

核准日期：2024年10月16日

修改日期：2024年12月12日

尼拉帕利阿比特龙片说明书

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：尼拉帕利阿比特龙片

英文名称：Niraparib Tosylate and Abiraterone Acetate Tablets

汉语拼音：Nilapali Abitelong Pian

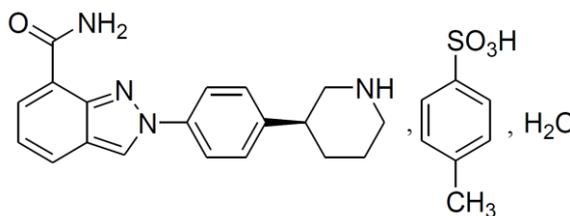
【成份】

本品为复方制剂，每片含（1）甲苯磺酸尼拉帕利 50mg（按 $C_{19}H_{20}N_4O$ 计）和醋酸阿比特龙 500mg；（2）甲苯磺酸尼拉帕利 100mg（按 $C_{19}H_{20}N_4O$ 计）和醋酸阿比特龙 500mg。

甲苯磺酸尼拉帕利

化学名称：2-[4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基]-2H-咪唑-7-甲酰胺 4-甲基苯磺酸盐一水合物

化学结构式：



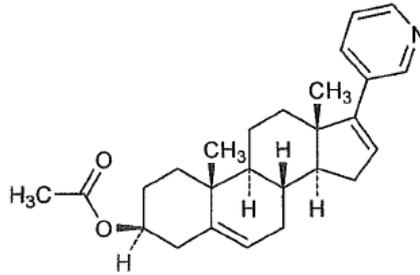
分子式： $C_{19}H_{20}N_4O \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$

分子量： 510.61

醋酸阿比特龙

化学名称： 17-(3-吡啶基)-雄甾-5,16-二烯-3β-乙酸酯

化学结构式：



分子式: $C_{26}H_{33}NO_2$

分子量: 391.55

辅料: 羟丙甲纤维素, 十二烷基硫酸钠, 乳糖, 交联聚维酮, 硅化微晶纤维素, 胶态二氧化硅, 硬脂酸镁, 欧巴代®AMB II 88A620004 黄色 (含聚乙烯醇、二氧化钛、辛癸酸甘油酯 I 型、滑石粉、十二烷基硫酸钠、黄氧化铁、红氧化铁、黑氧化铁) 或欧巴代®AMB II 88A170010 浅褐色 (含聚乙烯醇、二氧化钛、辛癸酸甘油酯 I 型、滑石粉、十二烷基硫酸钠、黄氧化铁、红氧化铁)。

【性状】

规格 (1) 每片含甲苯磺酸尼拉帕利 50mg (按 $C_{19}H_{20}N_4O$ 计) 和醋酸阿比特龙 500mg:

本品为黄橙色至黄棕色椭圆形薄膜包衣片剂, 一面凹刻有 “N 50 A” 字样, 另一面无刻字。除去包衣后, 显白色至类白色。

规格 (2) 每片含甲苯磺酸尼拉帕利 100mg (按 $C_{19}H_{20}N_4O$ 计) 和醋酸阿比特龙 500mg:

本品为橙色椭圆形薄膜包衣片剂, 一面凹刻有 “N 100 A” 字样, 另一面无刻字。除去包衣后, 显白色至类白色。

【适应症】

本品联合泼尼松或泼尼松龙用于携带胚系和/或体系 *BRCA* 基因突变的转移性去势抵抗性前列腺癌成人患者 (mCRPC)。

【规格】

(1) 每片含甲苯磺酸尼拉帕利 50mg (按 $C_{19}H_{20}N_4O$ 计) 和醋酸阿比特龙 500mg。

(2) 每片含甲苯磺酸尼拉帕利 100mg (按 $C_{19}H_{20}N_4O$ 计) 和醋酸阿比特龙 500mg。

【用法用量】

本品应在有抗肿瘤药物使用经验的医生的指导下使用。

BRCA 突变检测

本品用于转移性去势抵抗性前列腺癌之前，必须采用经国家药监局批准或其他经验验证的检测方法确认患者存在胚系和/或体系 *BRCA* 基因突变。

推荐剂量

本品的推荐剂量为 200 mg 尼拉帕利/1000 mg 醋酸阿比特龙，每日一次口服，联合每日 10 mg 泼尼松或泼尼松龙给药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

接受本品治疗的患者还应同时接受促性腺激素释放激素（GnRH）类似物治疗或应进行过双侧睾丸切除术。

空腹服用本品。本品必须在餐后至少 2 小时服用，且在服用本品后至少 1 小时内不得进食。用水送服本品。请勿切开、碾碎或咀嚼服用。

如果患者出现漏服本品，指导患者尽快在当天补服，次日仍按正常计划服药。

针对不良反应的剂量调整

本品的推荐剂量调整见表 1。

直至毒性消退至 1 级或基线水平时方可重新开始本品治疗。如果毒性归因于本品的成分之一，则本品的另一种成分可作为单药以当前剂量继续使用，直至不良反应消退，然后可重新开始本品治疗（见表 1）。

表 1：不良反应导致的给药调整

不良反应	严重程度	给药调整
骨髓抑制 (见【注意事项】)	血红蛋白 < 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗，并每周监测一次血细胞计数。 当血红蛋白恢复至 ≥ 9 g/dL 时，以本品降低后的剂量 100 mg/1000 mg 每日一次重新开始治疗，并每周监测一次血细胞计数，持续 28 天，以及在有临床指征时进行监测。 若在 28 天的暂停给药期间血红蛋白未恢复至可接受的水平，或患者已降低剂量至 100 mg/1000 mg 每日一次，则应永久终止本品治疗。^a

