

核准日期：2021 年 02 月 02 日

修改日期：

达罗他胺片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：达罗他胺片

商品名称：诺倍戈®（NUBEQA®）

英文名称：Darolutamide Tablets

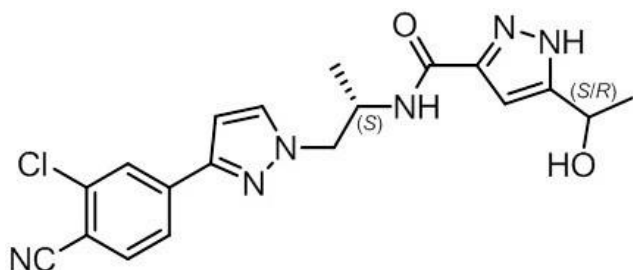
汉语拼音：Daluota'an Pian

【成份】

本品主要成份为达罗他胺

化学名称：N-[(2S)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-(1-羟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

化学结构式：



分子式：C₁₉H₁₉ClN₆O₂

分子量：398.85

辅料：磷酸氢钙、交联羧甲基纤维素钠、乳糖一水合物、硬脂酸镁、聚维酮K30、薄膜包衣预混剂（胃溶型）

【性状】

本品为白色或类白色椭圆形薄膜衣片，一面凹刻“300”字样，另一面凹刻“BAYER”字样。

【适应症】

适用于：

- 治疗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。
- 联合多西他赛治疗转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC）成年患者。

【规格】

300 mg

【用法用量】

给药方案

非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）和转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC）

推荐剂量为达罗他胺 600 mg（两片 300 mg 薄膜衣片），每日两次，口服，相当于日总剂量为 1200 mg。

本品应整片吞下并随餐服用。

接受达罗他胺治疗持续直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

服用达罗他胺的患者还应同时接受促性腺激素释放激素（GnRH）类似物治疗，或已经接受过双侧睾丸切除术。

如果漏服一次达罗他胺，则应在患者下次计划给药之前记起时立即服用。患者不可同时服用两次剂量以弥补漏服的剂量。

转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC）

对于接受联合多西他赛治疗的 mHSPC 患者，在开始达罗他胺治疗后 6 周内给予第 1 周期的多西他赛（不超过 6 个周期多西他赛治疗）。应遵循多西他赛说明书中的建议。即使多西他赛治疗周期出现延迟、暂停或终止，达罗他胺给药也应持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。

剂量调整

如果患者出现≥3 级毒性或达罗他胺相关不可耐受的不良反应，应暂停给药或将剂量降至 300 mg 每日两次，直至症状改善。之后治疗可恢复至原推荐剂量，即 600 mg 每日两次。

不建议剂量降低至 300 mg 每日两次以下。推荐的最大有效日剂量为 600 mg 每日两次。

特殊人群用药

肾功能损害

轻度或中度肾损害患者无需调整剂量。

对于重度肾损害患者（eGFR 15 至 29 mL/min/1.73 m²），推荐的起始剂量为 300 mg，每日两次。尚未在接受透析（eGFR<15 mL/min/1.73 m²）的晚期肾病患者中进行研究。

肝功能损害

轻度肝损害（Child-Pugh A）患者无需调整剂量。对于中度肝损害患者（Child-Pugh B），推荐的起始剂量为 300 mg，每日两次。本品尚未在重度肝损害患者（Child-Pugh C）中进行研究。

儿童

本品适用于成年男性前列腺癌的治疗，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】）。

【不良反应】

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，在一种药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物临床试验中的发生率进行比较，也可能无法反映实践中观察到的发生率。在 ARAMIS 和 ARASENS 研究中，所有患者均接受了促性腺激素释放激素（GnRH）类似物合并治疗或双侧睾丸切除术。

非转移性去势抵抗性前列腺癌

ARAMIS 是一项在非转移性去势抵抗性前列腺癌（NM-CRPC）患者中进行的随机（2:1）、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究。在本研究中，患者接受 600 mg 剂量的达罗他胺或安慰剂，每日两次。接受达罗他胺治疗的患者的中位暴露持续时间为 14.8 个月（范围：0 至 44.3 个月）。

总体而言，在接受达罗他胺治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者中，严重不良事件发生率分别为 25% 和 20%。在接受达罗他胺治疗的患者中，发生率 ≥1% 的严重不良事件包括尿潴留、感染性肺炎(pneumonia)和血尿。总体而言，在接受达罗他胺治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者中，分别有 3.9% 和 3.2% 的患者死于不良事件，其中达罗他胺组包括死亡（0.4%）、心力衰竭（0.3%）、心脏停搏（0.2%）、全身状况恶化（0.2%）和肺栓塞（0.2%）。

在接受达罗他胺或安慰剂治疗的患者中，9% 的患者因不良事件而永久停药。在接受达罗他胺治疗的患者中，需要永久停药的最常见不良事件包括心力衰竭（0.4%）和死亡（0.4%）。

在接受达罗他胺治疗的患者中，13% 的患者因不良事件而暂停给药。在接受达罗他胺治疗的患者中，需要暂停给药的最常见不良事件包括高血压（0.6%）、腹泻（0.5%）和感染性肺炎（0.5%）。

在接受达罗他胺治疗的患者中，6% 的患者因不良事件导致剂量降低。在接受达罗他胺治疗的患者中，需要降低剂量的最常见不良事件包括疲乏（0.7%）、高血压（0.3%）和恶心（0.3%）。

表 1 显示了 ARAMIS 中与安慰剂组相比频率绝对增加 ≥2% 的达罗他胺组报告的不良事件。表 2 显示了 ARAMIS 研究与达罗他胺治疗相关，并且与接受安慰剂治疗的患者相比，接受达罗他胺治疗的患者报告频率更高的实验室检查异常。

表 1: ARAMIS 中的不良反应

不良反应 ²	达罗他胺 (n=954)		安慰剂 (n=554)	
	所有分级 %	≥3 级 %	所有分级 %	≥3 级 %
疲乏 ¹	16	0.6	11	1.1
肢体疼痛	6	0	3	0.2
皮疹	3	0.1	1	0

¹ 包括疲乏和乏力

² 不良事件通用术语标准 (CTCAE), 4.03 版

此外, 接受达罗他胺治疗的患者中, 2%或更多患者发生的具有临床意义的不良事件, 包括缺血性心脏病 (4.0% vs. 安慰剂组 3.4%) 和心脏衰竭 (2.1% vs. 安慰剂组 0.9%)。

