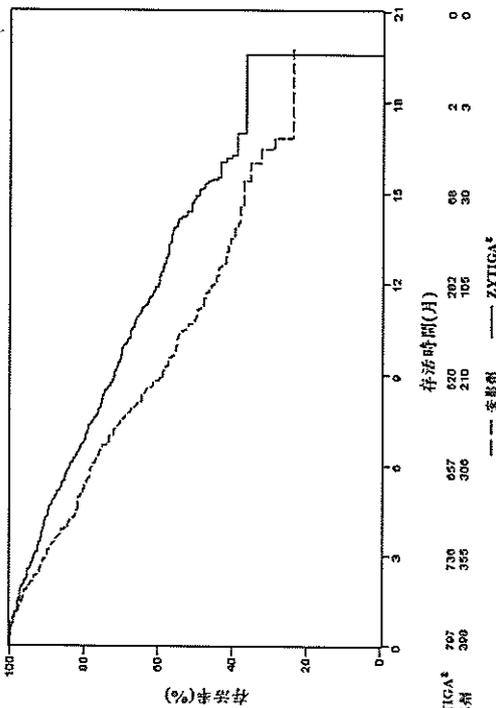
	ZYTIGA <sup>®</sup> 加 Prednisone (N=797)	安慰劑加 Prednisone (N=398)
初步存活分析		
死亡 (%)	333 (42%)	219 (55%)
中位存活時間(月)(95% CI)	14.8 (14.1, 15.4)	10.9 (10.2, 12.0)
p值 <sup>1</sup>		< 0.0001
風險比率(95% CI) <sup>2</sup>		0.646 (0.543, 0.768)
更新存活分析		
死亡 (%)	501 (63%)	274 (69%)
中位存活時間(月)(95% CI)	15.8 (14.8, 17.0)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

<sup>1</sup> 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(0-1 vs. 2)、疼痛評分(無vs.有)、先前曾接受之化學療法之種類數(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。

<sup>2</sup> 風險比率的評估依據為分層的比列風險模型。風險比率<1表示較有利於

ZYTIGA<sup>®</sup>加 prednisone。

圖 1：COU-AA-301 試驗的整體存活率 Kaplan-Meier 曲線 (意圖治療分析)



### COU-AA-302 試驗：先前未曾接受細胞毒性化學療法治療的轉移性CRPC病人

在 COU-AA-302 (NCT00887198) 試驗中，1088 位病人以 1:1 的比例隨機分組之後，分別接受每日一次口服 1000 毫克之 ZYTIGA<sup>®</sup> (N=546) 或每日一次口服安瑟劑 (N=542) 的治療。兩組皆合併授予每日兩次 prednisone 5 毫克。病人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病人都被排除於研究之外。

兩個治療組的病人口統計學特性大致相當。中位年齡為 70 歲。使用 ZYTIGA<sup>®</sup> 治療之病人的種族分佈情形為 95% 白人、2.8% 黑人、0.7% 亞洲人、1.1% 其他種族。有 76% 之病人的 ECOG 活動能力狀態評分 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% 之病人的基礎疼痛評分為 0-1 (無症狀)，有 26% 之病人的評分為 2-3 (有輕度症狀)。

X 光影像無惡化存活的評估係採用連續追蹤分析法，界定的標準為骨髓掃瞄發現 2 處或更多處新的骨轉移灶並經過確認 (前列腺癌工作小組 2 標準)，及/或發現

符合修改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) 後的計劃最終整體存活率分析顯示 ZYTIGA<sup>®</sup> 加 prednisone 治療組病人整體存活率比安瑟劑加 prednisone 治療組病人有統計學上顯著改善 (表 8 與圖 2)。65% 的 ZYTIGA<sup>®</sup> 組病人與 78% 的安瑟劑組病人在試驗結束後繼續接受治療以延長轉移性 CRPC 的整體存活率。有 13% 的 ZYTIGA<sup>®</sup> 組病人與 44% 安瑟劑組病人繼續使用 ZYTIGA<sup>®</sup> 作為後續治療。

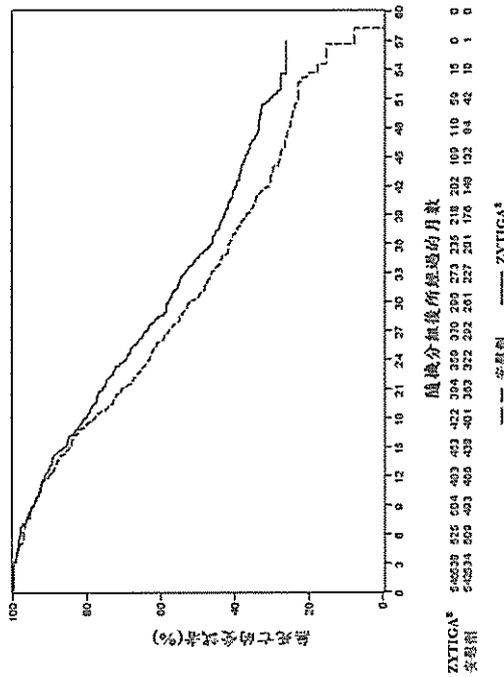
表 8：COU-AA-302 試驗中接受 ZYTIGA<sup>®</sup> 或安瑟劑合併 Prednisone 治療之病人的整體存活率 (意圖治療分析)

