核准日期：2019 年 09 月 05 日

修订日期：2020 年 08 月 12 日

2020 年 10 月 30 日

2021 年 05 月 28 日

阿帕他胺片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药物名称】

通用名称：阿帕他胺片

商品名称：安森珂® ERLEADA®

英文名称：Apalutamide Tablets

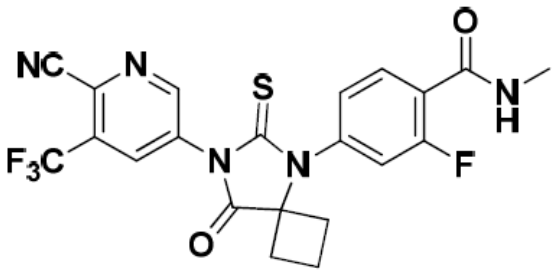
汉语拼音：Apata'an Pian

【成分】

本品活性成分为阿帕他胺

化学名：4-[7-（6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基）-8-氧-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺

化学结构式：



分子式：$C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$

分子量：477.43

辅料为：

片芯：胶态二氧化硅、交联羧甲纤维素钠、醋酸羟丙基甲纤维素琥珀酸酯（HPMC-AS）、硬脂酸镁、微晶纤维素、硅化微晶纤维素

薄膜包衣：氧化铁黑（E172)、氧化铁黄（E172）、聚乙二醇、聚乙烯醇（部分水解）、滑石粉、二氧化钛

【性状】

本品为浅黄绿色至灰绿色椭圆形薄膜衣片，一侧凹刻有"AR 60"字样，除去包衣后显白色至类白色或微黄色。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

【适应症】

- 转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌（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

【规格】

60 mg

【用法用量】

推荐剂量

本品的推荐剂量是 240 mg（4 片 60 mg/片的片剂），每日一次，口服给药。需整片吞下。可以单独服用或与食物同服。

患者还应同时接受雄激素剥夺治疗， 即同时接受促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）治疗或已接受过双侧睾丸切除术。

如果错过了 1 次用药，应尽快在当天补服药物，次日仍按正常计划服药。请勿额外服用本品以弥补漏服剂量。

剂量调整

如果患者出现≥3 级毒性或无法耐受的不良反应，应暂停给药，直至症状改善至≤1 级或原有级别，如果有必要，再恢复相同剂量或减量（180 mg 或 120 mg）。

其他给药方法

对于吞咽整片药物困难的患者，可将推荐剂量的阿帕他胺片与苹果酱混合后服用。

1. 将完整的阿帕他胺片与 120 mL 的苹果酱一起搅拌混合。请勿弄碎药片。

2. 等待 15 分钟，搅拌混合物。

3. 再等待 15 分钟，再次搅拌混合物直至药片分散在苹果酱中（充分混匀，无块状药片残留）。

4. 用汤匙舀起混合物立即服用。

5. 用 60 mL 水冲洗容器后立即饮用。再用 60 mL 水重复冲洗第二次，以确保服用了完整的给药剂量。

在制备后 1 小时内服用混合物。请勿将阿帕他胺片与苹果酱混合存放[见【药代动力学】]。

特殊人群用药

儿童

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

老年人

老年患者无需调整剂量（见【老年用药】）。

肾功能损害

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

轻度至中度肾损害患者无需调整剂量。

由于尚未在重度肾损害患者中进行过本品的研究，因此该患者人群应慎用（见【药代动力学】）。如果患者接受治疗，则应持续监测患者是否出现【不良反应】中列出的不良反应，并按照用法用量降低剂量。

肝功能损害

基线时有轻度或中度肝损害（分别为 Child-Pugh A 级和 B 级）的患者无需调整剂量。

不建议重度肝损害患者使用本品，因为尚无此患者人群的相关数据，且本品主要经肝脏消除（见【药代动力学】）。

【不良反应】

由于临床试验的条件各异，不同药物的临床试验中观察到的不良反应发生率无直接可比性，也无法反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

随机、安慰剂对照临床试验（TITAN 和 SPARTAN）中最常见的（≥10%）且阿帕他胺组发生率更高（比安慰剂组高≥2%）的不良反应为疲乏、关节痛、皮疹、食欲下降、跌倒、体重降低、高血压、潮热、腹泻和骨折。

转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌（mHSPC）

TITAN 是一项随机（1：1）、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究，入组了患有 mHSPC 的患者。在这项研究中，患者每天接受 240 mg 阿帕他胺或安慰剂治疗。TITAN 研究中的所有患者均接受了促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）合并治疗或已接受过双侧睾丸切除术。接受阿帕他胺治疗的患者的中位暴露持续时间为 20 个月（范围：0 至 34 个月），接受安慰剂治疗的患者为 18 个月（范围：0.1 至 34 个月）。

在接受阿帕他胺治疗的患者中，共有 10 例患者（2%）因不良反应死亡。死亡原因为缺血性心血管事件（n=3），急性肾损伤（n=2），呼吸心跳骤停（n=1），心源性猝死（n=1），呼吸衰竭（n=1），脑血管意外（n=1）和大肠溃疡穿孔（n=1）。8%的患者因发生不良反应而停用阿帕他胺，最常见的是皮疹（2%）。23%的患者发生导致阿帕他胺给药中断或剂量减低的不良反应；最常见（>1%）的这类不良反应是皮疹、疲乏和高血压。在接受阿帕他胺治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者中，严重不良反应的发生率分别为 20%和 20%。

表 1 列出了 TITAN 中阿帕他胺组发生率≥10％且较安慰剂组发生率高≥2％的不良反应。表 2 列出了阿帕他胺组发生率≥15％且发生率高于安慰剂组（＞5％）的实验室检查异常。

表 1： TITAN 中的不良反应（mHSPC）

	阿帕他胺 N=524		**安慰剂 N=527**	
系统器官分类	所有级别	3-4 级	所有级别	3-4 级
不良反应	%	%	%	%

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
关节痛 [1]	17	0.4	15	0.9
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 [2]	28	6	9	0.6
瘙痒症	11	<1	5	<1
血管与淋巴管类疾病				
潮热	23	0	16	0
高血压	18	8	16	9

[1] 根据不良反应通用术语标准（CTCAE），这些事件的最高严重程度为 3 级 [2] 包括皮疹、斑丘疹、全身性皮疹、荨麻疹、瘙痒性皮疹、斑状皮疹、结膜炎、多形性红斑、丘疹样皮疹、皮肤剥脱、生殖器皮疹、红斑性皮疹、口腔黏膜炎、药疹、口腔溃疡、脓疱疹、水疱、丘疹、类天疱疮、皮肤糜烂、皮炎和水泡疹

阿帕他胺治疗组中发生率大于 2%但不足 10%的其他需关注的不良反应包括腹泻（9%，安慰剂组为 6%），肌肉痉挛（3%，安慰剂组为 2%），味觉障碍（3%，安慰剂组为 1%）和甲状腺功能减退症（4%，安慰剂组为 1%）。