表 1: 不良反应导致的给药调整

不良反应	严重程度	给药调整
	血小板计数 < 100,000/ μ L	<p>第一次发生:</p> <ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药最长 28 天, 并每周监测一次血细胞计数直至血小板计数回升至 \geq 100,000/μL。 以相同剂量或降低后的剂量 100 mg/1000 mg 每日一次重新开始本品治疗。 如果血小板计数 < 75,000/μL, 则在血小板计数回升后以本品降低后的剂量 100 mg/1000 mg 每日一次重新开始治疗。 <p>第二次发生:</p> <ul style="list-style-type: none"> 暂停本品给药最长 28 天, 并每周监测一次血细胞计数直至血小板计数回升至 \geq 100,000/μL。 以本品降低后的剂量 100 mg/1000 mg 每日一次重新开始治疗。 若在 28 天的暂停给药期间血小板计数未恢复至可接受的水平, 或患者已降低剂量至 100 mg/1000 mg 每日一次, 则应永久终止本品治疗。^a
	中性粒细胞 < 1000/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗, 并每周监测一次血细胞计数。 当中性粒细胞计数恢复至 \geq 1500/μL 时, 以本品降低后的剂量 100 mg/1000 mg 每日一次重新开始治疗, 并每周监测一次血细胞计数持续 28 天, 以及在有临床指征时进行监测。 若在 28 天的暂停给药期间中性粒细胞未恢复至可接受的水平, 或患者已降低剂量至 100 mg/1000 mg 每日一次, 则应永久终止本品治疗。^a
	需要输血的血液学不良反应	<ul style="list-style-type: none"> 对于血小板计数 \leq 10,000/μL 的患者, 考虑血小板输注。如果存在其他风险因素, 如与抗凝剂或抗血小板药物联合给药, 则考虑暂停这些药物给药和/或在血小板计数更高时开始考虑输血。 以本品降低后的剂量 100 mg/1000 mg 每日一次重新开始治疗。
肝脏毒性 (见【注意事项】)	ALT 和/或 AST > 5 \times ULN 或总胆红素 > 3 \times ULN	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗, 并密切监测肝功能。

表 1： 不良反应导致的给药调整

不良反应	严重程度	给药调整
		<ul style="list-style-type: none"> 如果出现以下情况，则永久终止本品治疗： ALT 或 AST $\geq 20 \times \text{ULN}$ - 或 - ALT $> 3 \times \text{ULN}$ 且总胆红素 $> 2 \times \text{ULN}$，但没有证据表明存在胆管阻塞或可能引起两者同时升高的其他原因 - 或 - 以降低后的剂量 100 mg/500 mg 治疗时肝脏毒性复发。 当 AST 和 ALT 恢复至 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ 且总胆红素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 时，方可以降低后的剂量 100 mg/500 mg 每日一次重新开始本品治疗。重新开始治疗时，每两周监测一次血清转氨酶，持续 3 个月，此后每月监测一次，以及在有临床指征时进行监测。
治疗后仍持续存在的其他非血液学不良反应（见【注意事项】和【不良反应】）	3 级或 4 级 ^b	<ul style="list-style-type: none"> 暂停本品治疗直至不良反应消退或最长 28 天。 如果在 28 天或更短时间内消退，方可以降低后的剂量恢复本品治疗。 如果不良反应在 28 天后未消退或剂量降低后再次发生 3 级或 4 级不良反应，则永久终止本品治疗。

^a 如果确诊骨髓异常增生综合征或急性髓系白血病（MDS/AML），终止本品治疗（见【注意事项】）。

^b 发生高血压危象或其他重度心血管不良反应的患者应终止本品治疗（见【注意事项】）。

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

老年患者无需调整给药。

肝功能损害

中度或重度肝功能损害患者避免使用本品（见【注意事项】和【临床药理】）。无需对轻度肝功能损害患者进行给药调整。

肾功能损害

监测重度肾功能损害患者是否出现不良反应增加，并根据针对不良反应的建议调整给药（见【临床药理】）。无需对轻度至中度肾损害患者进行给药调整。

【不良反应】

临床试验经验

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。

BRCA 基因突变转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）

在 MAGNITUDE 研究的队列 1 中评价了本品在携带 *BRCA* 基因突变的 mCRPC 患者中的安全性（见【临床试验】）。患者随机接受本品（尼拉帕利 200 mg 和醋酸阿比特龙 1000 mg，每日一次）（n=113）或安慰剂和醋酸阿比特龙（n=112），直至出现不可耐受的毒性或疾病进展。两组患者还同时接受泼尼松或泼尼松龙 10 mg/天治疗。本品的中位暴露持续时间为 18 个月（范围：0-37 个月）。

接受本品的患者中最常见的不良反应（>10%）为肌肉骨骼疼痛、疲乏、便秘、高血压、恶心、水肿、呼吸困难、食欲减退、呕吐、头晕、COVID-19、头痛、腹痛、出血、尿路感染、咳嗽、失眠、体重降低、心律失常、跌倒和发热。

41% 接受本品治疗的患者发生了严重不良反应。超过 2% 的患者报告的严重不良反应包括 COVID-19（7%）、贫血（4.4%）、感染性肺炎（3.5%）和出血（3.5%）。9% 接受本品的患者发生致死性不良反应，包括 COVID-19（5%）、心肺骤停（1%）、呼吸困难（1%）、感染性肺炎（1%）和感染性休克（1%）。

15% 的患者因发生不良反应而永久终止本品任一组分治疗。导致 >2% 的患者永久终止本品治疗的不良反应包括 COVID-19（4.4%）、贫血（2.7%）、乏力（2.7%）和呕吐（2.7%）。

50% 的患者因发生不良反应而暂停本品任一组分治疗。导致 >2% 的患者暂停给药的不良反应包括贫血（23%）、血小板减少症（12%）、中性粒细胞减少症（7%）、COVID-19（6%）、疲乏（3.5%）、乏力（3.5%）、恶心（3.5%）、感染性肺炎（2.7%）、血尿（2.7%）和呕吐（2.7%）。

28% 的患者因发生不良反应而降低本品任一组分剂量。导致 >2% 的患者降低剂量的不良反应包括贫血（12%）、血小板减少症（4.4%）和疲乏（2.7%）。

在接受本品治疗的患者中，最常见的关注的实验室检查异常（>10%）为血红蛋白减少、血小板减少、中性粒细胞减少、肌酐升高、钾减少、AST 升高、ALT 升高和胆红素增加。

表 2 和表 3 分别总结了 MAGNITUDE 研究队列中携带 *BRCA* 基因突变的 mCRPC 患者的不良反应和实验室检查异常。

表 2: MAGNITUDE 研究队列中携带 *BRCA* 基因突变的 mCRPC 患者接受本品治疗的不良反应 (>10%)

不良反应	本品+泼尼松或泼尼松龙 N=113		安慰剂+醋酸阿比特龙+泼尼松 或泼尼松龙 N=112	
	所有级别 %	3 级或 4 级 %	所有级别 %	3 级或 4 级 %
肌肉骨骼及结缔组织疾病				
肌肉骨骼疼痛 ^a	44	4	42	5
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲乏 ^a	43	5	30	4
水肿 ^a	17	0	9	0
发热 ^a	10	2	6	0
胃肠系统疾病				
便秘	34	1	20	0
恶心	33	1	21	0
呕吐	15	0	7	1
腹痛 ^a	12	2	12	1
血管与淋巴管类疾病				
高血压 ^a	33	14	27	17
出血 ^a	12	2	8	1
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
呼吸困难 ^a	15	1	8	3
咳嗽 ^a	12	0	6	0
代谢及营养类疾病				
食欲减退	15	2	8	0
各类神经系统疾病				
头晕 ^a	14	0	10	0
头痛	12	1	9	0