	ZYTIGA <sup>®</sup> 加 Prednisone (N=546)	安瑟劑加 Prednisone (N=542)
整體存活率	354 (65%)	387 (71%)
死亡	34.7	30.3
中位存活時間(月) (95% CI)	(32.7, 36.8)	(28.7, 33.3)
p 值 <sup>1</sup>	0.0033	
風險比率 <sup>2</sup> (95% CI)	0.81 (0.70, 0.93)	

<sup>1</sup> P 值的評估依據為對數冪檢定法，此檢定法並依 ECOG 活動能力狀態評分 (0 vs. 1) 進行分層。

<sup>2</sup> 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 ZYTIGA<sup>®</sup> 加 prednisone。

圖 2：COU-AA-302 試驗的整體存活率 Kaplan-Meier 曲線



在進行預設的 rPFS 分析時，有 150 位 (28%) 使用 ZYTIGA<sup>®</sup> 加 prednisone 治療的病人及 251 位 (46%) 使用安慰劑加 prednisone 治療的病人有 X 光影像惡化的現象。兩個治療組的 rPFS 有明顯的差異 (表 9 與圖 3)。

**表 9：COU-AA-302 試驗中接受 ZYTIGA<sup>®</sup> 或安慰劑合併 Prednisone 治療之病人的 X 光影像無惡化存活率 (意圖治療分析)**

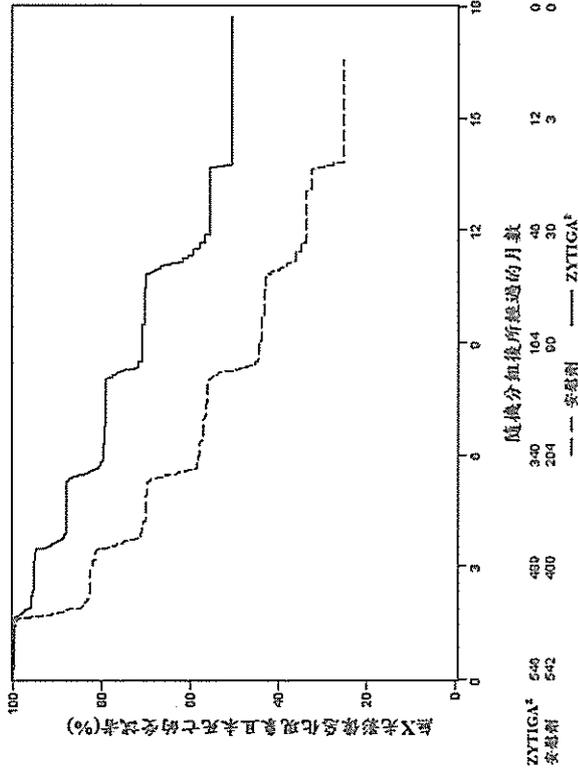
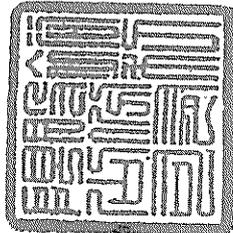
	ZYTIGA <sup>®</sup> 加 Prednisone (N=546)	安慰劑加 Prednisone (N=542)
X 光影像無惡化存活率	150 (28%)	251 (46%)
惡化或死亡	NR	8.28
中位 rPFS (月) (95% CI)	(11.66, NR)	(8.12, 8.54)
p 值 <sup>1</sup>	<0.0001	
風險比率 <sup>2</sup> (95% CI)	0.425 (0.347, 0.522)	

NR = 未達到。

<sup>1</sup> 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) 進行分層。

<sup>2</sup> 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 ZYTIGA<sup>®</sup> 加 prednisone。

**圖 3：COU-AA-302 試驗的 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。ZYTIGA<sup>®</sup> 組病人開始進行細胞毒性化學治療的中位時間為 25.2 個月，而安慰劑組的病人則為 16.8 個月 (HR=0.580; 95% CI: [0.487, 0.691], p<0.0001)。

