

核准日期：2019年11月18日
修改日期：2020年9月15日
修改日期：2020年11月2日
修改日期：2021年4月9日
修改日期：2021年6月28日
修改日期：2022年6月8日
修改日期：2024年5月22日
修改日期：2024年6月25日
修改日期：2024年8月1日

恩扎卢胺软胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

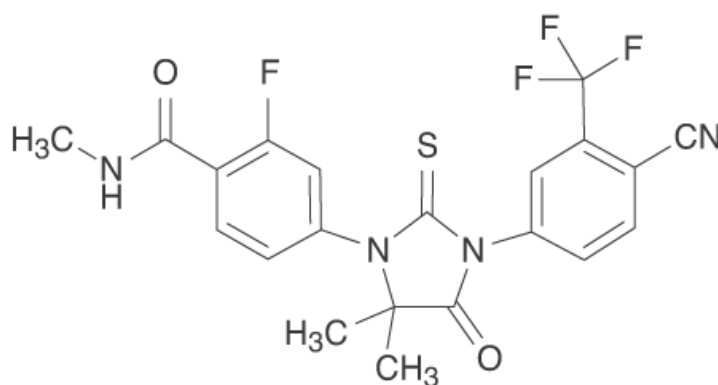
通用名称：恩扎卢胺软胶囊
商品名称：安可坦（XTANDI）
英文名称：Enzalutamide Soft Capsules
汉语拼音：Enzhalu'an Ruanjiaonang

【成份】

本品主要成份为恩扎卢胺。

化学名称：4-{3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫酮咪唑-1-基}-2-氟-N-甲基苯甲酰胺

化学结构式：



分子式：C₂₁H₁₆F₄N₄O₂S

分子量：464.4

【性状】

白色至类白色椭圆形软胶囊，内容物为无色至黄色的油状液体。

【适应症】

本品适用于
转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC）成年患者；
有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）成年患者；
雄激素剥夺治疗（ADT）失败后无症状或有轻微症状且未接受化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌（CRPC）成年患者的治疗。

【规格】

40 mg。

【用法用量】

应在有前列腺癌治疗经验的专科医生指导下用药。

用量

推荐剂量为 160 mg 恩扎卢胺（4 粒 40 mg 软胶囊），每日 1 次，口服。

非手术去势患者在治疗期间应持续使用促黄体生成素释放激素（LHRH）类似物进行药物去势。

如果患者未能按时服药，应尽快补服处方剂量。如果错过服药一整天，应于次日按平常日剂量继续服药。

如果患者出现≥3 级毒性或不可耐受的不良反应，应停药 1 周或直至症状消退至≤2 级，之后以相同剂量或必要时降低剂量（120 或 80 mg）重新用药。

与强效 CYP2C8 抑制剂合用

应尽可能避免与强效 CYP2C8 抑制剂合用。如果患者必须合用强效 CYP2C8 抑制剂，应将恩扎卢胺剂量降至 80 mg 每日 1 次。停止合用强效 CYP2C8 抑制剂后，应将恩扎卢胺剂量恢复至合用前的剂量水平（见【药物相互作用】项）。

肝功能损害

轻度、中度或重度肝功能损害（分别为 Child-Pugh A、B 或 C 级）患者无需调整剂量。

肾功能损害

轻度或中度肾功能损害患者无需调整剂量（见【药代动力学】项）。重度肾功能损害或终末期肾脏疾病患者应慎用本品（见【注意事项】项）。

儿童及青少年

尚无儿童或青少年人群使用经验。

老年人

老年患者无需调整剂量（见【老年用药】和【药代动力学】项）。

给药方法

本品为口服使用。不得咀嚼、溶解或打开软胶囊。应用水送服整粒胶囊，伴餐或不伴餐均可。

【不良反应】

临床试验经验

因为临床试验是在各自不同的条件下进行的，所以在不同临床试验中观察到的药物不良反应发生率不能进行直接比较，也无法反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

将 7 项随机对照试验[AFFIRM、PREVAIL、TERRAIN、PROSPER、ARCHES、Asian PREVAIL 和 STRIVE]中接受本品治疗的 CRPC (N=3509) 或 mHSPC (N=572) 患者的数据汇总后进行了安全性分析，相应数据可见【注意事项】项。患者每日 1 次口服本品 160 mg (N=4081) 或安慰剂 (N=2472) 或比卡鲁胺 50 mg (N=387)。所有患者均继续雄激素剥夺治疗 (ADT)。在这 7 项试验中，本品的中位治疗持续时间为 13.8 (范围：<0.1 至 87.6) 个月。

在 4 项安慰剂对照试验 (AFFIRM、PROSPER、PREVAIL 和 ARCHES) 中，本品的中位治疗持续时间为 14.3 (范围：<0.1 至 87.6) 个月 (见【临床试验】项)。在这 4 项试验中，本品治疗组发生频率更高 (比安慰剂组高 $\geq 2\%$) 的最常见 ($\geq 10\%$) 不良反应为乏力/疲乏、背痛、潮热、便秘、关节痛、食欲下降、腹泻和高血压。

AFFIRM 研究：本品对比安慰剂治疗既往接受过化疗的转移性 CRPC

AFFIRM 研究入组了 1199 例既往接受过多西他赛治疗的转移性 CRPC 患者。本品和安慰剂的中位治疗持续时间分别为 8.3 和 3.0 个月。试验期间，本品治疗组和安慰剂组中分别有 48%和 46%的患者使用了糖皮质激素。

本品治疗组和安慰剂组中报告 ≥ 3 级不良反应的患者比例分别为 47%和 53%，因不良事件而中止的患者比例分别为 16%和 18%。导致治疗中止的最常见不良反应为惊厥发作，在本品治疗组和安慰剂组中的发生率分别为 0.9%和 0%。AFFIRM 研究中本品治疗组发生率比安慰剂组高 $\geq 2\%$ 的不良反应见表 1。

表 1 AFFIRM 研究中的不良反应

	恩扎卢胺 (N = 800)		安慰剂 (N = 399)	
	1-4 级 ¹ (%)	3-4 级 (%)	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)
全身性疾病				
虚弱状态 ²	51	9.0	44	9.3
外周水肿	15	1.0	13	0.8
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
背痛	26	5.3	24	4.0
关节痛	21	2.5	17	1.8
骨骼肌肉疼痛	15	1.3	12	0.3
肌无力	9.8	1.5	6.8	1.8
骨骼肌肉强直	2.6	0.3	0.3	0.0

	恩扎卢胺 (N = 800)		安慰剂 (N = 399)	
	1-4 级 ¹ (%)	3-4 级 (%)	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)
胃肠系统疾病				
腹泻	22	1.1	18	0.3
血管与淋巴管类疾病				
潮热	20	0.0	10	0.0
高血压	6.4	2.1	2.8	1.3
各类神经系统疾病				
头痛	12	0.9	5.5	0.0
头晕 ³	9.5	0.5	7.5	0.5
脊髓压迫和马尾综合征	7.4	6.6	4.5	3.8
感觉错乱	6.6	0.0	4.5	0.0
精神损伤类疾病 ⁴	4.3	0.3	1.8	0.0
触觉减退	4.0	0.3	1.8	0.0
感染及侵染类疾病				
上呼吸道感染 ⁵	11	0.0	6.5	0.3
下呼吸道和肺部感染 ⁶	8.5	2.4	4.8	1.3
精神疾病				
失眠	8.8	0.0	6.0	0.5
焦虑	6.5	0.3	4.0	0.0
肾脏及泌尿系统疾病				
血尿	6.9	1.8	4.5	1.0
尿频	4.8	0.0	2.5	0.0
各类损伤、中毒及手术并发症				
跌倒	4.6	0.3	1.3	0.0
非病理性骨折	4.0	1.4	0.8	0.3
皮肤及皮下组织类疾病				
瘙痒	3.8	0.0	1.3	0.0
皮肤干燥	3.5	0.0	1.3	0.0
呼吸系统疾病				
鼻衄	3.3	0.1	1.3	0.3
1 不良事件通用术语标准 (CTCAE) 第 4 版				
2 包括乏力和疲乏。				
3 包括头晕和眩晕。				
4 包括失忆症、记忆损害、认知障碍和注意障碍。				
5 包括鼻咽炎、上呼吸道感染、鼻窦炎、鼻炎、咽炎和喉炎。				
6 包括感染性肺炎、下呼吸道感染、支气管炎和肺部感染。				

PREVAIL 研究：本品对比安慰剂治疗未经化疗的转移性 CRPC

PREVAIL 研究入组了 1717 例既往未接受过细胞毒化疗的转移性 CRPC 患者，其中，1715 例患者接受了至少 1 次研究药物给药。本品和安慰剂的中位治疗持续时间分别为 17.5 和 4.6 个月。本品治疗组和安慰剂组中报告 3-4 级不良反应的患者比例分别为 44%和 37%，因不良事件而中止治疗的患者比例均为 6%。导致治疗中止的最常见不良反应为疲乏/乏力，各治疗组的发生率均为 1%。PREVAIL 研究中本品治疗组发生率比安慰剂组高 $\geq 2\%$ 的不良反应见表 2。

表 2 PREVAIL 研究中的不良反应

	恩扎卢胺 (N = 871)		安慰剂 (N = 844)	
	1-4 级 ¹ (%)	3-4 级 (%)	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)
全身性疾病				
虚弱状态 ²	47	3.4	33	2.8
外周水肿	12	0.2	8.2	0.4
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
背痛	29	2.5	22	3.0
关节痛	21	1.6	16	1.1
胃肠系统疾病				
便秘	23	0.7	17	0.4
腹泻	17	0.3	14	0.4
血管与淋巴管类疾病				
潮热	18	0.1	7.8	0.0
高血压	14	7.2	4.1	2.3
各类神经系统疾病				
头晕 ³	11	0.3	7.1	0.0
头痛	11	0.2	7.0	0.4
味觉障碍	7.6	0.1	3.7	0.0
精神损伤类疾病 ⁴	5.7	0.0	1.3	0.1
不宁腿综合征	2.1	0.1	0.4	0.0
呼吸系统疾病				
呼吸困难 ⁵	11	0.6	8.5	0.6
感染及侵染类疾病				
上呼吸道感染 ⁶	16	0.0	11	0.0
下呼吸道和肺部感染 ⁷	7.9	1.5	4.7	1.1
精神疾病				
失眠	8.2	0.1	5.7	0.0
肾脏及泌尿系统疾病				
血尿	8.8	1.3	5.8	1.3
各类损伤、中毒及手术并发症				
跌倒	13	1.6	5.3	0.7
非病理性骨折	8.8	2.1	3.0	1.1
代谢及营养类疾病				
食欲下降	19	0.3	16	0.7
各类检查				
体重降低	12	0.8	8.5	0.2
生殖系统及乳腺疾病				
男性乳腺发育	3.4	0.0	1.4	0.0
1	不良事件通用术语标准 (CTCAE) 第 4 版			
2	包括乏力和疲乏。			
3	包括头晕和眩晕。			
4	包括失忆症、记忆损害、认知障碍和注意障碍。			
5	包括呼吸困难、活动时呼吸困难和静息时呼吸困难。			
6	包括鼻咽炎、上呼吸道感染、鼻窦炎、鼻炎、咽炎和喉炎。			
7	包括感染性肺炎、下呼吸道感染、支气管炎和肺部感染。			

TERRAIN 研究：本品对比比卡鲁胺治疗未经化疗的转移性 CRPC

TERRAIN 研究入组了 375 例既往未接受过细胞毒化疗的转移性 CRPC 患者，其中，372 例患者接受了至少 1 次研究药物给药。本品和比卡鲁胺的中位治疗持续时间分别为

11.6 和 5.8 个月。本品治疗组和比卡鲁胺组中主要因不良事件而中止治疗的患者比例分别为 7.6%和 6.3%。导致治疗中止的最常见不良反应为背痛和病理性骨折，治疗组中的两种事件的发生率均为 3.8%，比卡鲁胺组中分别为 2.1%和 1.6%。本品治疗组的总体和常见不良反应（≥10%）见表 3。

