

核准日期：2010年04月19日

修改日期：2014年06月27日，2015年07月15日，2016年08月04日，2017年09月21日，2018年09月30日，2020年01月02日，2020年07月01日，2020年07月30日，2021年12月20日

注射用醋酸亮丙瑞林微球说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名：注射用醋酸亮丙瑞林微球

英文名：Leuprorelin Acetate Microspheres for Injection

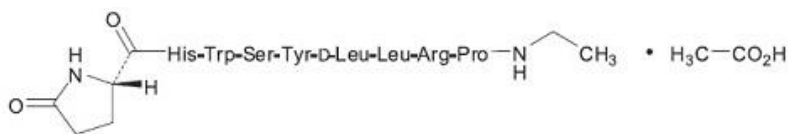
汉语拼音：Zhusheyong Cusuan Liangbingruilin Weiqiu

【成份】

本品活性成份为醋酸亮丙瑞林。

化学名称：5-氧代-L-脯氨酸-L-组氨酸-L-色氨酸-L-丝氨酸-L-酪氨酸-D-亮氨酸-L-亮氨酸-L-精氨酸-N-乙基-L-脯氨酸单醋酸盐。

化学结构式：



分子式：C₅₉H₈₄N₁₆O₁₂·C₂H₄O₂

分子量：1269.45

辅料：

注射用无菌粉末：

乳酸聚合物和D-甘露醇

注射用溶剂：

D-甘露醇、羧甲基纤维素钠、聚山梨醇酯80和注射用水

【性状】本品为白色粉末。

【适应症】

前列腺癌

绝经前乳腺癌

中枢性性早熟

【规格】

11.25mg（以醋酸亮丙瑞林计）

【用法用量】

1. 前列腺癌，绝经前乳腺癌：通常情况下，成人每12周皮下给予一次11.25mg的醋酸亮丙瑞林。
2. 中枢性性早熟：通常情况下，剂量范围为30-180μg/kg/4周，根据患者性腺轴抑制情况及体重变化进行适当调整，每12周一次，每次1支皮下注射。

使用说明：

给药前先将注射针朝上，然后推动柱塞杆，将全部的注射用溶剂完全推进至药物粉末中，充分混悬后使用，注意勿起泡沫。使用预充式注射器，就不可能对注射剂量再进行调整。因此，只有当患者需要一次性使用全部药物量的时候才能使用它。

【不良反应】

下表显示了包括实验室检查值异常在内的不良反应发生率，是根据适应症和研究类型划分的。

病症	上市前研究	上市后研究
绝经前乳腺癌	64.0% [64/100]	11.6% (34/292) (至复查期末)
前列腺癌	47.5% [75/158]	10.3% (127/1232) (至复查期末)
中枢性性早熟	20.8% [22/106]	3.5% (3/85) (至复查期末)

括号内：发生不良反应的患者数/接受安全性评价的患者数

下列不良反应为临床试验中观察到的、上市后调查或来自自发报告等。

由于本品是一种缓释制剂，故在最后一次给药后的药效持续期间，须对患者的情况进行观察。

1. 临床上重要的不良反应

所有适应症的共同点

- 1) 因可能出现伴有发烧、咳嗽、呼吸困难、胸部X-射线片异常等的间质性肺炎（<0.1%），应密切观察患者的状态。如观察到有任何异常，应采取适当的措施如用肾上腺皮质激素进行治疗等。
- 2) 由于可能出现过敏样症状（<0.1%），故应仔细问诊，用药后要密切观察。如观察到有任何异常，应采取适当的措施。另外，在接受亮丙瑞林治疗的成人和儿童中，描述了极罕见的严重速发型过敏反应病例（荨麻疹、血管性水肿和罕见的速发过敏反应性休克）。
- 3) 由于可能出现伴AST（GOT），ALT（GPT）值升高肝功能障碍或黄疸（发生率未知），应密切观察患者的状态，如果发生这类状况应采取适当的处置。
- 4) 由于可能引发或加重糖尿病症状（发生率未知），治疗期间应密切监测患者血糖或糖化血红蛋白(HbA1c)水平，如果发生这类状况应采取适当的措施。
- 5) 与其他同类药物相同，垂体腺瘤患者首次给药后有非常罕见的垂体卒中病例报告。在LH-RH激动剂治疗期间，极少发生垂体腺瘤生长。因此，如在第一次给予本品后立即出现头痛、视力损伤、视野异常等，应在检查后采取适当的措施，例如外科治疗等。

- 6) 由于可能出现心肌梗塞、脑梗塞、静脉血栓、肺栓塞等血栓栓塞性事件（发生率未知）。因此，须进行密切观察，一旦发现任何异常情况，应立即采取适当措施，如中止用药等。
- 7) 长期的雄激素去势治疗可能会使QT间期延长。对于先天性QT间期延长综合征、电解质异常或充血性心力衰竭的患者，以及使用IA类（例如，奎尼丁、普鲁卡因胺）或III类（例如，胺碘酮、索他洛尔）抗心律失常药物的患者，医生应该考虑其接受雄激素去势治疗的获益是否大于潜在的风险。
- 8) 在接受GnRH 激动剂治疗的男性患者中有报道心肌梗死、心源性猝死和休克的风险增加。本品在用于前列腺癌治疗时，可能会出现心力衰竭（0.1~<5%），应仔细评估伴发心血管疾病的风险。治疗期间应密切监测可能提示心血管疾病的症状和体征，如果出现这类情况，应按照当前临床实践采取适当措施。
- 9) 接受睾丸切除术和GnRH激动剂类似物治疗的男性患者中有报道骨密度下降，因此接受本品长期治疗的患者应注意监测骨密度。
- 10) 在接受醋酸亮丙瑞林治疗的患者中曾观察到抽搐的上市后报告。其中包括有癫痫发作史、癫痫、脑血管疾病、中枢神经系统异常或肿瘤的患者，以及合并用药如安非他酮和SSRI等可引起抽搐药物的患者。也有不存在上述任何疾病的患者报告抽搐。接受GnRH激动剂后出现抽搐的患者，应根据当前的临床实践进行处理。
- 11) 长期治疗期间，常常发生心情改变和抑郁，短期治疗期间极少发生。
有局部不耐受的报告，如注射部位炎症反应或皮下小结，尤其见于儿童。如果持续存在，应停止治疗。