表 2： TITAN（mHSPC）中阿帕他胺组发生率≥15％且发生率高于安慰剂组（两组间所有等级的事件发生率差异＞5％）的实验室检查异常

	阿帕他胺 N=524		**安慰剂 N=527**	
实验室检查异常	所有级别 %	3-4 级 %	所有级别 %	3-4 级 %
血液学				
白细胞减少	27	0.4	19	0.6
生化				
高甘油三酯血症 [1]	17	3	12	2

[1] 不反映空腹值

非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）

SPARTAN 是一项随机（2：1）、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究，入组了 NM-CRPC 患者。在这项研究中，患者每天接受 240 mg 阿帕他胺或安慰剂治疗。SPARTAN 研究中的所有患者均接受了促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）合并治疗或已接受过双侧睾丸切除术。接受阿帕他胺治疗的患者的中位暴露持续时间为 33 个月（范围：0.1 至 75 个月），接受安慰剂治疗的患者为 11 个月（范围：0.1 至 37 个月）。

在接受阿帕他胺治疗的患者中，共有 24 例患者（3%）因不良反应死亡。有≥2 例患者的死亡原因包括感染（n=7）、心肌梗死（n=3）、脑血管事件（n=2）和未知原因（n=3）。11%的患者因发生不良反应而停用阿帕他胺，最常见的是皮疹（3%）。33%的患者因不良反应而导致阿帕他胺暂停用药或降低剂量；最常见（＞1%）的是皮疹、腹泻、疲乏、恶心、呕吐、高血压和血尿。在接受阿帕他胺治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者中，严重不良反应的发生

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

率分别为 25%和 23%。阿帕他胺组最常见的严重不良反应（＞2%）为骨折（3%），而安慰剂组为尿潴留（4%）。

表 3 列出了 SPARTAN 中阿帕他胺组发生率≥10%且较安慰剂组发生率高≥2%的不良反应。表 4 列出了阿帕他胺组发生率≥15%且发生率高于安慰剂组（＞5%）的实验室检查异常。

表 3： SPARTAN 中的不良反应

	阿帕他胺 N=803		安慰剂 N=398	
系统器官分类 不良反应	所有等级 %	3-4 级 %	所有等级 %	3-4 级 %
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲乏 [a,b]	39	1	28	0.3
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
关节痛 [b]	16	0	8	0
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 [c]	25	5	6	0.3
代谢及营养类疾病				
食欲下降 [d]	12	0.1	9	0
外周水肿 [e]	11	0	9	0
各类损伤、中毒及手术并发症				
跌倒 [b]	16	2	9	0.8
骨折 [f]	12	3	7	0.8
各类检查				
体重降低 [b]	16	1	6	0.3
血管与淋巴管类疾病				
高血压	25	14	20	12
潮热	14	0	9	0
胃肠系统疾病				
腹泻	20	1	15	0.5
恶心	18	0	16	0

[a] 包括疲乏和乏力

[b] 根据不良反应通用术语标准（CTCAE），这些事件的最高严重程度为 3 级

[c] 包括皮疹、斑丘疹、全身性皮疹、荨麻疹、瘙痒性皮疹、斑状皮疹、结膜炎、多形性红斑、丘疹样皮疹、皮肤剥脱、生殖器皮疹、红斑性皮疹、口腔黏膜炎、药疹、口腔溃疡、脓疱疹、水疱、丘疹、类天疱疮、皮肤糜烂、皮炎和水泡疹

[d] 包括食欲障碍、食欲下降、早饱和摄食量减少

[e] 包括外周水肿、全身水肿、水肿、生殖器水肿、阴茎水肿、外周肿胀、阴囊水肿、淋巴水肿、肿胀和局部的水肿

[f] 包括肋骨骨折、腰椎骨折、椎体压缩骨折、脊柱骨折、足部骨折、髋部折断、肱骨骨折、胸椎骨折、上肢骨折、骶骨断裂、手骨折、耻骨骨折、髋臼骨折、踝部骨折、压缩性骨折、肋软骨骨折、面骨骨折、下肢骨折、骨质疏松性骨折、腕部骨折、撕脱骨折、腓骨骨折、尾骨断裂、骨盆骨折、桡骨骨折、胸骨骨折、应力性骨折、创伤性骨折、颈椎骨折、股骨颈骨折和胫骨骨折

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

在接受阿帕他胺治疗的患者中，发生率≥2%的其他临床显著不良反应包括，甲状腺功能减退（8%，安慰剂组为 2%）、瘙痒（6%，安慰剂组为 2%）、和心脏衰竭（2.2%，安慰剂组为 1%）。

表 4： SPARTAN（NM-CRPC）中阿帕他胺组发生率≥15%且发生率高于安慰剂组（两组间所有等级的事件发生率差异＞5%）的实验室检查异常

	阿帕他胺 N=803		安慰剂 N=398	
实验室检查异常	所有等级 %	3-4 级 %	所有等级 %	3-4 级 %
血液学				
贫血	70	0.4	64	0.5
白细胞减少症	47	0.3	29	0
淋巴细胞减少症	41	2	21	2
生化				
高胆固醇血症 [a]	76	0.1	46	0
高血糖症 [a]	70	2	59	1
高甘油三酯血症 [a]	67	2	49	0.8
高钾血症	32	2	22	0.5

[a] 不反映空腹值

皮疹

在两项随机、安慰剂对照临床研究（SPARTAN 和 TITAN）的汇总数据中，最常见的阿帕他胺相关皮疹为斑状皮疹或斑丘疹。接受阿帕他胺治疗的患者与接受安慰剂治疗的患者中，分别有 26%和 8%报告了皮疹不良反应。接受阿帕他胺治疗的患者与接受安慰剂治疗的患者分别有 6%和 0.5%报告了 3 级皮疹（定义为覆盖＞30%的体表面积[BSA]）。

在阿帕他胺治疗组，皮疹发生的中位时间为 83 天。78%的患者皮疹消退，中位时间为自皮疹发生开始后 78 天。通常用口服抗组胺药、局部皮质类固醇治疗皮疹，19%的患者使用了全身性皮质类固醇。分别有 14%和 28%的患者剂量减低或中断给药。在中断给药的患者中，再次使用阿帕他胺时，59%的患者皮疹复发。

甲状腺功能减退

在两项随机、安慰剂对照临床研究（SPARTAN 和 TITAN）的汇总数据中，基于每 4 个月一次的促甲状腺激素（TSH）评估，在接受阿帕他胺治疗和接受安慰剂治疗的患者中，分别有 8%和 2%报告甲状腺功能减退。在接受阿帕他胺治疗和接受安慰剂治疗的患者中，分别有 25%和 7%发生 TSH 升高。中位发作时间为计划的第一次评估时。未出现 3 级或 4 级不良反应。在接受阿帕他胺治疗的患者中，5%的患者使用了甲状腺激素替代治疗。如有临床指征，应使用甲状腺激素替代治疗或调整剂量（见【药物相互作用】）。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

上市后数据

本品批准上市后还报告了下述不良反应。由于自发报告这些反应的人群样本量不确定，因此不能准确估计不良反应的发生频率或确定其与用药之间的因果关系。

代谢及营养类疾病：食欲下降

呼吸系统、胸及纵隔疾病：间质性肺疾病

皮肤及皮下组织类疾病：史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒性表皮坏死松解症

【禁忌】

1、对本品活性成分或任何辅料发生超敏反应。

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】

缺血性心脏病和缺血性脑血管疾病

有患者在接受本品后发生缺血性心脏病和缺血性脑血管疾病，包括导致死亡的事件。应监测缺血性心脏病和缺血性脑血管疾病的体征和症状。加强危险因素的管理，如高血压、糖尿病或血脂异常。