表 2: ARAMIS 中的实验室检查异常

实验室检查异常	达罗他胺 (N=954) ¹		安慰剂 (N=554) ¹	
	所有分级 ² %	3-4 级 ² %	所有分级 ² %	3-4 级 ² %
中性粒细胞计数降低	20	4	9	0.6
AST 升高	23	0.5	14	0.2
胆红素增高	16	0.1	7	0

¹ 用于计算速率的分母根据具有基线值和至少一个治疗后数值的患者人数而变化。

² 不良事件通用术语标准 (CTCAE), 4.03 版

转移性激素敏感性前列腺癌

在 ARASENS 中评价了达罗他胺联合多西他赛的安全性, ARASENS 是一项在 mHSPC 患者中进行的随机 (1:1)、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究。患者接受 600 mg 达罗他胺或安慰剂每日两次联合 75 mg/m² 剂量的多西他赛给药, 每 21 天一周期, 共 6 个周期。ARASENS 研究中的所有患者均接受了促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物合并治疗或已行双侧睾丸切除术。有惊厥发作病史的患者允许入组研究。在接受达罗他胺的患者中, 中位暴露持续时间分别为 41 个月 (范围: 0.1 至 56.5 个月), 安慰剂组为 16.7 个月 (范围: 0.3 至 55.8 个月)。在达罗他胺联合多西他赛组和安慰剂联合多西他赛组中, 分别有 88%和 86%的患者接受了 6 个计划周期的多西他赛给药。

在接受达罗他胺联合多西他赛治疗的患者和接受安慰剂联合多西他赛治疗的患者中, 严重不良反应发生率分别为 45%和 42%。在接受达罗他胺联合多西他赛治疗的患者中, 发生率≥2%的严重不良反应包括发热性中性粒细胞减少症 (6%)、中性粒细胞计数降低 (2.8%)、骨骼肌肉疼痛 (2.6%) 和感染性肺炎 (2.6%)。接受达罗他胺联合多西他赛治疗的患者和接受安慰剂联合多西他赛治疗的患者中致死性不良反应发生率分别为 4%和 4%。接受达罗他胺治疗的患者发生的致死性不良反应包括 COVID-19/COVID-19 肺炎 (0.8%)、心肌梗死 (0.3%) 和猝死 (0.3%)。

达罗他胺联合多西他赛治疗组 14%的患者因不良反应而永久停用达罗他胺。导致达罗他胺永久停用的最常见不良反应是皮疹（1.1%）、骨骼肌肉疼痛（0.9%）和天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高（0.9%）。

达罗他胺联合多西他赛治疗组 23%的患者因不良反应而中断达罗他胺给药。需要中断达罗他胺给药的最常见（>2%）不良反应是丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高（3.2%）、AST 升高（3.1%）和发热性中性粒细胞减少症（2.1%）。

达罗他胺联合多西他赛治疗组 9%的患者因不良反应而减少达罗他胺剂量。需要减少达罗他胺剂量的最常见（>2%）不良反应是 ALT 升高（2.8%）和 AST 升高（2.5%）。

最常见的不良反应（≥10%，且较安慰剂联合多西他赛组增加≥2%）为便秘、食欲减退、皮疹、出血、体重增加和高血压。最常见的实验室检查异常（≥30%）是贫血、高血糖症、淋巴细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、AST 升高、ALT 升高和血钙过少。

表 3 总结了研究 ARASENS 中发生的不良反应。

表 3: ARASENS 中的不良反应（≥10%，且较安慰剂联合多西他赛组增加≥2%）

不良反应	达罗他胺联合多西他赛(n=652)		安慰剂联合多西他赛 (n=650)	
	所有级别 %	3 级或 4 级 %	所有级别 %	3 级或 4 级 %
便秘	23	0.3	20	0.3
食欲减退	19	0.2	13	0.6
皮疹 ¹	19	1.8	15	0.2
出血 ²	18	1.4	13	1.4
体重增加	18	2.1	16	1.2
高血压 ³	14	7	9	3.7

- ¹ 皮疹包括皮疹、斑丘疹、掌跖红肿综合征、湿疹、皮炎、皮肤剥脱、痤疮样皮炎、药疹、瘙痒性皮疹、红斑性发疹、多形性红斑、斑状皮疹、全身性剥脱性皮炎、阴茎皮疹、出汗不良性湿疹、丘疹样皮疹、大疱性皮炎、滤泡样皮疹、脓疱疹、水泡疹、中毒性皮疹
- ² 出血包括血尿、鼻衄、肛门出血、痔出血、直肠出血、上消化道出血、咯血、泌尿道出血、出血性卒中、蛛网膜下出血、下消化道出血、出血性膀胱炎、胃肠出血、皮下出血、腹内出血、甲床出血、硬膜下出血
- ³ 高血压包括高血压、血压升高、高血压急症和高血压危象。

达罗他胺联合多西他赛治疗组<10%的患者出现的临床相关不良反应包括各种骨折（8%）、缺血性心脏病（2.9%）、惊厥发作（0.6%）和药物诱导的肝损伤（0.3%）。

表 4 总结了 ARASENS 研究中的实验室检查异常。

表 4: ARASENS 中的实验室检查异常 (≥30%)

实验室检查异常	达罗他胺联合多西他赛 ¹ (N=652)		安慰剂联合多西他赛 ¹ (N=650)	
	所有级别 %	3-4 级 %	所有级别 %	3-4 级 %
贫血	72	6	71	7
高血糖症	57	7	53	10
淋巴细胞计数降低	52	12	49	13
中性粒细胞计数降低	49	33	44	31
AST 升高 ²	40	3.6	35	2.3
ALT 升高 ²	37	3.7	31	2.9
血钙过少	31	2.8	28	1.9

¹ 根据有基线值和至少一个治疗后数值的患者人数，用于计算比率的分母从 470 到 648 不等。

² 在接受达罗他胺联合多西他赛治疗的患者中，有 5.3% 的患者出现 ALT 或 AST 升高至 ≥5 倍正常值上限 (ULN)。在接受达罗他胺联合多西他赛治疗的患者中，有 0.3% 的患者出现 ALT 或 AST 升高至 ≥20 倍 ULN。至任何级别的 ALT 或 AST 升高发生的中位时间为 2.8 个月（范围：0.03 至 46.9）。

接受达罗他胺联合多西他赛治疗的患者中，<30% 的患者发生的临床相关实验室检查异常包括血胆红素升高（所有级别为 20%，3-4 级为 0.5%），而接受安慰剂联合多西他赛治疗的患者所有级别为 10%，3-4 级为 0.3%。

【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女性（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】