前列腺癌	<p>1) 因可能出现精神抑郁（<0.1%），应密切观察患者的状态。</p> <p>2) 由于本品对垂体-性腺系统的刺激作用而引起的血清睾酮浓度暂时升高，可能引起骨疼痛一过性加重，泌尿道梗阻或脊髓压迫的短暂加重（≥5%）。一旦出现这种症状，应立即采取适当措施，如进行对症治疗。</p> <p>3) 在用于治疗前列腺癌时，可能出现以下不良反应： 病情加剧现象：骨痛、泌尿道梗阻（泌尿系统症状）、下肢无力、感觉异常（神经系统症状） 免疫系统疾病：超敏反应包括过敏反应、皮疹和瘙痒 代谢及营养紊乱：食欲减退 精神疾病：性欲减退、抑郁症 神经系统疾病：感觉异常、头晕、头痛、垂体出血、癫痫发作 心脏疾病：QT间期延长 血管疾病：潮热 胃肠道疾病：恶心、呕吐、腹泻 肝胆疾病：肝功能检测异常，通常为一过性 皮肤及皮下组织疾病：多汗症</p>
------	--

	<p>肌肉骨骼及结缔组织疾病：骨痛、骨密度降低、肌无力</p> <p>肾脏及泌尿系统疾病：尿路梗阻</p> <p>生殖系统及乳腺疾病：勃起功能障碍、睾丸萎缩、男性乳房发育症</p> <p>全身性疾病与给药部位异常：注射部位反应、水肿</p>
绝经前乳腺癌	<p>1) 由于本品的雌激素减少作用有可能导致抑郁状态如围绝经期综合征的发生（0.1%~<5%），应密切观察患者的状态。</p> <p>2) 在用于治疗绝经前乳腺癌时，可能出现以下不良反应：</p> <p>免疫系统疾病：超敏反应，包括过敏反应、皮疹和瘙痒</p> <p>代谢及营养紊乱：体重波动、食欲减退</p> <p>精神疾病：性欲减退、情绪不稳定、抑郁症、睡眠障碍</p> <p>神经系统疾病：头痛、头晕、感觉异常、垂体出血、癫痫发作</p> <p>眼部疾病：视力损害</p> <p>血管疾病：潮热</p> <p>胃肠道疾病：恶心、呕吐</p> <p>肝胆疾病：肝功能检查异常，通常为一过性</p> <p>皮肤及皮下组织疾病：脱发、多汗症</p> <p>肌肉骨骼与结缔组织疾病：关节痛、肌痛</p> <p>生殖系统及乳腺疾病：乳腺萎缩、外阴阴道干燥症、外阴阴道炎</p> <p>全身性疾病与给药部位异常：注射部位反应、水肿</p>
中枢性性早熟	<p>用于治疗中枢性性早熟时，在治疗初始阶段，性激素水平在短期内突增，随后下降至青春期前范围内水平。由于这些药理作用，可能会出现以下不良反应，特别是在治疗初期。[根据国际医学科学组织理事会（CIOMS）指南，使用以下规定（如可用）对不良药物反应（ADR）的发生频率进行分类：非常常见（≥1/10）；常见（≥1/100~<1/10）；不常见（≥1/1,000至<1/100）；罕见（≥1/10,000至<1/1,000）；非常罕见（<1/10,000）；不详（从可用数据无法估计）。]</p> <p>免疫系统疾病：</p> <p>非常罕见：全身过敏反应（发热、皮疹、瘙痒、严重速发型过敏反应）。</p> <p>精神疾病：</p> <p>常见：情绪不稳定</p> <p>神经系统疾病：</p> <p>常见：头痛</p> <p>非常罕见：垂体出血</p> <p>发生频率不详：癫痫发作</p> <p>胃肠系统疾病：</p> <p>常见：腹痛、恶心、呕吐</p> <p>皮肤及皮下组织类疾病：</p> <p>常见：痤疮</p>

	<p>生殖系统及乳腺疾病：</p> <p>常见：阴道出血、阴道分泌物</p> <p>注意：通常，连续治疗导致的阴道少量出血（在治疗第一个月可能出现的撤退性出血后）应视为剂量不足可出现的体征。之后应采用LHRH试验来确诊是否存在垂体抑制。</p> <p>呼吸系统、胸及纵膈疾病：</p> <p>发生频率不详：间质性肺疾病</p> <p>全身性疾病及给药部位异常：</p> <p>常见：注射部位反应</p>
--	---

2. 其它不良反应

前列腺癌

	≥5%	0.1~<5%	<0.1%	频率未知※
1) 肝脏 ^{注)}	LDH升高	黄疸、或AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP或ALP升高		
2) 内分泌系统	潮红、热感	头痛、失眠、颜面潮红、头晕、大汗、性欲减退、阳痿、男子乳房女性化、睾丸萎缩或会阴部不适		
3) 肌肉骨骼系统		关节痛、骨痛、肩、腰、四肢等疼痛或行走困难，手指或其它关节强直	肌肉疼痛或骨质下降	
4) 皮肤		皮炎或头部生长毛发		
5) 泌尿系统		尿频、血尿或BUN升高		
6) 循环系统		心电图异常或心胸比率增大		
7) 血液系统		贫血或血小板减少		
8) 消化系统		恶心、呕吐或食欲不振，便秘	腹泻	
9) 过敏反应		皮疹或瘙痒		
10) 给药部位 ^{注)}	硬结	疼痛和发红		注射部位的反应，如脓肿，肿胀，溃疡，瘙痒，肉芽肿，肿块，热感和坏死
11) 其它		水肿、胸部压迫感、寒战、倦怠感、口唇或肢体麻木、体重增加、感觉异常、耳聋、耳鸣、发热、总胆固醇、甘油三酯或尿酸升高、高钾血症、血糖水平升高	虚弱	癫痫发作

※频率未知，因这些不良反应来自自发报告。

注) 须进行密切观察

绝经前乳腺癌、中枢性早熟

	≥5%	0.1~<5%	<0.1%	频率未知※
1) 雌激素降低引起的症状	潮红、热感、潮热感、肩部僵硬、头痛、失眠、眩晕或发汗	性欲减退、寒冷感、视觉障碍或情绪不稳定		
2) 女性生殖系统		子宫出血、阴道干燥、性交痛、阴道炎、白带增加、卵巢过度刺激综合征、乳房疼痛、肿胀感或萎缩		

