核准日期：2007年01月29日
修改日期：2009年05月22日
2013年06月27日
2014年06月27日
2014年11月06日
2015年07月31日
2016年08月04日
2017年09月21日
2018年09月30日
2020年01月03日
2020年03月25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

商品名：抑那通®（瓶装规格）

英文名：Leuprorelin Acetate Microspheres for Injection

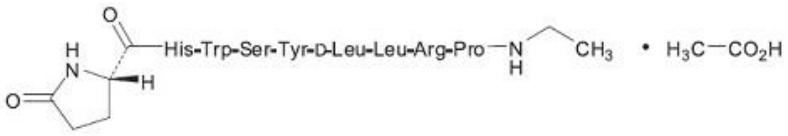
汉语拼音：Zhusheyong Cusuan Liangbingruilin Weiqiu

【成份】

本品活性成份为醋酸亮丙瑞林。

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

化学结构式：



分子式：$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}\cdot C_2H_4O_2$

分子量：1269.45

辅料：

注射用无菌粉末：

共聚物（DL-乳酸/羟基乙酸）（3:1）和D-甘露醇

注射用溶剂：

D-甘露醇、羧甲基纤维素钠、吐温80和注射用水

【性状】本品为白色粉末。

【适应症】

1.88mg （瓶装）	3.75mg （瓶装）	1.88mg （预充式注射器）	3.75mg （预充式注射器）
	子宫内膜异位症		子宫内膜异位症
对伴有月经过多、下腹痛、腰痛及贫血等的子宫肌瘤，可使肌瘤缩小和/或症状改善	对伴有月经过多、下腹痛、腰痛及贫血等的子宫肌瘤，可使肌瘤缩小和/或症状改善	对伴有月经过多、下腹痛、腰痛及贫血等的子宫肌瘤，可使肌瘤缩小和/或症状改善	对伴有月经过多、下腹痛、腰痛及贫血等的子宫肌瘤，可使肌瘤缩小和/或症状改善
	雌激素受体阳性的绝经前乳腺癌		雌激素受体阳性的绝经前乳腺癌
	前列腺癌		前列腺癌
中枢性性早熟	中枢性性早熟	中枢性性早熟	中枢性性早熟

【规格】

（1）1.88mg（以醋酸亮丙瑞林计）

（2）3.75mg（以醋酸亮丙瑞林计）

【用法用量】

1、子宫内膜异位症：通常情况下，成人每4周一次，每次3.75mg，皮下注射。初次给药应从月经周期的1～5日开始。

2、子宫肌瘤：通常情况下，成人每4周一次，每次1.88mg，皮下注射。但对于体重过重或子宫明显增大的患者，应皮下注射3.75mg。初次给药应从月经周期的1～5日开始。

3、前列腺癌、雌激素受体阳性的绝经前乳腺癌：通常情况下，成人每4周一次，每次3.75mg，皮下注射。

4、中枢性性早熟：通常情况下，每4周一次，剂量范围为30-180μg/kg，皮下注射，可根据患者性腺轴抑制情况进行适当调整。

使用说明：

瓶装规格：给药前，应用附加的1ml注射用溶剂将瓶内药物充分混悬，注意勿起泡沫。

预充式注射器规格：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

子宫内膜异位症	86.3% [472/547]	31.1% (803/2586) （至复查期末）
子宫肌瘤	83.5% [344/412]	19.4% (485/2498) （至复查期末）
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

下列不良反应来自以上研究或自发报告。

由于本品为缓释制剂，所以在最后一次给药之后，在药物疗效的持续期间，应该对患者的情况进行观察。

1．临床上重要的不良反应

1）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症状(＜0.1%)，此时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%)，故用药前应仔细询问患者的过敏史，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。

3）由于可能出现伴AST（GOT）、ALT（GPT）值升高的肝功能障碍或黄疸（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已有糖尿病症状（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按照当前临床实践采取适当的措施。

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。因此，如在第一次给予本药后立即出现头痛、视觉损伤、视野异常等症状，应在检查后采取适当的措施，例如外科治疗等。

