



成品尺寸：285×180mm 材质：70克双胶 识别码：312 承印单位：连云港报业印务有限公司

核准日期：2022年06月28日

修改日期：2022年06月29日

瑞维鲁胺片说明书

本品为附条件批准上市。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:瑞维鲁胺片

商品名称:艾瑞恩[®]

英文名称:Rezvilutamide Tablets

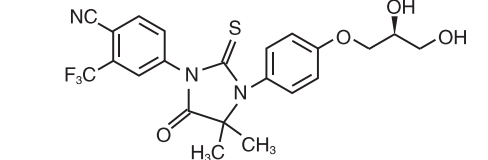
汉语拼音:Ruiwei'lu'an Pian

【成份】

本品活性成份为瑞维鲁胺

化学名称: (S)-4-(3-(4-(2,3-二羟丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲脒

化学结构式:



分子式：C₂₂H₂₀F₃N₃O₂S

分子量：479.47

辅 料:乳糖,微晶纤维素,交联羧甲基纤维素钠,羟丙纤维素,硬脂酸镁,聚乙二醇 400,薄膜包衣预混剂（胃溶型）

【性状】

本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品适用于治疗高瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC）患者。

本品为基于替代终点获得附条件批准上市，暂未获得临床终点数据，尚待上市后进一步确证。

【规格】

80 mg

【用法用量】

推荐剂量

瑞维鲁胺的推荐剂量为 240 mg（3 片 80 mg/片的片剂），每日一次。瑞维鲁胺为口服给药，需整片吞下。瑞维鲁胺在进餐后或空腹时均可服用。

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。

如果患者未能按时服药，应尽快在当天补服处方剂量。如果错过服药一整天，次日仍按正常剂量继续服药。

剂量调整

如果患者出现≥ 3级毒性或不可耐受的不良反应，应暂停给药，直至症状改善至≤ 1级或原有级别，之后以相同剂量或必要时下调剂量（160 mg 或 80mg）重新用药。

特殊人群用药

儿童及青少年

尚未确定瑞维鲁胺在 18 岁以下的儿童或青少年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】）。

肝功能不全

轻度肝功能损害的患者无需调整剂量（见【药代动力学】）。

目前尚无瑞维鲁胺在中度或重度肝功能损害患者中的相关数据，故不建议此类患者使用瑞维鲁胺。

肾功能不全

轻度肾功能损害的患者无需调整剂量（见【药代动力学】）。

目前尚无瑞维鲁胺在中度或重度肾功能损害患者中的相关数据，故不建议此类患者使用瑞维鲁胺。

【不良反应】

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。

在 一项国际多中心、随机、开放、阳性药物对照的 III 期临床试验（CHART 研究）中，高瘤负荷的 mHSPC 患者每天接受 240 mg 瑞维鲁胺或 50 mg 比卡鲁胺治疗，同时接受雄激素剥夺疗法。瑞维鲁胺（N=323）和比卡鲁胺（N=324）的中位暴露时间分别为 21.1 个月（范围：0.1 至 34.6 个月）和 12.8 个月（范围：0.4 至 33.3 个月）。

瑞维鲁胺组中 47.4% 和 24.5% 患者分别报告了≥ 3 级不良事件和严重不良事件，而比卡鲁胺组中 40.4% 和 20.1% 患者分别报告了≥ 3 级不良事件和严重不良事件。在瑞维鲁胺组，1.2% 患者因发生不良事件而终止治疗，最常见的这类不良反应是丙氨酸氨基转移酶升高（0.6%）和天门冬氨酸氨基转移酶升高（0.6%）；11.1% 患者因发生不良事件而导致剂量暂停或剂量下调，最常见（≥ 1%）的这类不良反应是丙氨酸氨基转移酶升高（1.9%）和天门冬氨酸氨基转移酶升高（1.2%）。