3) 肌肉骨骼系统	疼痛, 例如关节痛和骨痛	手指或其它关节强直、腰痛、肌肉疼痛、肌肉痉挛、骨质下降、血清磷升高或高钙血症		
4) 皮肤		痤疮、皮肤干燥、脱发、多毛、指(趾)甲异常		
5) 精神神经系统		困倦、焦躁感、记忆减退、注意力降低、感觉异常		
6) 过敏		皮疹或瘙痒		
7) 肝脏 ^{注1)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP或胆红素升高	黄疸	
8) 消化系统		恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、腹部胀满、腹泻、便秘、口腔炎症、口渴		
9) 循环系统		心悸、血压升高		
10) 血液系统		红细胞增多、贫血、白细胞减少、血小板减少、部分凝血活酶时间(APTT)延长		
11) 泌尿系统		尿频、排尿困难或BUN上升		
12) 给药部位 ^{注2)}		注射部位疼痛、硬结或发红		注射部位的反应, 如脓肿, 肿胀, 溃疡, 瘙痒, 肉芽肿, 肿块, 热感和坏死
13) 其它		疲劳感、倦怠、无力、口唇或肢体麻木、腕管综合征、耳鸣、耳聋、胸部不适、水肿、体重增加、下肢痛、呼吸困难、发热、总胆固醇、LDL胆固醇或甘油三酯升高、高钾血症	体重降低、味觉异常、甲状腺功能异常	癫痫发作

※频率未知, 因这些不良反应来自自发报告。

注1) 应密切观察

注2) 报道74例接受90 μ g/kg 或更高剂量治疗的中枢性性早熟患者有8例患者(10.8%)出现注射部位反应。

【禁忌】

下列患者禁用本品

前列腺癌	对本制剂成份、合成的LH-RH或LH-RH衍生物有过敏史者。
绝经前乳腺癌	(1) 对本制剂成份、合成的LH-RH或LH-RH衍生物有过敏史者。 (2) 妊娠期妇女或有可能怀孕的妇女, 或哺乳期妇女(见【孕妇及哺乳期妇女用药】)
中枢性性早熟	(1) 对本制剂成份、合成的LH-RH或LH-RH衍生物有过敏史者。 (2) 对中枢性性早熟女童, 有性质不明的、异常的阴道出血者[有可能为恶性疾病]

【注意事项】

<与适应症相关的使用注意事项>

绝经前乳腺癌

当开始使用本品进行治疗时, 应当按要求进行激素受体表达水平的确认。如果确定激素受体表达为阴性, 则不应该使用本品。

中枢性性早熟

开始治疗前，必须精确诊断特发性和/或神经源性中枢性早熟。该疗法是一种长期治疗，可根据患者进行个体化调整。

如果注射部位出现无菌性脓肿，会降低亮丙瑞林吸收。在这种情况下，应间隔2周监测激素参数（睾酮、雌二醇）。

进行性脑肿瘤儿童患者的治疗应在对其风险和获益仔细评价后进行。

第一次注射后出现阴道出血、点滴出血和分泌物，以上现象可能是女孩激素撤退的标志。需要对治疗前2个月后的阴道出血进行研究。

GnRH 治疗期间，骨密度（BMD）可能降低。然而，停止治疗后，后续骨量继续增加，青春期末期的峰值骨量似乎不受治疗影响。

停止治疗后可见股骨骨髓滑脱。这可能是由于 GnRH 激动剂治疗期间低浓度的雌激素导致骨骺板强度变弱，以及停止治疗后生长加快导致骨髓滑脱所致。

<与用法用量相关的使用注意事项>

所有适应症的共同点

因为本品是作用持续12周的缓释制剂，若给药间隔超过12周，由于本品对垂体-性腺系统的刺激作用可导致血清性激素水平再度升高，引起临床症状的一过性加重。因此，必须遵守每12周一次的给药方法。

绝经前乳腺癌	(1) 在开始治疗前，应先确定患者未怀孕。使用本品治疗期间，必须指导患者使用非激素类方式避孕。 (2) 由于本品的雌激素降低作用可引起骨质损失。因此，在长期用药或必须再次使用时，应尽可能做骨质检查，慎用用药。 因此，应进行密切观察，如发现异常，应采取适当的措施。
中枢性早熟症	(1) 应根据患者的体重和症状等确定适当的给药量，使用时注意不要超出这个用量。 (2) 本规格11.25mg的醋酸亮丙瑞林不适用于体重<20 kg的儿童。 (3) 应监测儿童的体重增加，剂量可以随着体重的变化而调整。 (4) 根据中枢性早熟的活动情况，在抑制不足的情况下（临床证据如LHRH试验中确认的点滴出血或促性腺激素抑制不足）可能需要增加剂量。然后通过LHRH激发试验确定每12周给药的最低有效剂量。 (5) 治疗持续时间取决于治疗开始时或治疗过程中的临床参数（最终身高预后、生长速度、骨龄和/或骨龄加速度等），由临床综合情况决定在儿童青春期开始的适当年龄停止治疗。

1. 慎用用药（对下述患者给予本品应慎重）

前列腺癌	由于脊髓压迫或泌尿道梗阻导致肾脏功能不全患者，或有发生此类现象危险的患者。 [在首次给药的初期由于血清睾酮水平的升高可能会使潜在疾病症状加重。]
绝经前乳腺癌	患有粘膜下肌瘤的患者（出血症状可能会加重）。

运动员慎用。

2. 重要的注意事项

所有适应症的共同点

- (1) 由于本品是一种用于内分泌治疗的制剂，仅限适宜用本药进行治疗的前列腺癌、绝经前乳腺癌和中枢性性早熟患者使用，并应在治疗方面有足够知识和经验的医师的监督下使用。
- (2) 由于本品是一种作用能维持12周的长效制剂，这种缓释药物可能会滞留在注射部位很长一段时间，导致注射部位硬结的形成。因此，在给予本品时需格外谨慎，如每次更换注射部位并且告知患者不要按摩注射部位（见【不良反应】和3. 使用时注意事项）。
- (3) 癫痫：
上市后报告中报告了在使用醋酸亮丙瑞林治疗的患者中观察到了癫痫，并且此事件在儿童和成人中均有报告，无论具有或不具有癫痫发作、癫痫病或癫痫风险因素史。