表 2: MAGNITUDE 研究队列中携带 BRCA 基因突变的 mCRPC 患者接受本品治疗的不良反应 (>10%)

不良反应	本品+泼尼松或泼尼松龙 N=113		安慰剂+醋酸阿比特龙+泼尼松 或泼尼松龙 N=112	
	所有级别 %	3级或4级 %	所有级别 %	3级或4级 %
感染及侵染类疾病				
COVID-19 ^a	13	7	9	4
尿路感染 ^a	12	3	9	1
精神类疾病				
失眠	12	0	4	0
各类检查				
体重降低	10	1	4	1
心脏器官疾病				
心律失常 ^a	10	2	4	1
各类损伤、中毒及手术并发症				
跌倒	10	1	13	4

^a 包括多个相似术语。

接受尼拉帕利+醋酸阿比特龙+泼尼松或泼尼松龙治疗的患者中发生率<10%的有临床意义的不良事件为皮疹(7%)、ALT升高(5%)、AST升高(5%)、脑血管意外(4.4%)、肺栓塞(2.7%)、深静脉血栓形成(2.7%)和急性肾损伤(2.7%)。

表 3: MAGNITUDE 研究队列中接受本品治疗的携带 BRCA 基因突变的 mCRPC 患者中关注的实验室检查异常 (>10%)

实验室检查异常	本品+泼尼松或泼尼松龙 ¹ N=113		安慰剂+醋酸阿比特龙+泼尼松 或泼尼松龙 ¹ N=112	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
血液学				
血红蛋白减少	67	26	53	7
淋巴细胞减少	55	22	32	13
WBC 减少	48	6	18	0.9
血小板减少	37	8	22	1.8
中性粒细胞减少	32	7	16	2.7
生化				
ALP 升高	34	1.8	29	1.8
肌酐增加	30	0	13	1.8

表 3: MAGNITUDE 研究队列中接受本品治疗的携带 BRCA 基因突变的 mCRPC 患者中关注的实验室检查异常 (>10%)

实验室检查异常	本品+泼尼松或泼尼松龙 ¹ N=113		安慰剂+醋酸阿比特龙+泼尼松或泼尼松龙 ¹ N=112	
	所有级别 (%)	3级或4级 (%)	所有级别 (%)	3级或4级 (%)
血钾升高	25	0.9	21	3.6
血钾减少	20	5	20	5
AST 升高	20	1.8	25	2.7
ALT 升高	18	0.9	17	4.5
胆红素增加	12	0	10	0.9

¹ 基于具有基线值和至少一个治疗后值的患者数量，安慰剂+醋酸阿比特龙+泼尼松或泼尼松龙组和本品+泼尼松或泼尼松龙组用于计算比率的分母范围分别为 111-112 和 113。

其他临床试验经验

以下不良反应已作为本品单一组分的不良反应报告，但在 MAGNITUDE 研究队列 1 中未观察到：肌病、横纹肌溶解、肾上腺功能不全、过敏性肺炎、发热性中性粒细胞减少症、速发严重过敏反应、可逆性后部脑病综合征（PRES）、高血压危象和骨髓异常增生综合征/急性髓系白血病（MDS/AML）。

【禁忌】

对本品活性成分或辅料存在超敏反应者禁用。

妊娠或有妊娠可能的妇女禁用。

中度或重度肝功能损害患者禁用。

【注意事项】

骨髓异常增生综合征/急性髓系白血病

本品可能导致骨髓异常增生综合征/急性髓系白血病（MDS/AML）。

在接受尼拉帕利（本品的组分之一）治疗的患者中观察到 MDS/AML，包括具有致死性结局的病例。

所有发生继发性 MDS/癌症治疗相关 AML 的尼拉帕利治疗患者既往均接受过铂类药物和/或其他 DNA 损伤药物化疗（包括放疗）。

对于 MDS/AML 疑似病例或长期血液学毒性病例，应转诊患者至血液科进行进一步评价。如果确诊 MDS/AML，则终止本品治疗。

骨髓抑制

本品可能引起骨髓抑制（贫血、血小板减少症或中性粒细胞减少症）。

在 MAGNITUDE 队列 1 中，分别有 28%、8% 和 7% 接受本品的患者报告 3-4 级贫血、血小板减少症和中性粒细胞减少症。总体而言，27% 的患者需要红细胞输注，其中 11% 需要多次输注。3% 的受试者因贫血终止治疗。

建议在本品治疗的第 1 个月每周监测一次全血细胞计数，接下来的 2 个月每 2 周监测一次，随后的第 1 年内每月监测一次，之后每 2 月监测一次，以及在有临床指征时进行监测。患者从既往治疗引起的血液学毒性中充分恢复之后才可开始本品治疗。如果血液学毒性在暂停治疗后 28 天内未消退，则终止本品治疗，并将患者转诊至血液科进行进一步检查，包括骨髓分析和采血以供细胞遗传学分析（见【用法用量】）。

低钾血症、体液潴留和心血管不良反应

由于本品对 CYP17 的抑制作用会导致盐皮质激素水平升高，因此可能会引起低钾血症和体液潴留（见【临床药理】）。上市后经验显示，在服用醋酸阿比特龙（本品的组分之一）期间发生低钾血症的患者中观察到 QT 间期延长和尖端扭转性室性心动过速。在接受尼拉帕利（本品的组分之一）治疗的患者中也报告了高血压和高血压危象。

在 MAGNITUDE 研究队列 1（使用 10 mg 泼尼松或泼尼松龙每日与本品联合治疗）中，本品组分别有 2.7% 和 14% 的患者发生 3-4 级低钾血症和 3-4 级高血压。

尚未确定本品在纽约心脏病协会心功能分级（NYHA）为 II-IV 级心力衰竭患者中的安全性，因为 MAGNITUDE 研究队列中排除了这些患者。

建议前 2 个月至少每周监测一次患者是否存在高血压、低钾血症和体液潴留，之后每月监测一次。对于患有基础疾病且疾病可能受血压升高、低钾血症或体液潴留影响的患者（如患有心力衰竭、近期发生心肌梗死、心血管疾病或室性心律失常），应予以密切监测。在本品治疗前和治疗期间控制高血压并纠正低钾血症。

发生高血压危象或其他重度心血管不良反应的患者应终止本品治疗。

肝脏毒性

本品可能引起肝脏毒性。

在临床试验中曾报告接受醋酸阿比特龙（本品的组分之一）治疗的患者发生肝脏毒性。上市后经验显示，已发生醋酸阿比特龙相关的重度肝脏毒性事件，包括爆发性肝炎、急性肝脏衰竭和死亡。