表 1 列出了瑞维鲁胺组发生率≥ 10% 的常见不良反应。表 2 列出了瑞维鲁胺组发生率≥ 10% 的常见实验室检查异常。

表 1:CHART 研究中的不良反应

	瑞维鲁胺（N=323）		比卡鲁胺（N=324）	
	1-4 级 ^[1] （%）	3-4 级（%）	1-4 级（%）	3-4 级（%）
全身性疾病及给药部位各种反应				
疼痛 ^[2]	21.1	0.9	19.8	1.2
外周水肿 ^[3]	16.1	0.3	14.2	0.6
疲乏 ^[4]	15.5	0	16.7	0.3
血管与淋巴管类疾病				
高血压 ^[5]	27.2	9.0	21.0	9.3
潮热	18.3	0	11.7	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
骨骼肌肉疼痛 ^[6]	39.6	1.9	35.5	2.2
关节痛	29.4	0.3	22.8	0.3
背痛	21.7	0.3	20.1	0
肾脏及泌尿系统疾病				
血尿症 ^[7]	16.4	0.6	19.4	0.3
尿频	12.4	0	9.3	0
排尿困难 ^[8]	10.5	0.9	10.2	0.9
各类检查				
体重增加	56.3	6.2	52.5	3.4
感染及侵袭类疾病				
上呼吸道感染 ^[9]	25.1	1.2	21.9	1.2
尿路感染 ^[10]	14.6	0.3	13.9	0.9
胃肠系统疾病				
便秘 ^[11]	11.8	0	16.0	0.3
腹痛 ^[12]	11.1	0	8.6	0
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 ^[13]	10.5	0.3	5.9	0
呼吸系统、胸及纵膈疾病				
咳嗽	10.5	0	14.2	0
心脏器官疾病				
心律失常 ^[14]	14.6	0.3	12.0	0.6
精神病学				
失眠 ^[15]	10.2	0.3	9.9	0.3

- 按照 NCI CTCAE 4.03 版分级。
- 包括牙疼、牙龈疼痛、舌痛、肛部痛、疼痛、面痛、腋痛、注射部位痛、尿道疼痛、肾疼痛、臂疼痛、坐骨神经痛、神经痛、皮肤疼痛、口渴疼痛、喉部疼痛、切口位置疼痛、外伤后疼痛、乳房疼痛、会阴疼痛、前列腺疼痛、睾丸疼痛、盆腔疼痛、阴囊疼痛、乳房疼痛、阴茎疼痛、胆绞痛、眼痛、耳痛和癌症疼痛。
- 包括外周水肿、面部水肿、外周肿胀、唇部肿胀、全身性水肿和眼睑肿胀。
- 包括乏力 and 疲乏。
- 包括高血压和血压升高。
- 包括肢体疼痛、骨痛、肌痛、脊柱疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、骨骼肌肉疼痛、腹股沟疼痛、颈痛和腰痛疼痛。
- 包括尿尿症、尿潜血阳性和尿红细胞阳性。
- 包括排尿困难、尿频尿、尿流减弱、排尿延缓和排尿障碍。
- 包括上呼吸道感染、鼻炎、鼻窦炎、流行性感冒、咽炎、扁桃腺炎、鼻前庭炎、鼻炎和咽喉炎。
- 包括尿路感染、膀胱炎、菌尿症、肾脏感染、输尿管炎和尿道炎。
- 包括便秘和排便困难。
- 包括腹痛、上腹痛和下腹痛。
- 包括皮肤疱疹、皮疹、湿疹、荨麻疹、多形性红斑、斑丘疹、丘疹、丘疹性荨麻疹、神经性皮炎、荨麻疹、痒疹、痒性皮炎、癩病、红斑、皮肤剥脱、皮炎、药疹、阴茎红斑、生殖道红斑和生殖道皮疹。
- 包括窦性心动过缓、室上性期外收缩、室性期外收缩、心律失常、窦性心律失常、房室心动过速、窦性心动过速、左束支阻滞、室上性心律失常、期外收缩、一度房室传导阻滞、房颤和心率降低。
- 包括失眠、睡眠质量差和睡眠障碍。