表 3 TERRAIN 研究中的不良反应

	恩扎卢胺 (N = 183)		比卡鲁胺 (N = 189)	
	1-4 级 ¹ (%)	3-4 级 (%)	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)
总体	94	39	94	38
全身性疾病				
虚弱状态 ²	32	1.6	23	1.1
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
背痛	19	2.7	18	1.6
肌肉骨骼疼痛 ³	16	1.1	14	0.5
血管与淋巴管类疾病				
潮热	15	0	11	0
高血压	14	7.1	7.4	4.2
胃肠系统疾病				
恶心	14	0	18	0
便秘	13	1.1	13	0.5
腹泻	12	0	9.0	1.1
感染及侵染类疾病				
上呼吸道感染 ⁴	12	0	6.3	0.5
各类检查				
体重降低	11	0.5	7.9	0.5
1 CTCAE v4 2 包括乏力和疲乏。 3 包括肌肉骨骼疼痛和四肢疼痛。 4 包括鼻咽炎、上呼吸道感染、鼻窦炎、鼻炎、咽炎和喉炎。				

PROSPER 研究：本品对比安慰剂治疗非转移性 CRPC 患者

PROSPER 研究入组了 1401 例非转移性 CRPC 患者，其中，1395 例患者接受了至少 1 次研究药物给药。患者按 2:1 随机分配接受 160 mg 本品 (N = 930) 或安慰剂 (N = 465) 每日 1 次给药。在分析时，本品和安慰剂的中位治疗持续时间分别为 18.4 个月（范围：0.0-42 个月）和 11.1 个月（范围：0.0-43 个月）。

总体而言，32 例（3.4%）接受本品治疗的患者因不良事件死亡。≥2 例患者的死亡原因包括冠状动脉类疾病 (n = 7)、猝死 (n = 2)、心律失常 (n = 2)、身体状况恶化 (n = 2)、中风 (n = 2) 和继发性恶性肿瘤 (n = 5；急性髓性白血病、脑肿瘤、间皮瘤、小细胞肺癌和原发部位不明的恶性肿瘤各 1 例)。接受安慰剂的 3 例（0.6%）患者因不良事件心脏停搏 (n = 1)、左心室衰竭 (n = 1) 和胰腺癌 (n = 1) 死亡。本品治疗患者和安慰剂治疗患者中，报告 ≥3 级不良反应的患者比例分别为 31%和 23%。本品治疗组和安慰剂治疗组中主要因不良事件而中止治疗的患者比例分别为 9.4%和 6.0%。其中，导致治疗中止的最常见不良事件为疲乏，在本品治疗患者和安慰剂治疗患者中的发生率分别为 1.6%和 0%。PROSPER 研究中本品治疗组发生频率比安慰剂组高 ≥2% 的不良反应见表 4。

表 4 PROSPER 研究中的不良反应

	恩扎卢胺 (N = 930)		安慰剂 (N = 465)	
	1-4 级 ¹ (%)	3-4 级 (%)	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)
代谢及营养类疾病				
食欲下降	9.6	0.2	3.9	0.2
各类神经系统疾病				
头晕 ²	12	0.5	5.2	0
头痛	9.1	0.2	4.5	0
认知和注意障碍 ³	4.6	0.1	1.5	0
血管与淋巴管类疾病				
潮热	13	0.1	7.7	0
高血压	12	4.6	5.2	2.2
胃肠系统疾病				
恶心	11	0.3	8.6	0
便秘	9.1	0.2	6.9	0.4
全身性疾病及给药部位各种反应				
虚弱状态 ⁴	40	4.0	20	0.9
各类检查				
体重降低	5.9	0.2	1.5	0
各类损伤、中毒及手术并发症				
各种骨折 ⁵	9.8	2.0	4.9	1.7
跌倒	11	1.3	4.1	0.6
精神疾病				
焦虑	2.8	0.2	0.4	0
1 不良事件通用术语标准 (CTCAE) 第 4 版 2 包括头晕和眩晕。 3 包括失忆症、记忆损害、认知障碍和注意障碍。 4 包括乏力和疲乏。 5 包括所有部位的所有骨骨折。				

ARCHES 研究：本品对比安慰剂治疗转移性 HSPC 患者

ARCHES 研究随机入组了 1150 例 mHSPC 患者，其中，1146 例患者接受了至少 1 次研究药物给药。所有患者均接受 LHRH 类似物联合用药，或接受过双侧睾丸切除术。患者接受 160 mg 本品 (N=572) 或安慰剂 (N=574) 每日 1 次给药。本品和安慰剂的中位治疗持续时间分别为 12.8 个月 (范围：0.2 至 26.6 个月) 和 11.6 个月 (范围：0.2 至 24.6 个月)。

总体而言，10 例 (1.7%) 接受本品治疗的患者因不良事件死亡。≥2 例患者的死亡原因包括心脏疾病 (n=3)、脓毒症 (n=2) 和肺栓塞 (n=2)。8 例 (1.4%) 接受安慰剂治疗的患者因不良事件死亡。≥2 例患者的死亡原因包括心脏疾病 (n=2) 和猝死 (n=2)。本品治疗组报告 ≥3 级不良事件的患者比例为 24%。本品治疗组和安慰剂组中主要因不良事件而永久中止治疗的患者比例分别为 4.9% 和 3.7%。本品治疗组中导致永久中止治疗的最常见不良事件为丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高和惊厥发作，发生率各为 0.3%。安慰剂组中导致永久中止治疗的最常见不良事件为关节痛和疲乏，发生率各为 0.3%。

本品治疗组因不良反应降低剂量的患者比例为 4.4%。导致剂量降低的最常见不良反应为疲乏/乏力，本品治疗组和安慰剂组的发生率分别为 2.1%和 0.7%。

ARCHES 研究中本品治疗组发生频率比安慰剂组高 $\geq 2\%$ 的不良反应见表 5。

表 5 ARCHES 研究中的不良反应

	恩扎卢胺 (N=572)		安慰剂 (N=574)	
	1-4 级 ¹ (%)	3-4 级 (%)	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)
代谢及营养类疾病				
食欲下降	4.9	0.2	2.6	0
各类神经系统疾病				
认知和记忆损害 ²	4.5	0.7	2.1	0
不宁腿综合征	2.4	0	0.3	0
血管与淋巴管类疾病				
潮热	27	0.3	22	0
高血压	8.0	3.3	5.6	1.7
全身性疾病及给药部位各种反应				
虚弱状态 ³	24	1.7	20	1.6
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
骨骼肌肉疼痛	6.3	0.2	4.0	0.2
各类损伤、中毒及手术并发症				
各种骨折 ⁴	6.5	1.0	4.2	1.0

1. CTCAE 第 4.03 版

2. 包括记忆损害、失忆症、认知障碍、痴呆、注意障碍、短暂性全面失忆、阿尔茨海默型痴呆、精神损害、老年性痴呆和血管性痴呆。

3. 包括乏力和疲乏。

4. 包括高位语下与骨折有关的首选术语：各种骨折（不另分类）；骨折和脱臼（不另分类）；四肢骨折与脱臼；骨盆骨折和脱臼；颅骨和脑治疗类操作；颅骨骨折、面骨骨折和脱臼；脊柱骨折和脱臼；胸廓骨折和脱臼。

实验室检查异常

在随机安慰剂对照研究的汇总分析中， $\geq 5\%$ 的患者发生且本品治疗组的频率高于（ $>2\%$ ）安慰剂组的实验室检查异常见表 6。

表 6 实验室检查异常

	恩扎卢胺 (N=3173)		安慰剂 (N=2282)	
	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)
血液学				
中性粒细胞计数降低	20	0.9	17	0.4
白细胞减少	17	0.4	9.8	0.2

	恩扎卢胺 (N=3173)		安慰剂 (N=2282)	
	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)
生化检查				
高血糖症	83	3.2	75	3.1
高镁血症	16	0.1	13	0
低钠血症	13	1.4	8.6	1.5
高钙血症	6.8	0.1	4.5	0

高血压

在 4 项随机、安慰剂对照临床试验的合并数据中，本品治疗组和安慰剂组的高血压发生率分别为 12%和 5%。组间高血压病史分布均衡。各组因高血压而中止研究的患者比例 <1%。

上市后经验

在本品批准上市后的使用期间，发现了以下其他不良反应。由于自发报告的人群样本量不能确定，因此不能可靠地估计其不良反应发生率或明确其与药物暴露间的因果关系。

胃肠道系统疾病： 呕吐

全身性疾病： 超敏反应（面部、舌、唇或咽部水肿） *神经系统疾病：* 可逆性后部脑病综合征（PRES）、味觉倒错

皮肤及皮下组织类疾病： 皮疹、重度皮肤不良反应【SCAR；包括史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）、多形性红斑、中毒性表皮坏死松解症（TEN）、药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS）以及急性泛发性发疹性脓疱病（AGEP)】。

【禁忌】

- 1) 对本品成分及辅料有过敏史的患者。
- 2) 妊娠期或计划怀孕的妇女。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】项）

【注意事项】

惊厥发作

临床研究中有 0.5%的患者在使用本品后出现惊厥发作。这些临床试验中通常排除了有惊厥发作诱因的患者。惊厥发作发生在开始本品治疗后的 13 至 1776 天范围内。研究中出现惊厥发作的患者永久中止本品治疗，之后所有惊厥发作事件均消退。

另外，在有惊厥发作诱因的患者中开展了一项旨在评估惊厥发作风险的单臂试验，366 例本品治疗患者中有 8 例（2.2%）发生惊厥发作。在这些患者此次惊厥发作消退后，其中 3 例患者在继续接受本品治疗期间再次发生惊厥发作。尚不清楚抗癫痫药联合本品是否能够预防惊厥发作。在该研究中，患者存在以下一项或多项发病诱因：使用可降低惊厥发作阈值的药物（~ 54%）、有脑损伤或头部损伤史（~ 28%）、有脑血管意外或短暂性脑缺血发作史（~ 24%），以及患有阿尔兹海默病、脑膜瘤或前列腺癌软脑膜转移、在过

去 12 个月内出现无法解释的意识丧失、既往惊厥发作史、存在脑占位病变、有脑动静脉畸形或脑感染史（均< 5%）。约 17%的患者存在多项风险因素。

应告知患者使用本品有导致惊厥发作的风险，并建议患者避免从事突然丧失意识时可能对自己或他人造成严重伤害的活动。

治疗期间出现惊厥发作的患者应永久停用本品。

可逆性后部脑病综合征（PRES）

本品治疗患者中曾报告过 PRES（见【不良反应】项）。PRES 是一种罕见、可逆的神经系统疾病，表现为快速起病，症状包括惊厥发作、头痛、意识模糊、失明及其他视觉和神经系统障碍，伴或不伴高血压。PRES 需通过脑部成像确诊，首选磁共振成像（MRI）。建议患者在出现 PRES 时停用本品。

超敏反应

在 7 项随机临床试验中，恩扎卢胺治疗后曾观察到超敏反应，包括面部（0.5%）、舌（0.1%）及唇（0.1%）水肿。在上市后病例中报告了咽部水肿。建议出现任何超敏反应症状的患者暂停使用本品，并立即就医。出现严重超敏反应时，应永久停用本品。

缺血性心脏病

在 4 项随机、安慰剂对照临床研究的合并数据中，与安慰剂组患者相比，本品治疗组患者的缺血性心脏病发生率更高（2.9% vs 1.3%）。本品治疗组和安慰剂组的 3-4 级缺血性事件发生率分别为 1.4%和 0.7%。在本品治疗组和安慰剂组中，导致死亡的缺血性事件的发生率分别为 0.4%和 0.1%。

应监测缺血性心脏病的体征和症状。优化心血管风险因素的管理，如高血压、糖尿病或血脂异常。出现 3-4 级缺血性心脏病时应停用本品。

跌倒和骨折

接受本品治疗的患者曾发生跌倒和骨折。应评价患者的骨折和跌倒风险。根据治疗指南监测并管理有骨折风险的患者，并考虑使用骨靶向药物。

在 4 项随机、安慰剂对照临床研究的合并数据中，本品治疗组患者和安慰剂治疗组患者的跌倒发生率分别为 11%和 4%。跌倒与意识丧失或惊厥发作无关。本品治疗组患者和安慰剂治疗组患者的骨折发生率分别为 10%和 4%。本品治疗患者和安慰剂治疗患者的 3-4 级骨折发生率分别为 3%和 2%。本品治疗患者中，至首次发生骨折的中位时间为 336 天（范围：2-1914 天）。在临床研究中未进行常规骨密度评估，并且未使用骨靶向药物治疗骨质疏松症。