在 MAGNITUDE 研究队列 1 中，1.8% 的患者报告 3-4 级 ALT 或 AST 升高（至少 $5 \times \text{ULN}$ ）。尚未确定本品在中度或重度肝损害患者中的安全性，因为 MAGNITUDE 研究队列中排除了这些患者。

建议在开始本品治疗前、开始治疗后前 3 个月内每两周一次、以及其后每月一次测量血清转氨酶（ALT 和 AST）和胆红素水平。如果出现提示肝脏毒性的临床症状或体征，则应及时测量血清总胆红素、ALT 和 AST 水平。如患者的 AST、ALT 或胆红素水平较基线升高，则应更频繁的监测，并且可能需要进行给药调整（见【用法用量】）。

如果患者同时出现 ALT 升高至 $>3 \times \text{ULN}$ 且总胆红素升高至 $>2 \times \text{ULN}$ ，但没有证据表明存在胆管阻塞或可能引起两者同时升高的其他原因，或患者在接受本品治疗后任何时间出现 ALT 或 $\text{AST} \geq 20 \times \text{ULN}$ ，均应永久终止本品治疗。

肾上腺皮质功能不全

本品可能引起肾上腺功能不全。

在临床试验中，接受醋酸阿比特龙（本品的组分之一）与泼尼松或泼尼松龙联合治疗的患者在暂停每日类固醇给药后，报告了肾上腺皮质功能不全和/或并发感染或应激状态。应监测患者是否出现肾上腺皮质功能不全的症状和体征，尤其是在患者停用泼尼松或泼尼松龙、泼尼松或泼尼松龙剂量降低或处于异常应激状态时。在接受醋酸阿比特龙治疗的患者中，与盐皮质激素过量相关的不良反应可能掩盖肾上腺皮质功能不全的症状和体征。如果出现临床指征，则进行适当的检查以确诊肾上腺皮质功能不全。在应激状态出现前、期间和结束后增加皮质类固醇的剂量。

低血糖

接受其他糖尿病药物治疗的患者同时接受本品治疗可能会发生低血糖。

接受含噻唑烷二酮类药物（包括吡格列酮）或瑞格列奈的患者同时接受醋酸阿比特龙（本品的组分之一）治疗时，曾报告过重度低血糖（见【药物相互作用】）。

在本品治疗期间和终止治疗后，监测糖尿病患者的血糖水平。评估是否需要调整降糖药物剂量，从而尽可能降低低血糖风险。

与镭 223 二氯化物联合使用时骨折风险和死亡率增加

在临床试验之外，不建议本品+泼尼松或泼尼松龙与 Ra-223 二氯化物联合使用。

在无症状或有轻度症状的、主要为骨转移的转移性去势抵抗性前列腺癌患者中进行的一项随机临床试验中，揭盲时数据显示泽珂和泼尼松/泼尼松龙加入镭 223 二氯化物联合治疗后死亡率增加和骨折发生率增加。

建议在本品与泼尼松或泼尼松龙联合治疗末次给药后至少 5 天才可开始 Ra-223 后续治疗。

可逆性后部脑病综合征

本品可能引起可逆性后部脑病综合征（PRES）。

在以高于本品中的尼拉帕利推荐剂量接受尼拉帕利单药治疗的患者中观察到 PRES。

监测所有接受本品治疗的患者是否出现 PRES 的体征和症状。如果疑似发生 PRES，应立即终止本品给药并给予适当治疗。既往发生过 PRES 的患者重新开始本品治疗的安全性尚不清楚。

对驾驶和操作机器能力的影响

服用本品的患者可能会出现乏力、疲乏、头晕或注意力不集中。本品可能会影响驾驶或操作机器的能力。用药后，患者在驾驶或操作机器时应谨慎。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

尚未确定本品在女性中的安全性和有效性。基于动物研究的结果和作用机制（见【临床药理】及【药理毒理】），本品可造成胚胎损害并可能导致流产。

尚无孕妇使用本品的数据。妊娠或可能妊娠的女性应在有保护（例如，佩戴手套）的情况下处理本品。

尼拉帕利具有潜在致畸性和/或致胚胎-胎儿死亡性，因为尼拉帕利具有遗传毒性，且靶向作用于动物和人体的活跃分裂细胞（如，骨髓）（见【注意事项】和【药理毒理】）。鉴于尼拉帕利作用机制对胎儿的潜在风险，未使用尼拉帕利开展动物发育和生殖毒理学研究。

在动物生殖研究中，在器官形成期间对妊娠大鼠经口给予醋酸阿比特龙，当母体暴露量约为推荐剂量下人体暴露量（AUC）的 ≥ 0.03 倍时，对发育产生了不良影响（见【药理毒理】）。

哺乳

风险总结

尚未确定本品在女性中的安全性和有效性。尚无尼拉帕利或阿比特龙是否会经人乳汁分泌，以及本品对母乳喂养婴儿或乳汁生成影响的信息。

具有生育能力的女性和男性

避孕

男性

根据动物生殖研究的结果和本品的作用机制，对于女性伴侣有生育能力的男性患者，建议其在本品治疗期间以及末次给药后4个月内使用有效的避孕方法。

生育力

根据动物研究，本品可能会损害育龄男性的生育能力（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MAGNITUDE研究中接受本品治疗的113例携带BRCA基因突变的患者中，34.5%的患者年龄 < 65 岁，38.9%的患者年龄在65岁至74岁之间，26.5%的患者年龄 ≥ 75 岁。

MAGNITUDE研究中接受本品治疗的携带BRCA基因突变患者数量有限，无法按年龄准确描述有效性或安全性特征。

【药物相互作用】

其他药物对本品的影响

CYP3A4 诱导剂的影响

避免与强效CYP3A4诱导剂合用（见【临床药理】）。

阿比特龙是 CYP3A4 的一种底物。强效 CYP3A4 诱导剂可能降低阿比特龙浓度（见【临床药理】），从而降低阿比特龙的有效性。

本品对其他药物的影响

CYP2D6 底物

对于微小血药浓度变化可能导致严重毒性的 CYP2D6 底物，除非 CYP2D6 底物的处方信息中另有建议，否则应避免与本品联用。如果无法使用替代治疗，则考虑减少合并使用的 CYP2D6 底物的剂量。

阿比特龙是 CYP2D6 的中效抑制剂。本品可增加 CYP2D6 底物的浓度（见【临床药理】），从而增加与这些底物相关的不良反应风险。

CYP2C8 底物

对于微小血药浓度变化可能导致严重或危及生命的不良反应的 CYP2C8 底物，应监测患者是否出现 CYP2C8 底物相关毒性体征。

阿比特龙是 CYP2C8 的抑制剂。本品可增加 CYP2C8 底物的浓度（见【临床药理】），从而增加与这些底物相关的不良反应风险。

药物相互作用研究

尼拉帕利

体外研究

对细胞色素 P450（CYP）酶的抑制作用：尼拉帕利不是 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 的抑制剂。