前列腺癌	<p>(1) 病情加剧现象 在首次给药初期，因血清睾酮水平一过性升高，可能发生前列腺癌的体征和症状加重。如有此类症状发生，应给予适当的治疗。 例如：骨痛、泌尿道梗阻和血尿（泌尿系统症状）、下肢无力和感觉异常（神经系统症状） 对于因癌症转移至脊髓造成脊髓压迫和伴有泌尿道梗阻的患者，应特别注意。在对此类患者用药时，应在首次治疗后最初几周内进行密切观察。</p> <p>(2) 骨矿物质丢失 双侧睾丸切除术或GnRH类似物给药导致的长期促性腺激素不足可使骨质丢失风险增加，在存在额外风险因素的患者中，骨质丢失可能导致骨质疏松和骨折风险增加。</p> <p>(3) 代谢变化和心血管风险 流行病学资料表明，雄激素阻断治疗期间可能会出现代谢状况（如糖耐量下降或原有的糖尿病加重）变化以及心血管疾病风险增加。然而，前瞻性数据并未证实GnRH类似物治疗与心血管死亡率增加之间的关联。对代谢疾病或心血管疾病高风险患者应进行适当监测。</p> <p>(4) QT间期延长： 雄激素阻断疗法可延长QT间期。 对于具有QT间期延长史或风险因素的患者及接受可能导致QT间期延长的伴随药物治疗的患者，应在开始醋酸亮丙瑞林治疗前评估获益风险比，包括评估出现尖端扭转型室性心动过速的可能性。</p>
绝经前乳腺癌	<p>(1) 在首次给药的初期，本品作为高活性的LH-RH衍生物对垂体-性腺系统的刺激作用引起血清中雌激素水平的一过性升高，可能出现一过性骨疼痛加重等，这种情况应给予对症治疗。</p> <p>(2) 如本品未能获得抗肿瘤效果，或出现肿瘤恶化现象，应立即终止给药。</p> <p>(3) 抑郁症： 使用亮丙瑞林治疗的患者出现抑郁症的风险会增加，可能会出现类似围绝经期综合症的抑郁状态，故应密切观察患者。（参照【不良反应】）</p> <p>(4) 未确诊的异常阴道出血</p> <p>(5) 本品治疗期间可观察到重度阴道出血。</p> <p>(6) 骨矿物质损失：双侧卵巢切除术或GnRH类似物给药导致的长期雌激素不足可使骨质丢失风险增加，在存在额外风险因素的患者中，可能导致骨质疏松和骨折风险增加。因此，在必须长期用药或必须恢复给药本品时，应尽可能做骨质检查。</p> <p>因此，应进行密切观察，如发现异常，应采取适当的措施。</p>

中枢性性早熟	<p>(1) 在首次给药的初期，本品作为高活性的LH-RH衍生物对垂体-性腺系统的刺激作用引起血清中促性腺激素水平的一过性升高，导致临床症状的一过性加重。然而，此种加重通常会在继续用药的过程中消失。</p> <p>(2) 应用本品的过程中应定期进行LH-RH检测。当未达到抑制血中LH和FSH水平的作用时，应终止用药。</p> <p>(3) 进展性脑肿瘤的儿童患者应接受仔细的获益-风险个体化评估。</p>
--------	---

3. 使用时注意事项

所有适应症的共同点

溶解方法及使用说明见后附。

(1) 给药途径

本品只作为皮下给药[静脉注射可能会引起血栓形成]

(2) 给药方法

1) 本品预充式注射器已配备了针头，且应遵循以下注意事项进行皮下注射。

2) 皮下注射时注意以下几点：

- ① 注射部位应选择上臂、腹部或臀部的皮下。
- ② 注射部位应每次变更，不得在同一部位重复注射。
- ③ 检查注射针头不得扎入血管内。
- ④ 应告知患者不得按摩注射部位。

(3) 配制

1) 注射溶液应在临用时配制，并在混悬后立即使用。

2) 在混悬液中发现有沉积物，轻轻振荡使颗粒再度混悬均匀后使用，避免形成泡沫。

4. 其它注意事项

所有适应症的共同点

有报告称，在大鼠的动物实验中，以醋酸亮丙瑞林0.8、3.6、16mg/kg/4周皮下注射1次，共给药1年，或用醋酸亮丙瑞林水溶液注射剂0.6、1.5和4mg/kg/日，同样给药2年，发现了良性垂体腺瘤。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

绝经前乳腺癌	<p>孕妇、可能怀孕的妇女或哺乳的妇女不应给予本品。[已有LH-RH衍生物导致流产的报告。在本品的动物研究中，观察到胎儿死亡率增加和胎儿体重减轻（大鼠和兔），而且胎儿骨骼形成异常有增加的趋势（兔）。在大鼠中还观察到醋酸亮丙瑞林可进入母乳转运。]</p>
--------	--

【儿童用药】

中枢性性早熟

本品对低体重儿、新生儿和乳儿的安全性尚未确定。

【老年用药】

通常，老年患者的生理功能会减退，因此应谨慎给予本品。

【药物相互作用】

本品可能与下列药物存在相互作用：

性激素类化合物、雌二醇衍生物、雌激素三醇衍生物、由雌激素变化的化合物、雌激素和黄体酮的组合化合物、性激素混合物等。

前列腺癌

由于雄激素阻断治疗可使QT间期延长，当醋酸亮丙瑞林与已知可延长QT间期的药物或能够诱导尖端扭转型室性心动过速的药物，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）抗心律失常药物、美沙酮、莫西沙星、抗精神病药物伴随使用时，应进行谨慎评估。

【药物过量】

尚缺乏本品在人体使用药物过量的研究资料。一旦出现过量，应对患者进行密切监测并给予对症及支持性治疗。

在大鼠试验中，皮下单剂量给药100 mg/kg（根据体表面积估计约为人每日给药剂量的4,000倍），可导致呼吸困难、活动减少和过度抓挠。在早期每日皮下给予醋酸亮丙瑞林的临床试验中，剂量高达20 mg/日，用药时间长达2年，未引起不同于1 mg/日的剂量给药时所观察到的不良反应。