表 2:CHART 研究中的实验室检查异常

	瑞维鲁胺（N=323）		比卡鲁胺（N=324）	
	1-4 级 ^[1] （%）	3-4 级（%）	1-4 级（%）	3-4 级（%）
血液学检查				
贫血	34.1	3.7	34.0	4.6
生化检查				
高甘油三酯血症	36.5	7.1	25.6	2.2
天门冬氨酸氨基转移酶升高	22.9	2.2	14.8	0.9
丙氨酸氨基转移酶升高	22.9	2.2	13.0	0.6
高胆固醇血症	25.4	0	22.2	0
高血糖症 ^[2]	22.0	1.9	18.8	1.5
高尿酸血症	12.4	1.5	7.7	1.2
心电图检查				
心电图异常 ^[3]	10.2	0.6	8.0	0.3

- 按照 NCI CTCAE 4.03 版分级。
- 基于非空腹血检测。
- 包括心电图 QT 间期延长、心电图 T 波异常、心电图 ST-T 段变化、心电图 Q 波异常、心电图 QRS 波群异常、心电图高血压、心电图 ST 段异常和心电图 T 波倒置。

【禁忌】

1）对本品活性成份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】）。

【注意事项】

肝毒性

在 CHART 研究中，瑞维鲁胺组和比卡鲁胺组中分别有 98 例（30.3%）和 89 例（27.5%）患者报告了肝毒性，其中分别有 14 例（4.3%）和 9 例（2.8%）报告了≥ 3 级肝毒性。两组最常见的肝毒性均为丙氨酸氨基转移酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高（见【不良反应】）。瑞维鲁胺组患者的肝毒性中位发生时间为 57 天，2 例（0.6%）因肝毒性而终止治疗，以及 8 例（2.5%）和 5 例（1.5%）分别因肝毒性而导致剂量暂停和剂量下调。

建议患者在瑞维鲁胺治疗开始前以及用药最初的四个月内定期监测肝功能。如果有提示肝功能不全的临床症状或体征出现，如恶心、呕吐、腹痛、乏力、厌食、流感样症状、黑尿、黄疸、或右上腹痛等应立即检测肝功能。必要时暂停瑞维鲁胺，并随访监测肝功能，当肝毒性恢复

到≤ 1 级后，可以相同剂量或必要时下调剂量（160 mg 或 80 mg）重新用药。恢复治疗的患者，须继续随访监测肝功能，若再次发生≥ 3 级肝毒性，须终止使用瑞维鲁胺。

鉴于目前尚无瑞维鲁胺在中度或重度肝功能损害患者中的相关数据，故不建议此类患者使用瑞维鲁胺。

高血压

在 CHART 研究中，瑞维鲁胺组和比卡鲁胺组中分别有 88 例（27.2%）和 68 例（21.0%）患者报告了高血压，其中分别有 29 例（9.0%）和 30 例（9.3%）报告了≥ 3 级高血压（见【不良反应】）。瑞维鲁胺组患者的高血压中位发生时间为 140 天，仅 1 例（0.3%）因高血压而导致剂量暂停，无患者因高血压而导致终止治疗或剂量下调。

建议患者服用瑞维鲁胺期间应注意监测血压。

心电图 QT 间期延长

在 CHART 研究中，瑞维鲁胺组和比卡鲁胺组中分别有 27 例（8.4%）和 18 例（5.6%）患者报告了心电图 QT 间期延长，其中分别有 2 例（0.6%）和 1 例（0.3%）报告了≥ 3 级心电图 QT 间期延长（见【不良反应】）。瑞维鲁胺组患者的心电图 QT 间期延长的中位发生时间为 225 天，仅 2 例（0.6%）因心电图 QT 间期延长而导致剂量暂停，无患者因心电图 QT 间期延长而导致终止治疗或剂量下调。

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 间期延长药物在 QT 间期延长高风险患者接受治疗前评估获益 - 风险比，包括出现尖端扭转型室速的可能性。

惊厥发作

在 CHART 研究中尚未观察到任何级别的惊厥发作发生。CHART 研究已排除了有癫痫病史或惊厥发作诱因的患者。鉴于同类药存在不同程度惊厥发作的风险，应告知患者使用瑞维鲁胺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瑞维鲁胺。