6）可能出现血栓栓塞事件，如心肌梗死、脑梗死、静脉血栓、肺栓塞（发生率未知）。因此，应密切观察，如有任何异常，应采取适当措施，如停止给药。

7）在用于治疗子宫内膜异位症，子宫肌瘤和绝经前乳腺癌时，由于患者血中的雌激素水平降低而出现更年期综合征样的精神抑郁状态（0.1～＜5%），应密切观察患者的状态。

8）在用于治疗子宫内膜异位症、子宫肌瘤和乳腺癌时，可能出现以下不良反应：

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：体重波动、食欲减退

精神疾病：性欲减退、情绪不稳定、抑郁症、睡眠障碍

神经系统疾病：头痛、头晕、感觉异常、垂体出血、癫痫发作

眼部疾病：视力损害

血管疾病：潮热

胃肠道疾病：恶心、呕吐

肝胆疾病：肝功能检查异常，通常为一过性

皮肤及皮下组织疾病：脱发、多汗症

肌肉骨骼与结缔组织疾病：关节痛、肌痛

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

全身性疾病与给药部位异常：注射部位反应、水肿

9）在用于治疗中枢性性早熟时，可能出现以下不良反应：

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。由于该药理作用，可能会发生不良事件，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）。]

免疫系统疾病：

非常罕见：超敏反应、过敏反应

精神疾病：

常见：情绪不稳定

神经系统疾病：

常见：头痛

非常罕见：垂体出血

发生频率不详：癫痫发作

胃肠道疾病：

常见：腹痛、恶心、呕吐

皮肤与皮下组织疾病：

常见：痤疮

生殖系统与乳腺疾病：

常见：阴道出血、阴道分泌物

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。

全身性疾病及给药部位异常：

常见：注射部位反应

10）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

肌肉骨骼及结缔组织疾病：骨痛、骨密度降低、肌无力

肾脏及泌尿系统疾病：尿路梗阻

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

全身性疾病与给药部位异常：注射部位反应、水肿

11） 在用于治疗前列腺癌时，因可能出现精神抑郁 (<0.1%)，应密切观察患者的状态。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，并发骨疼痛一过性加重，泌尿道梗阻或脊髓压迫（≥5%）。遇到这种情况应进行对症治疗等适当处理。

12） 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。

13）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。

2．其它不良反应

在子宫内膜异位症、子宫肌瘤、绝经前乳腺癌和中枢性性早熟适应症中观察到的不良反应：

	≥5%	0.1~<5%	<0.1%	频率未知※
1）低雌激素症状	潮红、热感、潮红感、肩部僵硬、头痛、失眠、眩晕、发汗	性欲减退、发冷、视觉障碍、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	手指或其他关节强直、腰痛、肌肉疼		

	节痛和骨痛	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、口唇或肢体发麻、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90μg/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。

在前列腺癌适应症中观察到的不良反应：

	≥5%	0.1~<5%	<0.1%	频率未知※
1）肝脏[注)]	LDH升高	黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、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、行走困难或手指或其他关节强直	肌肉疼痛、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、食欲不振或便秘	腹泻	
9）过敏		皮疹或瘙痒		
10）给药部位[注)]		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
11）其它		水肿、胸部压迫感、寒战、倦怠感，口唇和肢体麻木、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、	虚弱	癫痫发作

		高钾血症、血糖水平升高		

※频率未知，因这些不良反应来自自发报告。
注）应密切观察

【禁忌】

下列患者禁用本品

子宫内膜异位症 **子宫肌瘤** **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） 孕妇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】） （3） 有性质不明的、异常的阴道出血者[有可能为恶性疾病]
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） 孕妇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】）
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

【注意事项】

〈**与适应症相关的使用注意事项**〉

子宫肌瘤	应注意使用本品治疗子宫肌瘤并非根治疗法。因此，原则上该药应作为手术患者术前的保守疗法和绝经前的保守治疗。在使用本药的初期，未能观察到对下腹痛及腰痛有作用时，应考虑适当的对症疗法。
绝经前乳腺癌	当开始使用本品进行治疗时，应当检查激素受体表达的缺失/存在情况。如果确定激素受体不表达，就不能使用本品。

〈**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4周的缓释制剂，若给药间隔超过4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4周1次的给药方法。

子宫内膜异位症 **子宫肌瘤**	（1） 一般在增加用药的剂量时，有不良反应发生率增高的倾向。因此，在决定给药剂量时，应注意体重及子宫肌瘤大小的程度。 （2） 开始治疗前要确认病人未孕，初次给药必须从月经周期的第1~5日开始。治疗期间，必须指导患者使用非激素性方式避孕。 （3） 由于本品的雌激素降低作用可能发生骨质损失，因此原则上，对子宫内膜异位症患者和/或子宫肌瘤患者使用本药持续时间不应超过6个月（使用超过6个月的安全性尚未确立）。在必须长期用药或必须再次使用时，应尽可能做骨质检查，慎重用药。 因此，应进行密切观察，如发现异常，应采取适当的措施。
绝经前乳腺癌	（1） 开始治疗前要确认病人未孕，初次给药必须从月经周期的第1~5日开始。使用本品治疗期间，必须指导患者使用非激素性方式避孕。 （2） 由于本品的雌激素降低作用可发生骨质的损失。因此，在长期用药或必须再次使用时，应尽可能做骨质检查，慎重用药。