缺血性心脏病

接受达罗他胺治疗的患者出现过缺血性心脏病，包括致死性病例。

在一项针对 nmCRPC 患者的随机研究 (ARAMIS) 中，接受达罗他胺治疗的患者中的缺血性心脏病发生率为 3.2%，接受安慰剂的患者中为 2.5%，其中分别包括 1.7% 和 0.4% 的患者发生 3-4 级事件。缺血事件分别导致达罗他胺组和安慰剂组 0.3% 和 0.2% 的患者死亡。

在一项针对 mHSPC 患者的随机研究 (ARASENS) 中，接受达罗他胺联合多西他赛治疗的患者中的缺血性心脏病发生率为 2.9%，接受安慰剂联合多西他赛的患者中为 2%，其中分别包括 1.3% 和 1.1% 的患者发生 3-4 级事件。缺血事件分别导致达罗他胺联合多西他赛组和安慰剂联合多西他赛组 0.3% 和 0.1% 的患者死亡。

监测缺血性心脏病的症状和体征。优化心血管风险因素的管理，如高血压、糖尿病或血脂异常。如果发生 3-4 级缺血性心脏病，则停用达罗他胺。

近期心血管疾病

临床研究排除了过去 6 个月内发生过有临床意义的心血管疾病的患者，包括卒中、心肌梗死、重度/不稳定型心绞痛、冠状动脉/外周动脉旁路术和症状性充血性心力衰竭。因此达罗他胺在这些患者中的安全性尚未确定。

对于患有临床意义的心血管疾病患者开具达罗他胺时，则应根据现有的治疗原则对上述症状进行治疗。

与其他药品合并用药

在达罗他胺治疗期间使用强效 CYP3A4 和 P-gp 诱导剂可能降低达罗他胺的血浆浓度，不推荐使用，除非没有其他治疗选择。应考虑选择诱导 CYP3A4 或 P-gp 潜力较弱的替代药物（见【药物相互作用】）。

与达罗他胺合并给药可能会增加 BCRP、OATP1B1 和 OATP1B3 底物的血浆浓度，因此应监测患者是否出现这些底物的不良反应。

应避免与瑞舒伐他汀合并给药，除非没有其他治疗选择（见【药物相互作用】）。

雄激素剥夺治疗可能延长 QT 间期

对于有 QT 间期延长风险因素的患者和接受可能延长 QT 间期的合并给药的患者，医生应在使用雄激素剥夺治疗和达罗他胺联合给药前评估获益-风险比，包括尖端扭转型室速的可能性。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

尚不清楚精液中是否存在达罗他胺或其代谢物。如果患者与具有生育能力的女性发生性行为，应在达罗他胺治疗期间和治疗结束后 1 周内使用高效避孕措施（每年失败率<1%），以避免怀孕。

妊娠

基于其作用机制，达罗他胺可能对胎儿造成伤害。未开展非临床生殖毒性研究（见【药理毒理】）。

尚不清楚精液中是否存在达罗他胺或其代谢物。如果患者与孕妇发生性行为，则需要在达罗他胺治疗期间和治疗结束后 1 周内使用避孕套。必须避免通过精液向孕妇转移达罗他胺而使胎儿暴露于雄激素受体抑制剂，因为这可能影响胎儿的发育。

哺乳

达罗他胺不适用于女性。尚不清楚达罗他胺或其代谢物是否经人的乳汁排泄。未在动物中进行评价达罗他胺或其代谢物经乳汁排泄的相关研究（见【药理毒理】）。无法排除其对母乳喂养儿童的风险。

生育能力

尚无达罗他胺对生育能力产生影响的人体数据。

根据动物研究，达罗他胺可能损害有生育能力的雄性动物的生育能力（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

达罗他胺在 18 岁以下儿童和青少年中的安全性和有效性尚不明确。

【老年用药】

在临床研究中，65-74 岁、75-84 岁或≥85 岁的老年患者与年轻患者（年龄<65 岁）之间未观察到安全性或有效性的临床相关差异。老年患者无需调整剂量。

【药物相互作用】

其它药品对达罗他胺的影响

CYP3A4 和 P-gp 诱导剂

达罗他胺是 CYP3A4 和 P 糖蛋白（P-gp）的底物。

不推荐在达罗他胺治疗期间使用强效和中效 CYP3A4 诱导剂和 P-gp 诱导剂（例如卡马西平、苯巴比妥、圣约翰草、苯妥英和利福平），除非没有其他治疗选择。应考虑选择不具有诱导 CYP3A4 或 P-gp 或诱导 CYP3A4 或 P-gp 潜力较弱的替代合并用药。

利福平（600 mg）（一种强效 CYP3A4 和 P-gp 诱导剂）重复给药合并达罗他胺（600 mg）单次用药（随餐服用），导致达罗他胺的平均 AUC₀₋₇₂ 减少 72%，平均 C_{max} 减少 52%。

CYP3A4、P-gp 和 BCRP 抑制剂

达罗他胺是 CYP3A4、P-gp 和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的底物。

在 CYP3A4、P-gp 或 BCRP 抑制剂给药的情况下，预期不会发生临床相关的药物相互作用。达罗他胺可与 CYP3A4、P-gp 或 BCRP 抑制剂同时给药。达罗他胺与 P-gp 和强效 CYP3A4 抑制剂合并给药会使达罗他胺的暴露升高，这可能增加达罗他胺不良反应的风险。建议更频繁地监测患者的达罗他胺不良反应，并根据需要调整达罗他胺剂量。

伊曲康唑（一种强效 CYP3A4、P-gp 和 BCRP 抑制剂）给药（第 1 天 200 mg 每日两次，随后 7 天每日一次）合并达罗他胺单次用药（第 5 天 600 mg 随餐服用）导致达罗他胺的平均 AUC₀₋₇₂ 增至 1.7 倍，平均 C_{max} 增至 1.4 倍。

UGT1A9 抑制剂

达罗他胺是 UGT1A9 的底物。

在 UGT1A9 抑制剂给药的情况下，预期不会出现临床相关的药物相互作用。达罗他胺可与 UGT1A9 抑制剂同时给药。

群体药代动力学分析显示，UGT1A9 抑制剂与达罗他胺合并给药导致达罗他胺的暴露量（AUC₀₋₇₂）增至 1.2 倍。

多西他赛

在 mHSPC 患者中，达罗他胺与多西他赛联合给药未导致达罗他胺的药代动

力学发生临床相关变化。

达罗他胺对其它药品的影响

BCRP、OATP1B1 和 OATP1B3 底物

达罗他胺是乳腺癌耐药蛋白（BCRP）和有机阴离子转运多肽（OATP）1B1 及 1B3 的抑制剂。

应避免与瑞舒伐他汀合并给药，除非没有其他治疗选择。应考虑选择抑制 BCRP、OATP1B1 和 OATP1B3 潜力较弱的替代合并用药。

在瑞舒伐他汀（5 mg）单次给药前接受达罗他胺（600 mg，每日两次，持续 5 天）随餐口服给药导致瑞舒伐他汀的平均 AUC 和 C_{max} 增至约 5 倍。