在一项随机研究（SPARTAN）中，接受本品治疗的受试者和接受安慰剂治疗的受试者中，分别有 4%和 3%发生缺血性心脏病。在一项随机研究（TITAN）中，接受本品治疗的受试者和接受安慰剂治疗的受试者中，分别有 4％和 2％发生缺血性心脏病。在 SPARTAN 和 TTTAN 研究中，6 例（0.5%）接受本品治疗的患者和 2 例（0.2%）接受安慰剂的患者死于缺血性心脏病。

在 SPARTAN 研究中，本品治疗组的中位暴露时间为 32.9 个月，安慰剂组为 11.5 个月，本品治疗组和安慰剂治疗组分别有 4%和 1%的患者发生缺血性脑血管疾病。在 TITAN 研究中，本品治疗组（1.5%）和安慰剂组（1.5%）发生缺血性脑血管疾病的患者比例相似。在 SPARTAN 和 TITAN 研究中，2 例（0.2%）接受本品治疗的患者死于缺血性脑血管疾病，安慰剂组无患者死于缺血性脑血管疾病。

SPARTAN 和 TITAN 研究排除了随机分组前 6 个月内有不稳定型心绞痛、心肌梗死、充血性心力衰竭、卒中或短暂性脑缺血发作病史的患者。

骨折

接受阿帕他胺治疗的患者曾发生骨折。评估患者的骨折风险。根据已确立的治疗指南监测和管理存在骨折风险的患者，并考虑使用骨靶向药物。

在一项关于非转移性去势抵抗性前列腺癌患者的随机研究（SPARTAN）中，分别有 12%的接受阿帕他胺治疗的患者和 7%接受安慰剂治疗的患者发生骨折。在接受阿帕他胺治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者中，分别有 3%和 1%发生 3-4 级骨折。接受阿帕他胺治疗的患者的

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

骨折中位发病时间为 314 天（范围：20 至 953 天）。在 SPARTAN 研究中未进行常规骨密度评估，也未常规使用骨靶向药物治疗骨质疏松症。

在一项关于转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌患者的随机研究（TITAN）中，9%的接受阿帕他胺治疗的患者和 6%接受安慰剂治疗的患者发生骨折。两组 3-4 级骨折发生率相似，为 2%。接受阿帕他胺治疗的患者的骨折中位发生时间为 56 天（范围：2 至 111 天）。在 TITAN 研究中未进行常规骨密度评估，也未使用骨靶向药物治疗骨质疏松症。

跌倒

有患者在接受阿帕他胺后发生跌倒，且老年人跌倒发生率增加（见【老年用药】）。应评估患者的跌倒风险。

在一项随机研究（SPARTAN）中，在接受阿帕他胺治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者中，分别有 16％和 9％发生跌倒。跌倒与意识丧失或癫痫发作无关。

癫痫发作

接受阿帕他胺治疗的患者曾出现癫痫发作。在治疗期间出现癫痫发作的患者应永久停用阿帕他胺。尚未明确抗癫痫药物是否可以防止阿帕他胺癫痫发作。应告知患者，在阿帕他胺治疗期间，可能发生癫痫发作，参与活动时可能突然丧失意识，会对自己或他人造成伤害。

在两项随机研究（SPARTAN 和 TITAN）中，5 例接受阿帕他胺治疗的患者（0.4%）和 1 例接受安慰剂治疗的患者（0.1%）发生癫痫发作。癫痫发作出现于开始使用阿帕他胺后的 159 天至 650 天。研究排除了有癫痫发作病史、存在癫痫易发因素或正在使用已知可降低癫痫发作阈值或诱发癫痫发作的药物的患者。目前没有癫痫发作患者再次使用阿帕他胺的临床经验。

与其他药品合用

阿帕他胺是一种强效酶诱导剂，可能会导致许多常用药品的疗效下降。因此，在开始阿帕他胺治疗前应检查合用药物。一般而言，如果阿帕他胺的治疗作用对患者具有重要意义，并且无法仅仅通过监测疗效或血浆浓度来进行剂量调整，则应避免将阿帕他胺与作为多种代谢酶或转运蛋白的敏感底物的药物合用。

应避免与华法林和香豆素类抗凝剂合用。如果阿帕他胺与经 CYP2C9 代谢的抗凝剂（如华法林或醋硝香豆素）合用，则应对国际标准化比率（INR）进行额外监测。

雄激素剥夺治疗可能会延长 QT 间期

对于有 QT 间期延长史或存在 QT 间期延长风险因素的患者，以及合并使用可能使 QT 间期延长药物的患者，医生应在开始阿帕他胺治疗前评估获益-风险比，包括出现尖端扭转型室速的可能性。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

心脏电生理学

在一项包括 45 例 CRPC 患者的开放性、无对照、多中心、单臂、专项 QT 研究中，评估了阿帕他胺 240 mg（每日一次）对 QTc 间期的影响。稳态时，平均 QTcF 较基线的最大变化为 12.4 ms（双侧 90% CI 上限：16.0 ms）。暴露量-QT 分析表明，阿帕他胺及其活性代谢物的 QTcF 的增加呈浓度依赖性。

对驾驶和使用机器能力的影响

阿帕他胺对驾驶和使用机器的能力没有影响或其影响可忽略不计。但是，服用阿帕他胺的患者有癫痫发作的报告。应告知患者有关驾驶或操作机器的风险。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

男性和女性的避孕方法

尚不清楚精液中是否存在阿帕他胺或其代谢物。本品可能对发育中的胎儿造成伤害。在本品治疗期间和末次给药后 3 个月内，患者和具有生育能力的女性伴侣发生性行为时，应同时使用避孕套以及另外一种高效避孕方法。

妊娠

阿帕他胺禁用于妊娠期或计划怀孕的妇女（见【禁忌】）。根据其作用机制，在妊娠期间给予本品可能会给胎儿造成伤害。尚无妊娠女性使用本品的数据。

哺乳

尚不清楚阿帕他胺/代谢物是否会分泌至人乳汁中。不能排除对哺乳婴儿的风险。哺乳期间不应使用阿帕他胺。

生育力

根据动物研究结果，阿帕他胺可能会降低有生育能力的男性的生育力（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在临床研究中接受阿帕他胺的 1327 例患者中，19%的患者年龄小于 65 岁，41%的患者年龄在 65 岁至 74 岁之间，40%的患者年龄在 75 岁及以上。

在这些老年患者和年轻患者之间并未观察到疗效上存在总体差异。

在接受阿帕他胺治疗的患者（n=1073）中，年龄小于 65 岁的患者中有 39%、65-74 岁的患者中有 41%、75 岁及以上的患者中有 49%发生 3-4 级不良反应。接受阿帕他胺雄激素阻断治疗的患者的跌倒发生率随年龄而增加：年龄小于 65 岁的患者发生率为 8%，年龄在 65-74 岁之间的患者发生率为 10%，年龄在 75 岁以上的患者发生率为 19%。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