对 CYP 酶的诱导作用：尼拉帕利不是 CYP3A4 的诱导剂。尼拉帕利在体外对 CYP1A2 有诱导作用。

对尿苷 5'-二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶（UGT）的抑制作用：尼拉帕利不抑制 UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9 和 UGT2B7。

对转运蛋白系统的抑制作用：尼拉帕利可抑制 BCRP，但不抑制 P-gp、BSEP 和 MRP2。

尼拉帕利可抑制 MATE 1 和 MATE 2。

转运蛋白系统的底物：尼拉帕利是 P-gp 和 BCRP 的底物。尼拉帕利不是 BSEP、MRP2 和 MATE1/2 的底物。

醋酸阿比特龙

临床研究

强效 CYP3A4 诱导剂对阿比特龙的影响：与利福平（强效 CYP3A4 诱导剂）联合给药使阿比特龙的平均 AUC 降低 55%。

强效 CYP3A4 抑制剂对阿比特龙的影响：与酮康唑（强效 CYP3A4 抑制剂）联合给药对阿比特龙的药代动力学未产生有临床意义的影响。

醋酸阿比特龙对 CYP2D6 底物的影响：当右美沙芬（CYP2D6 底物）30 mg 与醋酸阿比特龙 1000 mg 每日一次（+泼尼松或泼尼松龙）联合给药时，右美沙芬的 C_{max} 和 AUC 分别增至 2.8 倍和 2.9 倍。右美沙芬的活性代谢物去甲右美沙芬的 AUC 增至约 1.3 倍。

醋酸阿比特龙对 CYP1A2 底物的影响：当醋酸阿比特龙（+泼尼松或泼尼松龙）与单剂量的 100 mg 茶碱（CYP1A2 底物）联合给药时，未观察到茶碱的全身暴露量增加。

醋酸阿比特龙对 CYP2C8 底物的影响：当健康受试者接受吡格列酮（CYP2C8 底物）与单剂量的醋酸阿比特龙联合给药时，吡格列酮的 AUC 增加了 46%。

体外研究

细胞色素 P450（CYP）酶：阿比特龙是 CYP3A4 的底物，可能对 CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8 有抑制作用，对 CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4/5 的抑制程度较小。

转运蛋白系统：醋酸阿比特龙和阿比特龙不是 P-gp 的底物。醋酸阿比特龙是 P-gp 的抑制剂。阿比特龙及其主要代谢物是 OATP1B1 的抑制剂。

【药物过量】

在发生用药过量事件时，应当停用本品，并采取常规支持性措施，包括对心律失常和心力衰竭的监测以及评估肝功能。并无针对本品用药过量的特定治疗。

【临床药理】

作用机制

见【药理毒理】中*作用机制*部分。

药效学

尚未充分表征本品安全性和有效性的暴露-效应关系和药效学反应时程。

高血压和心血管效应

尼拉帕利可能对患者的脉率和血压产生影响，这可能与其对多巴胺转运蛋白（DAT）、去甲肾上腺素转运蛋白（NET）和血清素转运蛋白（SERT）的药理学抑制有关（见【药理毒理】）。

尼拉帕利组的平均脉率增加 22.4 次/min-24.1 次/min，平均收缩压增加 24.5 mmHg，平均舒张压增加 16.5 mmHg，安慰剂组在上述参数方面的增幅则分别为 14.0 次/min-15.8 次/min、18.3 mmHg-19.6 mmHg 和 11.6 mmHg。

心脏电生理学

尼拉帕利 300 mg 每日一次或醋酸阿比特龙 1000 mg 每日一次给药后，未检测到平均 QTc 间期大幅延长（>20 ms）。

药代动力学

尼拉帕利和阿比特龙作为复方制剂或以单个成分的组合形式给药时，其 AUC 和 C_{max} 与各自的单药给药相当。

尼拉帕利

本品给药后，平均（变异系数[CV%]）C_{max,ss} 为 831 ng/mL（32%），平均 AUC_{0-24h,ss} 为 13,616 ng.h/mL（36%）。本品每日给药后，尼拉帕利 AUC_{0-24h} 和 C_{max} 的蓄积比分别为 3.5 倍和 2.6 倍。

在 30 mg（0.15 倍推荐剂量）至 400 mg（2 倍推荐剂量）的剂量范围内，尼拉帕利的 C_{max} 和 AUC 与剂量成比例增加。

醋酸阿比特龙

本品给药后，阿比特龙的平均（CV%）C_{max,ss} 为 151 ng/mL（59%），AUC_{0-24h,ss} 为 707 ng.h/mL（59%）。本品每日给药后，阿比特龙 AUC_{0-24h} 和 C_{max} 的蓄积比分别为 2 倍和 1.8 倍。

在 250 mg（0.25 倍推荐剂量）至 1000 mg（推荐剂量）剂量范围内，未观察到剂量比例性的重大偏离。

吸收

尼拉帕利

中位 T_{max} 为给药后 3 小时。尼拉帕利的绝对生物利用度约为 73%。

醋酸阿比特龙

阿比特龙的中位 T_{max} 为给药后 1.5 小时。

醋酸阿比特龙与食物同服后阿比特龙的平均全身暴露量最大可达空腹服药后的 10 倍 (AUC) 和 17 倍 (C_{max})，增加程度取决于食物中的脂肪含量。鉴于食物成分和含量的差异，醋酸阿比特龙与食物同服可能导致暴露量增加且变异性较大。

分布

尼拉帕利

尼拉帕利的表观分布容积为 1117 L。尼拉帕利与人血浆蛋白的结合率为 83%。

醋酸阿比特龙

阿比特龙的表观分布容积为 25,774 L。阿比特龙可与人血浆蛋白、白蛋白和 α -1 酸性糖蛋白高度结合 (>99%)。

消除

尼拉帕利

联合给药时，尼拉帕利的平均 $t_{1/2}$ 约为 62 小时 (CV%: 42%)，表观 CL/F 为 16.7 L/h (CV%: 27%)。

醋酸阿比特龙

联合给药时，阿比特龙的平均 $t_{1/2}$ 约为 20 小时 (CV%: 7.8%)，表观 CL/F 为 1673 L/h (CV%: 24%)。

代谢

尼拉帕利

尼拉帕利通过羧酸酯酶代谢。

醋酸阿比特龙

醋酸阿比特龙在体内迅速转化为阿比特龙。CYP3A4 和 SULT2A1 是参与阿比特龙代谢的酶。

排泄

尼拉帕利

尿液和粪便中回收的放射性标记剂量分别约为 48% (33%-60%) 和 39% (28%-47%)。尿液和粪便中回收的尼拉帕利原型药物分别占给药剂量的 11% 和 19%。