与其他药品合用

恩扎卢胺是一种强效酶诱导剂，可导致许多常用药物失效（见【药物相互作用】项）。因此，开始本品治疗前应检查合并用药。对于作为许多代谢酶或转运体敏感底物的药物（参照【药物相互作用】项），如果其治疗作用对患者意义重大且不易通过监测疗效或血浆浓度调整剂量，应尽可能避免与本品合用。

应避免与华法林和香豆素类抗凝剂合用。如果本品与经 CYP2C9 代谢的抗凝剂（如华法林或醋硝香豆素）合用，应另外监测国际标准化比值（INR；见【药物相互作用】项）。

近期心血管疾病

III 期试验排除了近期心肌梗死（前 6 个月）或不稳定型心绞痛（前 3 个月）、纽约心脏协会（NYHA）III 或 IV 级心力衰竭[左室射血分数(LVEF)≥45%除外]、心动过缓或未控制高血压的患者，故对这类患者处方本品时应考虑上述情况。

与化疗药物合用

尚未确定本品与细胞毒化疗药物合用的安全性和疗效。合用恩扎卢胺对静脉注射多西他赛的药代动力学无临床相关影响（见【药物相互作用】项），但不排除有多西他赛诱导的中性粒细胞减少症的发生率升高的情况。

辅料

每粒恩扎卢胺软胶囊含 57.8 mg 山梨醇。

对驾驶和使用机器能力的影响

曾有精神和神经系统疾病事件，包括惊厥发作的报告（见【不良反应】项），恩扎卢胺对驾驶和使用机器能力可能有中度影响。应告知患者在驾驶或操作机器时可能发生精神或神经系统疾病事件的风险。尚未进行试验以评价本品对驾驶和使用机器能力的影响。

处置及处理本品时的特别注意事项

本品不应由患者及其护理者以外的人处理。基于本品作用机制以及小鼠胚胎胎仔毒性试验结果，本品可能损伤胚胎发育。已经或可能妊娠的女性不应在无保护（如戴手套）情况下处理破损或打开的胶囊。

本品应放置于儿童不能触及的场所。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

本品不适用于女性。禁用于妊娠期或计划怀孕的妇女。孕妇使用本品后，可能会对未出生胎儿造成伤害，或产生潜在致流产风险（见【禁忌】和【药理毒理】项）。

哺乳

本品不适用于女性。尚不明确恩扎卢胺在人体中是否分布至乳汁。恩扎卢胺和/或其代谢物会分泌至大鼠乳汁中（见【药理毒理】项）。

避孕

尚不清楚精液中是否存在恩扎卢胺或其代谢物。患者在本品治疗期间及治疗结束后 3 个月内与孕妇发生性行为时需使用避孕套。患者在治疗期间及治疗结束后 3 个月内与育龄女性发生性行为时需同时使用避孕套及另一种避孕方法。动物试验已显示出本品有生殖毒性（见【药理毒理】项）。

生育力

动物试验显示恩扎卢胺可损伤雄性大鼠和犬的生殖系统（见【药理毒理】项）。

【儿童用药】

尚无儿童人群使用经验。

【老年用药】

在对照临床试验中接受恩扎卢胺治疗的 4403 例患者中，3451 例（78%）患者的年龄 ≥ 65 岁，1540 例（35%）患者 ≥ 75 岁。老年组与年轻患者组的安全性及有效性上总体无差异。

【药物相互作用】

其他药物对恩扎卢胺暴露量的影响

CYP2C8 抑制剂

CYP2C8 在恩扎卢胺消除及其活性代谢物形成中起重要作用。健康男性受试者口服强效 CYP2C8 抑制剂吉非罗齐（600 mg 每日 2 次）后，恩扎卢胺的 AUC 增加了 326%，而 C_{max} 降低了 18%。游离恩扎卢胺与游离活性代谢物的合并 AUC 增加了 77%，而 C_{max} 降低了 19%。故在恩扎卢胺治疗期间，应避免使用或慎用强效 CYP2C8 抑制剂（例如吉非罗齐）。如果患者必须合用强效 CYP2C8 抑制剂，恩扎卢胺剂量应将降至 80 mg 每日 1 次（见【用法用量】项）。

CYP3A4 抑制剂

CYP3A4 在恩扎卢胺代谢中起次要作用。健康男性受试者口服强效 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑（200 mg 每日 1 次）后，恩扎卢胺的 AUC 增加了 41%，而 C_{max} 保持不变。游离恩扎卢胺与游离活性代谢物的合并 AUC 增加了 27%，而 C_{max} 仍保持不变。故本品与 CYP3A4 抑制剂合用时无需调整剂量。

CYP2C8 和 CYP3A4 诱导剂

健康男性受试者口服中效 CYP2C8 和强效 CYP3A4 诱导剂利福平（600 mg 每日 1 次）后，恩扎卢胺与活性代谢物的合并 AUC 降低了 37%，而 C_{max} 保持不变。故本品与 CYP2C8 或 CYP3A4 诱导剂合用时无需调整剂量。

恩扎卢胺对其他药物暴露量的影响

酶诱导

恩扎卢胺是一种强效酶诱导剂，可增加多种酶和转运体的合成，故预计会与多种常用的酶或转运体底物类药物发生相互作用。本品可致此类药物的血浆浓度显著下降，进而导致这些药物失效或疗效降低。此外，本品还存在导致其它活性代谢物形成增加的风险。可能诱导的酶包括 CYP3A（肝脏和肠道）、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（UGT-葡萄糖醛酸结合酶）。此外，本品还可能诱导部分转运体，例如多药耐药相关蛋白 2（MRP2）和有机阴离子转运多肽 1B1（OATP1B1）。

体内试验结果表明恩扎卢胺为 CYP3A4 的强效诱导剂，且为 CYP2C9 和 CYP2C19 的中效诱导剂。前列腺癌患者合用恩扎卢胺（160 mg 每日 1 次）与敏感 CYP 底物（单次口服）可致咪达唑仑（CYP3A4 底物）、S-华法林（CYP2C9 底物）和奥美拉唑（CYP2C19 底物）的 AUC 分别降低 86%、56%和 70%。UGT1A1 也可能被诱导。转移性 CRPC 患者的一项临床试验显示，本品（160 mg 每日 1 次）对静脉给药多西他赛（75 mg/m²，每 3 周输注 1 次）的药代动力学无临床相关影响。多西他赛的 AUC 降低了 12%[几何均值比 (GMR) = 0.882, 90%置信区间(CI): 0.767-1.02]，而 C_{max} 降低了 4% (GMR = 0.963, 90% CI: 0.834-1.11)。

预计本品会与通过代谢或主动运输消除的部分药物发生相互作用。如果此类药物的治疗作用对患者意义重大，并且不易通过监测疗效或血浆浓度调整剂量，则应避免使用或慎用此类药物。在同时使用酶诱导剂治疗的患者中，对乙酰氨基酚给药后肝损伤风险可能增加。

可能受影响的药物类别包括但不限于：

- 镇痛药（例如，芬太尼、曲马多）
- 抗生素（例如，克拉霉素、多西环素）
- 抗癌药（例如，卡巴他赛）
- 抗癫痫药（例如，卡马西平、氯硝西洋、苯妥英、扑米酮、丙戊酸）
- 抗精神病药（例如，氟哌啶醇）
- 抗凝剂（例如，醋硝香豆素、华法林、氯吡格雷）
- β-受体阻滞剂（例如，比索洛尔、普萘洛尔）
- 钙通道阻滞剂（例如，地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、硝苯地平、维拉帕米）
- 强心苷类（例如，地高辛）
- 皮质类固醇（例如，地塞米松、泼尼松龙）
- HIV 抗病毒药（例如，茚地那韦、利托那韦）
- 安眠药（例如，地西洋、咪达唑仑、唑吡坦）
- 免疫抑制剂（例如，他克莫司）
- 质子泵抑制剂（例如，奥美拉唑）
- 经 CYP3A4 代谢的他汀类药物（例如，阿托伐他汀、辛伐他汀）
- 甲状腺药物（例如，左旋甲状腺素）

开始治疗后 1 个月左右，即恩扎卢胺血浆浓度达到稳态时才可能发挥全部诱导作用，但部分诱导作用可能提前出现。故在恩扎卢胺治疗的最初一个月内，应对合用 CYP2B6、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 或 UGT1A1 底物类药物的患者进行评价，以确定此类药物的药理作用有无降低（或增加，在有活性代谢物生成的情况下），并在适用时调整剂量。鉴于恩扎卢胺的半衰期较长（5.8 天，见【药代动力学】项），停药后其对酶的作用可持续 1 个月甚至更长时间。停用恩扎卢胺时可能需要逐渐降低合并药物的剂量。

CYP1A2 和 CYP2C8 底物

恩扎卢胺（160 mg 每日 1 次）未引起咖啡因（CYP1A2 底物）或吡格列酮（CYP2C8 底物）的 AUC 或 C_{max} 发生有临床意义的变化。吡格列酮的 AUC 增加了 20%，而 C_{max} 降低了 18%。咖啡因的 AUC 和 C_{max} 分别降低了 11%和 4%。CYP1A2 或 CYP2C8 底物与本品合用时无需调整剂量。

P-gp 底物

体外数据表明恩扎卢胺可能是外排转运体 *P-gp* 的抑制剂。在一项前列腺癌患者研究中，恩扎卢胺给药前单次口服 *P-gp* 探针底物地高辛以及两种药物合用（在 160 mg 恩扎卢胺每日一次给药至少 55 天后给予合并用药）时，观察到稳态下恩扎卢胺对 *P-gp* 有轻度抑制作用。地高辛的 AUC 和 C_{max} 分别增加了 33% 和 17%。治疗范围较窄的 *P-gp* 底物类药物（例如，秋水仙碱、达比加群酯、地高辛）与本品合用时应谨慎，可能需要调整其剂量以维持最佳血浆浓度。

BCRP 底物

前列腺癌患者在恩扎卢胺给药前单次口服瑞舒伐他汀以及两种药物合用（在 160 mg 恩扎卢胺每日一次给药至少 55 天后给予合并用药）时，稳态下恩扎卢胺未导致 *BCRP* 探针底物瑞舒伐他汀的暴露量出现有临床意义的变化。瑞舒伐他汀的 AUC 降低了 14%，而 C_{max} 增加了 6%。当 *BCRP* 底物与本品合用时，无需调整剂量。

MRP2、*OAT3* 和 *OCT1* 底物

根据体外数据，无法排除本品抑制 *MRP2*（肠道）以及有机阴离子转运体 3（*OAT3*）和有机阳离子转运体 1（*OCT1*；全身）的可能性。理论上，本品对这些转运体也可能产生诱导作用，但其净效应目前仍不明确。

食物对恩扎卢胺暴露量的影响

食物对恩扎卢胺暴露程度无临床显著影响。临床试验中，本品给药时未考虑进食状态。

【临床试验】

在五项随机多中心临床试验中证实了本品在未接受化疗的 CRPC 患者中的疗效和安全性。在 2 项随机多中心临床试验中还证实了本品在 mHSPC 患者中的疗效和安全性。所有患者继续使用 LHRH 治疗或既往接受过双侧睾丸切除术。允许但不要求患者继续或开始使用糖皮质激素。

PREVAIL 研究：本品 vs. 安慰剂治疗未经化疗的转移性 CRPC

在 PREVAIL 研究中，共 1717 例未经化疗患者按 1:1 随机分配接受 160 mg 本品（ $N = 872$ ）或安慰剂（ $N = 845$ ）每日 1 次口服给药。有内脏转移的患者、有轻度至中度心力衰竭（NYHA 1 或 2 级）史的患者以及使用可降低惊厥发作阈值药物的患者允许入组研究。排除有惊厥发作史或有惊厥发作诱因及有中度或重度前列腺癌痛的患者。研究治疗持续进行，直至疾病进展（影像学进展证据、骨相关事件或临床进展）、开始细胞毒化疗或使用其它研究用药、出现不可接受的毒性或退出研究。评估总生存期和无影像学进展生存期（rPFS）。使用序列成像评估影像学进展，影像学进展定义为骨扫描识别出并证实 ≥ 2 个新发骨病变（前列腺癌临床试验第 2 工作组标准[PCWG2]）和/或软组织病变进展（实体瘤疗效评价[RECIST v 1.1]标准）。采用经中心审查的影像学进展评估结果对 rPFS 进行主要分析。