与其他药品合用

瑞维鲁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，开始瑞维鲁胺治疗前应检查合并用药。一般而言，对于作为许多代谢酶或转运体敏感底物的药物，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，应尽可能避免与瑞维鲁胺合用（见【药物相互作用】）。

应避免与华法林和香豆素类抗凝剂合用。如果瑞维鲁胺与经 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值（INR）进行额外监测。

辅料

本品含乳糖，有罕见的乳糖不耐受问题的患者不得使用本品。

对驾驶和使用机器能力的影响

瑞维鲁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，由于使用同类药的患者曾有惊厥发作的报告，故应告知患者有关驾驶或操作机器的风险。

处置及处理本品时的特别注意事项

瑞维鲁胺不应由患者及其护理人员以外的人、特别不能由已经或可能妊娠的女性处理瑞维鲁胺，并且应放置于儿童不能触及的场所。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

尚不清楚精液中是否存在瑞维鲁胺或其代谢物。瑞维鲁胺可能对发育中的胎儿造成伤害。在瑞维鲁胺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应发生性行为时，应同时使用避孕套以及另外一种高效避孕方法。

妊娠

瑞维鲁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，妊娠期间使用瑞维鲁胺可能会对胎儿造成伤害。尚无妊娠女性使用瑞维鲁胺的数据。

尚不明确瑞维鲁胺 / 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。哺乳期间不应使用瑞维鲁胺。

生育力

尚无瑞维鲁胺对生育力影响的临床数据。根据动物研究结果，瑞维鲁胺可能降低有生育能力的男性的生育力（见【药理毒理】）。【儿童用药】





尚未确定瑞维鲁胺在 18 岁以下儿童或青少年患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 CHART 研究中接受瑞维鲁胺治疗的 323 例患者中,25.4% 的患者年龄小于 65 岁,49.8% 的患者年龄在 65 岁至 74 岁之间,24.8% 的患者年龄在 75 岁及以上。各年龄组患者之间未观察到有效性上存在总体差异。年龄小于 65 岁的患者中有 47.6%、65-74 岁的患者中有 41.0%、75 岁及以上的患者中有 60.0% 发生 3-4 级不良事件。高血压在年龄小于 65 岁患者中的发生率为 28.0%、65-74 岁患者中的发生率为 24.2%、75 岁及以上患者中的发生率为 32.5%。

【药物相互作用】

瑞维鲁胺对其他药物的影响

CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2B6 底物

一项 18 例前列腺癌患者的药物相互作用研究结果显示,瑞格列奈 (CYP2C8 底物) 联合 240 mg 瑞维鲁胺用药后,瑞格列奈的 AUC_{0-12} 、 AUC_{0-24} 和 C_{max} 分别约降低了 63.5%、63.5% 和 57.6%;安非他酮 (CYP2B6 底物) 联合 240 mg 瑞维鲁胺用药后,安非他酮的 AUC_{0-24} 和 C_{max} 分别约降低了 60.8%、60.0% 和 59.3%,其活性代谢产物羟基安非他酮的 AUC_{0-24} 、 AUC_{0-24} 和 C_{max} 分别约降低了 61.5%、64.9% 和 31.4%。提示瑞维鲁胺是 CYP2C8 和 CYP2B6 的中效诱导剂。

另一项考察瑞维鲁胺对咪达唑仑、S- 华法林和奥美拉唑药代动力学影响研究正在进行中,已获得 8 例受试者阶段性研究结果显示,咪达唑仑 (CYP3A4 底物) 联合 240 mg 瑞维鲁胺用药后,咪达唑仑的 AUC_{0-12} 、 AUC_{0-24} 和 C_{max} 分别约降低了 94.8%、94.7% 和 90.9%;S- 华法林 (CYP2C9 底物) 联合 240 mg 瑞维鲁胺用药后,S- 华法林的 AUC_{0-12} 、 AUC_{0-24} 和 C_{max} 分别约降低了 48.6%、53.6% 和 9.3%;奥美拉唑 (CYP2C19 底物) 联合 240 mg 瑞维鲁胺用药后,奥美拉唑的 AUC_{0-12} 和 C_{max} 分别约降低了 80.3%、79.5% 和 64.4%。提示瑞维鲁胺是 CYP3A4 和 CYP2C19 的强效诱导剂,也是 CYP2C9 的中效诱导剂。