	因此，应进行密切观察，如发现异常，应采取适当的措施。
中枢性性早熟症	使用预充式注射器时，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。

---

1. **慎重用药**（对下述患者应慎重给予本品）

子宫内膜异位症 **子宫肌瘤** **绝经前乳腺癌**	粘膜下肌瘤患者[出血症状可能会加重。]（参照2.“重要的注意事项”）
前列腺癌	由于脊髓压迫或泌尿道梗阻导致肾脏损伤患者，或有发展成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。]

运动员慎用。

2. **重要的注意事项**

所有适应症的共同点

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。

子宫内膜异位症	（1） 使用本品时，应注意区分子宫内膜异位症和相似的疾病（恶性肿瘤等）。如果在使用本品的过程中，发现肿瘤增长或临床症状未见任何改善，应停药。 （2） 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。 （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，有时出现类似围绝经期综合征的抑郁状态，故应密切观察患者。（参照【不良反应】） （4） 未确诊的异常阴道出血。 （5） 本品治疗期间可观察到重度阴道出血。 （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促性腺激素不足可使骨质流失风险增加，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，使用本品给药持续时间不应该超过6个月。在必须恢复给药本品时，应尽可能做骨质检查。 因此，应进行密切观察，如发现异常，应采取适当的措施。
子宫肌瘤	（1） 使用本品时，应仔细区分子宫肌瘤和类似的疾病（恶性肿瘤等）。如果在使用本品的过程中，发现肿瘤增长或临床症状未见任何改善，应停药。 （2） 给粘膜下肌瘤患者用药时，出血症状可能会加重。因此，应密切观察，并且如发现任何异常，应采取适当的措施。另外，应指导患者一旦出血症状加重，应及时与负责医生联系。 （3） 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。 （4） 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，有时出现类似围绝经期综合征的抑郁状态，故应密切观察患者。（参照【不良反应】） （5） 未确诊的异常阴道出血。 （6） 本品治疗期间可观察到重度阴道出血。

	（7） 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促性腺激素不足可使骨质流失风险增加，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，使用本品给药持续时间不应该超过6个月。在必须恢复给药本品时，应尽可能做骨质检查。 因此，应进行密切观察，如发现异常，应采取适当的措施。
绝经前乳腺癌	（1） 由于本品为内分泌疗法所使用的药物，所以使用该药物治疗绝经前乳腺癌时，该患者应被认为是适合使用本品，并在对癌症药物疗法有着丰富经验的医师的监督下进行治疗。 （2） 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。 （3） 如本品未能获得抗肿瘤效果，出现肿瘤恶化现象，应终止给药。 （4） 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，有时出现类似围绝经期综合征的抑郁状态，故应密切观察患者。（参照【不良反应】） （5） 未确诊的异常阴道出血。 （6） 本品治疗期间可观察到重度阴道出血。 （7） 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促性腺激素不足可使骨质流失风险增加，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。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。 因此，应进行密切观察，如发现异常，应采取适当的措施。
前列腺癌	（1） 由于本品为内分泌疗法所使用的药物，所以使用该药物治疗前列腺癌时，该患者应被认为是适合使用本品，并在对癌症药物疗法有着丰富经验的医师的监督下进行治疗。 （2） 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。 （3）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。 （4）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。 （5）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。
中枢性性早熟	（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。 （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。 （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

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详见后附。

(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) 注射针头用7号或更粗者，预充式注射器已配备了针头。

2) 皮下注射时注意下列几点：

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嘱咐患者不得按摩注射部位。

(3) 配制

1) 临用时配制，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

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及 4mg/kg/日，同样给药2年，发现有良性垂体腺瘤的发生。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

子宫内膜异位症 **子宫肌瘤** **绝经前乳腺癌** **中枢性性早熟**	孕妇、可能怀孕的妇女或哺乳妇女不应给予本品。[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。]