治疗组间的患者人口统计学和基线疾病特征分布均衡。患者中位年龄为 71 岁（范围：42-93 岁），种族分布为：白人 77%、亚洲人 10%、黑人 2%、其他 11%。68% 患者的 ECOG

体能状态评分为 0 分，32% 的患者为 1 分。根据简明疼痛量表简表（BPI-SF；入组研究前 24 小时内的最严重疼痛）定义，67% 患者的基线疼痛评估为 0-1 分（无症状），32% 的患者为 2-3 分（轻度症状）。54% 的患者具有影像学疾病进展证据，43% 的患者仅有 PSA 进展。12% 的患者疾病累及内脏（肺脏和/或肝脏）。研究期间，本品治疗组和安慰剂组中出于不同原因使用糖皮质激素的患者比例分别为 27% 和 30%。

在观察到 540 例死亡事件后进行的既定期中分析显示本品治疗组的总生存期较安慰剂组有统计学显著改善（表 7）。本品治疗组和安慰剂组分别有 40% 和 70% 患者接受可能延长总生存期的后续转移性 CRPC 治疗。在观察到 784 例死亡时更新了生存分析。中位随访时间为 31 个月。该分析结果与既定的期中分析结果相符（表 7 和图 1）。在更新分析时，本品治疗组和安慰剂组分别有 52% 和 81% 的患者已接受可能延长总生存期的后续转移性 CRPC 治疗，且使用本品作为后续治疗的患者比例分别为 2% 和 29%。

表 7 PREVAIL 研究中本品或安慰剂治疗患者的总生存期

	恩扎卢胺 (N = 872)	安慰剂 (N = 845)
既定期中分析¹		
死亡人数 (%)	241 (28)	299 (35)
中位生存期, 月 (95% CI)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28.0, NR)
P 值 ²	p < 0.0001	
HR (95% CI) ³	0.71 (0.60, 0.84)	
更新生存期分析⁴		
死亡人数 (%)	368 (42)	416 (49)
中位生存期, 月 (95% CI)	35.3 (32.2, NR)	31.3 (28.8, 34.2)
P 值 ²	p = 0.0002	
HR (95% CI) ³	0.77 (0.67, 0.88)	

NR = 未达到。

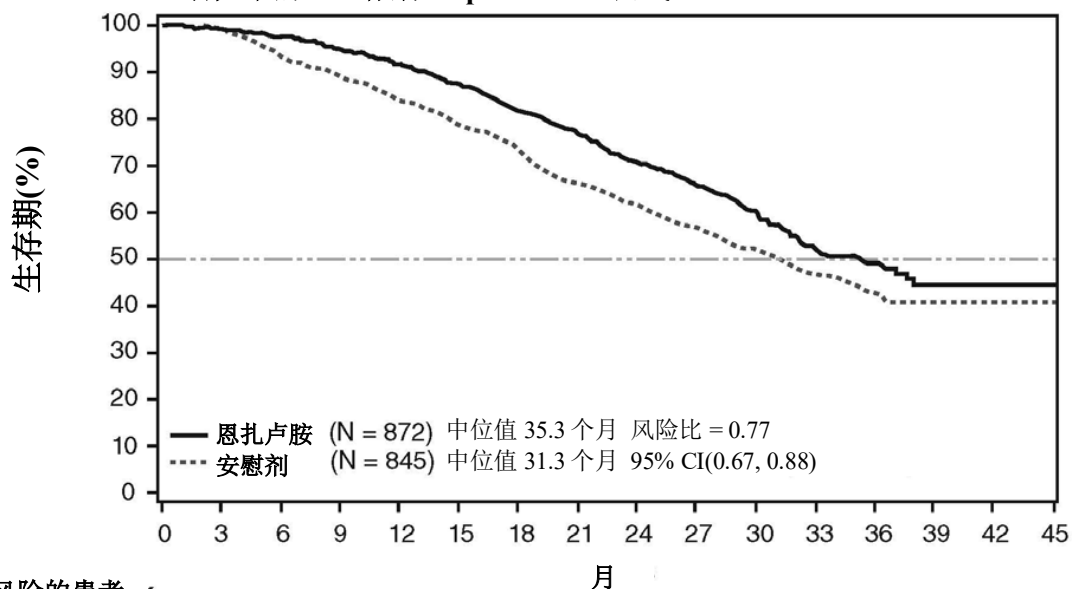
¹ 数据截止日期为 2013 年 9 月 16 日。

² P 值从未分层对数秩检验中得出。

³ HR 从未分层比例风险模型中得出。HR < 1 有利于本品。

⁴ 数据截止日期为 2014 年 6 月 1 日。最终总生存期分析的计划死亡人数为 ≥ 765 例。

图 1 PREVAIL 研究中的总生存期 Kaplan-Meier 曲线



有风险的患者

恩扎卢胺	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
安慰剂	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

结果表明本品治疗组的 rPFS 较安慰剂组有统计学显著改善（表 8 和图 2）。

表 8 PREVAIL 研究中本品或安慰剂治疗患者的无影像学进展生存期

	恩扎卢胺 (N = 832)	安慰剂 (N = 801)
进展或死亡人数 (%)	118 (14)	321 (40)
中位 rPFS, 月 (95% CI)	NR (13.8, NR)	3.9 (3.7, 5.4)
P 值 ¹	p < 0.0001	
HR (95% CI) ²	0.19 (0.15, 0.23)	

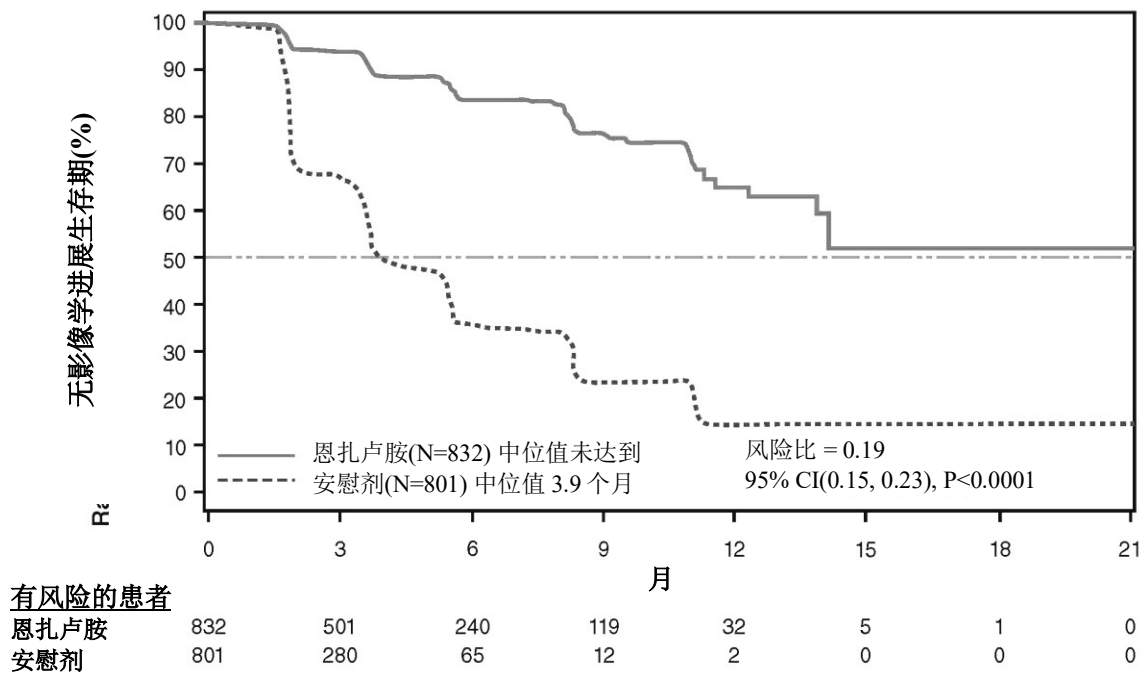
NR = 未达到。

注：截至 rPFS 分析的数据截止日期，已随机化 1633 例患者。

¹ P 值从未分层对数秩检验中得出。

² HR 从未分层比例风险模型中得出。HR < 1 有利于本品。

图 2 PREVAIL 研究中无影像学进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



本品组和安慰剂组至开始细胞毒药物化疗的中位时间分别为 28.0 个月和 10.8 个月 (HR = 0.35, 95% CI: 0.30-0.40, p<0.0001)。

本品治疗组和安慰剂组至首例骨相关事件的中位时间分别为 31.1 和 31.3 个月 (HR = 0.72, 95% CI: 0.61-0.84, p<0.0001)。骨相关事件定义为因前列腺癌而对骨骼进行放疗或手术、病理性骨折、脊髓压迫或更换抗肿瘤疗法以治疗骨痛。

TERRAIN 研究：本品 vs. 比卡鲁胺治疗未经化疗的转移性 CRPC

在 TERRAIN 研究中，共 375 例未经化疗患者按 1:1 随机分配接受 160 mg 本品 (N = 184) 或 50 mg 比卡鲁胺 (N = 191) 每日 1 次口服给药。排除有惊厥发作史或有惊厥发作诱因及有中度至重度前列腺癌痛的患者。患者可能既往接受过比卡鲁胺治疗，但排除其中在既往抗雄激素治疗（例如比卡鲁胺）后出现疾病进展的患者。继续研究治疗直至疾病进展（影像学进展证据、骨相关事件）、开始接受后续抗肿瘤药物、出现不可接受的毒性或退出研究。无进展生存期 (PFS) 是主要终点，定义为自开始治疗至出现影像学疾病进展客观证据（基于独立的中心审查评估结果）、骨骼相关事件、开始新的抗肿瘤治疗或死亡（任何原因）的时间，以先发生者为准。

入组时治疗组间的患者人口统计学和基线疾病特征分布均衡。患者中位年龄为 71 岁（范围：48-96 岁），人种分布为：白人 93%、黑人 5%、亚洲人 1% 和其他 1%。74% 患者的 ECOG 体能状态评分为 0 分，26% 的患者为 1 分。根据简明疼痛量表简表问题 3（入组研究时 24 小时内的最严重疼痛）定义，58% 患者的基线疼痛评估为 0-1 分（无症状），36% 的患者为 2-3 分（轻度症状）。98% 的患者在入组研究时有疾病进展客观证据。46% 的患者既往接受过比卡鲁胺治疗，但没有患者既往接受过本品。