【临床试验】

以下数据来自国外研究

前列腺癌

本品在日本进行了两项临床试验。一项试验是在未经过任何药物治疗的10名前列腺癌患者中给予本品，观察12周的安全性、血清中睾酮、抗肿瘤效果和药物浓度，试验结果表明，本品对于10名患者的睾酮去势水平的保持率为100%。另外一项试验是在以往接受过药物治疗的101名前列腺癌的患者中分别给予本品每12周1次共2次和1个月注射一次的醋酸亮丙瑞林3.75mg每4周1次共6次的治疗，观察24周的安全性、血清中睾酮、抗肿瘤效果和药物浓度。试验结果表明，12周注射一次的治疗组和4周注射一次治疗组睾酮去势水平的保持率都为100%；12周注射一次的治疗组抗肿瘤有效率为80.4%，4周注射一次治疗组有效率为84%。

下表显示了两项试验中给予本品后观测到的抗肿瘤作用（有效率）和血清睾酮浓度保持在去势水平的保持率。

受试患者数	给药频率	给药/观察期	抗肿瘤作用（有效率） ^{注2)}	去势水平的保持率 ^{注3)}
-------	------	--------	---------------------------	-------------------------

未治疗过的病例	1次	12周	100% (10个病例/10个病例)	100% (10个病例/10个病例)
治疗过的病例 ^{注1)}	2次	24周	80.4% (41个病例/51个病例)	100% (46个病例/46个病例)

注1) 皮下给予3.75mg醋酸亮丙瑞林表现出稳定的抗肿瘤作用的患者。

注2) 在观察期结束时根据“前列腺癌的非损伤性疗效评估标准”进行的评价。

未治疗过的病例组中有效率为CR+PR病例所占的比例，治疗过的病例组中有效率为S或更好的病例所占的比例。

(CR: 完全有效, PR: 部分有效, S: 稳定)

注3) 表明了观测期结束时血清睾酮浓度在去势水平(100ng/dL)或更低水平的病例所占的比例。

在日本进行的临床试验中，对安全性进行了评价，61名患者中有17名(27.9%)观察到了不良反应，包括实验室数据异常。主要的不良反应为出汗/多汗(3名患者)、热潮红(2名患者)、皮肤病(药疹、湿疹、皮疹、皮炎各1名患者)、给药部位局部反应(注射部位的硬结和疼痛性硬结各1名患者)、红细胞(RBC)/血红蛋白(Hb)/红细胞压积(Ht)减少(2名患者)、碱性磷酸酶(ALP)增加(3名患者)以及乳酸脱氢酶(LDH)增加(2名患者)等。

在欧洲进行的临床试验中，对安全性进行了评价，218名患者中有144名(66.1%)观察到了不良反应，包括实验室数据异常。主要的不良反应为热潮红(85名患者)、多汗(61名患者)、性欲减低(36名患者)、勃起功能障碍(33名患者)、体重增加(33名患者)等。

药品使用的上市后调查/研究中(截至复查期末)，11003名患者中有1877名(17.1%)观察到了不良反应，包括实验室数据异常。主要的不良反应为注射部位病症(852名患者出现注射部位硬结、259名患者出现注射部位红疹、202名患者出现注射部位肿胀、172名患者出现注射部位疼痛)、237名患者出现热潮红、142名患者出现AST(GOT)升高、126名患者出现ALT(GPT)升高等。

绝经前乳腺癌

本品在日本进行了两项临床试验。一项试验是在22例晚期/复发的绝经前乳腺癌患者中给予本品每12周一次，试验结果表明在给药24周后，抗肿瘤的有效率为22.7%。另外一项试验为开放、多中心，平行分组的临床试验，在142名绝经前乳腺癌术后患者中，对本品每12周一次对血清中雌二醇浓度的抑制效果与一个月注射一次亮丙瑞林3.75mg进行比较，试验结果表明本品对血清中雌二醇浓度的绝经水平抑制率为98.4%，一个月注射一次的亮丙瑞林抑制率为100%。其中给予71名术后(绝经前乳腺癌)状态患者11.25mg 醋酸亮丙瑞林96周，无复发生存率为93.5%。

下表显示了在上述二项临床试验中对绝经前乳腺癌患者，每12周一次皮下注射11.25mg 醋酸亮丙瑞林(伴随给予20mg/日枸橼酸他莫昔芬)后观测到的抗肿瘤作用(有效率)和血清雌二醇浓度保持在绝经水平的抑制率。

受试患者数	给药频率	给药/观察期	抗肿瘤作用(有效率) ^{注1)}	维持在绝经水平的抑制率 ^{注2)}
-------	------	--------	---------------------------	----------------------------

绝经前的晚期/复发的乳腺癌病例	2次	24周	22.7% (5个病例/22个病例)	-----
术后病例 (绝经前乳腺癌)	2次	24周	-----	98.4% (61个病例/62个病例)

注1) 在给药24周时根据“晚期/复发的乳腺癌的疗效评估标准”进行的评价。(最佳效果)

有效率为CR+PR病例所占的比例。(CR: 完全有效, PR: 部分有效)

注2) 给药后24周时血清雌二醇浓度保持在绝经水平(30pg/ml)的病例所占的比例。

在一项欧洲进行的随机对照研究中, 淋巴结转移阳性并处于(绝经前/围绝经期乳腺癌)术后状态的患者接受皮下注射醋酸亮丙瑞林11.25mg, 每3个月给药一次治疗或者是CMF治疗, 该研究中无复发的生存率列于下表。

药物	用法用量	治疗开始后2年 无复发存活率 (第一终点)	治疗开始后6年 无复发存活率 (第二终点)
醋酸亮丙瑞林 11.25mg	皮下注射, 每3个月1次, 共24个月	83.0% (224个病例/270个病例)	60.5% (153个病例/253个病例)
CMF疗法 环磷酰胺 500mg/m ² , 甲氨喋呤 40 mg/m ² , 氟尿嘧啶 600 mg/m ²	1疗程[静脉给药, 一个月两次(在第1天和第8天)], 一共6个疗程(共6个月)	80.9% (207个病例/256个病例)	60.6% (146个病例/241个病例)

在日本进行的临床试验中, 对安全性进行了评价, 93名患者中有90名(96.8%)观察到了不良反应, 包括实验室数据中的异常。关于主观和客观的不良反应, 主要调查了雌激素减少引起的症状以及注射部位病症等。主要不良反应包括发热感/热潮红/潮热感(72名患者)、头痛/头钝痛(45名患者)、发汗/盗汗(18名患者)、注射部位病症(主要为轻度硬结, 42名患者), 以及恶心/呕吐(21名患者)。1名患者由于发热感/头钝痛/恶心, 以及另1名患者由于注射部位硬结/疼痛而停止使用醋酸亮丙瑞林。