【药物相互作用】

其他药物对阿帕他胺的影响

强效 CYP2C8 或 CYP3A4 抑制剂

预计合用强效 CYP2C8 或 CYP3A4 抑制剂会增加活性成分的稳态暴露量（游离阿帕他胺加效价调整的游离 N-去甲基阿帕他胺的总和）。不需要调整初始剂量，但可根据耐受性降低阿帕他胺剂量（见【用法用量】）。预计弱效或中效 CYP2C8 或 CYP3A4 抑制剂不会影响阿帕他胺的暴露量。

阿帕他胺对其他药物的影响

CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 和 UGT 底物

在人体中，阿帕他胺是 CYP3A4 和 CYP2C19 的强效诱导剂，也是 CYP2C9 的弱效诱导剂。阿帕他胺与主要经 CYP3A4、CYP2C19 或 CYP2C9 代谢的药物合用时，会降低这些药物的暴露量。如有可能，建议换用其它药物；如果继续用药，则应评估活性损失情况。阿帕他胺与作为 UDP-葡萄糖醛酸转移酶（UGT）底物的药物合用时，会导致其暴露量减少。如果必须将 UGT 底物与阿帕他胺合用，应谨慎使用，并评估活性损失情况（见【药代动力学】）。

P-gp、BCRP 或 OATP1B1 底物

临床研究显示，阿帕他胺是 P-糖蛋白（P-gp）、乳腺癌耐药蛋白（BCRP）和有机阴离子转运多肽 1B1（OATP1B1）的弱效诱导剂。在稳态下，阿帕他胺使非索非那定（一种 P-gp 底物）和瑞舒伐他汀（一种 BCRP/OATP1B1 底物）的血浆暴露量降低。阿帕他胺与作为 P-gp、BCRP 或 OATP1B1 底物的药物合用时，会降低这些药物的暴露量。如果必须将 P-gp、BCRP 或 OATP1B1 的底物与阿帕他胺合用，应谨慎使用，如果继续用药，应评估活性损失情况（见【药代动力学】）。

【药物过量】

对于本品用药过量，尚无已知的特定解毒剂。如果用药过量，则停用阿帕他胺，采取一般支持性措施，直至临床毒性降低或缓解。尚未观察到用药过量时的不良反应，预期此类反应类似于【不良反应】所列内容。

【临床试验】

在两项随机安慰剂对照临床试验中确立了阿帕他胺的疗效和安全性。

TITAN：转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌（mHSPC）

TITAN 是一项随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心临床试验，1052 例 mHSPC 患者随机（1：1）接受口服阿帕他胺 240 mg 每日一次治疗（N=525）或安慰剂每日一次治疗（N=527）。TITAN 研究中的所有患者均接受了促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）合并治疗或既往接

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

受过双侧睾丸切除术。患者按照诊断时的 Gleason 评分、既往多西他赛的使用情况和地区进行分层。具有低肿瘤负荷和高肿瘤负荷的 mHSPC 患者均有资格参加研究。高肿瘤负荷疾病定义为存在内脏转移且伴有 1 处骨病灶或者存在 4 处或以上骨病灶，且其中至少 1 处病灶位于脊柱和骨盆之外的骨骼结构中。

两个治疗组患者之间的人口统计学和基线疾病特征平衡。中位年龄为 68 岁（范围为 43-94 岁），23%的患者年龄≥75 岁。人种分布情况为白种人 68%，亚洲人 22%，黑人 2%。63%的患者患有高肿瘤负荷疾病，37%的患者患有低肿瘤负荷疾病。16%的患者既往接受过手术、前列腺放疗或两者兼有。大多数患者的 Gleason 评分为≥8 分（67%）。68%的患者既往接受过抗雄激素药物（比卡鲁胺、氟他胺或尼鲁米特）治疗。进入研究时，除 1 例安慰剂组患者外，所有患者的美国东部肿瘤协作组体能状态（ECOG PS）评分为 0 或 1 分。

本研究的主要疗效结局指标为总生存期（OS）和影像学无进展生存期（rPFS）。由研究者评估影像学无进展生存期，定义为从随机化至影像学疾病进展或死亡的时间。影像学疾病进展定义为在骨扫描中发现 2 处或更多新骨病灶并得到确认（前列腺癌工作组 2 标准）和/或软组织疾病进展。

与随机接受安慰剂治疗的患者相比，随机接受阿帕他胺治疗的患者的 OS 和 rPFS 有统计学显著改善。OS 的结果基于预先规定的期中疗效分析。TITAN 的疗效结果总结见表 5 以及图 1 和图 2。

表 5： TITAN 研究中的疗效结果

终点	**阿帕他胺 (N=525)**	**安慰剂 (N=527)**
总生存期 [a]		
死亡(%)	83 (16%)	117 (22%)
中位时间，月（95% CI）[b]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
风险比（95% CI）[c]	0.67 (0.51, 0.89)	
p 值 [d]	0.0053	
影像学无进展生存期		
疾病进展或死亡(%)	134 (26%)	231 (44%)
中位时间，月（95% CI）[b]	NE (NE, NE)	22.1 (18, 33)
风险比（95% CI）[c]	0.48 (0.39, 0.60)	
p 值 [d]	<0.0001	

