

普来坦[®]

核准日期：2021年08月25日

修改日期：2021年08月31日

2021年10月26日

2023年07月24日

2024年10月08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

英文名称：Enzalutamide Soft Capsules

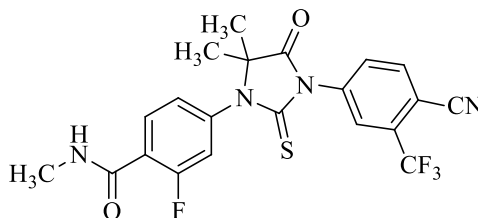
汉语拼音：Enzhalu'an Ruanjiaonang

【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：464.44

【性状】

本品为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。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
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

	恩扎卢胺 (N = 800)		安慰剂 (N = 399)	
	1-4 级 ¹ (%)	3-4 级 (%)	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)
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 $\geq 2\%$ 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
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

本品含山梨醇。

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

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。

【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】

密封，在 25℃ 及以下保存。

【包装】

铝塑包装，外套复合膜袋。14 粒/板×2 板/袋×1 袋/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBH10372021

【批准文号】

国药准字 H20213660

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>

602084B04