瑞维鲁胺与主要经 CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2B6 代谢的药物合用时,可能会降低这些药物的暴露量,如有可能,建议换用其他药物;如需继续用药,有可能发生药效降低的情况 (见【注意事项】)。

瑞维鲁胺与转运蛋白的相互作用

体外研究数据显示,瑞维鲁胺可能是 P- 糖蛋白 (P-gp) 底物;瑞维鲁胺对 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 有一定抑制作用,瑞维鲁胺与 P-gp 底物类药物 (如地高辛、达比加群、非索非那丁) 或 BCRP 底物类药物 (如瑞舒伐他汀、柳氮磺胺吡啶) 合并使用可能增加它们的暴露量。此外,基于体外数据,瑞维鲁胺在体内存在抑制有机阴离子转运多肽 (OATP1B1 和 OATP1B3) 和多药及毒素外排转运蛋白 (MATE1 和 MATE2-K) 的风险,与 OATP1B1/OATP1B3 底物类药物 (如普伐他汀、瑞格列奈、格列苯脲) 或 MATE1/MATE2-K 底物类药物 (如二甲双胍) 合并使用可能增加它们的暴露量。

一项在前列腺癌患者体内瑞维鲁胺对地高辛 (P-gp 底物)、瑞舒伐他汀钙 (BCRP 和 OATP1B1/1B3 底物) 和盐酸二甲双胍 (MATE1/2-K 底物) 药代动力学影响研究正在进行中,尚未获得研究数据。

其他药物对瑞维鲁胺的影响

目前尚未开展其他药物对瑞维鲁胺影响的研究,未获得相关研究数据。

【药物过量】

对于瑞维鲁胺用药过量,尚无已知的特定解毒剂。如果用药过量,则停用瑞维鲁胺,采取一般支持性措施,直至临床毒性降低或缓解。

【临床应用】

作用机制

瑞维鲁胺是一种雄激素受体 (AR) 抑制剂,可竞争性抑制雄激素与 AR 结合,从而抑制 AR 核移位及 DNA 结合,降低 AR 介导的基因转录。

药理学

在随机、开放、阳性药物对照的 III 期临床试验 CHART 研究中,评估了随机入组前尚未开始雄激素剥夺治疗的 mHSPC 患者的第 12 周末前列腺特异抗原 (PSA) 应答率 (较基线水平下降 $\geq 90\%$ 患者比例) 和全部患者随机后 PSA 未检出率 (最低值 ≤ 0.2 ng/ml 的患者比例),结果显示,瑞维鲁胺组和比卡鲁胺组的 PSA 应答率分别为 93.7% 和

78.9%,PSA 未检出率分别为 68.1% 和 33.2%。

瑞维鲁胺尚未开展 QT/QTc 间期延长的临床药理学研究。在 CHART 研究中,瑞维鲁胺组和比卡鲁胺组分别有 27 例 (8.4%) 和 18 例 (5.6%) 患者报告了心电图 QT 间期延长,其中分别有 2 例 (0.6%) 和 1 例 (0.3%) 报告了 ≥ 3 级心电图 QT 间期延长 (见【不良反应】)。瑞维鲁胺组患者的心电图 QT 间期延长的中位发生时间为 225 天,2 例 (0.6%) 因心电图 QT 间期延长而导致剂量暂停,无患者因心电图 QT 间期延长而导致终止治疗或剂量下调。