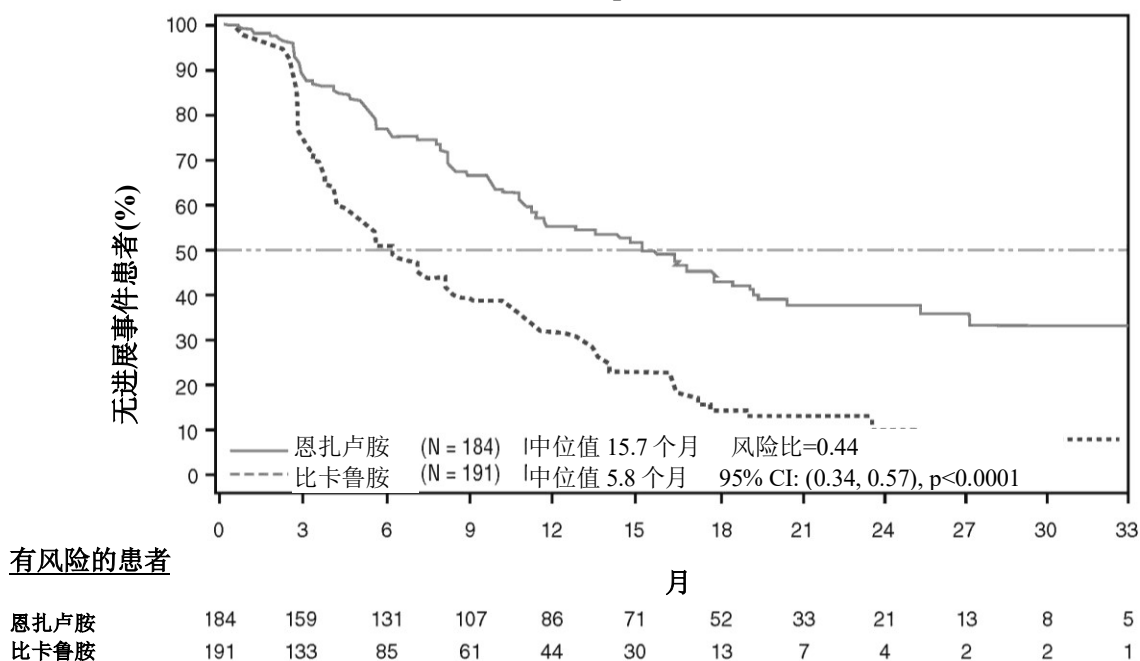
结果显示本品治疗组的 PFS 较比卡鲁胺组有所改善（表 9，图 3）。

表 9 TERRAIN 研究中患者的无进展生存期

	恩扎卢胺 (N=184)	比卡鲁胺 (N=191)
中位 PFS, 月 (95% CI)	15.7 (11.5, 19.4)	5.8 (4.8, 8.1)
HR (95% CI) ¹	0.44 (0.34, 0.57)	

¹ HR 从未分层比例风险模型中得出。HR<1 有利于本品。

图 3 TERRAIN 研究中无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



Asian PREVAIL 研究：亚洲国家的未经化疗的转移性 CRPC 患者，包括中国亚组人群

本试验为一项口服恩扎卢胺 (160mg/天) 的亚洲多中心 III 期、随机、双盲、安慰剂对照有效性和安全性研究，对象为雄激素剥夺治疗后仍发生疾病进展的无症状或仅有轻微症状的转移性前列腺癌患者。至方案预先设定的中期分析时，总计随机 388 例患者 (恩扎卢胺组 198 例，安慰剂组 190 例) 用于有效性和安全性分析，中国患者为 198 例 (恩扎卢胺组 102 例，安慰剂组 96 例)。患者既往未接受过细胞毒化疗。允许发生内脏转移的患者、有轻度至中度心力衰竭 (NYHA I 或 II 级) 史的患者以及使用可降低惊厥发作阈值药物的患者入组试验。排除有惊厥发作史或有惊厥发作诱病因素的患者，以及有中度或重度前列腺癌痛的患者。试验治疗持续进行，直至 PSA 进展和影像学进展、开始细胞毒化疗或开始使用其他治疗前列腺癌的试验药物、出现不可接受的毒性。主要研究疗效终点为至 PSA 进展时间 (TTP)，其他疗效终点包括 rPFS、总生存期等。

两组间的人口统计学特征基本类似，所有患者均为亚洲人。两组随机分配时的年龄中位数为 71.0 岁。61.1% 的患者的基线 ECOG 体能状态评分为 0，且 38.9% 的患者的基线 ECOG 体能状态评分为 1。根据简明疼痛量表 (BPI) 问题 3 (过去 24 小时内最严重的疼痛) 进行基线时疼痛评估，67.3% 的患者为 0-1 (无症状)，32.7% 的患者为 2-3 (轻度症状)。对于

中国亚组人群，除了基线PSA中位值（100.900 μg/L）高于意向治疗人群中位值（60.190 μg/L）外，中国亚组人群的人口统计学特征与意向治疗人群一致。

至方案预先设定的中期分析时，有效性结果显示相比于安慰剂组，恩扎卢胺治疗使PSA进展的风险降低了62% [HR = 0.38（95% CI: 0.27, 0.52），p<0.0001]。恩扎卢胺组和安慰剂组的至PSA进展中位时间分别为8.31个月和2.86个月。中国亚组患者的结果与意向治疗人群结果一致，相比于安慰剂组，恩扎卢胺治疗使PSA进展的风险降低了59% [HR = 0.41（95% CI: 0.26, 0.67），p=0.0001]，恩扎卢胺组和安慰剂组的PSA进展中位时间分别是5.55个月和3.71个月（表10）。

表 10 Asian PREVAIL 试验中 PSA 进展的时间—主要疗效分析（意向治疗人群；中国亚组人群）

至 PSA 进展的时间	意向治疗人群		中国亚组人群	
	恩扎卢胺 (n=198)	安慰剂 (n=190)	恩扎卢胺 (n=102)	安慰剂 (n=96)
PSA 进展的状态				
发生事件的受试者	78 (39.4%)	80 (42.1%)	44 (43.1%)	32 (33.3%)
未发生事件的受试者（删失）	120 (60.6%)	110 (57.9%)	58 (56.9%)	64 (66.7%)
至 PSA 进展的时间（月）				
中位数（95% CI）§	8.31 (5.72, 10.25)	2.86 (2.83, 4.63)	5.55 (4.63, 7.36)	3.71 (2.86, 4.70)
治疗比较（恩扎卢胺对比安慰剂）				
P 值†	<0.0001		0.0001	
风险比（95% CI）‡	0.38 (0.27, 0.52)		0.41 (0.26, 0.67)	

数据截止日期：2015 年 9 月 20 日

n：受试者例数；CI：置信区间。

§ Kaplan-Meier 估算。

† 根据未分层的对数秩检验得出的 P 值。

‡ 使用未分层的 Cox 比例风险模型计算风险比，将治疗作为恩扎卢胺组对比安慰剂组比较的唯一协变量。HR<1 表示恩扎卢胺治疗效果更佳。

图 4 Asian PREVAIL 研究中 PSA 进展时间的 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）

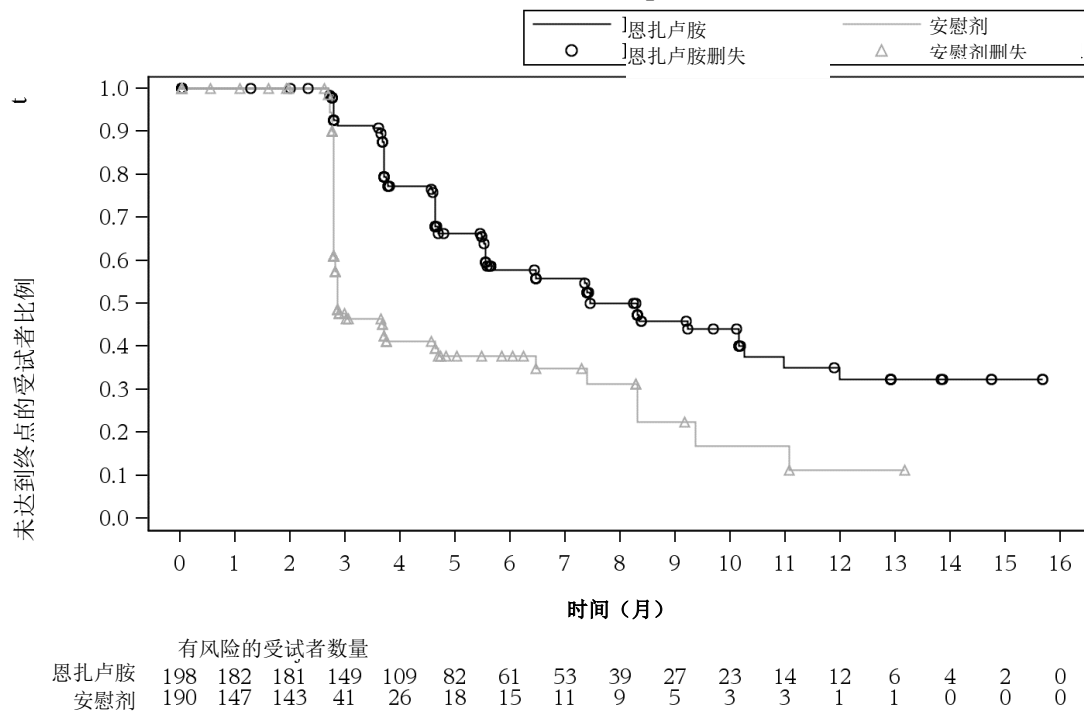
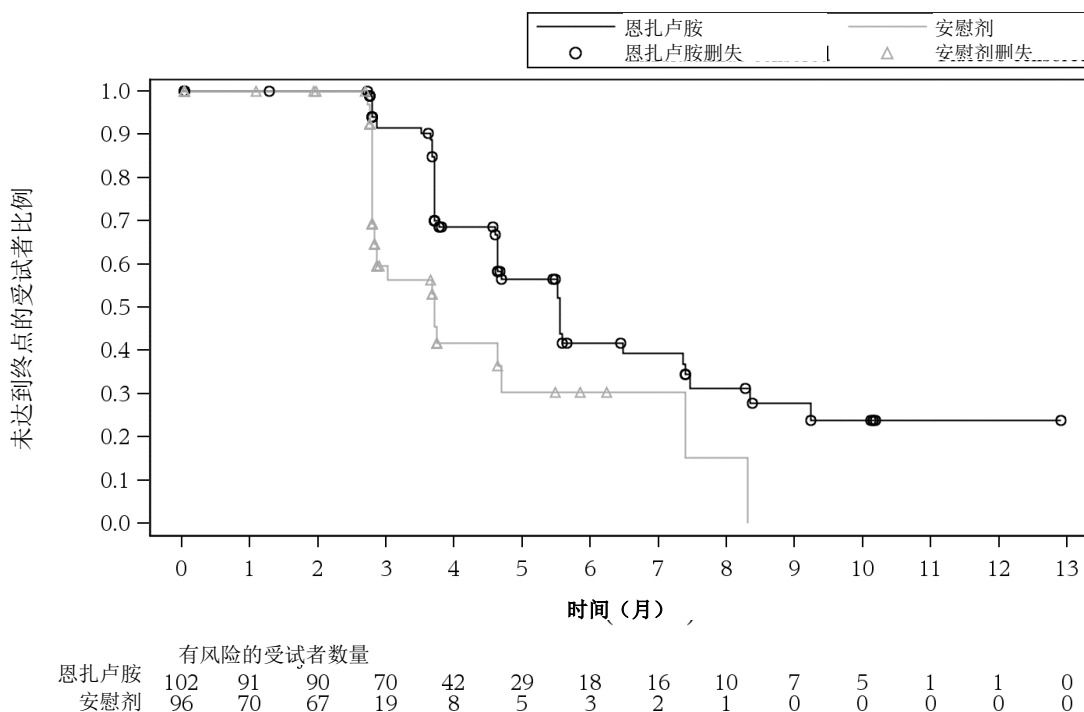


图 5 Asian PREVAIL 研究中 PSA 进展时间的 Kaplan-Meier 曲线（中国亚组人群）



中期分析时，与安慰剂相比，恩扎卢胺治疗后发生影像学进展或死亡的风险降低了 69% (HR = 0.31; 95% CI: 0.20, 0.46; $p < 0.0001$)。总生存期分析显示，和安慰剂相比，

恩扎卢胺治疗使患者的死亡风险降低了67% (HR = 0.33; 95% CI: 0.16, 0.67; p = 0.0015) (表11)。其他次要终点均在恩扎卢胺组中观察到获益：相比于安慰剂组，恩扎卢胺治疗显著延迟了开始细胞毒药物化疗的时间 (HR = 0.28; CI: 0.12, 0.66; p=0.0020)；恩扎卢胺组PSA缓解≥ 50%的患者比例 (65.9%) 显著高于安慰剂组 (10.1%) (缓解率差值55.8%; CI: 47.4%, 64.2%; p< 0.0001)；恩扎卢胺组达到最佳客观缓解 (CR或PR) 的患者比例 (27.7%) 显著高于安慰剂组 (1.7%) (缓解率差值26.0%; CI: 14.7%, 37.4%; p< 0.0001)。中国亚组人群分析结果与意向治疗人群的结果相似。

表 11 Asian PREVAIL 研究中影像学无进展生存期 (rPFS) 和总生存期 (OS) 一次要疗效分析 (意向治疗人群; 中国亚组人群)