应尽可能避免达罗他胺与其他 BCRP 底物合并给药。与达罗他胺合并给药可能会增加其他合并 BCRP、OATP1B1 和 OATP1B3 底物（例如甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、氟伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀）的血浆浓度。因此，建议监测患者的 BCRP、OATP1B1 和 OATP1B3 底物的不良反应。另外，当与达罗他胺合并给药时，应遵循这些底物产品信息中的相关建议。

P-gp 底物

在 P-gp 底物给药的情况下，预期不会发生临床相关的药物相互作用。达罗他胺可与 P-gp 底物（例如地高辛、维拉帕米或硝苯地平）合并给药。达罗他胺与敏感性 P-gp 底物达比加群酯合并给药未显示达比加群的暴露（AUC 和 C_{max} ）增加。

CYP3A4 底物

达罗他胺是 CYP3A4 的弱效诱导剂。

在 CYP 底物给药的情况下，预期不会发生临床相关的药物相互作用。达罗他胺可与 CYP 底物（例如华法林、L-甲状腺素、奥美拉唑）同时给药。

在敏感 CYP3A4 底物咪达唑仑（1 mg）单次用药前接受达罗他胺（600 mg，每日两次，持续 9 天）随餐口服给药，咪达唑仑的平均 AUC 和 C_{max} 分别降低 29% 和 32%。

在临床相关浓度下，达罗他胺在体外不抑制选定的 CYP 底物的代谢。

多西他赛

在 mHSPC 患者中，达罗他胺与多西他赛联合给药未导致多西他赛的药代动力学发生临床相关变化。

延长 QT 间期的药品

由于雄激素剥夺治疗可能延长 QT 间期，因此应仔细评价已知可延长 QT 间期的药物或能够诱导尖端扭转型室速药物的相关合并给药。这些药物包括 IA 类（例如，奎尼丁、丙吡胺）或 III 类（例如，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、莫西沙星和抗精神病药物（例如，氟哌啶醇）。

【药物过量】

目前尚无已知的达罗他胺用药过量的特定解毒剂。临床研究的达罗他胺的最高剂量为 900 mg，每日两次，相当于日总剂量为 1800 mg。未观察到该剂量存在剂量限制性毒性。

考虑到可饱和吸收且无急性毒性证据，预计在肝肾功能正常的患者中，摄入高于推荐剂量的达罗他胺不会导致全身毒性（见【临床药理】）。

在重度肾损害或中度肝损害患者摄入高于推荐剂量的情况下，如果怀疑有毒性，则暂停达罗他胺治疗，并采取一般支持性措施，直至临床毒性减轻或消退。如果没有疑似毒性，达罗他胺治疗可按计划继续进行下一次给药。

【临床药理】

作用机制

达罗他胺是一种雄性激素受体（AR）抑制剂。达罗他胺竞争性抑制雄激素与 AR 结合，从而抑制 AR 核转位和 AR 介导的转录。主要代谢物达罗他胺酮的体外活性与达罗他胺相似。此外，达罗他胺在体外作为孕激素受体（PR）拮抗剂发挥作用（与 AR 相比活性约为 1%）。达罗他胺可降低体外前列腺癌细胞增殖和小鼠异种前列腺癌移植瘤模型中的肿瘤体积。

药效学

ARAMIS 研究中（双盲期间）接受达罗他胺治疗的患者数据证实 PSA 缓解率（定义为较基线降低 $\geq 50\%$ ）显著高于接受安慰剂的患者，分别为 84.0%和 7.9%（差异=76.1%， $p<0.000001$ ）（名义 p 值，供参考）。

ARASENS 研究中达罗他胺+多西他赛组随机化后 12 个月的 PSA 缓解率（定义为较基线降低 $\geq 50\%$ ）显著高于安慰剂+多西他赛组（分别为 89.6%和 80.4%； $p<0.0001$ ）。达罗他胺+多西他赛组任一时间 PSA 较基线的中位最大降幅为 99.7%。

在 III 期研究（ARAMIS）的 500 例患者亚组中，与安慰剂相比，口服 600 mg 达罗他胺每日两次后，未观察到平均 QTcF 间期延长（即大于 10 ms）。

药代动力学

概述

达罗他胺由两种非对映异构体[(S, R)-达罗他胺和 (S, S)-达罗他胺]组成，这两种非对映异构体通过称为达罗他胺酮的主要循环代谢物相互转化。在体外，所有三种物质均显示出相似的药理学活性。在较大 pH 范围内，达罗他胺在水性溶剂中难溶解，通常在有机溶剂中更易溶。

吸收

600 mg (2 片×300 mg) 口服给药后, 达罗他胺的血浆浓度峰值通常在给药后约 4 小时达到, 为 4.79 mg/L (变异系数: 30.9%)。基于稳态 AUC₀₋₁₂ 数据, 两种非对映异构体 (S, R)-达罗他胺与 (S, S)-达罗他胺的比值从片剂中 1: 1 的比例变为血浆中约 1: 9 的比例。口服随餐给药后, 每日两次重复给药 2-5 天后达到稳态。

在空腹条件下, 与静脉注射相比, 口服 300 mg 达罗他胺片剂后, 绝对生物利用度约为 30%。当随餐服用时, 达罗他胺的生物利用度增加至 2.0 至 2.5 倍。观察到主要代谢物达罗他胺酮也有类似的暴露增加。

分布

静脉给药后达罗他胺的表观分布容积为 119 L, 表明达罗他胺在全身广泛分布于细胞内和细胞外液体间隙。

达罗他胺与人血浆蛋白中度 (92%) 结合, 两种非对映异构体之间无任何差异。达罗他胺的主要代谢物达罗他胺酮与血浆蛋白高度 (99.8%) 结合。

尚未在临床上研究达罗他胺通过血脑屏障的情况。然而, 大鼠单次给药后达罗他胺以 AUC₀₋₂₄ 计的脑暴露量非常低, 为血浆暴露的 4.5%, 小鼠重复给药后为 1.9-3.9%。这表明达罗他胺在大鼠和小鼠中穿过完整血脑屏障的可能性较低, 并且达罗他胺在人体中穿过完整血脑屏障且达到临床相关程度的可能性较低。