药代动力学

在 1 项瑞维鲁胺单药 I/II 期研究 (SHR-3680-I/II-CRPC-TOL/PK/PD) 中考察了瑞维鲁胺单药在转移性去势抵抗性前列腺癌患者中的药代动力学特征,共计 41 例患者。另外,在健康受试者中考察了瑞维鲁胺的物质平衡及生物转化以及食物对瑞维鲁胺药代动力学的影响。

吸收

前列腺癌患者单次口服 240 mg 瑞维鲁胺,瑞维鲁胺的中位达峰时间约为 7 小时。每日一次连续服药 15 天,瑞维鲁胺血药浓度基本达稳态。稳态几何平均 (CV%) 峰浓度为 32500 ng/mL (22.4%),几何平均 (CV%) 谷浓度为 23100 ng/mL (24.2%)。连续服用 28 天,瑞维鲁胺稳态 AUC 蓄积比约为 4.1,在体内存在一定蓄积。

食物影响

48 例健康受试者分别于高脂餐后和空腹状态下单次口服 240 mg 瑞维鲁胺。空腹服药与餐后服药瑞维鲁胺的 C_{max} 、 AUC_{0-12} 和 AUC_{0-24} 几何均值分别约为 112.4%、105.2% 和 105.2%,几何均值比的 90% 置信区间均在 (80.0% ~ 125.0%) 区间内,高脂餐对单剂口服瑞维鲁胺片的药代动力学没有影响。

瑞维鲁胺的人血浆蛋白结合率为 97.2-100%。瑞维鲁胺体内分布较广,前列腺癌患者单次口服 240 mg 瑞维鲁胺,几何平均 (CV%) 表观分布容积为 32.5 L (33.1%)。

消除

前列腺癌患者单次口服 240 mg 瑞维鲁胺,瑞维鲁胺的几何平均 (CV%) 消除半衰期为 89.6 小时 (25.8%),几何平均 (CV%) 表观清除率为 0.251 L/h (30.5%)。

代谢

体外研究表明,细胞色素 P450 酶可能不是参与瑞维鲁胺代谢的主要酶。

6 例健康受试者单次口服 240 mg ^{14}C 瑞维鲁胺的体内研究表明,药物主要通过代谢消除,尿液和粪便中原形药物分别占给药量的 8.78% 和 10.8%。瑞维鲁胺在人体内主要代谢途径是氧化脱羧,氧化脱羧代谢产物占给药量的 40.2%,次要代谢途径有未甲基化羧酸、磷脂酰乙醇胺加合、硫酸结合、葡萄糖结合、葡萄糖醛酸结合、O- 去乙酰化并进一步葡萄糖醛酸结合。

排泄

6 例健康受试者单次口服 240 mg ^{14}C 瑞维鲁胺后,血浆中的主要药物相关物质为原形药物,占血浆总放射性暴露量的 96.6%。给药后 0-672 小时尿和粪中放射性物质总回收率为 89.8%,其中尿液和粪便分别占 64.3% 和 25.5%,药物主要经肾通过尿液排泄,粪便是次要排泄途径。

特殊人群药代动力学

儿童及青少年

本品尚无在 18 岁以下的儿童或青少年人群中的临床试验数据。

肝功能不全

目前尚无针对中度或重度肝功能不全患者进行的瑞维鲁胺药代动力学研究数据。

基于一项包括 201 例肝功能正常或轻度异常的前列腺癌患者的群体药代动力学分析,未见肝功能相关指标 (如丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、白蛋白等) 对瑞维鲁胺的表观清除率有明显影响。

肾功能不全

目前尚无针对肾功能不全患者进行的瑞维鲁胺药代动力学研究。基于一项包括 201 例肝功能正常或轻度异常的前列腺癌患者的群体药代动力学分析,未见肾功能相关指标 (如肌酐、肌酐清除率等) 对瑞维鲁胺的表观清除率有明显影响。