[a] 在事件数为计划进行最终分析事件数 50%时，进行期中分析。分配的 α =0.01。

[b] NE=无法估计

[c] 风险比由分层的比例风险模型得出。风险比<1 有利于阿帕他胺。

[d] 采用按诊断时 Gleason 评分（≤7 vs.＞7）、地区（NA/EU vs.其他国家）和既往多西他赛使用情况（是与否）分层的对数秩检验计算 p 值。

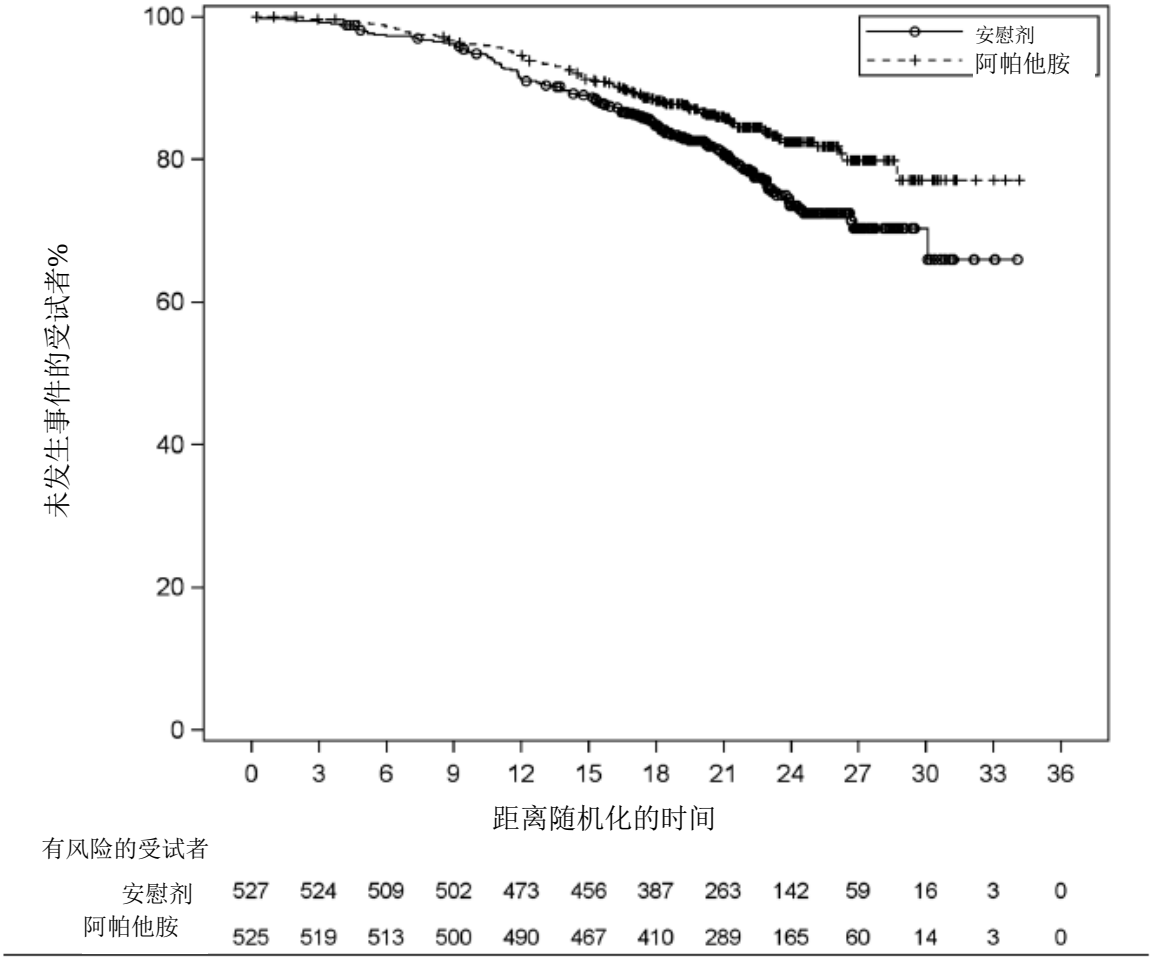
Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

在以下患者亚组中观察到一致的 rPFS 改善：疾病肿瘤负荷（高 vs 低），既往多西他赛使用情况（是或否）和诊断时的 Gleason 评分（≤7 vs.>7）。

在以下患者亚组中观察到一致的 OS 改善：疾病肿瘤负荷（高与低）和诊断时的 Gleason 评分（≤7 与>7）。

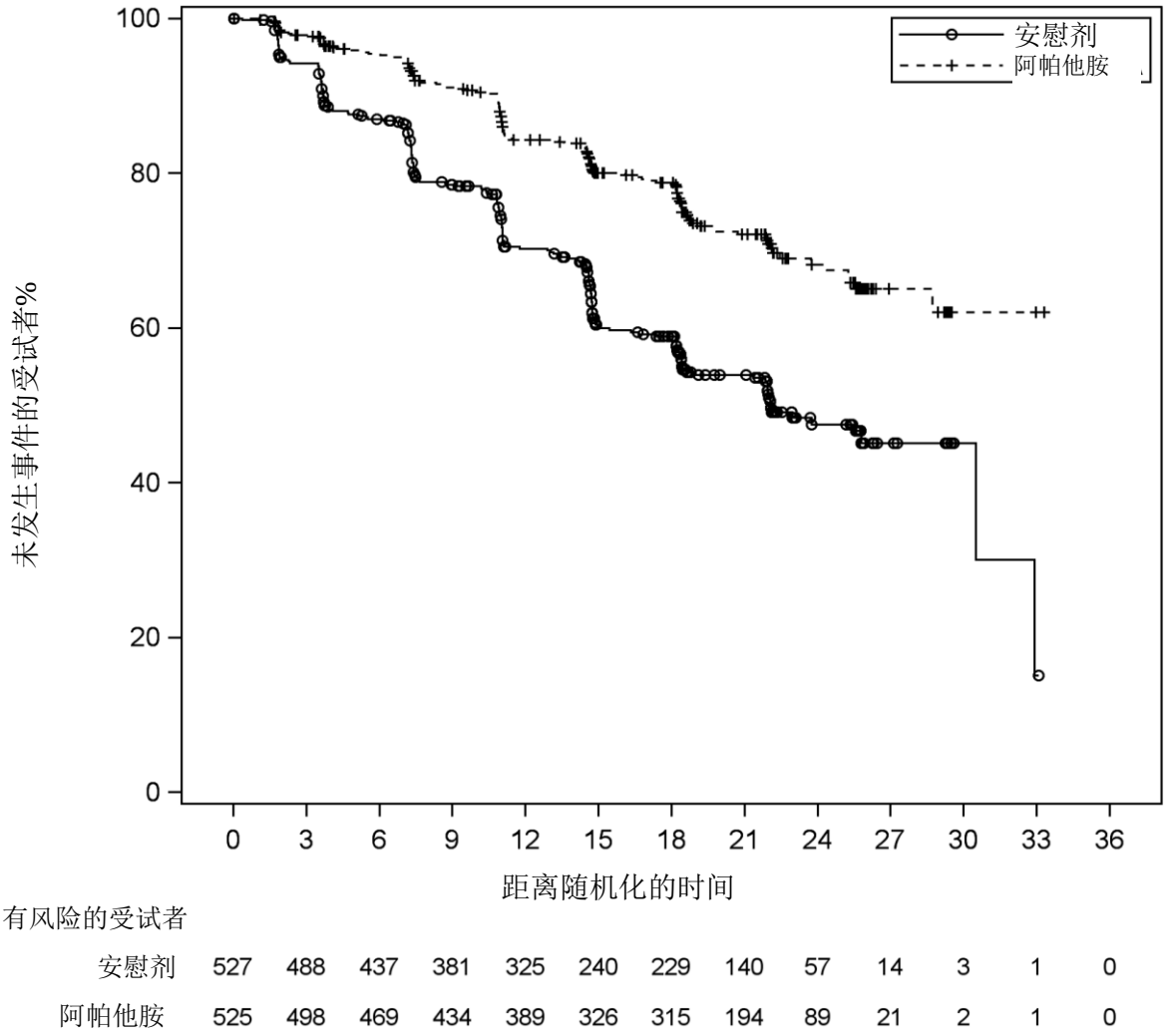
阿帕他胺可在统计学上显著延迟细胞毒性化疗的开始时间（HR=0.39，95%CI=0.27，0.56；p<0.0001）。