代谢/生物转化

非对映异构体 (S, R)-达罗他胺和 (S, S)-达罗他胺能够通过代谢物达罗他胺酮发生相互转化, 优先选择 (S, S)-达罗他胺。

300 mg ¹⁴C-达罗他胺口服溶液单次口服给药后, 达罗他胺酮是唯一的主要代谢物, 其血浆总暴露约为达罗他胺的 2 倍。达罗他胺和达罗他胺酮在血浆中共占 ¹⁴C 放射性活度的 87.4%, 表明所有其他代谢物均非主要代谢产物。

达罗他胺主要通过主要由 CYP3A4 介导的氧化代谢以及主要由 UGT1A9 和 UGT1A1 介导的直接葡萄糖苷酸化代谢进行代谢。此外, 主要由 AKR1C 亚型催化达罗他胺酮还原为药物非对映异构体。

消除/排泄

达罗他胺和达罗他胺酮在患者血浆中的有效半衰期约为 20 小时。在包含两种非对映异构体的达罗他胺中, (S, R)-达罗他胺的有效半衰期较短为 9 小时, 而 (S, S)-达罗他胺的有效半衰期为 22 小时。

静脉给药后达罗他胺的清除率为 116 mL/min (CV: 39.7%)。共有 63.4% 的药物相关物质经尿液排泄 (约 7% 为原型), 32.4% 经粪便排泄。给药后 7 天内回收了 95% 以上的剂量。

线性/非线性

在 100-700 mg 剂量范围内（单次给药后和稳态），两种非对映异构体和主要代谢物达罗他胺酮的暴露与剂量增加近似呈线性关系。基于饱和吸收，在 900 mg 每日两次剂量下未观察到达罗他胺暴露进一步增加。

关于特殊人群的补充信息

儿科患者

达罗他胺的安全性和有效性尚未在 18 岁以下的儿童和青少年中进行研究。

老年患者

达罗他胺的药代动力学在年龄（41-95 岁）方面无临床相关差异。

肝损害患者

在一项临床药代动力学研究中，达罗他胺的 C_{max} 和 AUC 在中度肝损害非癌症患者中分别为健康志愿者的 1.5 倍和 1.9 倍。无重度肝损害患者数据。

肾损害患者

在一项临床药代动力学研究中，达罗他胺的 AUC 和 C_{max} 在重度肾损害患者（肾小球滤过率[eGFR]估计值为 15 至 29 mL/min/1.73 m²）中分别为健康志愿者的 2.5 倍和 1.6 倍。

群体药代动力学分析显示，达罗他胺的暴露量（AUC）在轻度、中度和重度肾损害（eGFR 15 至 89 mL/min/1.73 m²）的患者中分别约为肾功能正常的患者的 1.1 倍、1.3 倍和约 1.5 倍。

尚未在接受透析治疗的晚期肾病患者（eGFR <15 mL/min/1.73 m²）中研究达罗他胺的药代动力学。

种族差异

达罗他胺的药动学在种族（白人、亚洲人、黑人或非裔美国人）方面未见临床相关差异。

遗传药理学

临床研究中尚未开展达罗他胺的特异性遗传药理学研究。

【临床试验】

非转移性去势抵抗性前列腺癌 ARAMIS（NCT02200614）

ARAMIS 是一项在 1509 例非转移性去势抵抗性前列腺癌患者[前列腺特异性抗原倍增时间（PSADT）≤10 个月]中进行的多中心、双盲、安慰剂对照临床试验。入组研究时，随机化通过 PSADT 和使用骨靶向治疗进行分层。允许具有主动脉分叉下方短轴的盆腔淋巴结 <2 cm 的患者入组研究。不排除有癫痫病史的患者。通过盲法独立中心审查（BICR）评估是否存在转移。PSA 结果未设盲，并且未用于终止治疗。

患者以 2:1 的比例随机接受 600 mg 达罗他胺每日两次口服给药（n=955）或匹配安慰剂给药（n=554）。治疗持续至影像学疾病进展（按 BICR 的 CT、MRI、^{99m}Tc 骨扫描评估）、不可接受的毒性或停药。

治疗组之间平衡了以下患者的人口统计学和疾病特征。中位年龄为 74 岁（范围 48~95 岁），其中 9% 的患者年龄 $\geq$ 85 岁。人种分布为：白人占 79%、亚洲人占 13% 以及黑人占 3%。大多数患者（73%）诊断时的 Gleason 评分 $\geq$ 7 分。中位 PSADT 为 4.5 个月。两个治疗组中有 42% 的患者既往接受过前列腺手术或前列腺放射疗法。有 11% 的患者在入组研究时具有小于 2 cm 的盆腔淋巴结肿大。6% 的患者在基线时经 BICR 回顾性确诊为转移。73% 的患者既往接受过抗雄激素（比卡鲁胺或氟他胺）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评分（ECOG PS）均为 0 或 1 分。达罗他胺组有 12 例有癫痫发作史的患者入组。基线时，47% 的患者在简明疼痛评估量表简表（每日最严重疼痛项目的 7 天平均值）中报告无疼痛。

主要有效性终点为无转移生存期（MFS），定义为从随机分组至末次可评价扫描后 33 周内首次发现经 BICR 证实的远端转移或任何原因导致死亡的时间，以先发生者为准。远端转移定义为新的骨或软组织病灶或主动脉分叉上方淋巴结肿大。总生存期（OS）和至疼痛进展时间为其他有效性终点。

ARAMIS 中 MFS 的有效性结果汇总于表 5 和图 1。与安慰剂相比，达罗他胺治疗导致了 MFS 统计学上的显著改善。PSADT ($\leq$ 6 个月或 $>$ 6 个月) 或既往使用骨靶向药物（是或否）的患者亚组的 MFS 结果一致。总体而言，6% 的患者仅有局部区域进展。

MFS 主要分析后，一旦进行研究揭盲，则向接受安慰剂治疗的患者提供开放性达罗他胺治疗（交叉给药方案）。在随机分配至安慰剂组的 554 例患者中，170 例（31%）患者交叉接受达罗他胺治疗。未因交叉治疗的混杂影响调整 OS 分析。在方案规定的 OS 最终分析（发生 254 起事件后）中，与安慰剂相比，达罗他胺治疗导致总生存期出现统计学上的显著改善[HR=0.685(95%CI: 0.533, 0.881)]。所有分析均在全分析集中进行。