遗传药理学

目前尚无针对影响瑞维鲁胺疗效或代谢的遗传药理学研究。

【临床试验】

CHART 研究是一项国际多中心、随机、开放、阳性药物对照的 III 期临床试验,受试者为高瘤负荷的 mHSPC 患者,高瘤负荷定义为存在内脏转移 (淋巴结除外) 和/或存在 4 处或以上骨病灶 (至少 1 处不在脊柱或骨盆)。654 例患者按照 1:1 随机分配接受 240 mg 瑞维鲁胺 (N=326) 或 50 mg 比卡鲁胺 (N=328) 每日 1 次口服给药,持续用药直至疾病进展或不可耐受,患者同时接受 GnRH α 药物治疗或既往接受过双侧睾丸切除术。临床研究排除了既往接受过针对前列腺癌的化疗,新型内分泌治疗或超过 3 个月的雄激素剥夺治疗的患者。随机分层因素包括美国东部肿瘤协作组体能状态 (ECOG 评分,0 或 1) 和是否有内脏转移灶 (淋巴结除外) (是或否)。

两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 69 岁 (范围为 45-91 岁),亚洲人占 90.4% (均来自中国),白种人占 9.6%,73.9% 的患者的 ECOG 评分为 1 分,81.5% 的患者的 Gleason 评分 ≥ 8 分,20.6% 的患者存在内脏转移 (淋巴结除外),68.6% 的患者的骨病灶数 > 10 个,以及 56.4% 的患者在本研究随机之前已开始雄激素剥夺治疗。

本研究的主要有效性终点为独立评估委员会 (IRC) 评估的无影像学进展生存期 (rPFS) 和总生存期 (OS)。rPFS 的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 个新骨病灶并得到确认 (根据调整后前列腺癌工作组标准 1.1 [PCWG3]) 和 / 或确诊疾病进展 (根据实体瘤疗效评价标准 1.1 [RECIST 1.1])。

至方案预先设定的期中分析时,有效性结果显示相较于比卡鲁胺组,瑞维鲁胺组患者的 rPFS (基于 IRC 的评估) 有统计学显著改善,发生影像学疾病进展或死亡的风险降低了 56.0% (HR 0.440, 95% CI: 0.332-0.583; p<0.0001)。CHART 研究的主要有效性结果见表 3 和图 1。

期中分析时,瑞维鲁胺组在其他有效性终点上也均观察到获益。相较于比卡鲁胺,瑞维鲁胺延长由研究者评估的 rPFS (NR vs. 18.5 月; HR=0.371, 95% CI: 0.281-0.491; p<0.0001),至 PSA 进展时间 (NR vs. 11.0 月; HR=0.192, 95% CI: 0.144-0.257; p<0.0001),至下次骨相关事件时间 (NR vs. NR; HR=0.643, 95% CI: 0.478-0.864; p=0.0032) 和至下次抗前列腺癌治疗开始时间 (NR vs. 15.6 月; HR=0.336, 95% CI: 0.263-0.430; p<0.0001)。PSA 进展定义根据 PCWG3 标准。骨相关事件包括骨折、脊髓压迫、针对骨痛的放疗或手术以及死亡。

相较于比卡鲁胺,瑞维鲁胺也提高客观缓解率 (ORR) (84.3% vs. 67.5%; 缓解率差值 16.8%, 95% CI: 6.53%-27.16%; p=0.0017), PSA 应答率 (93.7% vs. 78.9%; 应答率差值 14.8%, 95% CI: 7.03%-22.64%; p=0.0004) 和 PSA 未检出率 (68.1% vs. 33.2%; 未检出率差值 34.9%, 95% CI: 27.68%-42.05%; p<0.0001)。ORR 定义为基线前有可测量的靶病灶的患者中,由研究者按照 RECIST 1.1 标准评定最佳总体疗效为完全缓解或部分缓解,并且按照调整后 PCWG3 标准评定骨扫描未进展的患者比例。PSA 应答率定义为随机前尚未开始雄激素剥夺治疗的患者中,研究治疗第 12 周末 PSA 水平较基线水平下降 $\geq 90\%$ 的患者比例。PSA 未检出率定义为随机后 PSA 最低值 ≤ 0.2 ng/ml 的患者比例。