醋酸阿比特龙

粪便和尿液中回收的放射性标记剂量分别约为 88% 和 5%。粪便中回收的醋酸阿比特龙原型药物和阿比特龙分别占给药剂量的 55% 和 22%。

【临床试验】

BRCA 基因突变转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)

在 MAGNITUDE 研究 (NCT03748641) 的队列 1 中考察了本品的有效性；MAGNITUDE 是一项随机、双盲、安慰剂对照、多队列、多中心研究，其中有 423 例携带同源重组修复 (HRR) 基因突变 (HRRm) 的 mCRPC 患者随机 (1:1) 接受了尼拉帕利 200 mg 和阿比特龙 1000 mg (N=212) 或安慰剂和阿比特龙 (N=211) 给药，时间持续至出现不可耐受的毒性或疾病进展。所有患者均接受了泼尼松或泼尼松龙 10 mg/天和 GnRH 类似物治疗或既往接受过双侧睾丸切除术。既往在 mCRPC 疾病阶段未接受过全身性治疗 (短期既往醋酸阿比特龙+泼尼松或泼尼松龙治疗[最长 4 个月]和持续 ADT 治疗除外) 的 mCRPC 患者有资格入组研究。患者既往可能在转移性去势敏感性前列腺癌 (mCSPC) 或非转移性去势抵抗性前列腺癌 (nmCRPC) 疾病阶段下接受过多西他赛或雄激素受体 (AR) 靶向治疗。

按既往使用多西他赛治疗 mCSPC (是或否)、既往使用 AR 靶向治疗 mCSPC 或 nmCRPC (是或否)、既往使用醋酸阿比特龙治疗 mCRPC (是或否) 和携带 BRCA 基因突变 (BRCAm vs.其他) 对随机化进行分层。

在入组的 423 例患者中，225 例 (53%) 携带 BRCA 基因突变 (BRCAm)。使用 Foundation One CDx 组织检测或其他临床试验检测预先确定是否携带 BRCA 基因突变。

在 225 例携带 BRCAm 患者中，中位年龄为 68 岁 (范围: 43 岁-100 岁)，66% 为 65 岁或以上；72% 为白种人，17% 为亚洲人，1% 为黑种人，10% 为其他或未报告；12% 为西班牙裔或拉丁裔；基线 ECOG 体能状态 (PS) 为 0 (66%) 或 1 (34%)。24% 的患者既往接受过多西他赛，5% 的患者既往接受过 AR 靶向药物治疗 mCSPC 或 nmCRPC，26% 的患者既往接受过醋酸阿比特龙+泼尼松或泼尼松龙治疗 mCRPC (最长 4 个月)。37% 仅有骨转移，21% 有内脏转移。7% 携带 BRCA1 突变，78% 携带 BRCA2 突变，15% 携带 BRCA 突变合并其他 HRR 基因突变。

主要有效性结局指标为经盲态独立中心审查委员会（BICR）根据实体瘤疗效评价标准（RECIST）1.1 版（软组织病灶）和前列腺癌工作组 3（PCWG-3）标准（骨病灶）评价确定的影像学无进展生存期（rPFS）。总生存期（OS）为额外的有效性结局指标。

在携带 *BRCAm* 患者和队列 1 意向治疗（ITT）人群中，观察到尼拉帕利+阿比特龙组的 rPFS 与安慰剂+阿比特龙组相比有统计学意义的改善。在 198 例（47%）非 *BRCA* 突变患者亚组的探索性分析中，rPFS 风险比为 0.99（95% CI: 0.67, 1.44），OS 风险比为 1.13（95% CI: 0.77, 1.64），表明 ITT 人群的改善主要归因于携带 *BRCAm* 患者亚组的结果。

队列 1 中携带 *BRCA* 基因突变患者的有效性结果见表 4 以及图 1 和图 2。

表 4: MAGNITUDE 研究中 *BRCAm* 亚组的有效性结果

终点	本品 (N=113)	安慰剂 (N=112)
影像学无进展生存期^a		
疾病进展或死亡事件 (%)	45 (40%)	64 (57%)
中位时间, 月 (95% CI)	16.6 (13.9, NE)	10.9 (8.3, 13.8)
风险比 ^b (95% CI)	0.53 (0.36, 0.79)	
p 值 ^c	0.0014	

^a 基于主要终点分析时盲态独立中心审查的 rPFS 结果。

^b 按既往使用多西他赛（是 vs. 否）和既往使用阿比特龙（是 vs. 否）分层的 Cox 比例风险模型。

^c 分层对数秩检验双侧 p 值。

NE=不可估计

在研究方案预先规定的队列 1 的最终 OS 分析中，观察到本品组和安慰剂组携带 *BRCAm* 患者分别发生了 60 起（53%）和 70 起（63%）死亡。在携带 *BRCAm* 患者亚组的探索性 OS 分析中，本品组和安慰剂组的中位数分别为 30.4 个月（95% CI: 27.6, NE）和 28.6 个月（95% CI: 23.8, 33.0），OS 风险比为 0.79（95% CI: 0.55, 1.12）。

图 1: *BRCAm* 亚组中经 BICR 评估确认的影像学无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (MAGNITUDE 研究, 主要终点分析)