实验室数据的主要异常还包括γ-GTP增加(16名患者)、谷丙转氨酶ALT(GPT)增加(14名患者)、谷草转氨酶AST(GOT)增加(11名患者)等。

在欧洲进行的临床研究中, 对安全性进行了评价, 294名患者中有280名(95.2%)观察到了不良反应, 包括实验室数据异常。主要不良反应有潮热(245名患者)、体重增加(234名患者)、出汗过多(228名患者)等。

药品使用的上市后调查/研究中(截至复查期末), 635名患者中有121名(19.1%)观察到了不良反应, 包括实验室数据异常。主要的不良反应为注射部位病症(40名患者出现注射部位硬结、17名患者出现注射部位疼痛、15名患者出现注射部位红疹、10名患者出现注射部位肿胀)、35名患者出现热潮红等。

中枢性早熟

欧洲进行的两项临床试验：

一项为期12个月在20例CPP儿童中进行的比较皮下注射后的3M（月）醋酸亮丙瑞林11.25 mg与1M（月）醋酸亮丙瑞林3.75 mg的前瞻性、对照、多中心、开放标签、随机化、平行、III期研究；旨在评估醋酸亮丙瑞林的两种不同制剂在中枢性性早熟患者中的等效性。疗效结果显示：两个治疗组中完全抑制的患者百分比均为100%。观察到的治疗间差异为0，而方案计划的 δ 水平为20%（ $H_0: E_{3.75-11.25} = \delta$ ）。PP人群证实该结果。由于所有患者均在LHRH激发试验中出现下丘脑-垂体-性腺轴完全抑制，因此没有患者出现部分抑制。第12个月时，两组在乳房或生殖器、阴毛平均评分均显示差异无统计学显著性（ $p=0.1043$ ）。

另一项在44例CPP儿童中开展的开放、非比较性、多中心III期、治疗期为6个月的研究，旨在评估亮丙瑞林L.P.11.25 mg治疗中枢性性早熟的疗效和耐受性。在第3个月40/43例（93%）、第6个月内41/42例（98%）儿童在GnRH激发试验中显示LH抑制；在95%的GnRH激发试验中，11.25 mg的3M贮库型制剂可非常有效地抑制检测到的LH，并且可抑制性激素至返回到青春期前阶段的水平。乳房发育（Tanner分期）治疗6个月后，41%的女孩表现出消退，59%达到稳定（ $p<0.001$ ）。第3个月或第6个月时均未观察到进展。所有儿童的身高略有增加，从第0个月的 134 ± 6.8 cm增至第6个月的 138 ± 7.5 cm（ $p<0.001$ ）；无导致退出试验或被认为是重度的事件。

长期临床研究随访：

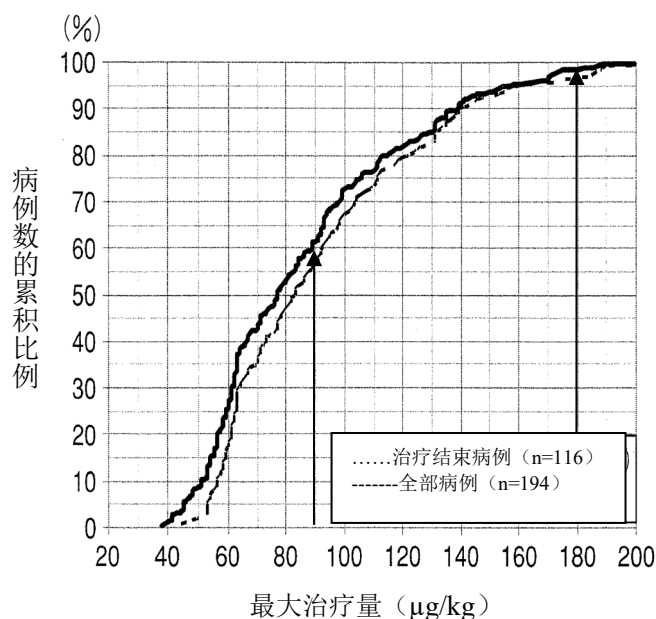
在一项美国进行的研究中，55例（49例女童和6例男童）中枢性性早熟患儿每月使用7.5mg，11.25mg或15mg醋酸亮丙瑞林进行治疗直至适合进入青春期的年龄。开始治疗的年龄平均值 \pm SD是 7 ± 2 岁，治疗持续时间是 4 ± 2 年。35例女童和5例男童参加治疗后随访期，以评估生殖功能（女性）和最终身高。治疗后第6个月，大部分受试者（87.9%）的黄体生成素（LH）恢复至青春期水平，重新开始出现青春期发育的临床体征，女童（66.7%）的乳房发育增加，男童（80%）的生殖器发育增加。

在40例参加随访期评估的患者中，33例观察至达到最终身高或接近最终的成年身高。这些患者最终的成年身高平均值高于基线时预测的成年身高。最终成年身高平均值标准偏差得分为-0.2。

治疗停止后，所有在随访期达到12岁的女性受试者均报告月经周期规律；至出现月经的平均时间约是1.5年；停止治疗后开始出现月经的平均年龄是12.9岁。研究后调查收集了20位之后进入成年期（18-26岁）的女孩的数据，用来评估生殖功能：80%的女性月经周期正常；20例受试者中7例报告12次妊娠，包括4例受试者多次妊娠。

180 μ g/kg使用的回顾性研究数据

在一项针对中枢性性早熟性腺抑制疗法中醋酸亮丙瑞林治疗量进行的回顾性研究中，在116例治疗结束的病例中最大给药量超过90 μ g/kg的病例有51例（44.0%）。由于治疗量的增加导致超过90 μ g/kg的病例有41例（35.3%）。增量后超过90 μ g/kg的LH基础值与增量前相比较低，而且给药结束时，发现与治疗开始时的 Δ 骨龄/ Δ 实足年龄值为0.43，骨龄的进化得到了抑制。对于以剂量90 μ g/kg以下进行治疗时治疗效果不明显的大多数病例来说，通过最大给药量增至180 μ g/kg而得到了明显的治疗效果。此外，也没有因增量超过90 μ g/kg而发现新的安全性问题。