图 1： 总生存期（OS）的 Kaplan-Meier 图；意向治疗 mHSPC 人群（TITAN）



Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

图 2：　　影像学无进展生存期（rPFS）的 Kaplan-Meier 图；意向治疗 mHSPC 人群（TITAN）



SPARTAN：非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）

SPARTAN（ARN-509-003）是一项全球多中心、双盲、随机（2：1）、安慰剂对照临床试验，1207 例 NM-CRPC 患者随机分配（2：1）接受口服阿帕他胺 240 mg 每日一次治疗（N=806）或安慰剂每日一次治疗（N=401）。SPARTAN 试验中的所有患者均接受了促性腺激素释放激素类似物（GnRHa）合并治疗或已接受过双侧睾丸切除术。根据前列腺特异性抗原（PSA）倍增时间（PSADT）、骨保护剂使用情况和局部区域疾病对患者进行分层。研究入组具有高危转移风险的患者，定义为入组时的 PSADT≤10 个月。传统影像学检查（例如 CT、MRI 和骨扫描）发现远处转移且经盲态独立中心审查委员会（BICR）证实的患者将被排除。PSA 结果为盲态且不作为停药依据。随机分配至任何一组的患者如果出现经 BICR 证实的放射学疾病进展、局部区域进展、开始新的治疗、不可接受的毒性或退出研究，则终止治疗。

两个治疗组之间的以下患者人口统计学和基线疾病特征平衡。中位年龄为 74 岁（范围为 48-97 岁），26%的患者年龄≥80 岁。人种分布情况为白种人 66%，亚洲人 12%，黑人 6%。两

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

个治疗组中有 77%的患者既往接受过前列腺手术或放疗。大多数患者的 Gleason 评分为≥7 分（78%）。进入研究时，15%的患者存在＜2 厘米的盆腔淋巴结。73%的患者既往接受过抗雄激素治疗；69%的患者接受过比卡鲁胺，10%的患者接受过氟他胺。进入研究时，所有患者的东部肿瘤协作组体能状态（ECOG PS）评分为 0 分或 1 分。

该研究的主要疗效结果指标是无转移生存期（MFS），定义为从随机化到首次经 BICR 证实为远处转移（定义为骨或软组织新病灶或髂总动脉分叉上方淋巴结肿大）或因任何原因死亡的时间，以先发生者为准。其他疗效终点为至转移时间（TTM）、无进展生存期（PFS，也包括局部区域进展）、至症状进展时间、总生存期（OS）以及细胞毒性化疗的开始时间。

与随机接受安慰剂治疗的患者相比，随机接受阿帕他胺治疗的患者的 MFS 和 OS 有统计学显著改善。TTM、PFS 均有改善，进一步证明了主要疗效结果（MFS）。在 MFS、TTM 和 PFS 分析完成后 32 个月，对 OS 和细胞毒性化疗的开始时间进行了最终分析。图 3、图 4 和表 6 总结了 SPARTAN 中的疗效结果。

表 6： SPARTAN 研究中的疗效结果

终点	**阿帕他胺片（N=806）**	**安慰剂（N=401）**
无转移生存期 [a,b,c]		
事件数（%）	184 (23%)	194 (48%)
中位时间，月（95% CI）[d]	40.5 (NE, NE)	16.2 (15, 18)
风险比（95% CI）	0.28 (0.23, 0.35)	
p 值 [a]	<0.0001	
至转移时间 [a,b]		
事件数（%）	175 (22%)	191 (48%)
中位时间，月（95% CI）[d]	40.5 (NE, NE)	16.6 (15, 18)
风险比（95% CI）	0.27 (0.22, 0.34)	
p 值 [a]	<0.0001	
无进展生存期 [a,b]		
事件数（%）	200 (25%)	204 (51%)
中位时间，月（95% CI）[d]	40.5 (NE, NE)	14.7 (14, 18)
风险比（95% CI）	0.29 (0.24, 0.36)	
p 值 [a]	<0.0001	
总生存期		
事件数（%）	274 (34%)	154 (38%)
中位时间，月（95% CI）[d]	73.9 (61, NE)	59.9 (53, NE)
风险比（95% CI）	0.78 (0.64, 0.96)	
p 值 [a]	0.0161	

[a] 所有分析均根据 PSA 倍增时间、骨保护剂使用情况和局部区域疾病状态进行分层。
[b] 基于 BICR 评估确认的事件。
[c] 总体而言，2.4%的患者仅出现局部进展。
[d] NE=不可估计

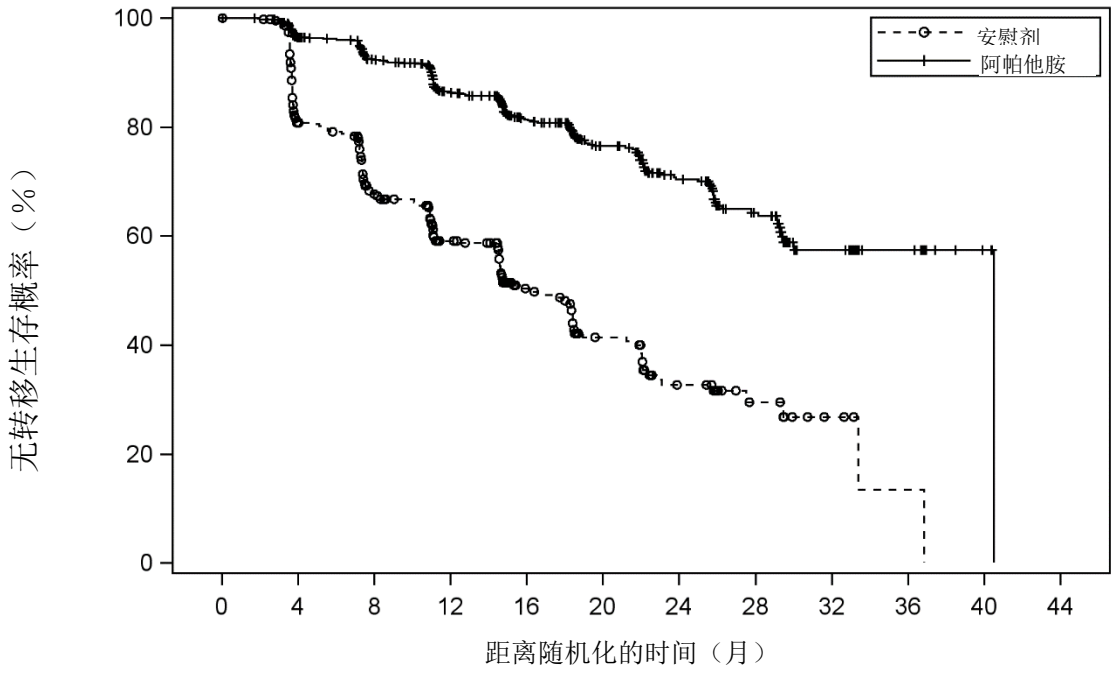
Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

对于 MFS，各亚组患者观察到的结果一致，包括 PSADT（≤6 个月或＞6 个月）、既往骨保护剂使用情况（是或否）和局部区域疾病（N0 或 N1）。

阿帕他胺片可在统计学上显著延迟细胞毒性化疗的开始时间[HR=0.63（95% CI=0.49，0.81）；p=0.0002]