表 5: ARAMIS 研究的有效性结果

	达罗他胺 (N=955)	安慰剂 (N=554)
无转移生存期 ¹		
事件数量(%)	221 (23.1)	216 (39.0)
中位数, 月(95% CI) ²	40.4 (34.3, NR)	18.4 (15.5, 22.3)
风险比(95% CI) ³	0.413 (0.341, 0.500)	
P 值 ⁴	<0.000001	
总生存期 ⁵		
事件数量(%)	148 (15.5)	106 (19.1)
中位数, 月 (95% CI) ¹	NR (56.1, NR)	NR (46.9, NR)
风险比 (95% CI) ²	0.685 (0.533, 0.881)	
P 值 ⁴	0.003048	
至疼痛进展时间 ^{1, 6, 7}		
事件数量 (%)	251 (26.3)	178 (32.1)
中位数, 月 (95% CI) ²	40.3 (33.2, 41.2)	25.4 (19.1, 29.6)
风险比 (95% CI) ³	0.647 (0.533, 0.785)	
P 值 ⁴	0.000008	
至首次细胞毒化疗开始时间		
事件数量(%)	127 (13.3)	98 (17.7)
中位数, 月(95% CI) ¹	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
风险比(95% CI) ²	0.579 (0.444, 0.755)	
P 值 ³	0.000044	
至首次出现症状性骨骼事件时间		
事件数量(%)	29 (3.0)	28 (5.1)
中位数, 月(95% CI) ¹	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
风险比(95% CI) ²	0.484 (0.287, 0.815)	
P 值 ³	0.005294	

NR: 未达到

¹ 对于 MFS 和至疼痛进展时间, 将研究完成时进行的主要分析视为最终分析

² 基于 Kaplan-Meier 估计

³ 风险比基于按 PSADT (≤6 个月或>6 个月) 和破骨细胞靶向治疗的使用 (是或否) 分层的 Cox 回归模型 (以治疗作为唯一协变量)。风险比< 1 有利于达罗他胺

⁴ P 值基于按 PSADT (≤6 个月或>6 个月) 和破骨细胞靶向治疗的使用 (是或否) 分层的对数秩检验

⁵ 未因交叉治疗的潜在混杂影响调整 OS 分析

⁶ 通过简明疼痛评估量表简表评估了患者报告的结局

⁷ 至疼痛进展时间定义为简明疼痛评估量表简表疼痛评分相对于基线恶化至少 2 分或开始阿片类药物治疗

达罗他胺治疗延长了无进展生存期（PFS，中位数 36.8 个月 vs.14.8 个月，HR=0.380， $p<0.000001$ ）和至 PSA 进展时间（中位数 29.5 个月 vs.7.2 个月，HR=0.164， $p<0.000001$ ）。观察到所有生存指标（MFS、OS 和 PFS）的效应一致。

图 1：无转移生存期的 Kaplan-Meier 曲线；意向性治疗 NM-CRPC 人群（ARAMIS）

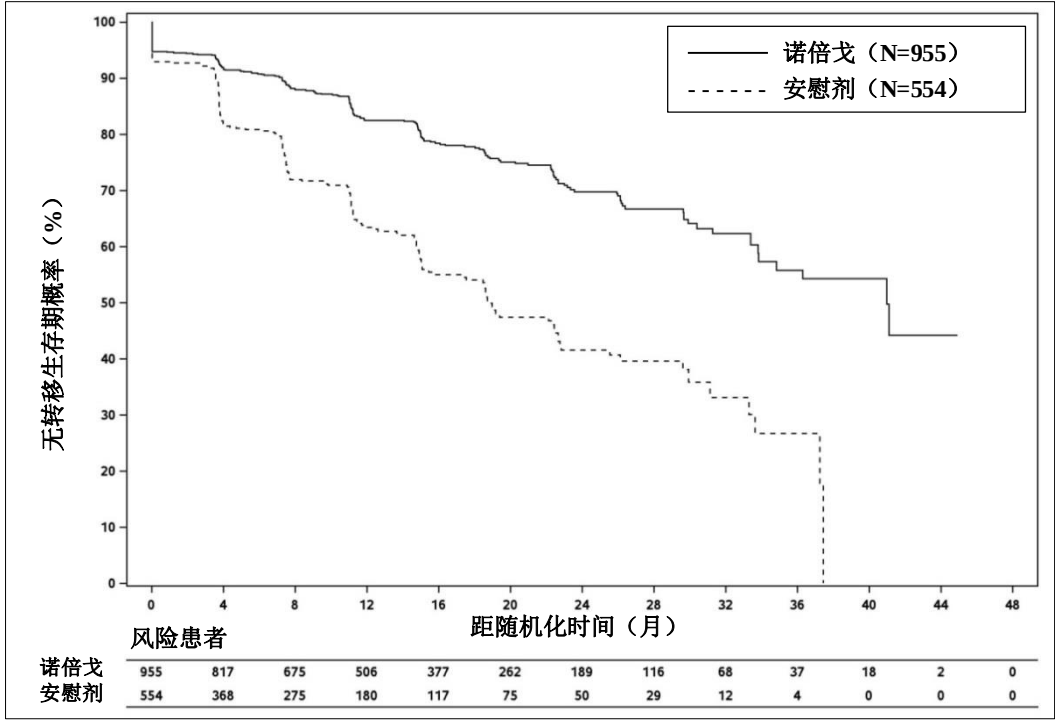
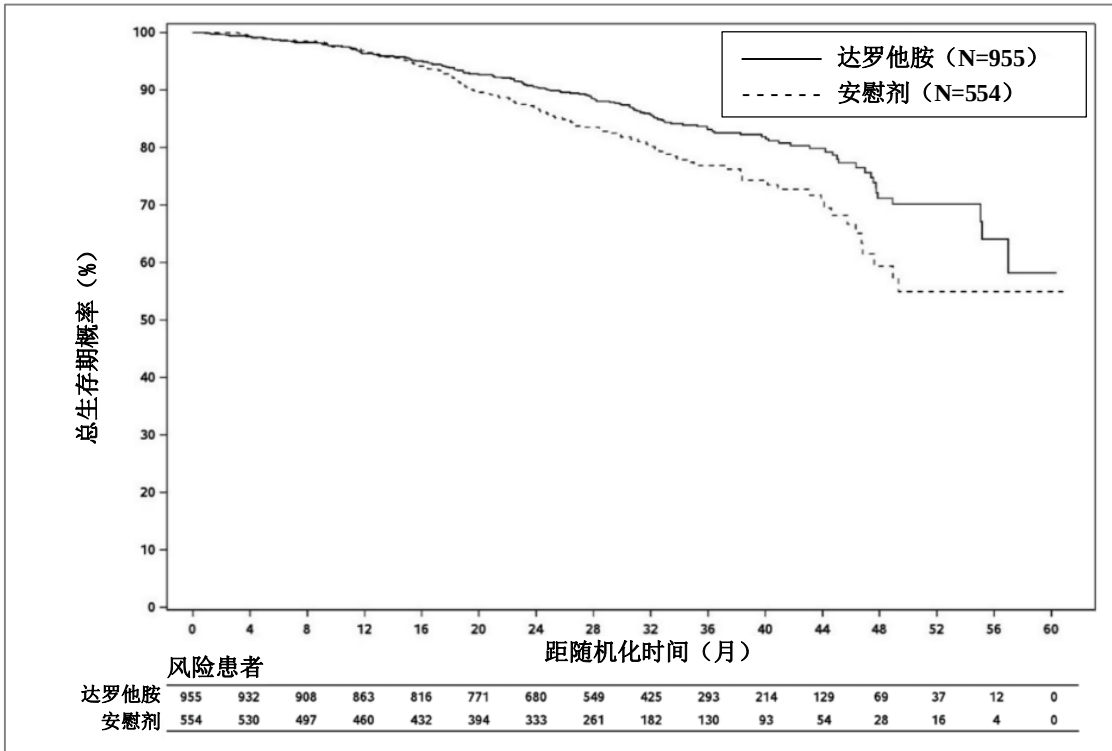