【药理毒理】

药理作用

醋酸亮丙瑞林是一种促性腺激素释放激素（GnRH）激动剂，治疗剂量下持续给药可有效抑制促性腺激素的分泌。临床研究提示，在初始促性腺激素刺激后长期给予醋酸亮丙瑞林，可抑制或“下调”促性腺激素，从而抑制卵巢和睾丸中甾体激素的生成。上述效应在中止药物治疗后可逆。醋酸亮丙瑞林用药可抑制某些激素依赖性肿瘤（例如Noble和Dunning雄性大鼠中的前列腺肿瘤以及雌性大鼠中DMBA（二甲基苯蒽）诱导的乳腺肿瘤）的生长，并导致生殖器官萎缩。

醋酸亮丙瑞林口服无效。

毒理研究

遗传毒性：

使用醋酸亮丙瑞林在细菌系统和哺乳动物系统中开展了遗传毒性研究，未发现致突变效应或染色体畸变的证据。

生殖毒性：

大鼠交配前皮下注射醋酸亮丙瑞林，可见生殖系统的萎缩和生育力下降。雄性大鼠交配前3个月、雌性大鼠交配前4周皮下注射醋酸亮丙瑞林0.024、0.24和2.4 mg/kg/4周（基于体表面积换算，日剂量大约低至成人的1/30），可见生殖器官的萎缩和生殖功能的抑制，这些变化在停止治疗后可逆。

未成年雄性大鼠给予醋酸亮丙瑞林，恢复期结束后仍可见睾丸输精管呈退行性病变。虽然组织学观察结果未见恢复，但给药组雄性大鼠的生育力与对照组未见差异。按相同方案给药，雌性大鼠未见组织学改变。雄性大鼠和雌性大鼠的子代均未见异常。

雌性大鼠于妊娠第15天单次皮下注射醋酸亮丙瑞林0.024 mg/kg（儿科剂量的1/19），或在分娩当天注射醋酸亮丙瑞林8mg/kg（儿科剂量的18倍），未见对子代生长、形态发育以及生育力有影响。雌兔于妊娠第6天单次皮下注射醋酸亮丙瑞林0.00024、0.0024或0.024mg/kg（儿科临床剂量的1/1900~1/19），可见异常胚胎呈剂量依赖性增多。在0.0024或0.024mg/kg剂量下，胎仔死亡和胎仔体重下降的情况增多。大鼠中的类似研究未见异常胚胎数量增加，但高剂量组吸收胎数量增加、胎仔体重下降。大鼠或兔在器官发生期皮下注射低剂量醋酸亮丙瑞林（兔0.1~1 µg/kg/天；大鼠10 µg/kg/天），未见胎仔畸形，但胎仔吸收与胎仔死亡率增加。

致癌性：

在大鼠与小鼠中进行了一项为期2年的致癌性研究。在大鼠中，经皮下注射给予较高日剂量（0.6 ~ 4 mg/kg）的醋酸亮丙瑞林，在24个月时可见良性垂体增生和良性垂体腺瘤呈剂量依赖性增加。雌性大鼠胰岛细胞腺瘤和雄性大鼠睾丸间质细胞腺瘤呈明显的但非剂量相关的增加（低剂量组发生率最高）。

在小鼠中，以高达60 mg/kg的剂量给药2年，未见有醋酸亮丙瑞林诱导的肿瘤或垂体异常。

成年患者连续3年（10mg/天）或连续2年（20mg/天）使用醋酸亮丙瑞林，未见垂体异常病变。

【药代动力学】

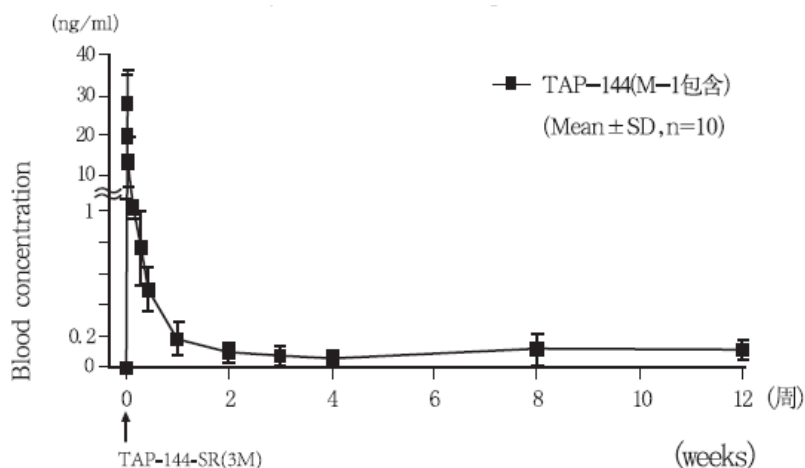
由于微球中快速释放了活性物质，因此血浆亮丙瑞林浓度在注射后数天内升高；随后浓度降低，并在3个月内稳定在0.2-0.4 ng/mL左右的水平。

前列腺癌

以下数据来自在日本进行的研究。

下图显示了单次皮下给予前列腺癌患者（未接受治疗的病例）11.25mg 醋酸亮丙瑞林后的血药浓度（原形化合物及其代谢产物M-I*）。

※M-I: Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHC₂H₅

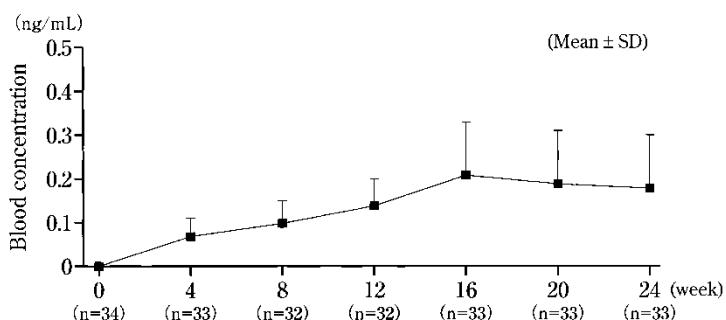


在以12周为间隔皮下给予51名接受治疗的前列腺癌患者11.25mg醋酸亮丙瑞林2次后观测了血药浓度（原形化合物以及它的代谢产物M-I），发现得到了与皮下给予3.75mg醋酸亮丙瑞林相同的稳定的抗肿瘤作用，血药浓度基本上在0.2~0.3ng/ml上下波动，直到给药后24周为止。根据血药浓度的变化来看，似乎没有产生药物的蓄积。