【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】

子宫内膜异位症、子宫肌瘤

药物配伍注意事项（当本品与下列药物配伍使用时，应谨慎用药）

药物	现象、症状及治疗	机制和危险因子
性激素类化合物	本品的疗效将降低	本品是通过降低性激素的分泌达

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		到临床效果的，故给予性激素会降低本品的临床疗效。

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。

【临床试验】

以下数据均来自国外研究

子宫内膜异位症

在对子宫内膜异位症患者的研究中，皮下注射醋酸亮丙瑞林3.75mg或1.88mg，每4周给药一次，共6次。第24周的整体改善率列于下表中。其中给予醋酸亮丙瑞林3.75mg的患者，改善率（显著改善+改善）为79.9%。

		1.88 mg 显著改善+改善 （改善率）	3.75 mg 显著改善+改善 （改善率）
体重	< 50kg	20/28 (71.4)	107/136 (78.7)
	≥50kg	31/49 (63.3)	159/197 (80.7)

a.表中显示的是患者的数目，括号内数字表示这些患者的改善率（%）。

b.疗效评价标准：研究者根据各种临床症状和检查改善程度；月经期间的症状改善程度（症状和检查的整体改善率）；非月经期间的临床症状改善程度；客观检查的改善程度和附件肿块减小程度；将评估结果分为4级：显著改善（显著减少）、改善（减少）、无改变和恶化（增大）。总体改善率包括上述所有的症状和检查，分为5级：显著改善、改善、轻度改善、无改变和恶化。

c.改善率的计算：表中的改善率是被评估为显著改善的患者和改善的患者数量所占符合评估有效性患者数量的比率。如上表中选用1.88mg制剂且体重<50kg的患者，治疗结果判定为显著改善和改善的患者数量为20名，符合评估有效性患者的数量为28名，则改善率为71.4%。

与3.75mg的醋酸亮丙瑞林相比，1.88mg的临床效果则要略低。然而，在体重小于50kg的患者身上得到的数据表明1.88mg的改善率与3.75mg的几乎是相同的。在进一步的临床研究中，对体重小于50kg的子宫内膜异位症患者皮下注射醋酸亮丙瑞林1.88mg，每4周给药一次，共6次。最终得到的改善率（显著改善+改善）为82.0%（共50名患者，其中41人病情得到了改善）。

子宫肌瘤

在一项对子宫肌瘤患者的研究中，皮下注射醋酸亮丙瑞林3.75mg或1.88mg，每4周给药一次，共4次或6次。除了那些难以确定的病例外，最后一次给药后的第4周的整体改善率（显著改善+改善）和显著改善率分别为83.5%（259/310名患者）和39.7%（123/310名患者）。下表显示了按照剂量、体重和给药前子宫的大小（通过阴道检查）所进行的分层分析得到的改善率（显著改善+改善）结果。在那些体重较重的（≥55kg）或者子宫显著扩大的（拳头大小或者更大）患者中，给予3.75mg醋酸亮丙瑞林得到的改善率要高于1.88mg组。

		显著改善+改善（改善率）		检验结果 X^2检验
		1.88 mg	3.75 mg	
体重	< 50kg	49/58 (84.5)	110/127 (86.6)	N.S.
	≥50kg	20/32 (62.5)	80/92 (87.0)	p<0.01
子宫尺寸（阴道检查）	比拳头小	12/14 (85.7)	53/66 (80.3)	N.S.
	拳头大小或者更大	23/32 (71.9)	100/113 (88.5)	p<0.01

表中显示的是患者的数目，括号内数字表示这些患者的改善率（%）。

对子宫肌瘤症患者进行的双盲比较研究已经证明了醋酸亮丙瑞林的有效性。与此同时，在一项剂量设定研究中，分别皮下注射醋酸亮丙瑞林0.94mg、1.88mg、3.75mg和 5.63mg，共四次，包括实验室检查值异常在内的不良反应发生率分别为72.9%（35/48）、80.0%（36/45）、90.7%（39/43）和87.8%（43/49）。

绝经前乳腺癌

在一项对绝经前乳腺癌患者的研究中，皮下注射醋酸亮丙瑞林3.75mg，每4周给药一次，共3次。在第12周，在病例完整的患者中有效率（CR+PR）为30.4%（14/46），在可评估病例中为 28.6%（14/49）。此外，12周后继续单独给予本品，病例完整和可评估病例的患者（包括长期给药进行评估的患者和第12周评估结束的患者）中的有效率※（CR+PR）分别为37.0%（17/46）和34.7%（17/49）（※评估基于在整个观察期中记录的“最佳缓解”）。[按照“进展期和复发的乳腺癌的治疗有效性的评估标准——日本乳腺癌协会抗癌反应委员会标准”进行评价（CR：完全缓解（显著有效），PR：部分缓解（有效））]。