评价终点	人群	意向治疗人群		中国亚组人群	
		恩扎卢胺 (n=198)	安慰剂 (n=190)	恩扎卢胺 (n=102)	安慰剂 (n=96)
rPFS					
发生事件的受试者		40 (20.2%)	66 (34.7%)	24 (23.5%)	31 (32.3%)
rPFS的持续时间 (月)					
中位数 (95% CI) §		NR (10.97, NR)	5.29 (3.61, 11.33)	9.43 (8.25, NR)	5.36 (3.09, NR)
治疗比较 (恩扎卢胺对比安慰剂)					
P 值†		<0.0001		< 0.0001	
风险比 (95% CI) ‡		0.31 (0.20, 0.46)		0.34 (0.19, 0.60)	
OS					
发生事件的受试者		11 (5.6%)	22 (11.6%)	8 (7.8%)	15 (15.6%)
OS的持续时间 (月)					
中位数 (95% CI) §		NR (NR, NR)	NR (11.70, NR)	NR (NR, NR)	11.70 (9.92, NR)
治疗比较 (恩扎卢胺对比安慰剂)					
P 值†		0.0015		0.0145	
风险比 (95% CI) ‡		0.33 (0.16, 0.67)		0.36 (0.15, 0.84)	

数据截止日期：2015年9月20日

n: 受试者例数; CI: 置信区间; NR: 尚未达到。

§ Kaplan-Meier 估算。

† 根据未分层的对数秩检验得出的 P 值。

‡ 使用未分层的 Cox 比例风险模型计算风险比，将治疗作为恩扎卢胺组对比安慰剂组比较的唯一协变量。HR<1 表示恩扎卢胺治疗效果更佳。

PROSPER研究：本品vs.安慰剂治疗非转移性CRPC

PROSPER 研究共入组了 1401 例按 2:1 随机分配接受 160 mg 本品 (N = 933) 或安慰剂 (N = 468) 每日 1 次口服给药的非转移性 CRPC 患者，其中 137 例患者来自中国大陆、中国香港以及中国台湾 (恩扎卢胺组 89 例，安慰剂组 48 例)。PROSPER 研究的所有患者均接受 LHRH 类似物，或既往接受过双侧睾丸切除术。患者按照前列腺特异性抗原 (PSA) 倍增时间 (PSADT) 和是否使用骨靶向药物分层。要求患者的 PSA 倍增时间 ≤ 10 个月、PSA ≥ 2 ng/mL，并通过设盲独立中心审查 (BICR) 确认有非转移性疾病。对 PSA 结果设盲，且不得作为治疗中止原因。随机分配至任意组的患者在 BICR 证实影像学疾病进展、开始新的治疗、出现不可接受的毒性或退出时应中止治疗。

在研究总人群中，两个治疗组之间的以下患者人口统计学和基线特征分布均衡。随机分组时的中位年龄为 74 岁 (范围 50-95 岁)，23% 的患者 ≥ 80 岁。人种分布为：白人

71%、亚洲人 16%和黑人 2%。多数患者的 Gleason 评分 ≥ 7 (77%)。中位 PSADT 为 3.7 个月。54%的患者既往接受过前列腺癌手术治疗或放疗。63%的患者既往接受过抗雄激素治疗；56%的患者接受过比卡鲁胺治疗，11%的患者接受过氟他胺治疗。入组研究时，所有患者的美国东部肿瘤协作组体能状态 (ECOG PS) 评分均为 0 或 1。

该研究的主要疗效结局为无转移生存期 (MFS)，定义为从随机化至首次发生以下事件的时间，以先发生者为准：1) 局部和/或远端影像学进展 (根据 BICR)，或 2) 死亡，直至治疗中止后 112 天 (无影像学进展证据)。在随机接受本品治疗的患者中，MFS 和 OS 较随机接受安慰剂治疗的患者出现统计学显著改善。在仅考虑远端影像学进展事件或死亡 (不考虑截止日期) 时，观察到一致的 MFS 结果。在按 PSADT (<6 个月或 ≥ 6 个月) 和既往是否使用骨靶向药物 (是或否) 分层的预先指定患者亚组中也观察到一致的 MFS 结果。PROSPER 的疗效结果总结见表 12、图 6 和图 7。

表 12 PROSPER 研究的疗效结果总结

评价终点	意向治疗人群	
	恩扎卢胺 (N = 933)	安慰剂 (N = 468)
无转移生存期		
事件数 (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
中位数, 月 (95% CI) ¹	36.6 (33.1, NR)	14.7 (14.2, 15.0)
风险比 (95% CI) ²	0.29 (0.24, 0.35)	
P 值 ²	p < 0.0001	
总生存期 ⁴		
事件数 (%)	288 (30.9)	178 (38.0)
中位数, 月 (95% CI) ¹	67.0 (64.0, NR)	56.3 (54.4, 63.0)
风险比 (95% CI) ²	0.73 (0.61, 0.88)	
P 值 ³	p=0.0011	

NR = 未达到。

1. 基于 Kaplan-Meier 估计值。
2. 风险比基于按 PSA 倍增时间和是否既往或合并使用骨靶向药物分层的 Cox 回归模型 (以治疗作为唯一协变量)。HR 相对于安慰剂而言，HR<1 有利于本品。
3. P 值基于按 PSA 倍增时间 (<6 个月, ≥ 6 个月) 和是否既往或合并使用骨靶向药物 (是, 否) 分层的对数秩检验。
4. 在 MFS 分析后 27 个月按照预先规定对 OS 进行最终分析。

图 6 PROSPER 研究中无转移生存期的 Kaplan-Meier 曲线

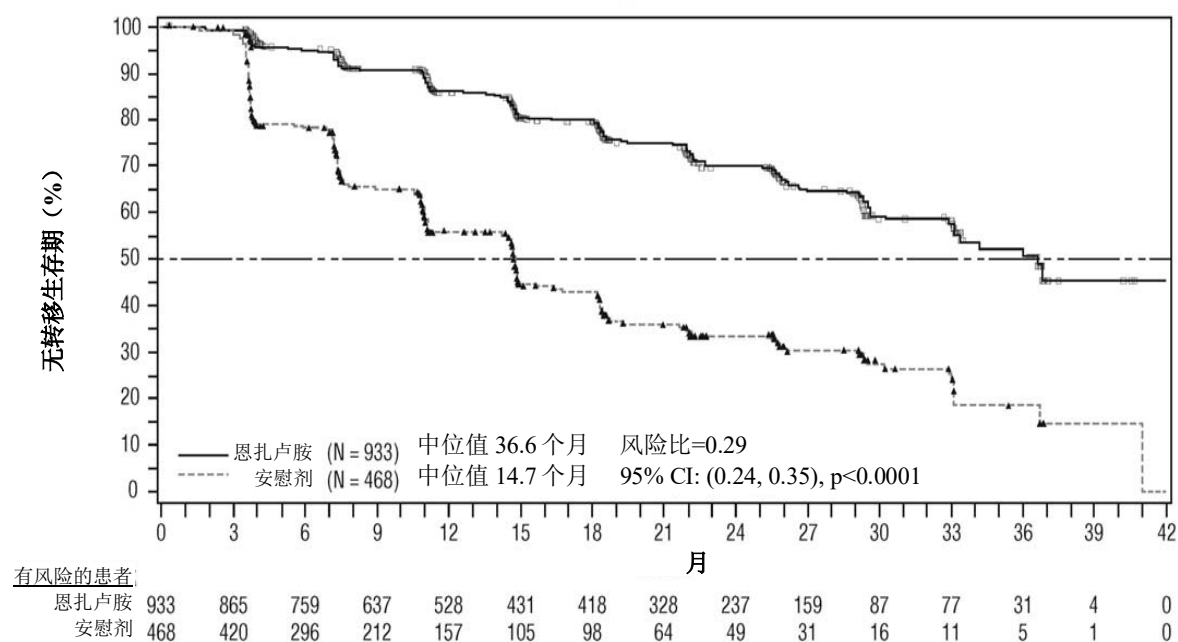
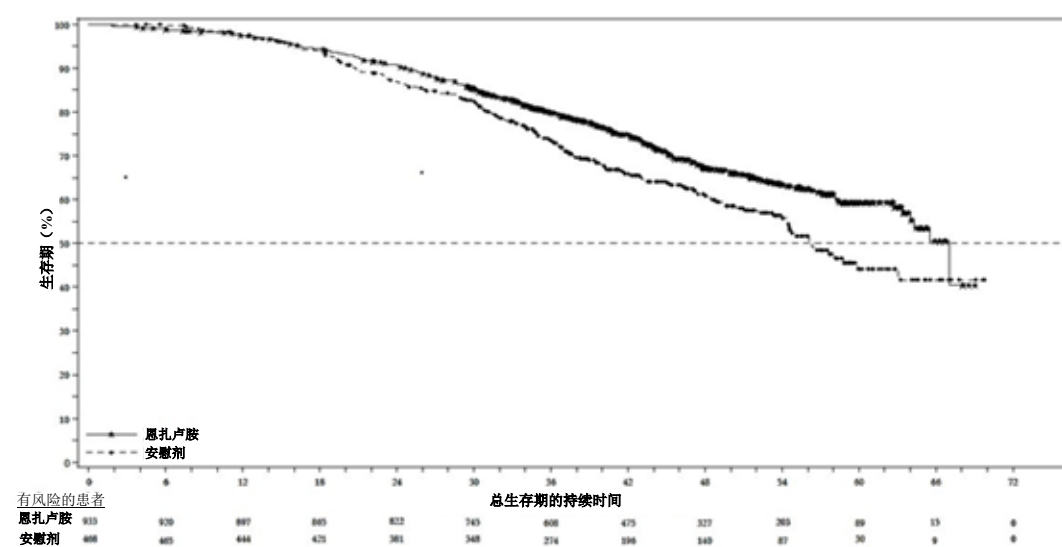


图 7 PROSPER 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



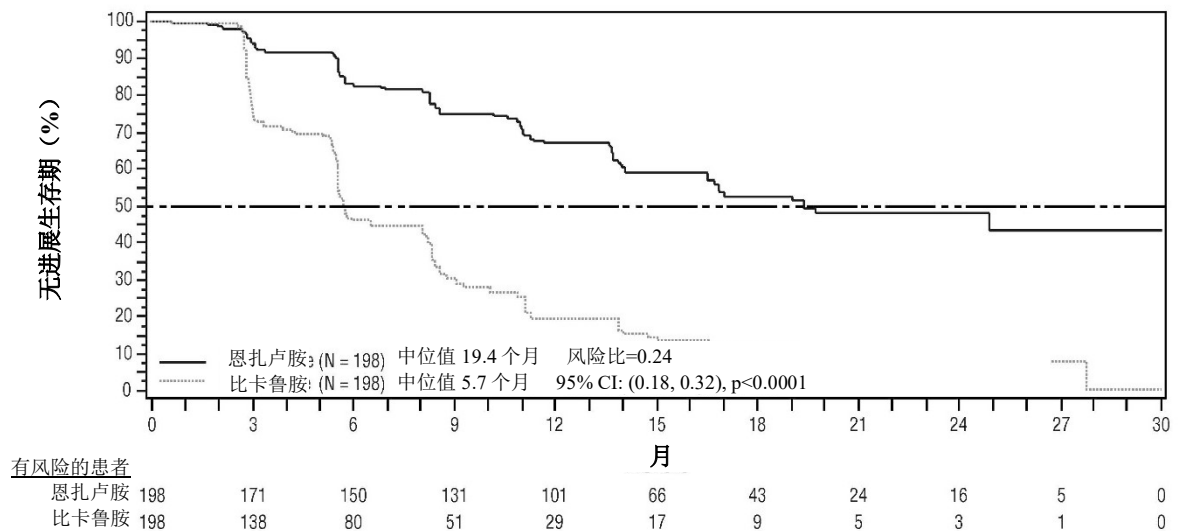
本品治疗组中，患者至首次使用新抗肿瘤治疗（TTA）的时间较安慰剂组统计学显著延迟，该结果支持主要疗效结局。本品治疗患者和安慰剂治疗患者的中位 TTA 分别为 39.6 个月和 17.7 个月（HR = 0.21；95% CI: [0.17, 0.26]，p < 0.0001）。