绝经前乳腺癌

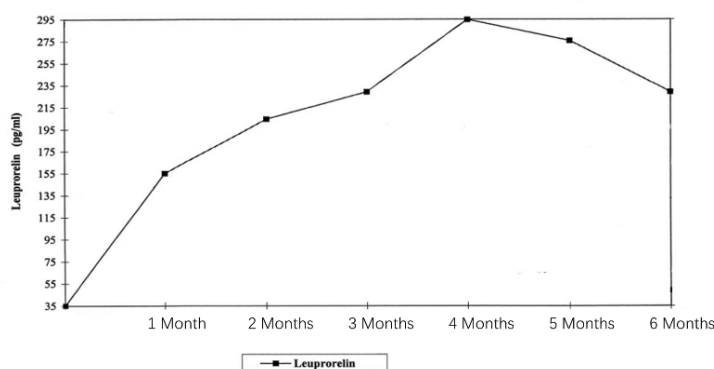
以下数据来自在日本进行的研究。

下图显示了，以12周间隔皮下给予绝经前乳腺癌患者（处于术后状态）11.25mg醋酸亮丙瑞林2次（伴随给予20mg/日枸橼酸他莫昔芬）的血药浓度（原形化合物及其代谢产物M-I）。给药16周后，血药浓度基本上在0.2ng/mL上下波动，在给药后24周达到稳态。



中枢性性早熟

下图显示了醋酸亮丙瑞林3个月注射皮下给药（2次注射）后治疗的前6个月期间血清亮丙瑞林水平。第1次注射后，血清水平升高，在第4个月达到峰值（294.79 pg/mL ± 105.42），并略微降低，直至第6个月（229.02 pg/mL ± 103.33）。



【贮藏】 密封，室温保存。

【包装】 1支/盒（预充式注射器，前室为药物无菌粉末，后室为1ml注射用溶剂。）

【有效期】 36个月

【执行标准】 进口药品注册标准JX20190233

【进口药品注册证号】 H20150230

【批准文号】 国药准字J20150099

【上市许可持有人】

公司名称: Takeda Pharmaceutical Company Limited

公司地址: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka Japan

【生产厂】

生产厂名称: Takeda Pharmaceutical Company Limited, Hikari Plant

生产厂地址: 4720 Takeda, Mitsui, Hikari-shi, Yamaguchi, Japan

电话号码: 0081-6-6204-2146

传真号码: 0081-6-6204-2244

【分包装厂】

分包装厂名称: 天津武田药品有限公司

分包装厂地址: 天津市西青区兴华道11号

邮政编码: 300385

电话号码: 400-069-0980

传真号码: 022-23972240

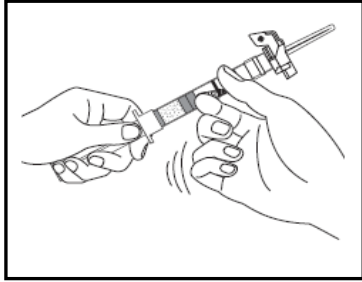
注射用醋酸亮丙瑞林微球

抑那通®注射用 11.25mg (预充式注射器装)
(ENANTONE® 11.25mg DPS)
溶解方法及使用说明书

本品配制过程中，请将针套保持向上。另外请不要拉出柱塞杆。

1. 打散粉末

可能存有块状粉末，因此应用指尖轻弹注射器，打散粉末。

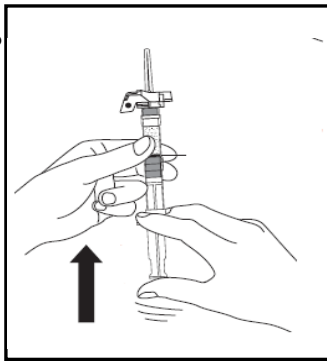


2. 转移混悬用注射用溶剂

针套垂直向上，缓慢推动（6~8秒）柱塞杆，使中塞的前端达到蓝色停止线处。

【注意】

- 针套方向朝下时，会导致药液泄漏。
- 猛烈或过度推动柱塞杆超过停止线时，会导致药液从注射针头泄漏或注射用粉末难以分散，故应避免。

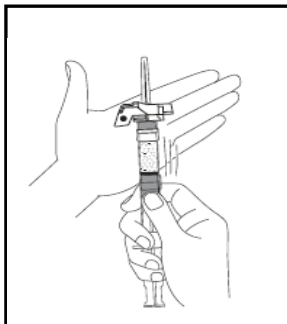


3. 混悬粉末

针套保持向上，用手掌轻轻拍打，充分混悬。

【注意】

- 剧烈混悬操作会导致起泡或药液从注射针头泄漏，故应避免。
- 混悬后请将针套朝上放置。

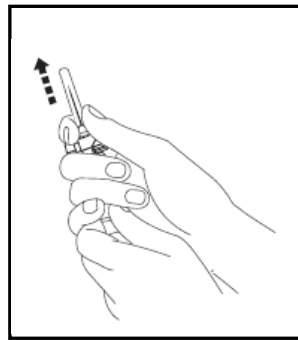


4. 取下针套

针套向上，手握注射器下部与针套底端，请注意注射针尖，不要转动针套，垂直向上拔出针套。

【注意】

- 顺时针及逆时针方向转动注射针头时，会导致注射针头的接合处松弛，引起药液泄漏，故应避免。

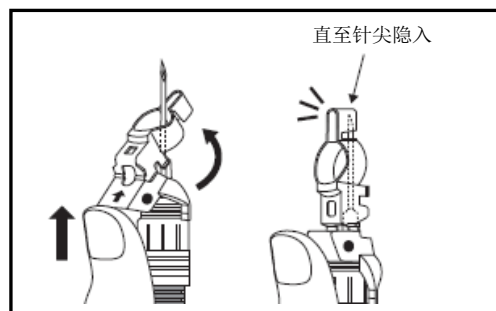


5. 排出气泡后使用

缓慢推动柱塞杆，排出气泡后请立即使用。

6. 安全装置的使用方法

注射后，请用拇指推按安全装置侧面的箭头下方，使其沿箭头方向滑动，直至针尖完全隐入安全装置内。



针剂提供：日本武田药品工业株式会社
日本大阪市中央区道修町4丁目1番1号