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，该研究中无复发的存活率列于下表。

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5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% （224/270）	60.5% （153/253）
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% （207/256）	60.6% （146/241）

前列腺癌

在一项对前列腺癌患者的研究中，皮下注射醋酸亮丙瑞林 3.75mg，每4周给药一次，共3次。在第12周，在病例完整的患者中有效率（CR+PR）为53.9%（55/102），在可评估病例中为48.2%（55/114）。在一项长期的临床研究中，对单独接受本品持续治疗的患者进行皮下注射，每4周给药一次，共5至46次不等，对比可评估病例，完成的病例有效率※（CR+PR）为51.7%（15/29）（※评估基于在整个观察期中记录的"最佳缓解"）。[按照"前列腺癌药物治疗有效性的评估标准——日本前列腺癌临床有效性研究组标准"进行评价（CR：完全缓解（显著有效），PR：部分缓解（有效））]。

中枢性性早熟

在一项对中枢性性早熟患者的研究中，皮下注射醋酸亮丙瑞林30μg/kg到90μg/kg，每4周给药一次。第24周、48周、96周和114周的有效率列于下表中：

评估时间	患者数量	显著有效 （有效率）	显著有效+有效 （有效率）
第24周	102	37 (36.3)	92 (90.2)
第48周	100	33 (33.0)	90 (90.0)
第96周	92	30 (32.6)	84 (91.3)
第114周	23	9 (39.1)	22 (95.7)

表中显示的是患者的数目，括号内数字表示这些患者的用药有效率（%）。

有效率的计算方法：表中的显著有效率是被评估为显著有效的患者数量所占患者数量的比率。

如上表中第24周的显著有效率是治疗结果判定为显著有效的患者数量为37名，患者的总数量为102名，则显著有效率为36.3%。

长期临床研究随访：

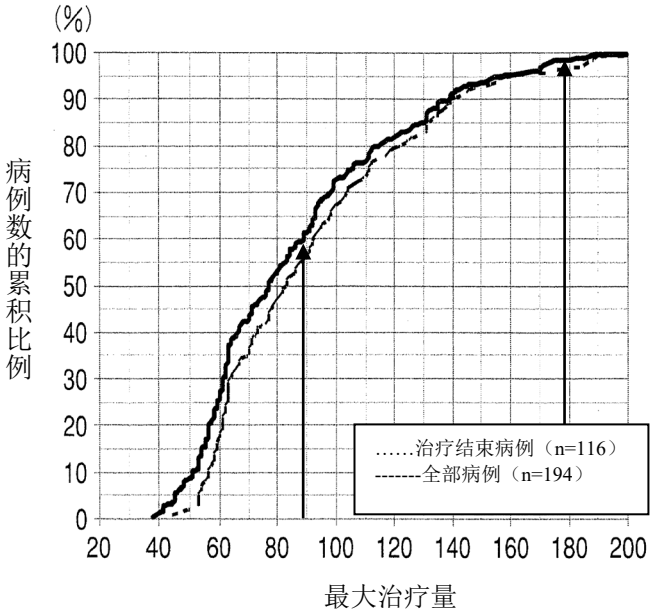
在一项美国进行的研究中，55例（49例女童和6例男童）中枢性性早熟患儿每月使用7.5mg，11.25mg或 15mg 醋酸亮丙瑞林进行治疗直至适合进入青春期的年龄。开始治疗的年龄平均值±SD是7±2岁，治疗持续时间是4±2年。35例女童和5例男童参加治疗后随访期，以评估生殖功能（女性）和最终身高。治疗后第6个月，大部分受试者（87.9%）的黄体生成素（LH）恢复至青春期水平，重新开始出现青春期发育的临床体征，女童（66.7%）的乳房发育增加，男童（80%）的生殖器发育增加。

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。

180μg/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90μg/kg的病例有51例（44.0%）。由于治疗量的增加导致超过90μg/kg的病例有41例（35.3%）。增量后超过90μg/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△骨龄/△实足年龄值为0.43，骨龄的进化得到了抑制。对于以剂量90μg/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180μg/kg而得到了明显的治疗效果。此外，也没有因增量超过90μg/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】