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

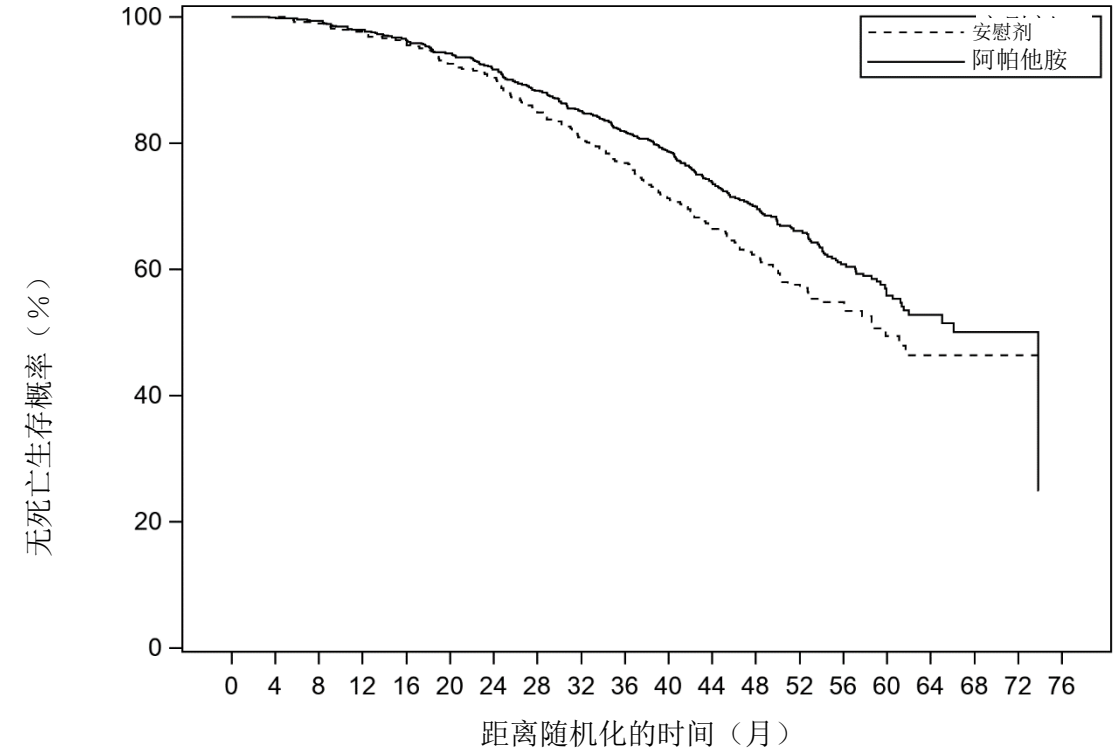
图 3：　　SPARTAN 中无转移生存期（MFS）的 Kaplan-Meier 曲线



有风险的受试者

安慰剂	401	291	220	153	91	58	34	13	5	1	0	0
阿帕他胺	806	713	652	514	398	282	180	96	36	16	3	0

图 4：　　SPARTAN（nmCRPC）中总生存期（OS）的 Kaplan-Meier 曲线



有风险的受试者

安慰剂	401	392	385	373	357	339	328	306	286	263	240	204	155	114	82	38	21	6	2	0
阿帕他胺	806	791	774	758	739	717	691	658	625	593	558	499	374	269	181	100	47	19	4	0

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

【药理毒理】

药理作用

阿帕他胺为雄激素受体（AR）抑制剂，可直接与 AR 的配体结合域结合。阿帕他胺可抑制 AR 核转位及 DNA 结合，并阻止 AR 介导的转录。主要代谢物 N-去甲基阿帕他胺是一种活性较弱的 AR 抑制剂，在体外转录报告基因检测中其活性为阿帕他胺的三分之一。在前列腺癌小鼠异种移植模型中，阿帕他胺可使肿瘤细胞增殖减少并且促进其凋亡，从而减小肿瘤体积。

毒理研究

遗传毒性

阿帕他胺 Ames 试验、体外染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验、大鼠体内彗星试验结果为阴性。

生殖毒性

在雄性大鼠（给药周期达 26 周）和犬（给药周期达 39 周）重复给药毒性研究中，大鼠在给药剂量≥25 mg/kg/天（基于 AUC，为人暴露量的 1.4 倍），犬在给药剂量≥2.5 mg/kg/天（基于 AUC，为人暴露量的 0.9 倍）时，可见生殖系统中前列腺和精囊萎缩、无精/精液不足、生精小管变性和/或间质细胞增生或肥大。

在雄性大鼠的生育力研究中，以≥25 mg/kg/天（基于 AUC，为人暴露量的 0.8 倍）的剂量给药 4 周后，可见精子浓度和活力下降，精子形态异常增加，交配率和生育率（与未给药的雌性大鼠交配）降低，以及副性腺和附睾重量下降。以 150 mg/kg/天的剂量（基于 AUC，为人暴露量的 5.7 倍）给药 4 周后，由于着床前和/或着床后丢失的增加，导致活胎数量减少。在末次给药 8 周后，雄性大鼠受到的影响可恢复。

在大鼠胚胎-胎仔发育毒性研究中，妊娠第 6-20 天经口给予阿帕他胺 25、50、100 mg/kg/天，≥25 mg/kg/天剂量组（基于 AUC，为人暴露量的 2.3 倍）可见胎仔骨骼变异（骨未骨化、胸腰部短肋过多、舌骨异常）、肛门至生殖器距离缩短和垂体畸形（变圆），≥50 mg/kg/天剂量组（基于 AUC，为人暴露量的 4.4 倍）可见着床后丢失率升高、吸收胎，100 mg/kg/天剂量组（基于 AUC，为人暴露量的 5.6 倍）无妊娠或活胎。

致癌性

雄性转基因小鼠（CByB6F1/Tg rasH2）经口给予阿帕他胺 3、10、30 mg/kg/天（基于 AUC，为人暴露量的 1.2 倍）26 周，未见明显的给药相关的肿瘤发现。

【药代动力学】

除非另有说明，阿帕他胺药代动力学参数表示为均值[标准差（SD）]。30 至 480 mg 阿帕他胺（0.125 至 2 倍推荐剂量）每日一次重复给药后，其血药浓度峰值（C_{max}）和药时曲线下面积（AUC）随剂量成比例增加。按推荐剂量给药后，阿帕他胺在 4 周后达到稳态，平均蓄积比

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

约为 5 倍。在稳态下，阿帕他胺的 C_{max} 为 6.0 μg/mL（1.7），AUC 为 100 μg.h/mL（32）。阿帕他胺血药浓度每日波动较低，平均峰谷比为 1.63。在重复给药时观察到表观清除率（CL/F）增加，这可能是由阿帕他胺自身诱导代谢导致的。由于阿帕他胺在 30 至 480 mg 剂量范围内暴露量呈剂量线性，所以在推荐剂量下，自身诱导效应可能已达最大。

按推荐剂量给药后，在稳态下，主要活性代谢物 N-去甲基阿帕他胺的 C_{max} 为 5.9 μg/mL（1.0），AUC 为 124 μg.h/mL（23）。稳态时 N-去甲基阿帕他胺呈现平坦的药时曲线，平均峰谷比为 1.27。重复给药后，N-去甲基阿帕他胺的代谢物/母体药物 AUC 比值的均值为 1.3。基于系统暴露量、相对效力和药代动力学特性，N-去甲基阿帕他胺可能有助于阿帕他胺的临床活性。