接受 ZYTIGA<sup>®</sup> 治療的病人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病人則為 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人通報疼痛症狀惡化的時間延後獲得印證，且較有利於 ZYTIGA<sup>®</sup> 組。

**LATITUDE 試驗：轉移性高風險 CSPC 病人**

在 LATITUDE (NCT01715285) 試驗中，共有 1199 位轉移性高風險 CSPC 病人在以 1:1 的比例隨機分組之後，分別接受每日一次口服 ZYTIGA<sup>®</sup> 1000 毫克合併每日一次 prednisone 5 毫克的治療 (N=597)，或是接受每日一次口服安慰劑的治療 (N=602)。高風險疾病的定義為在基礎期有以下 3 個危險因子中的至少 2 個危險因子：Gleason 總分 ≥ 8、骨轉移描出現 ≥ 3 個病灶、以及出現可測量的內臟轉移。有明顯心臟、腎上腺或肝臟功能障礙的病人都被排除於試驗之外。病人持續接受治療，直到出現 X 光影像或臨床上的病情惡化現象、出現無法接受的毒性反應、退出研究或死亡為止。臨床病情惡化的定義為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 活動能力狀態表



退至 $\geq 3$ 。

兩個治療組的病人人口統計學特性大致相當。所有接受隨機分組之受試者的中位年齡為67歲。使用ZYTIGA®治療之病人的種族分佈情形為69%白人、2.5%黑人、21%亞洲人、8.1%其他種族。有55%之病人的ECOG活動能力狀態評分為0，42%為1，3.5%為2。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50%之病人的基礎疼痛評分為0-1(無症狀)，有23%之病人的評分為2-3(有輕度症狀)，並有28%之病人的評分為 $\geq 4$ 。

主要的療效指標為整體存活率。在出現406個死亡病例後所進行的預設期中分析顯示，和使用安慰劑的病人相比較，使用ZYTIGA®加prednisone治療之病人中的整體存活率(OS)有統計學上明顯的改善。有21%的ZYTIGA®組病人與41%的安慰劑組病人繼續接受或可延長轉移性CRPC之OS的後續治療。在出現618個死亡病例時進行更新分析。中位追蹤時間為52個月。此分析的結果也和預設期中分析的結果相符(表10與圖4)。在這項更新分析中，有29%的ZYTIGA®組病人與45%的安慰劑組病人繼續接受或可延長轉移性CRPC之OS的後續治療。

表 10: LATITUDE 試驗中接受 ZYTIGA® 或安慰劑治療之病人的整體存活率(意圖治療分析)

	ZYTIGA® 加 Prednisone (N=597)	安慰劑 (N=602)
<b>整體存活率<sup>1</sup></b>		
死亡(%)	169 (28%)	237 (39%)
中位存活時間(月) (95% CI)	NE (NE, NE)	34.7 (33.1, NE)
p 值 <sup>2</sup>	<0.0001	
風險比率(95% CI) <sup>3</sup>	0.62 (0.51, 0.76)	
<b>更新整體存活率</b>		
死亡(%)	275 (46%)	343 (57%)
中位存活時間(月) (95% CI)	53.3 (48.2, NE)	36.5 (33.5, 40.0)
風險比率(95% CI) <sup>3</sup>	0.66 (0.56, 0.78)	

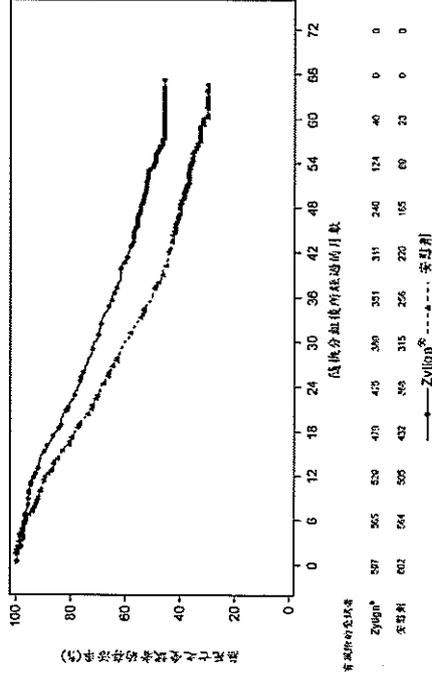
NE=無法估計

<sup>1</sup> 依據預設的期中分析

<sup>2</sup> 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(0/1 或 2)和內臟病灶(無或有)進行分層。

<sup>3</sup> 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 ZYTIGA® 加 prednisone。

圖 4：整體存活率 Kaplan-Meier 曲線；LATITUDE 試驗更新分析中的意圖治療族群



主要的療效指標可由 ZYTIGA® 組病人開始進行化學治療的時間在統計學上明顯較安慰劑組病人延後獲得印證。接受 ZYTIGA® 加 prednisone 治療的病人並未達到開始進行化學治療的中位時間，而使用安慰劑治療的病人則為 38.9 個月 (HR=0.44；95% CI: [0.35, 0.56]，p<0.0001)。