STRIVE 研究：未接受化疗的非转移性/转移性 CRPC 患者

STRIVE 研究入组了 396 例接受初次雄激素剥夺治疗后仍出现血清学或影像学疾病进展的非转移性或转移性 CRPC 患者，患者随机接受 160 mg 恩扎卢胺（N = 198）或 50 mg

比卡鲁胺 (N=198) 每日 1 次给药。PFS 是主要终点, 定义为自随机化至最早观察到影像学进展、PSA 进展或研究期间死亡客观证据的时间。恩扎卢胺组与比卡鲁胺组的中位 PFS 分别为 19.4 个月 (95% CI: 16.5, 未达到) 和 5.7 个月 (95% CI: 5.6, 8.1) [HR = 0.24 (95% CI: 0.18, 0.32), $p < 0.0001$]。在所有既定的患者亚组中均观察到恩扎卢胺相对于比卡鲁胺的一致 PFS 获益。对于非转移性亚组 (N = 139), 70 例接受恩扎卢胺治疗的患者和 69 例接受比卡鲁胺治疗的患者中分别总计有 19 例 (27.1%) 和 49 例 (71.0%) 发生 PFS 事件 (总计 68 例事件)。风险比为 0.24 (95% CI: 0.14, 0.42), 恩扎卢胺组的至 PFS 事件的中位时间未达到, 比卡鲁胺组为 8.6 个月。

图 8 STRIVE 研究中无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (意向治疗分析)



ARCHES 研究: 本品对比安慰剂治疗转移性 HSPC

ARCHES 研究入组了 1150 例 mHSPC 患者, 患者按 1:1 的比例随机接受恩扎卢胺+ADT 或安慰剂+ADT (ADT 定义为 LHRH 类似物或双侧睾丸切除术) 治疗。患者接受 160 mg 恩扎卢胺 (N=574) 或安慰剂 (N=576) 每日 1 次给药。

经骨扫描结果阳性 (骨疾病) 或 CT/MRI 扫描发现转移性病变 (软组织) 证实的转移性前列腺癌患者符合入组资格。疾病转移仅局限于局部盆腔淋巴结的患者不符合入组资格。允许患者接受最长 6 个周期的多西他赛治疗, 末次多西他赛治疗应在本品第 1 天给药前 2 个月内完成, 且在多西他赛治疗期间或治疗结束后无疾病进展证据。排除已知或疑似脑转移或活动性软脑膜疾病、有惊厥发作史或存在任何惊厥发作诱发因素的患者。

两治疗组间的人口统计学和基线特征分布均衡。两个治疗组在随机化时的中位年龄均为 70 岁。总人群中大多数患者为白人 (80.5%); 13.5% 为亚洲人, 1.4% 为黑人。入组研究时, 78% 的患者美国东部肿瘤协作组体能状态 (ECOG PS) 评分为 0, 22% 的患者评分为 1。按疾病负荷 (低 vs. 高) 和既往使用多西他赛治疗前列腺癌的情况对患者进行分层。37% 的患者疾病负荷低, 63% 的患者疾病负荷高。82% 的患者既往未接受过多西他赛治疗, 2% 的患者既往接受过 1-5 个周期治疗, 16% 的患者接受过 6 个周期治疗。不允许同时接受多西他赛治疗。

主要终点为经独立中心审查的影像学无进展生存期（rPFS），定义为从随机化至首次出现影像学疾病进展的客观证据或死亡（从随机化至研究药物停药后 24 周内的全因死亡）的时间，以先发生者为准。

与安慰剂组相比，恩扎卢胺组发生 rPFS 事件的风险在统计学上显著降低 61%[HR=0.39（95% CI: 0.30, 0.50）p<0.0001]。在疾病负荷高或疾病负荷低的患者以及既往接受过和未接受过多西他赛治疗的患者中观察到 rPFS 结果一致。恩扎卢胺组未达到至 rPFS 事件的中位时间，而安慰剂组为 19.0 个月（95% CI: 16.6, 22.2）。

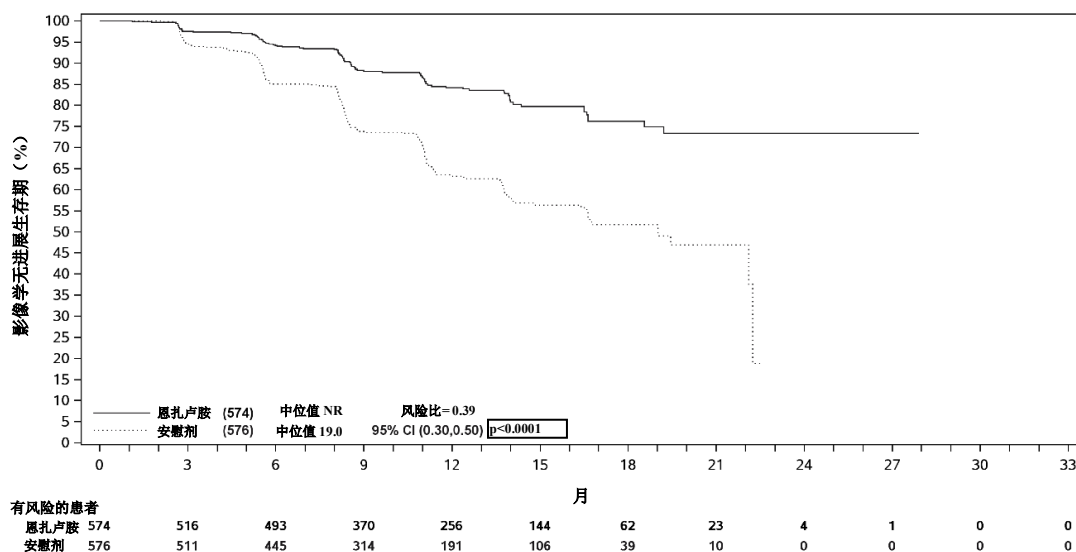
表 13 ARCHES 研究中本品或安慰剂治疗患者的影像学无进展生存期

	恩扎卢胺 (N=574)	安慰剂 (N=576)
事件数 (%)	91 (15.9)	201 (34.9)
中位数, 月 (95% CI) ¹	NR	19.0 (16.6, 22.2)
风险比 (95% CI) ²	0.39 (0.30, 0.50)	
P 值 ²	p<0.0001	

NR=未达到。

1. 采用 Brookmeyer 和 Crowley 法计算。
2. 按疾病负荷（低 vs 高）和既往多西他赛使用情况（是 vs 否）进行分层。

图 9 ARCHES 研究中影像学无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线

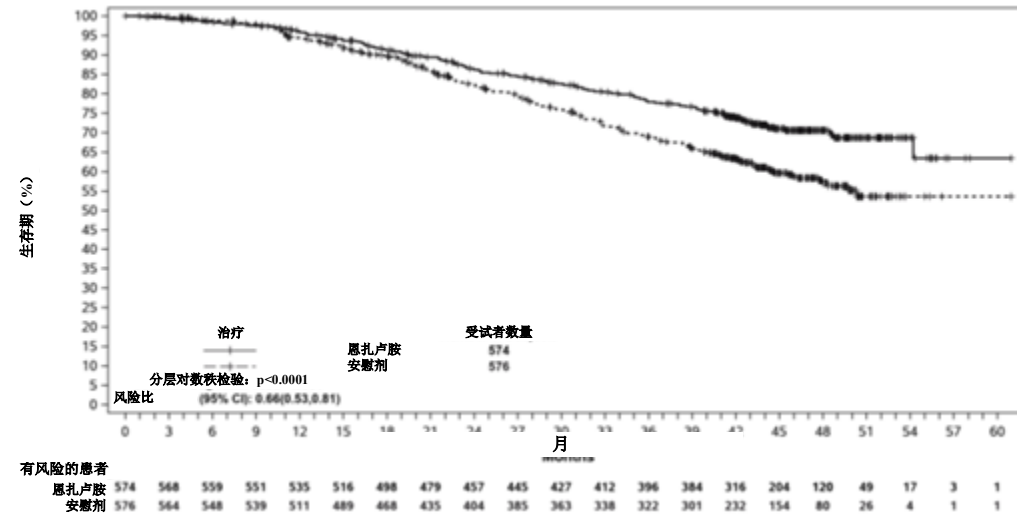


研究中评估的关键次要疗效终点包括至 PSA 进展时间、至开始新抗肿瘤治疗的时间、PSA 不可检出率（降至<0.2 μg/L）和客观缓解率（根据 RECIST 1.1，基于独立审查评估）。与安慰剂组相比，恩扎卢胺治疗组患者的上述所有次要终点均出现统计学显著改善。

研究中评估的另一个关键次要疗效终点为总生存期。在观察到 356 例患者死亡时，按

预先规定进行了总生存期最终分析，结果显示与随机接受安慰剂治疗的患者相比，随机接受恩扎卢胺治疗患者的死亡风险在统计学上显著降低 34%[HR=0.66, (95% CI: 0.53; 0.81), p<0.0001]。两个治疗组均未达到中位总生存期。所有患者的估计中位随访时间为 44.6 个月（见图 10）。

图 10 ARCHES 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



中国 ARCHES：本品对比安慰剂治疗转移性 HSPC

中国 ARCHES 研究是一项在中国转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC）患者中比较恩扎卢胺联合 ADT 与安慰剂联合 ADT（ADT 定义为 LHRH 类似物或双侧睾丸切除术）的疗效和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期研究。患者接受 160 mg 恩扎卢胺（N=120）或安慰剂（N=60）每日 1 次给药。

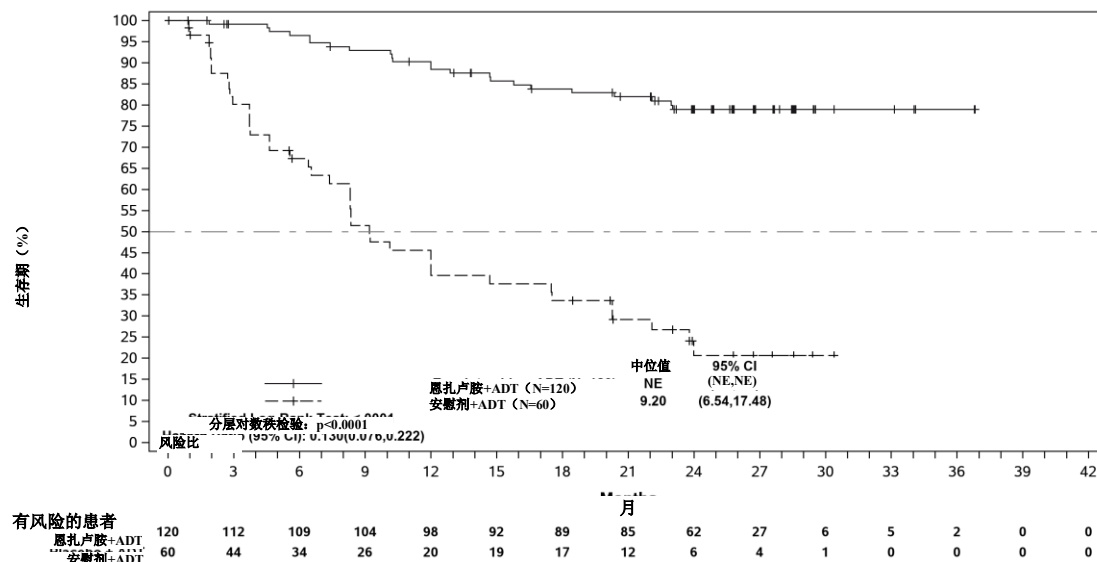
经骨扫描结果阳性（骨疾病）或 CT/MRI 扫描发现可测量转移性病变（软组织）证实的转移性前列腺癌患者符合入组资格。疾病转移仅局限于局部盆腔淋巴结的患者不符合入组资格。允许患者接受最长 6 个周期的多西他赛治疗，末次多西他赛治疗应在本品第 1 天给药前 2 个月内完成，且在多西他赛治疗期间或治疗结束后无疾病进展证据。