吸收 一项在健康女性志愿者的药代动力学研究结果显示，单次肌肉注射醋酸亮丙瑞林微球 3.75mg 后 4 小时血浆药物浓度达到峰值，其峰浓度范围为 4.6～10.2ng/ml，但在研究中未能对原型醋酸亮丙瑞林和它的无活性代谢产物加以区分。此后在 2 天之内，药物的血浆浓度开始稳定在 0.30ng/ml，这一稳态血药浓度可相对稳定的维持 4～5 周。

分布 一项在健康男性志愿者的研究结果显示，静脉注射时，药物的平均稳态分布容积为 27L，体外试验表明，药物与人血浆蛋白的结合率范围在 43%～49%。

代谢 在健康男性志愿者的研究显示，用 1mg 的药物静脉注射，药物的平均系统清除率为 7.6L/h，终末消除的半衰期接近 3 小时，符合二室模型。

在大鼠和犬的研究表明，给动物投入 ^{14}C 标记的亮丙瑞林，药物被代谢降解为一些无活性的多肽片段，包括五肽（代谢物 1）、三肽（代谢物 2 和 3）和二肽（代谢物 4）。这些多肽片段也将进一步降解。五肽是药物主要的代谢产物。在对 5 例前列腺癌病人的研究中，药物主要代谢产物五肽（M-1）的血浆浓度在给药后 2～6 小时达到最大浓度，为其原型药血浆浓度的 6%，给药一周后，五肽（M-1）的平均血浆浓度可接近原型药物浓度的 20%。

排泄 在 3 例病人的研究中显示，注射醋酸亮丙瑞林微球 3.75mg，至少 5%以原型和代谢产物 1（M-1）的形式从尿中排泄。

子宫内膜异位症

1）血药浓度

图1显示了在一项对子宫内膜异位症患者的研究中，皮下注射醋酸亮丙瑞林3.75mg或1.88mg，每4周一次，共6次的血中药物浓度。在77例子宫内膜异位症患者皮下给予醋酸亮丙瑞林3.75mg，每4周共6次，原型药物和代谢物M-I*的血浓度显示没有蓄积作用。

*M-I：酪-D-亮-亮-精-脯氨酰胺乙基

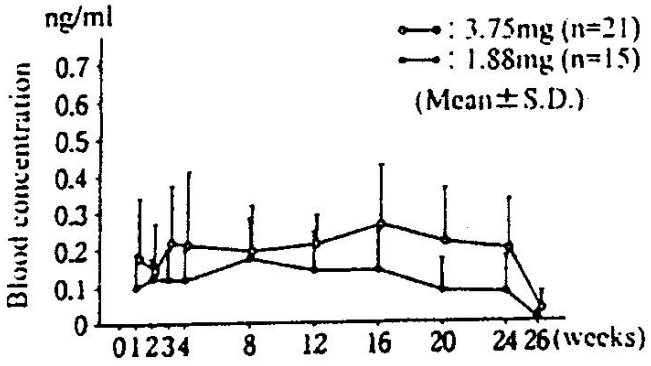


图1. 醋酸亮丙瑞林的血中浓度（子宫内膜异位症患者）

2） 尿中排泄

下表显示了对子宫内膜异位症患者皮下给予醋酸亮丙瑞林3.75mg，每4周一次，共6次，在首次给药后24小时和第6次给药后24小时，尿中原型药物及代谢物M-I 的排出率（%）。

首次给药后24小时		第6次给药后24小时	
原型药物	M-I	原型药物	M-I
1.1 (8)	1.1 (8)	1.3 (7)	1.3 (7)

数字表示尿中排出率（%），括号内数字表示患者数。

子宫肌瘤

子宫肌瘤患者的药代动力学与子宫内膜异位症患者体内的药代动力学相同，子宫肌瘤与子宫内膜异位症都是雌激素依赖性疾病，二者几乎发生在相同的年龄段。

绝经前乳腺癌

绝经前乳腺癌患者给予醋酸亮丙瑞林 3.75mg，每4周一次，共3次皮下注射时原型药物的血中浓度如图2所示。在第2次和第3次注射的4周后血中浓度比第1次注射的4周后的血中浓度略低，说明无蓄积性。