图 2：总生存期的 Kaplan-Meier 曲线；意向性治疗 NM-CRPC 人群（ARAMIS）



转移性激素敏感性前列腺癌 ARASENS (NCT02799602)

ARASENS 是一项在 1306 例 mHSPC 患者中进行的多中心、双盲、安慰剂对照临床试验。患者按 1:1 比例随机接受 600 mg 达罗他胺 (n=651) 或匹配安慰剂 (n=655)，每日两次口服，联合 75 mg/m² 多西他赛给药，持续 6 个周期。达罗他胺或安慰剂治疗持续至症状性疾病进展、抗肿瘤治疗改变、出现不可接受的毒性。

研究排除了仅累及局部淋巴结的患者 (M0)。随机化通过疾病程度 (仅非局部淋巴结转移[M1a]、骨转移伴或不伴淋巴结转移[M1b]、或内脏转移伴或不伴淋巴结转移或伴或不伴骨转移[M1c]) 和入组研究时的碱性磷酸酶水平 (<或≥正常值上限) 进行分层。

治疗组间的下述患者人口统计学和疾病特征分布均衡。中位年龄为 67 岁 (范围 41-89 岁)，其中 17% 的患者 ≥75 岁。人种分布为：白人占 52%、亚洲人占 36% 以及黑人占 4%，种族包括 7% 的西班牙裔患者。78% 患者诊断时的 Gleason 评分 ≥8。71% 患者的 ECOG 体能状态评分为 0 分，29% 患者为 1 分。86% 的患者为新发疾病，13% 的患者为复发疾病。初诊为转移性疾病时，存在 M1a、M1b 和 M1c 的患者分别为 3%、83% 和 14%；碱性磷酸酶 <ULN 和 ≥ULN 的患者分别为 45% 和 55%；达罗他胺组和安慰剂组的基线中位 PSA 水平分别为 30 μg/L 和 24 μg/L。允许有癫痫发作史的患者入组研究，其中 4 例患者 (0.6%) 入组了达罗他胺+多西他赛组。

主要有效性终点为总生存期（OS）。次要终点为至进展为去势抵抗性前列腺癌时间、至疼痛进展时间、无症状性骨骼事件生存期（SSE-FS）、至首次出现症状性骨骼事件（SSE）时间、至开始后续抗肿瘤治疗时间、至疾病相关躯体症状恶化时间和至开始连续≥7 天使用阿片类药物时间。

与安慰剂+多西他赛组相比，在达罗他胺+多西他赛组中观察到 OS 出现统计学显著且有临床意义的改善，死亡风险降低 32.5%（HR=0.675，p<0.0001）（见表 6 和图 3）。所有患者亚组的 OS 结果一致，包括人种和分层亚组（疾病程度和碱性磷酸酶水平）。

表 6: ARASENS 研究的有效性结果

	达罗他胺+多西他赛 (N=651)	安慰剂+多西他赛 (N=654*)
总生存期		
死亡 (%)	229 (35.2)	304 (46.5)
中位数, 月 (95% CI)	NR (NR, NR)	48.9 (44.4, NR)
风险比 (95% CI) ¹	0.675 (0.568, 0.801)	
p 值 ²	<0.0001	
至进展为去势抵抗性前列腺癌时间		
事件数量 (%)	225 (34.6)	391 (59.8)
中位数, 月 (95% CI)	NR (NR, NR)	19.1 (16.5, 21.8)
风险比 (95% CI) ¹	0.357 (0.302, 0.421)	
p 值 ²	<0.0001	
至疼痛进展时间 ³		
事件数量 (%)	222 (34.1%)	248 (37.9%)
中位数, 月 (95% CI)	NR (30.5, NR)	27.5 (22.0, 36.1)
风险比 (95% CI) ¹	0.792 (0.660, 0.950)	
p 值 ²	0.0058	
无症状性骨骼事件生存期 (SSE-FS)		
事件数量 (%)	257 (39.5%)	329 (50.3%)
中位数, 月 (95% CI)	51.2 (47.2, NR)	39.7 (36.0, 42.3)
风险比 (95% CI) ¹	0.609 (0.516, 0.718)	
p 值 ²	<0.0001	
至首次出现症状性骨骼事件 (SSE) 时间		
事件数量 (%)	95 (14.6%)	108 (16.5%)
中位数, 月 (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
风险比 (95% CI) ¹	0.712 (0.539, 0.940)	
p 值 ²	0.0081	

	达罗他胺+多西他赛 (N=651)	安慰剂+多西他赛 (N=654*)
至开始后续抗肿瘤治疗时间		
事件数量 (%)	219 (33.6%)	395 (60.4%)
中位数, 月 (95% CI)	NR (NR, NR)	25.3 (23.1, 28.8)
风险比 (95% CI) ¹	0.388 (0.328, 0.458)	
p 值 ²	<0.0001	

