

核准日期：2006年10月10日  
修改日期：2007年09月21日  
2017年11月24日  
2020年05月06日  
2020年07月02日

万邦医药 FOSUN PHARMA

朝晖先® GUANG HUI 先军



## 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。

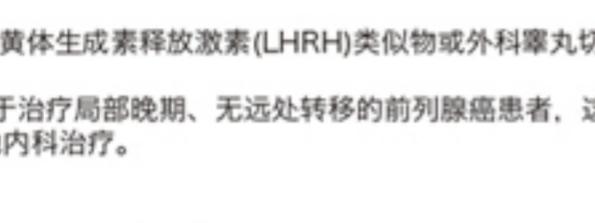
### [药品名称]

通用名称：比卡鲁胺片  
英文名称：Bicalutamide Tablets  
汉语拼音：Bikalu'an Pian

### [成份]

本品主要成分为比卡鲁胺，其化学名称为（土）-N-[4-氨基-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： $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$

分子量：430.38

【性状】 本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【规格】 50mg

### [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或其他内科治疗。

### [用法用量]

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。

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 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。

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	常见	头晕 嗜睡
心脏疾病	未知	QT延长(见【注意事项】和【药物相互作用】)
血管疾病	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	常见	腹痛 便秘 消化不良 肠胃气胀 恶心
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>4</sup> (已有致命结局的报道)
皮肤和皮下组织疾病	十分常见	皮疹
常见		脱发 多毛症/毛发再生 皮肤干燥 瘙痒
罕见		光敏反应
肾脏和泌尿系统疾病	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>2</sup>
全身和用药局部疾病	常见	勃起功能障碍
十分常见		乏力
常见		胸痛 水肿
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. 在审核上市后数据后列为药物不良反应。根据开放性EPC研究中本品150mg治疗组患者报告的肝功能衰竭不良事件发生率，确定发生频率。

3. 可随睾丸切除术减轻。

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风险无明显增加。

5. 在审核上市后数据后列为药物不良反应。根据EPC研究中本品150mg随机治疗阶段报告的间质性肺病不良事件发生率，确定发生频率。

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或其他内科治疗：

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)。

表二 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	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	常见	头晕 嗜睡
心脏疾病	未知	QT延长(见【注意事项】和【药物相互作用】)
血管疾病	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	常见	腹痛 便秘 消化不良 肠胃气胀 恶心
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>4</sup> (已有致命结局的报道)
皮肤和皮下组织疾病	十分常见	皮疹
常见		脱发 多毛症/毛发再生 皮肤干燥 瘙痒
罕见		光敏反应
肾脏和泌尿系统疾病	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>2</sup>
全身和用药局部疾病	常见	勃起功能障碍
十分常见		乏力
常见		胸痛 水肿
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. 大多数接受本品150 mg单药治疗的患者报告男子乳腺发育和/或乳房疼痛。研究中，5%患者的上述症状较严重。治疗停止后，尤其是延长治疗后，男子乳腺发育无法自行缓解。

3. 依据EPC研究中采用的编码规则，“皮肤干燥”不良事件编码为COSTART术语下的“皮疹”。因此，无法确定本品150 mg剂量的单个发生频率类别，但是，假设与50 mg剂量的发生频率相同。

4. 在审核上市后数据后列为药物不良反应。根据EPC研究中本品150 mg治疗组患者报告的肝功能衰竭不良事件发生率，确定发生频率。

5. 在审核上市后数据后列为药物不良反应。根据EPC研究中本品150mg随机治疗阶段报告的间质性肺病不良事件发生率，确定发生频率。

PT和INR延长

在上市后监测中已发现由于香豆素类抗凝剂与本品之间的相互作用，可导致PT和INR延长，上市后数据报道有出血风险(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有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】)。

有遗传性半胱氨酸不耐受、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，应考虑停用止药。

罕见情况下，服用本品150mg的患者报告光敏反应。应告知患者服用本品150mg期间避

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TNM分期为T3或T4，任何N<sub>0</sub>，M<sub>0</sub>且PSA $\geq 10 \mu\text{g/L}$ 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%；同目前的标准的去势治疗相比疗效相似。同时，比卡鲁胺150mg的安全性良好，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

比卡鲁胺属于非甾体类雄激素受体抑制剂，可通过与靶组织中的细胞质雄性激素受体结合，完全抑制雄性激素的作用。中和雄性激素和/或消除雄性激素来源可对雄性激素敏感的前列腺癌起治疗作用。

当比卡鲁胺与促黄体激素释放激素(LHRH)类似物联合治疗时，不会影响由LHRH类似物产生的对血清睾酮的抑制作用。在单独使用比卡鲁胺治疗前列腺癌的临床试验中，可观察到血清睾酮和雌二醇的升高。

在接受比卡鲁胺和LHRH类似物治疗，后因前列腺癌进展导致停用比卡鲁胺的亚组患者中，可能会引起前列腺特异性抗原(PSA)减少和/或抗雄性激素撤药综合征。

毒理研究

遗传毒性

比卡鲁胺酵母基因突变试验、Ames试验、CHO/HGPRT基因突变试验、人淋巴细胞遗传学试验、小鼠微核试验、大鼠骨髓细胞遗传学试验结果为阴性。

生殖毒性

重复给药毒性研究显示，在所有受试动物种属均可见睾丸曲细精管萎缩，提示比卡鲁胺的抗雄激素效应。大鼠6个月和12个月重复给药毒性试验，在约为人用推荐剂量暴露量的2倍下出现睾丸萎缩，大鼠12个月重复给药毒性试验，在约为人用推荐剂量暴露量的7倍下出现睾丸萎缩。

雄性大鼠给予比卡鲁胺250mg/kg/day (约为人用推荐剂量暴露量的2倍)，首次交配的交配间隔和交配成功时间长增加，但交配成功后对生育力未见明显影响。给药11周后，这些作用经7周可恢复。

雄性大鼠给予比卡鲁胺1、10、250mg/kg/day (略低于人用推荐剂量暴露量的2倍)，可增加发情周期不规律，但对生育力未见明显影响。

出生前后发育毒性试验中，雌性大鼠在妊娠第7-16天给药，并哺育子代至离乳。大鼠给予10mg/kg/day (约为人用推荐剂量暴露量的0.7倍)及以上剂量，雄性子代出现肛门距离缩短。

在另一项出生前后发育毒性试验中，雄性大鼠在妊娠第16天至哺乳期22天给药，并继续哺育子代至离乳。亲代雌性大鼠在250mg/kg/day剂量下 (约为人用推荐剂量暴露量的2倍)，哺育期间窝内存活率和体重降低。大鼠给予10mg/kg/day (约为人用推荐剂量暴露量的0.7倍)及以上剂量，其雄性子代出现肛门距离缩短、第二性器官较小、隐睾及尿道下裂，导致其交配能力和授孕能力降低。雄性子代妊娠率减少。

致畸性

在雌雄大鼠和小鼠两年致癌性试验中，经口给予比卡鲁胺5、15、75mg/kg/day，出现多种肿瘤靶器官效应，这些肿瘤诱发与比卡鲁胺的抗雄激素作用有关。雄性大鼠在所有剂量水平下(5mg/kg/day剂量下