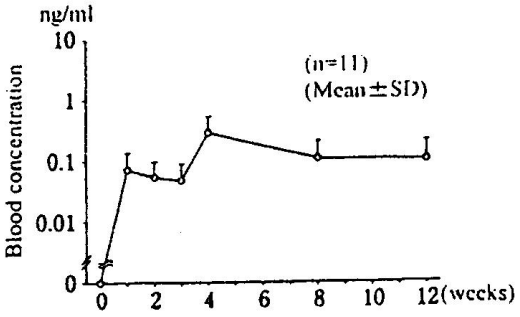
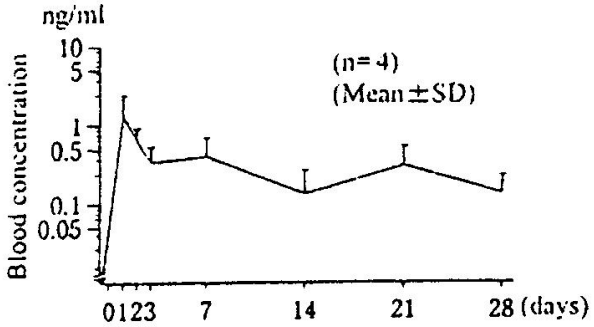


图2. 醋酸亮丙瑞林的血药浓度（绝经前乳腺癌患者）

前列腺癌

1）血药浓度

图3表示给前列腺癌患者皮下1次注射醋酸亮丙瑞林 3.75mg 后原型药物的血药浓度。给前列腺癌患者（17例）皮下注射醋酸亮丙瑞林 3.75mg，每4周一次，共3次，血中原型药物浓度显示本品在体内无蓄积性。



给药后天数

图3. 醋酸亮丙瑞林的血药浓度（前列腺癌患者）

2）尿中排泄

给前列腺癌患者（2例）1次注射醋酸亮丙瑞林 3.75mg，给药后观察28天原型药物及代谢物 M-I 在尿中排出率分别为2.9%和 1.5%。

中枢性性早熟

1） 血药浓度

对中枢性性早熟患者皮下注射醋酸亮丙瑞林30μg/kg，每4周一次，共12次，图4表示首次给药后原型药物的血中浓度。根据原型药物的血浓度变化趋势判断本品在体内无蓄积性。

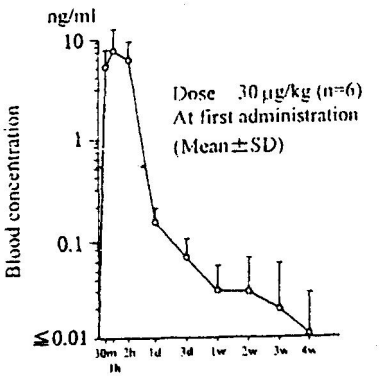


图4. 醋酸亮丙瑞林的血中浓度（中枢性性早熟患者）

2） 尿中排泄

对中枢性性早熟患者（1例）皮下注射醋酸亮丙瑞林 30μg/kg，至用药后第28日止，原型物及代谢物 M-I 的尿中排泄率分别为1.8%和7.1%。

特殊人群

对于有肝脏和肾脏疾病的病人，尚未进行药代动力学研究。

【贮藏】密封，室温（10~30℃）保存。

【包装】

瓶装规格：西林瓶，1瓶/盒。每瓶附带注射用溶剂1支（1ml），安瓿包装。

预充式注射器规格：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】

瓶装规格：进口药品注册标准 JX20190210

预充式注射器规格：进口药品注册标准 (1) 1.88mg：JX20070245

(2) 3.75mg：JX20190234

【进口药品注册证号】

瓶装规格：(1) 1.88mg: H20150328

(2) 3.75mg: H20150329

预充式注射器规格：(1) 1.88mg: H20130659

(2) 3.75mg: H20130661

【批准文号】

瓶装规格：(1)1.88mg：国药准字J20150108

(2)3.75mg：国药准字J20150109

预充式注射器规格：(1)1.88mg：国药准字J20140006

(2)3.75mg：国药准字J20140007

【生产企业】

企业名称：日本武田药品工业株式会社

企业地址：日本大阪市中央区道修町4丁目1番1号

电话号码：0081-6-6204-2146

传真号码：0081-6-6204-2244

【包装企业】

企业名称：天津武田药品有限公司

企业地址：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

后附

注射用醋酸亮丙瑞林微球

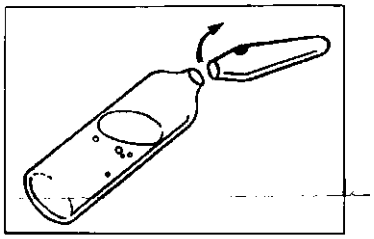
抑那通®注射用1.88 & 3.75（瓶装）

(ENANTONE® S.R. 1.88 & 3.75mg)