#### 16 包裝規格/貯存與操作

- ZYTIGA® 錠 250 毫克

白色至灰白色的橢圓形錠劑，且一面刻有“AA250”字樣。

NDC 57894-150-12

120 顆錠劑裝於高密度聚乙烯瓶中。

#### 貯存與操作

請貯存於 30°C 以下。

請置於兒童不可及之處。

根據其作用機制，ZYTIGA® 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 ZYTIGA® 錠 250 毫克 [參見特殊族群之使用(8.1)]。

## 17 病人諮詢須知

### 低血鉀、體液滯留及心血管不良反應

- 應告知病人ZYTIGA®可能會引發高血壓、低血鉀及周邊水腫，並可能因而促使用者在服用ZYTIGA®期間發生低血鉀的病人出現QT間期延長與尖端扭轉型心律失常性心搏過速(Torsades de Pointes)的現象。應告知病人後續會至少每月一次針對其血壓、血鉀及體液滯留的徵兆與症狀進行臨床監測。應囑咐病人務必持續使用皮質類固醇，如果出現高血壓、低血鉀或水腫的症狀，一定要向其健康照護人員通報[參見警語和注意事項(5.1)]。

### 腎上腺皮質功能不全

- 應告知病人，ZYTIGA®加prednisolone 或 prednisolone會引發腎上腺功能不全。應囑咐病人，如果出現腎上腺皮質功能不全的症狀，應向其健康照護人員通報[參見警語和注意事項(5.2)]。

### 肝毒性

- 應告知病人，ZYTIGA®會引發嚴重的肝毒性。應告知病人後續會以抽血檢查的方式監測他們的肝功能。應囑咐病人，如果出現肝毒性的症狀，應立即向其健康照護人員通報[參見警語和注意事項(5.3)]。

### 低血糖

- 應告知病人，糖尿病病人已接受thiazolidinediones (包含 pioglitazone) 或 repaglinide、治療糖尿病藥物服用，當授予abiraterone acetate後，曾被通報發生嚴重低血糖症。應囑咐糖尿病病人，在停止服用abiraterone acetate治療期間和之後，應監測血糖值。[參見警語和注意事項(5.6)及藥物交互作用(7.2)]。

### 與Radium Ra 223 Dichloride併用

- 應告知病人，radium Ra 223 dichloride與ZYTIGA®加prednisolone/prednisolone併用會增加死亡率及骨折發生率。應囑咐病人，將目前正在使用的任何其他用於治療前列腺癌的藥物或療法告訴健康照護人員[參見警語和注意事項(5.4)]。

### 用法用量

- 應告知病人，ZYTIGA®應每日服用一次，並與prednisolone或prednisolone(每日一次或兩次，視其健康照護人員的指示而定)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拮抗劑治療的病人，在使用ZYTIGA®治療的過程中必須繼續維持原來的治療。
- 應指示病人，空腹服用ZYTIGA®，亦即於餐前至少1小時或餐後至少2小時服用。應囑咐病人，此錠劑必須整顆以水送服，請勿壓碎或嚼碎末錠[參見用法用量(2.3)]。

- 應囑咐病人，如果漏服一次ZYTIGA®或prednisolone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，則應請病人向他們的醫師通報[參見用法用量(2.3)]。

### 胚胎-胎兒毒性

- 應告知病人ZYTIGA®可能會對發育中的胎兒造成傷害，並可能導致流產。
- 應囑咐有具生育能力之女性性伴侶的男性病人，在治療期間及授予最後一劑ZYTIGA®後的3週之內，應採取有效的避孕措施[參見特殊族群之使用(8.1)]。
- 應囑咐已懷孕或可能懷孕的女性，不可在沒有防護措施(如手套)的情況下碰觸破裂、壓碎或損壞的ZYTIGA® 250毫克錠劑或其他 abiraterone acetate 錠劑 [參見特殊族群之使用(8.1)及包裝規格貯存與操作(10)]。

### 不孕

- 應告知男性病人，ZYTIGA®可能會損害生育力[參見特殊族群之使用(8.3)]。

製造廠：Pathoon, Inc.

廠址：2100 Syntex Court Mississauga Ontario, L5N 7K9 Canada

包裝廠：Janssen-Cilag S.P.A.

廠址：Via C. Janssen 04100 Borgo S. Michele-Latina, Italy

藥商：嬌生股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

電話：0800-211-688

版本：USPI June-2019\_Oct. 2020\_v2001\_v2101

© Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2020

2101\_3001