两治疗组间的人口统计学和基线特征分布均衡。所有患者均为亚洲人。恩扎卢胺组和安慰剂组在随机化时的中位年龄分别为 68.5 和 68 岁。入组研究时，35% 的患者美国东部肿瘤协作组体能状态（ECOG PS）评分为 0，65% 的患者评分为 1。按疾病负荷（低 vs. 高）和既往使用多西他赛治疗前列腺癌的情况对患者进行分层。22% 的患者疾病负荷低，78% 的患者疾病负荷高。88% 的患者既往未接受过多西他赛治疗。不允许同时接受多西他赛治疗。

主要疗效终点为至 PSA 进展时间。PSA 进展定义为 PSA 较最低点（即基线后或基线时观察到的 PSA 最低值）增加 ≥25% 且绝对值增加 ≥2 ng/mL，并且通过至少 3 周后紧接的测量值确认结果（前列腺癌临床试验工作组 PCWG3 标准）（中心实验室检测）。

与安慰剂组相比，恩扎卢胺组发生 PSA 进展的风险在统计学上显著降低 87%[HR=0.13 (95% CI: 0.08, 0.22); P<0.0001]。在疾病负荷高或疾病负荷低的患者以及既往接受过和未接受过多西他赛治疗的患者中观察到 PSA 进展结果一致。恩扎卢胺组未达到至 PSA 进展的中位时间，安慰剂组至 PSA 进展的中位时间为 9.2 个月 (95% CI: 6.5, 17.5)。

图 11 中国 ARCHES 研究中至 PSA 进展时间的 Kaplan-Meier 曲线



在基线时 PSA 水平可检出的意向治疗人群中，与安慰剂治疗相比，恩扎卢胺治疗增加了 PSA 下降至不可检出水平 (<0.2 ng/mL) 的几率，绝对差异为 53.5% (95% CI: 40.1%, 66.9%; 名义 p<0.0001)。

【药理毒理】

药理作用

恩扎卢胺是一种雄激素受体抑制剂，作用于雄激素受体信号通路，可竞争性抑制雄激素与雄激素受体结合，进而抑制雄激素受体核移位以及雄激素受体与 DNA 的相互作用。恩扎卢胺主要代谢物 N-去甲基-恩扎卢胺的体外活性与恩扎卢胺相似。恩扎卢胺在体外可抑制前列腺癌细胞增殖并诱导其死亡，且在小鼠前列腺癌移植瘤模型中可降低肿瘤体积。

毒理研究

遗传毒性：恩扎卢胺Ames试验、小鼠淋巴瘤*tk*基因突变试验及小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：恩扎卢胺在动物重复给药毒性试验中可见与药理作用相关的雄性生育力损伤作用。在大鼠 26 周重复给药毒性试验中，当恩扎卢胺给药剂量为 30 mg/kg/天（以 AUC 计，相当于人体临床暴露量）时观察到动物前列腺和精囊萎缩。在犬 4 周、13 周和 39 周重复给药毒性试验中，当恩扎卢胺给药剂量≥4 mg/kg/天（以 AUC 计，相当于 0.3 倍人体临床暴露量）时观察到动物精子生成减少、前列腺和附睾萎缩。

在小鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，器官发生期（妊娠第 6-15 天）经口给予恩扎卢胺

10 或 30 mg/kg/天，可见发育毒性。给药剂量 ≥ 10 mg/kg/天时可见胚胎-胎仔死亡（着床后丢失和再吸收增加）和肛殖距缩短，给药剂量为 30 mg/kg/天时可见腭裂和腭骨缺失。给药剂量 30 mg/kg/天可导致母体毒性。小鼠试验中 1、10 和 30 mg/kg/天剂量时的全身暴露量（AUC）分别约为患者暴露量的 0.04、0.4 和 1.1 倍。兔在器官发生期（妊娠第 6-18 天）给予恩扎卢胺，剂量高达 10 mg/kg/天（以 AUC 计，约为患者暴露量的 0.4 倍）未见发育毒性。

致癌性：雌雄大鼠连续两年分别经口给予恩扎卢胺 10、30 和 100 mg/kg/天，恩扎卢胺在所有剂量水平（以 AUC 计， ≥ 0.3 倍人体临床暴露量）下可引起雄性大鼠良性胸腺肿瘤、良性睾丸间质细胞瘤发生率增加；在 30 mg/kg/天或以上剂量水平（以 AUC 计， ≥ 0.8 倍人体临床暴露量）下可引起雌雄动物垂体远端腺瘤发生率增加；恩扎卢胺在 100 mg/kg/天剂量（以 AUC 计，相当于 1.4 倍人体临床暴露量）下可引起雄性大鼠乳腺纤维腺瘤、膀胱尿路上皮乳头状瘤和膀胱尿路癌发生率增加，雌性大鼠良性卵巢颗粒细胞瘤发生率增加。以上大鼠致癌性试验结果与恩扎卢胺的药理学作用相关，并且间质细胞瘤在大鼠上比人类更易发生。目前大鼠胸腺瘤、垂体腺瘤和乳腺纤维腺瘤与人的关系尚不清楚，其潜在相关性尚不能排除。雌雄 rasH2 转基因小鼠连续 26 周、每日 1 次经口给予恩扎卢胺，给药剂量高达 20 mg/kg/天，未见肿瘤发生率增加。

【药代动力学】

恩扎卢胺水溶性较差。作为乳化剂/表面活性剂的辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯可提高恩扎卢胺的溶解度。在临床前试验中，用辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯溶解时，恩扎卢胺吸收增加。

已在前列腺癌患者和健康男性受试者中评价恩扎卢胺的药代动力学。患者单次口服给药后，恩扎卢胺的平均终末半衰期（ $t_{1/2}$ ）为 5.8 天（范围：2.8-10.2 天），1 个月左右达到稳态。每日 1 次连续口服给药时，恩扎卢胺蓄积量是单次口服给药的 8.3 倍左右。血浆浓度的每日波动幅度较小（峰谷比为 1.25）。恩扎卢胺主要通过肝代谢消除，生成的活性代谢物与其原型活性相当，并且血循环中的活性代谢产物的血浆浓度也与恩扎卢胺基本相同。

吸收

患者体内的恩扎卢胺血浆浓度在给药后 1-2 小时达到峰值（ C_{max} ）。根据人体质量平衡试验的结果，恩扎卢胺的口服吸收率估计至少为 84.2%。恩扎卢胺不是外排转运体 P-gp 或 BCRP 的底物。恩扎卢胺及其活性代谢物的平均稳态 C_{max} 值分别为 16.6 $\mu\text{g/mL}$ [23% 变异系数（CV）] 和 12.7 $\mu\text{g/mL}$ （30%CV）。

食物对本品吸收程度无临床显著影响。在临床试验中，本品给药时未考虑进食状态。

分布

单次口服给药后，恩扎卢胺在患者体内的平均表观分布容积（V/F）为 110 L（29% CV）。恩扎卢胺的分布容积大于全身含水量，提示血管外分布广泛。啮齿类动物试验显示恩扎卢胺及其活性代谢物可穿过血脑屏障。

恩扎卢胺与血浆蛋白的结合率为 97-98%，主要与白蛋白结合。活性代谢物与血浆蛋白的结合率为 95%。在体外，恩扎卢胺与其他高度结合的药物（华法林、布洛芬和水杨酸）未发生蛋白结合置换。

生物转化

恩扎卢胺被广泛代谢。人血浆中存在 2 种主要代谢物：N-去甲基恩扎卢胺（活性）和羧酸衍生物（无活性）。恩扎卢胺主要由 CYP2C8 代谢，在较小程度上由 CYP3A4/5 代谢（见【药物相互作用】项），两种代谢途径均产生有活性的代谢产物。在体外，N-去甲基恩扎卢胺被羧酸酯酶 1 代谢生成羧酸代谢物，该酶也在恩扎卢胺代谢生成羧酸代谢物过程中起次要作用。在体外，N-去甲基恩扎卢胺不被 CYP 代谢。

在临床使用情况下，恩扎卢胺是 CYP3A4 的强效诱导剂、CYP2C9 和 CYP2C19 的中效诱导剂，对 CYP2C8 无临床相关影响（见【药物相互作用】项）。

消除

恩扎卢胺在患者体内的平均表观清除率（CL/F）范围为 0.520-0.564 L/h。

口服¹⁴C-恩扎卢胺后，给药后 77 天内的放射性回收率为 84.6%：尿中为 71.0%（主要为无活性代谢物，仅存在极少量恩扎卢胺和活性代谢物），粪便中为 13.6%（原型恩扎卢胺占剂量的 0.39%）。

体外数据表明恩扎卢胺不是 OATP1B1、OATP1B3 或 OCT1 的底物，N-去甲基恩扎卢胺不是 P-gp 或 BCRP 的底物。

体外数据表明恩扎卢胺及其主要代谢物在临床相关浓度下对以下转运体无抑制作用：OATP1B1、OATP1B3、OCT2 或 OAT1。

线性

在 40-160 mg 剂量范围内未观察到剂量反应关系有重大偏离。在 1 年以上长期治疗期间，个体患者体内的恩扎卢胺和活性代谢物稳态 C_{min} 值保持恒定，说明在达到稳态后药代动力学呈时间线性。

肾功能损害

本品尚未在肾功能损害患者中开展临床研究。已完成的临床试验排除了血清肌酐 >177 μmol/L（2 mg/dL）的患者。根据群体药代动力学分析，无需对肌酐清除率（CrCL）≥30 mL/min（根据 Cockcroft-Gault 公式估计）的患者调整剂量。尚未在重度肾功能损害（CrCL <30 mL/min）或终末期肾病患者中评价恩扎卢胺，这些患者应慎用本品。间歇性血液透析或持续门诊腹膜透析不太可能显著清除本品。

肝功能损害

肝功能损害对恩扎卢胺或其活性代谢物无明显影响。但本品在重度肝功能损害患者中的半衰期是健康受试者的 2 倍（分别为 10.4 天和 4.7 天），可能与本品的组织分布增加有关。

在基线轻度（N=6）、中度（N=8）或重度（N=8）肝功能损害（分别为 Child-Pugh A、B 或 C 级）受试者和 22 例肝功能正常的匹配对照受试者中，观察恩扎卢胺的药代动力学。单次口服恩扎卢胺 160 mg 后，与健康对照受试者相比，轻度肝功能损害受试者的恩扎卢胺 AUC 和 C_{max} 分别增加 5% 和 24%，中度肝功能损害受试者分别增加 29% 和降低 11%，重度肝功能损害受试者分别增加 5% 和降低 41%。与健康对照受试者相比，轻度肝功能损害受试者中游离恩扎卢胺与游离活性代谢物的合并 AUC 和 C_{max} 分别增加 14% 和 19%，中度肝功能损害受试者分别增加 14% 和降低 17%，重度肝功能损害受试者分别

增加 34%和降低 27%。

种族

本品开展的临床试验中大部分患者为白人 (>75%)。基于日本和中国前列腺癌患者研究的药代动力学数据，本品在不同种族间暴露量的差异不具有临床相关性。目前尚无足够数据以评价本品在其他种族中的潜在药代动力学差异。

老年人

在群体药代动力学分析中，未观察到年龄对恩扎卢胺的药代动力学有临床相关影响。

【贮藏】

25℃以下保存。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

聚氯乙烯 (PVC) / 聚氯三氟乙烯 (PCTFE) / 铝泡罩 (含 28 粒软胶囊)，每盒含 4 板 (共 112 粒)。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20190132

【批准文号】

国药准字 HJ20200043

【药品上市许可持有人】

名称：荷兰 Astellas Pharma Europe B.V.

注册地址：Sylviusweg 62 2333 BE Leiden, The Netherlands.

【生产企业】

企业名称：美国 Catalent Pharma Solutions, LLC

生产地址：2725 Scherer Drive, St. Petersburg, FL 33716, USA.

【包装厂】

名称：美国 AndersonBrecon Inc.

包装厂地址：4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA.

名称：荷兰 Delpharm Meppel B.V.

包装厂地址：Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, The Netherlands.

【境内联系机构】

名称： 安斯泰来（中国）投资有限公司

地址： 中国北京市朝阳区建国门外大街 8 号楼 27 层 2302 单元 27010 室

邮政编码： 100022

电话号码： 400-0856-799（产品咨询）

传真号码：（010）85214900