溶解方法及使用说明书

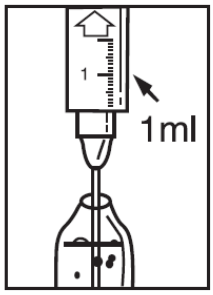
1. 和其它注射剂一样，全程采用无菌操作。为确保所有的液体能位于装溶解液的安瓿的下部，用手指轻弹安瓿的上部。

2. 注意：此种安瓿被设计成仅能由一个方向折断。

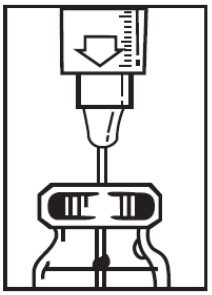


3. 折断之前，先用手指握住蓝点的上部，向标有蓝点的反方向轻度用力即可折断。若未折断请重新检查蓝点的位置及手指距蓝点的距离。

3.



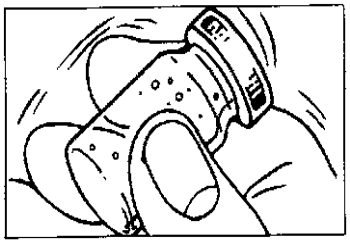
4.



4. 用附有7号针头的注射器，自安瓿中抽取1ml溶解液。将小瓶上的塑料盖揭下，将溶解液注入小瓶中。

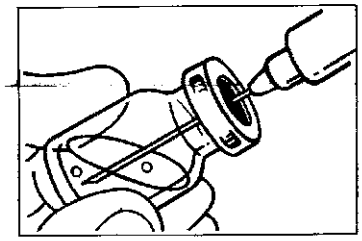
5. 充分振摇小瓶，使溶解液与微粒小球彻底混合成均匀的悬浊液，液体将会呈现乳状。

5.



6. 将小瓶中的所有内容物抽到步骤3的注射器中。

6.



7. 尽快将药物注射于适合皮下注射的部位。

8. 将安瓿中剩余的溶解液、安瓿及小瓶丢弃。由于抑那通的所有成分皆无生物毒性，所以用通常方式处理即可。

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

后附

注射用醋酸亮丙瑞林微球

抑那通®注射用1.88mg & 3.75mg（预充式注射器装）

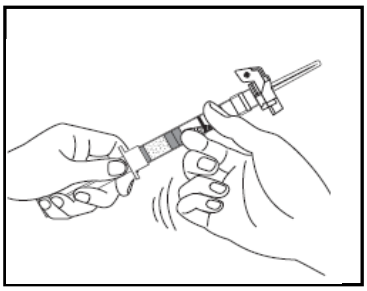
(ENANTONE® S.R. 1.88 & 3.75mg DPS)

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。

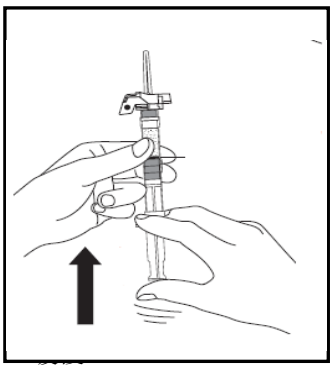


2．转移混悬用注射用溶剂

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。

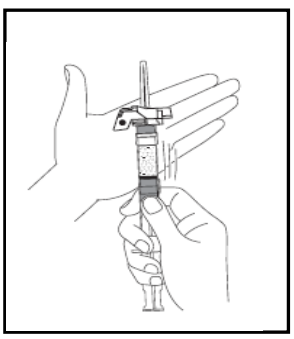


3．混悬粉末

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。

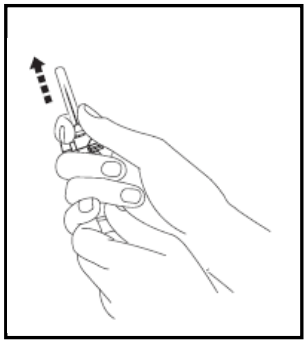


4． 取下针套

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。

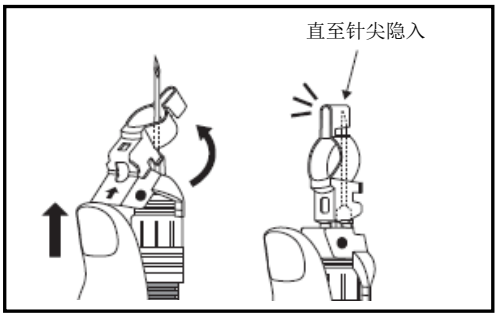


5． 排出气泡后使用

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