¹ 风险比<1 有利于达罗他胺

² 单侧, 基于分层对数秩检验

³ 通过 BPI-SF 评估并开始连续≥7 天使用短效或长效阿片类药物进行治疗疼痛

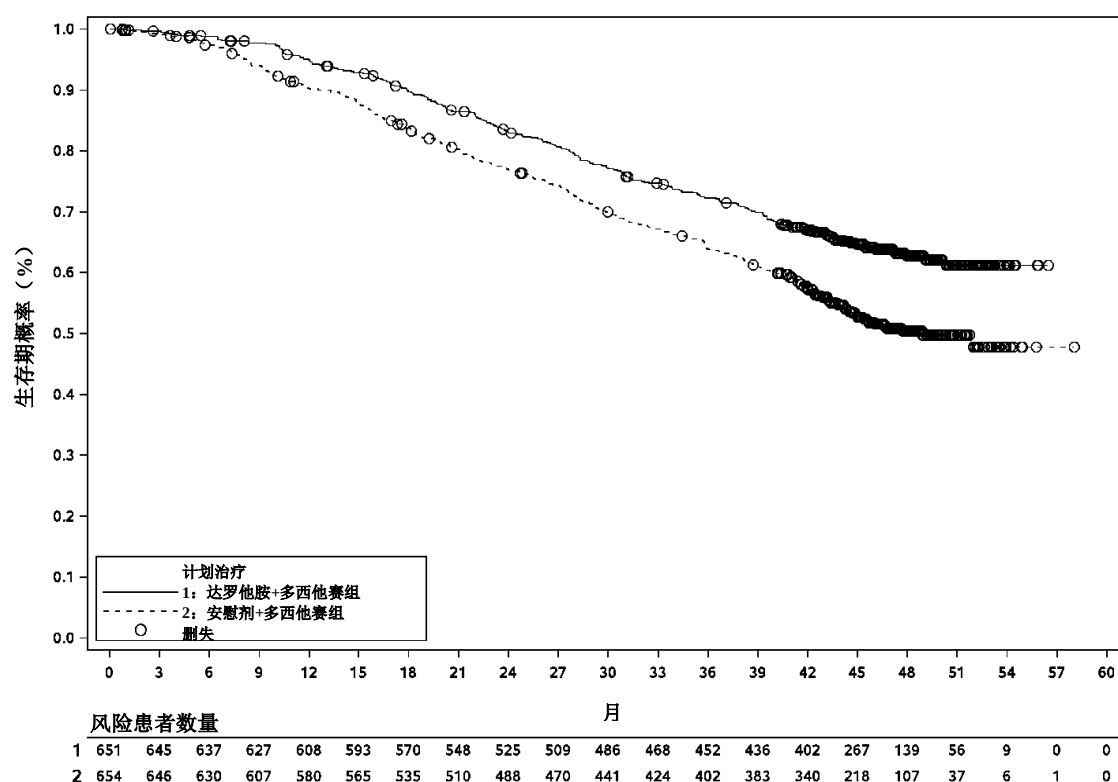
NR: 未达到

*安慰剂组的一名患者被排除在所有分析之外

达罗他胺+多西他赛组较安慰剂组+多西他赛组的至 PSA 进展时间延长 (未达到中位数 vs. 22.4 个月, HR=0.255)。

通过美国国家综合癌症网络/癌症治疗功能评价量表-前列腺癌症状指数 17 项 (NCCN-FACT FPSI-17) 问卷评估两组患者在治疗期间的健康相关生活质量 (HRQoL)。

图 3: 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线; mHSPC 人群 (ARASENS) ¹



¹ 第 36 个月时, 达罗他胺组和安慰剂组的 OS 率分别为 72.3% (95% CI: 68.8-75.8) 和 63.8% (95% CI: 60.1-67.6)。第 48 个月时, 达罗他胺组和安慰剂组的 OS 率分别为 62.7% (95% CI: 58.7-66.7) 和 50.4% (95% CI: 46.3-54.6)。

达罗他胺联合多西他赛治疗导致至疼痛进展时间发生具有统计学意义的延

迟 (HR=0.79, 95% CI=0.66, 0.95; 单侧 P 值=0.006)。至疼痛进展时间定义为从随机分组到疼痛进展时间。疼痛进展定义为:

- 对于基线时无症状的患者 (WPS=0), 在至少相隔 4 周的连续 2 次评估中观察到“24 小时内最严重疼痛”评分 (WPS) 相对于最低值增加 ≥ 2 分, 或开始使用短效或长效阿片类药物治疗疼痛至少连续 7 天。
- 对于基线时有症状的患者 (WPS ≥ 1), 在至少相隔 4 周的连续 2 次评估中观察到“24 小时内最严重疼痛”评分 (WPS) 相对于最低值增加 ≥ 2 分, 且 WPS ≥ 4 分, 或开始使用短效或长效阿片类药物治疗疼痛至少连续 7 天。

在此分析中, 随机分组前 4 周内使用了阿片类药物的患者在随机分组时删失 (达罗他胺联合多西他赛组 125 例患者[19%], 安慰剂联合多西他赛组 118 例患者[18%])。

【药理毒理】

药理作用

详见【作用机制】。

毒理研究

遗传毒性

达罗他胺细菌回复突变 (Ames) 试验、体内联合骨髓微核试验及大鼠肝脏和十二指肠彗星试验结果均为阴性, 人外周血淋巴细胞体外染色体畸变试验结果阳性。

生殖毒性

尚未进行达罗他胺的动物生育力研究和胚胎/胎仔发育毒性研究。在雄性大鼠 (26 周) 和犬 (39 周) 重复给药毒性研究中, 在剂量为 $\geq 100\text{mg/kg/天}$ 的大鼠中 (基于 AUC, 为人体暴露量的 0.6 倍) 和剂量为 $\geq 50\text{mg/kg/天}$ 的犬 (基于 AUC, 约为人体暴露量的 1 倍) 观察到睾丸小管扩张、精液不足和精囊、睾丸、前列腺和附睾萎缩。

致癌性

尚未进行长期动物研究评估达罗他胺潜在致癌性。

【贮藏】

30℃ 以下, 密封保存。

【包装】

高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶及防儿童开启的带聚乙烯 (PE) 密封膜的白色不透明聚丙烯 (PP/PP) 螺纹盖系统包装。

120 片/瓶, 1 瓶/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准: JX20210005

【批准文号】

国药准字 HJ20210010

【上市许可持有人】

名称: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

地址: 100 Bayer Blvd, Whippany, NJ 07981 United States of America

【生产企业】

企业名称: Orion Corporation, Orion Pharma, Espoo

生产地址: Orionintie 1, Espoo 02200 FINLAND

包装厂名称: Orion Corporation, Orion Pharma, Salo

包装地址: Orion Corporation, Orion Pharma, Joensuunkatu 7, 24100 Salo, Finland

【境内联系人】

名称: 拜耳医药保健有限公司

注册地址: 北京市北京经济技术开发区荣京东街 7 号

邮政编码: 100176

电话号码: 01059218282

传真号码: 01059218181

热线: 400-810-0360