吸收

平均绝对口服生物利用度约为 100%。中位达峰时间（t_{max}）为 2 小时（范围：1 至 5 小时）。

口服 4 片分散在苹果酱中的阿帕他胺片剂（60 mg /片），与空腹状态下服用 4 片完整的阿帕他胺片剂（60 mg /片）相比， C_{max} 和 AUC 无临床相关变化。

食物影响

健康受试者在空腹和高脂肪膳食（大约 500 至 600 卡路里脂肪、250 卡路里碳水化合物和 150 卡路里蛋白质）条件下接受阿帕他胺给药后，C_{max} 和 AUC 没有临床相关变化。随餐服用后，中位 t_{max} 延迟了约 2 个小时。

分布

稳态时阿帕他胺的平均表观分布容积约为 276 L。

阿帕他胺和 N-去甲基阿帕他胺与血浆蛋白结合的比例分别为 96%和 95%，无浓度依赖性。

消除

阿帕他胺单次给药后的 CL/F 为 1.3 L/h，每日一次给药后，稳态时升高至 2.0 L/h，这可能是由于阿帕他胺自身诱导所致。在稳态下，阿帕他胺的平均有效半衰期约为 3 天。

代谢

代谢是阿帕他胺消除的主要途径。阿帕他胺主要经 CYP2C8 和 CYP3A4 代谢，形成活性代谢物 N-去甲基阿帕他胺。单次给药后，估计 CYP2C8 和 CYP3A4 在阿帕他胺代谢中起到的作用分别占 58%和 13%，但在稳态下分别变为 40%和 37%。

单次口服放射性标记的阿帕他胺 240 mg 后，阿帕他胺占总 AUC 的 45%，N-去甲基阿帕他胺占 44%。

排泄

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

单次口服放射性标记的阿帕他胺 70 天内，在尿液中回收了剂量的 65%（1.2%为原型阿帕他胺，2.7%为 N-去甲基阿帕他胺），在粪便中回收了 24%（1.5%为原型阿帕他胺，2%为 N-去甲基阿帕他胺）。

特殊人群

在不同年龄（18-94 岁）、种族（黑人、白人、亚洲人[非日本人]、日本人）、轻度至中度（eGFR 30-89 mL/min/1.73 m^2，通过肾病膳食改良[MDRD]方程估算）肾损害、或轻度（Child-Pugh A）至中度（Child-Pugh B）肝损害患者中，未观察到阿帕他胺或 N-去甲基阿帕他胺的药代动力学方面存在临床显著差异。

尚未明确重度肾损害或终末期肾脏疾病（eGFR≤29 mL/min/1.73 m^2，MDRD）或重度肝损害（Child-Pugh C）对阿帕他胺药代动力学的影响。

药物相互作用

其他药物对阿帕他胺的影响

强效 CYP2C8 抑制剂

240 mg 单剂量阿帕他胺与吉非罗齐（一种强效 CYP2C8 抑制剂）合用后，阿帕他胺的 C_{max} 降低了 21%，而 AUC 增加了 68%。预计吉非罗齐可使阿帕他胺稳态时的 C_{max} 增加 32%，AUC 增加 44%。预计可使活性成分（游离阿帕他胺加效价调整的游离 N-去甲基阿帕他胺的总和）稳态时的 C_{max} 增加 19%，AUC 增加 23%。

强效 CYP3A4 抑制剂

240 mg 单剂量阿帕他胺与伊曲康唑（一种强效 CYP3A4 抑制剂）合用后，阿帕他胺的 C_{max} 降低了 22%，而 AUC 相似。预计酮康唑（一种强效 CYP3A4 抑制剂）可使单剂量阿帕他胺的 AUC 增加 24%，但对 C_{max} 无影响。预计酮康唑可使阿帕他胺稳态时的 C_{max} 增加 38%，AUC 增加 51%。预计可使活性成分稳态时的 C_{max} 增加 23%，AUC 增加 28%。

CYP3A4/CYP2C8 诱导剂

预计利福平（一种强效 CYP3A4 诱导剂和中效 CYP2C8 诱导剂）可使阿帕他胺稳态时的 C_{max} 降低 25%，AUC 降低 34%。预计可使活性成分稳态时的 C_{max} 降低 15%，AUC 降低 19%。

抑酸药

由于在相关生理 pH 条件下，阿帕他胺不可离子化，因此预计抑酸药（例如质子泵抑制剂，H_2-受体拮抗剂，抗酸剂）不会影响阿帕他胺的溶解度和生物利用度。

影响转运体的药物

在体外，阿帕他胺和 N-去甲基阿帕他胺是 P-gp 的底物，但不是 BCRP、OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。由于阿帕他胺通过口服途径给药后可被完全吸收，P-gp 不会限制阿帕他胺的吸收，因此预计 P-gp 的抑制或诱导作用不会影响阿帕他胺的生物利用度。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

阿帕他胺对其他药物的影响

CYP 底物

体外研究表明，阿帕他胺和 N-去甲基阿帕他胺是 CYP3A4 和 CYP2B6 的中效至强效诱导剂、CYP2B6 和 CYP2C8 的中效抑制剂以及 CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4 的弱效抑制剂。在治疗相关浓度下，阿帕他胺和 N-去甲基阿帕他胺不会影响 CYP1A2 和 CYP2D6。

本品与单剂量口服敏感性 CYP 底物合用时，导致咪达唑仑（CYP3A4 底物）的 AUC 降低 92%，奥美拉唑（CYP2C19 底物）的 AUC 降低 85%，S-华法林（CYP2C9 底物）的 AUC 降低 46%。本品没有引起 CYP2C8 底物暴露量发生临床显著变化。

P-gp、BCRP 和 OATP1B1 底物

本品与单剂量口服转运体底物合用时，导致非索非那定（P-gp 底物）的 AUC 降低 30%，瑞舒伐他汀（BCRP/OATP1B1 底物）的 AUC 降低 41%，但对 C_{max} 没有影响。

UGT 底物

阿帕他胺可能诱导 UGT。本品与作为 UGT 底物的药物合用时，可能降低这些药物的暴露量。

OCT2、OAT1、OAT3 和 MATE 底物

在体外，阿帕他胺和 N-去甲基阿帕他胺可抑制有机阳离子转运体 2（OCT2）、有机阴离子转运体 3（OAT3）和多药及毒素外排转运蛋白（MATE），但不抑制有机阴离子转运体 1。预计阿帕他胺不会引起 OAT3 底物暴露量发生临床显著变化。

【贮藏】

不超过 30℃保存。置于原包装中，请勿丢弃干燥剂，以避光防潮。

【包装】

160 ml 高密度聚乙烯（HDPE）瓶，配有防儿童开启的聚丙烯（PP）密封盖和干燥剂。120 片/瓶/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

进口药品注册标准：JX20190110

【进口药品注册证号】

H20190050

【批准文号】

国药准字 HJ20200029

【药品上市许可持有人】

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

名称：Janssen-Cilag International NV

注册地址：Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

【生产企业】

企业名称：Janssen Ortho, LLC

生产地址：State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico 00778, USA

【分装企业】

名称：西安杨森制药有限公司

地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路19号

邮政编码：710304

联系方式：400 888 9988

传真：(029) 82576616

网址：http://www.xian-janssen.com.cn

*****END OF DOCUMENT*****

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.