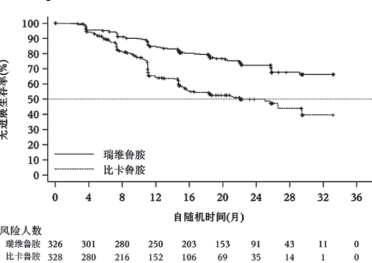
表 3: 有效性结果 - 意向治疗人群 (CHART)

终点	瑞维鲁胺 (N=326)	比卡鲁胺 (N=328)
IRC 评估的无影像学进展生存期		
疾病进展或死亡, n (%)	82 (25.2)	127 (38.7)
中位时间, 月 (95% CI) ^[1]	NR	25.1 (15.74, NR)
风险比 ^[2] (95% CI) ^[3]	0.440 (0.332, 0.583)	
双侧 p 值 ^[4]	<0.0001	

- [1] 采用 Brookmeyer and Crowley 法估计。
- [2] 基于随机分层因素 (ECOG 评分是否 > 0 ; 是否存在内脏转移灶 [淋巴结除外]) 的分层 Cox 比例风险模型。
- [3] 95% CI 基于 Wald 法。
- [4] 基于随机分层因素 (ECOG 评分是否 > 0 ; 是否存在内脏转移灶 [淋巴结除外]) 的分层 Log-rank 检验统计量的 p 值。

CI= 置信区间; NR= 独立评估委员会; NR= 尚未达到。

图 1: 无影像学进展生存期 (rPFS, 基于 IRC 评估) 的 Kaplan-Meier 曲线, 意向治疗人群 (CHART)



本品为基于替代终点获得附条件批准上市, 暂未获得临床终点数据, 尚待上市后进一步验证。

【药理作用】

药理作用

瑞维鲁胺是一种 AR 抑制剂, 可竞争性抑制雄激素与 AR 结合, 从而抑制 AR 核移位及 DNA 结合, 降低 AR 介导的基因转录。

毒理研究

遗传毒性

瑞维鲁胺 Ames 试验, 中国仓鼠肺成纤维细胞 (CHL) 染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

瑞维鲁胺尚未开展生育力与早期胚胎发育毒性试验, 胚胎 / 胎仔发育毒性试验。

在大鼠 26 周重复给药毒性试验中, 给药剂量 ≥ 20 mg/kg/ 天 (以 AUC 计, 雌鼠、雄鼠暴露量约为人推荐剂量 240 mg/ 天的 0.2 倍和 0.13 倍; 以体表面积计, 约为人推荐剂量 240 mg/ 天的 0.8 倍) 可观察到雌性大鼠前侧肢和精囊腺体减小和萎缩。在大鼠 39 周重复给药毒性试验中, 给药剂量 ≥ 10 mg/kg/ 天 (以 AUC 计, 约为人推荐剂量 240 mg/ 天的 0.5 倍; 以体表面积计, 约为人推荐剂量 240 mg/ 天的 1.4 倍) 可观察到雄性动物睾丸双侧曲细精管变性, 附睾双侧附睾管精子减少伴细胞碎片以及前列腺萎缩。

致癌性

瑞维鲁胺尚未开展致癌性研究。

【贮藏】密封, 不超过 30°C 保存。

【包装】

本品采用聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔包装。15 片 / 板, 3 板 / 盒。

本品采用聚酰胺 / 铝 / 聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔热合密封的双铝板包装。21 片 / 板, 4 板 / 盒。

【有效期】18 个月

【执行标准】YBH07272022

【批准文号】

国药准字 H20220016

附条件批准上市。

【药品上市许可持有人】

名称: 江苏恒瑞医药股份有限公司
注册地址: 连云港经济技术开发区黄河路 38 号
邮政编码: 222047
电话: 800-8283900 400-8283900
传真: 0518-85463261
网址: <https://www.hengrui.com/>

【生产企业】

企业名称: 江苏恒瑞医药股份有限公司
生产地址: 连云港经济技术开发区临港产业区东晋路
邮政编码: 222047
电话: 800-8283900 400-8283900
传真: 0518-85463261
网址: <https://www.hengrui.com/>