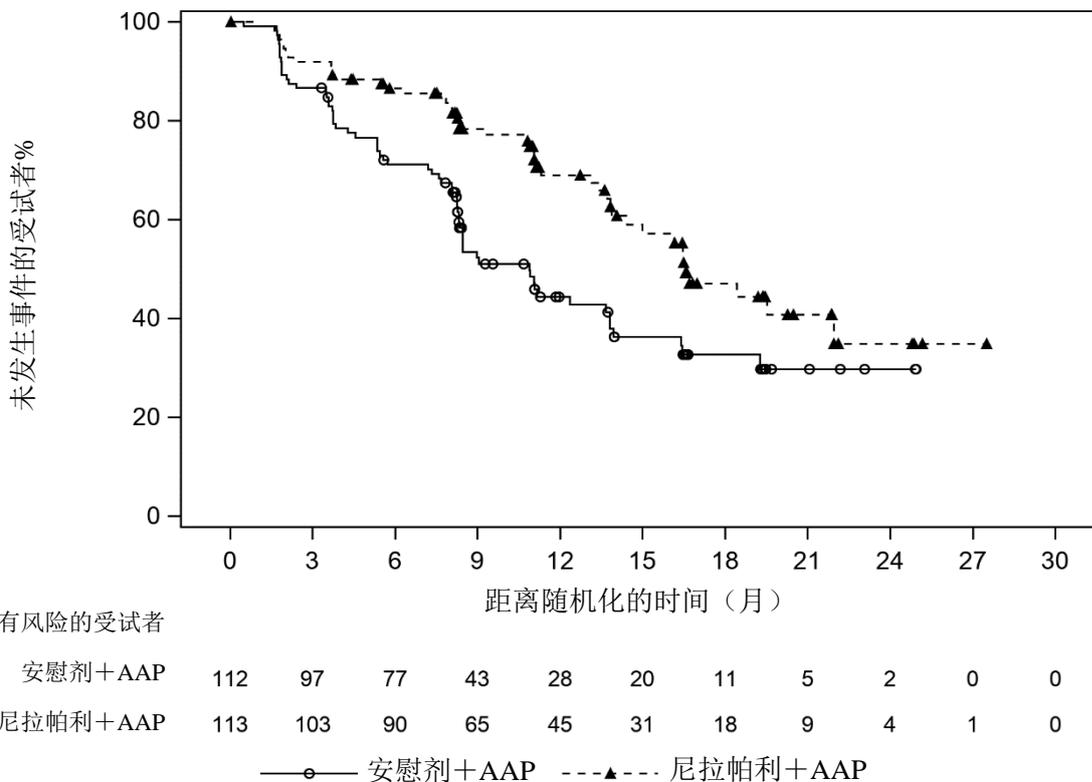
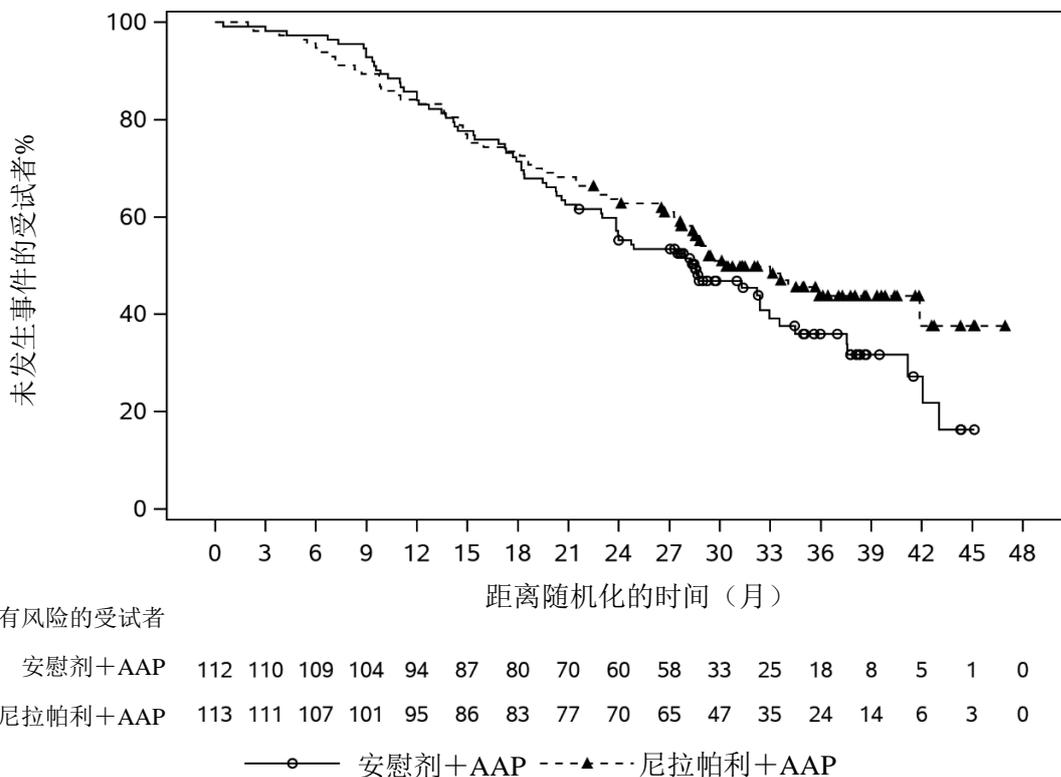


图 2: *BRCAm* 亚组中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (MAGNITUDE 研究, 最终分析)



【药理毒理】

药理作用

本品是尼拉帕利和醋酸阿比特龙的复方制剂。

尼拉帕利

尼拉帕利是一种多聚 ADP-核糖聚合酶 (PARP) PARP-1 和 PARP-2 的抑制剂。PARP 在 DNA 修复中起作用。体外研究显示, 尼拉帕利诱发的细胞毒性可能涉及抑制 PARP 酶活性和增加 PARP-DNA 复合物的形成, 从而导致 DNA 损伤、细胞凋亡和细胞死亡。在具有或不具有 *BRCA1/2* 缺陷的肿瘤细胞株中均可见尼拉帕利诱发的细胞毒性增加。在 *BRCA1/2* 缺陷的人肿瘤细胞株的小鼠异种移植瘤模型和来源于患者的同源重组 *BRCA1/2* 缺陷 (突变或野生型) 的异种移植瘤模型中, 尼拉帕利均延缓肿瘤生长。

醋酸阿比特龙

醋酸阿比特龙在体内转化成阿比特龙, 阿比特龙是一种雄激素生物合成抑制剂, 可抑制 17α -羟化酶/C17,20-裂解酶 (CYP17), 后者在睾丸、肾上腺和前列腺肿瘤组织中表达并且是雄激素生物合成所必需的。

CYP17 催化两个连续的反应: 1) 通过 17α -羟化酶催化孕烯醇酮和孕酮转化成各自的 17α -羟基衍生物; 2) 随后在 C17,20 裂解酶催化下分别形成脱氢表雄酮和雄烯二酮。脱氢表雄酮和雄烯二酮均为雄激素而且是睾酮的前体。阿比特龙对 CYP17 的抑制作用也导致肾上腺盐皮质激素生成增加。

雄激素敏感性前列腺癌可对雄激素水平降低治疗法产生应答。雄激素阻断疗法如 GnRHa 或睾丸切除术可降低睾丸中雄激素生成, 但不能影响肾上腺或肿瘤中雄激素生成。

在安慰剂对照临床试验中, 醋酸阿比特龙引起患者血清睾酮及其他雄激素水平降低。临床使用中, 无需监测本品对血清睾酮水平的影响。

血清 PSA 水平可能变化, 但尚未证实其与患者个体的临床获益具有相关性。

在前列腺癌小鼠移植瘤模型中, 与单药相比, 尼拉帕利和醋酸阿比特龙联合用药可见抗肿瘤活性增强。

毒理研究

遗传毒性

尼拉帕利 Ames 试验结果为阴性。尼拉帕利体外哺乳动物染色体畸变试验和大鼠体内骨髓微核试验结果为阳性。该致染色体断裂作用与尼拉帕利主要药理学作用所致的基因组不稳定性一致，提示其在人体中可能具有潜在的遗传毒性。

醋酸阿比特龙和阿比特龙 Ames 试验、人淋巴细胞细胞遗传学试验和大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

尼拉帕利

基于其作用机制，尼拉帕利对胎仔具有潜在风险，因此未进行尼拉帕利动物发育和生殖毒性试验。

尼拉帕利尚未进行生育力试验。大鼠和犬 3 个月重复给药毒性试验中，每天一次经口给予尼拉帕利，分别在大鼠 ≥ 10 mg/kg 和犬 ≥ 1.5 mg/kg 剂量下（分别约为临床推荐每天 200 mg 剂量下系统暴露量 AUC_{0-24hr} 的 0.5 和 0.02 倍）可见附睾和睾丸中精子、精细胞和生殖细胞减少，停药 4 周后可见恢复趋势。

醋酸阿比特龙

在雄性大鼠（13 和 26 周）和猴（39 周）重复给药毒性试验中， ≥ 50 mg/kg/天（大鼠）和 ≥ 250 mg/kg/天（猴）剂量下可见生殖系统萎缩、无精/精液减少症以及增生性改变，其效应与阿比特龙的抗雄激素药理活性一致。在大鼠和猴中观察到这些效应的 AUC 分别是接近和大约 0.6 倍于人的临床暴露量。

在大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠给予 30mg/kg/天以及更高剂量 4 周可见生殖系统器官重量降低、精子计数减少、精子活力降低、精子形态改变，生育力下降。未给药的雌性大鼠与给予 30mg/kg/天剂量的雄性大鼠交配，导致黄体数量减少、着床和存活的胚胎减少，着床前丢失率升高。醋酸阿比特龙对雄性大鼠生育力的影响可在停药 16 周后恢复。雌性大鼠于交配前两周至妊娠第 7 天给予醋酸阿比特龙 30mg/kg/天以及更高剂量，可引起动情周期不规则或延迟的发生率以及着床前丢失率升高（300mg/kg/天）。给予醋酸阿比特龙的雌性大鼠在交配能力、生育力及其子代各方面的参数未见差异。醋酸阿比特龙对雌性大鼠的影响可在停药 4 周后恢复。按照体表面积换算，大鼠 30mg/kg/天的剂量约为人推荐剂量（1000mg/天）的 0.3 倍。

大鼠胚胎/胎仔发育毒性试验中，大鼠于妊娠第 6~17 天经口给予醋酸阿比特龙 10、30、100mg/kg/天（分别约相当于人 AUC 的 0.03 倍、0.1 倍与 0.3 倍），可引起发育毒性， $\geq 10\text{mg/kg}$ /剂量可见胚胎/胎仔死亡（着床后丢失率与吸收胎率升高、活胎数减少），胚胎发育延迟（骨骼）与双侧输尿管扩张， $\geq 30\text{mg/kg}$ /剂量可引起胎仔肛门生殖器距离缩短，100mg/kg/剂量可引起胎仔体重减低。 $\geq 10\text{mg/kg}$ /剂量可引起母体毒性。

致癌性

尼拉帕利尚未进行致癌性研究。

大鼠经口给药两年致癌性试验显示：雄性大鼠给予醋酸阿比特龙 5、15 和 50 mg/kg/天，雌性大鼠 15、50 和 150mg/kg/天，各剂量均可引起睾丸间质细胞腺瘤和间质细胞癌，认为与阿比特龙的药理活性有关。醋酸阿比特龙在人暴露量的 0.8 倍时，对雌性小鼠未见致癌性。在 Tg.rasH2 转基因小鼠 6 个月致癌性试验中未见致癌性。

其他

尼拉帕利

在体外，尼拉帕利与多巴胺转运蛋白（DAT）、去甲肾上腺素转运蛋白（NET）和 5-羟色胺转运蛋白（SERT）结合，抑制细胞中去甲肾上腺素和多巴胺的摄取，其 IC_{50} 值低于临床推荐剂量下患者的稳态 C_{min} 。尼拉帕利在患者中可能引起与抑制这些转运蛋白有关的反应（例如，心血管或中枢神经系统）。

切断迷走神经的犬静脉给予（给药 30 分钟以上）尼拉帕利 1、3 和 10 mg/kg（血浆游离药物浓度分别约为临床推荐剂量下患者稳态游离 C_{max} 的 1.2、3.9 和 15.5 倍），导致动脉压相对于给药前水平分别升高 13-20%、18-27%和 19-25%，心率相对于给药前水平分别加快 2-11%、4-17%和 12-21%。

此外，在大鼠和猴中，尼拉帕利经口给药可通过血脑屏障。两只恒河猴经口给予尼拉帕利 10 mg/kg 后，尼拉帕利的脑脊液（CSF）:血浆 C_{max} 比值分别为 0.10 和 0.52。

醋酸阿比特龙

在大鼠 13 周和 26 周、猴 13 周和 39 周重复给药毒性试验中，在相当于约人临床暴露量（AUC）一半的情况下，醋酸阿比特龙可引起循环睾酮水平下降。因此，在雄性和雌性生殖系统、肾上腺、肝脏、垂体（仅见于大鼠）和雄性乳腺中观察到器官重量下降和一定毒性。生殖器官的变化与醋酸阿比特龙的抗雄激素药理活性一致。在 $\geq 50\text{mg/kg}$ /天（接近于人 AUC）剂量每日经口给予醋酸阿比特龙 26 周后，观察到大鼠白内障发生率呈剂量依赖性增加。猴 39 周试验中，每日经口给予醋酸阿比特龙，在更高的剂量（高于人 AUC 的 2 倍）下未观察到白内障。

【贮藏】

密封，不超过 30℃ 保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

本品包装于聚氯乙烯/聚乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔组成的泡罩中。

28 片/板，2 板/盒。

【有效期】

30 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20240097

【批准文号】

(1) 每片含 甲苯磺酸尼拉帕利 50mg (按 $C_{19}H_{20}N_4O$ 计) 和 醋酸阿比特龙 500mg: 国药准字 HJ20240110

(2) 每片含 甲苯磺酸尼拉帕利 100mg (按 $C_{19}H_{20}N_4O$ 计) 和 醋酸阿比特龙 500mg: 国药准字 HJ20240111

【上市许可持有人】

名称: Janssen-Cilag International NV

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

【生产企业】

企业名称: Patheon France

生产地址: 40 Boulevard de Champaret 38300 Bourgoin-Jallieu France

【包装厂】

名称: Janssen-Cilag S.p.A.

包装地址: Via C. Janssen Borgo S. Michele 04100 Latina Italy

【境内责任人/境内联系人】

名称: 西安杨森制药有限公司

注册地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号，陕西省西安市高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

邮政编码：710304

电话和传真号码：400 888 9988；（029）8257 6616

网址：<http://www.xian-janssen.com.cn>

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