

核准日期：2019 年 12 月 26 日
修改日期：XXXX 年 XX 月 XX 日

甲苯磺酸尼拉帕利胶囊说明书

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：甲苯磺酸尼拉帕利胶囊

商品名称：则乐®

英文名称：Niraparib Tosilate Capsules

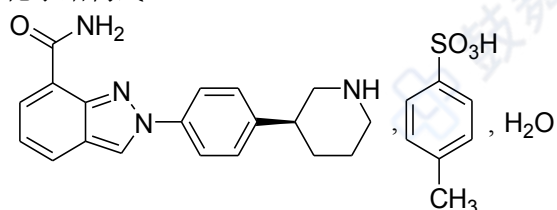
汉语拼音：Jiabēn Huāngsuān Nílápālì Jiāonáng

【成份】

本品活性成分为甲苯磺酸尼拉帕利

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

化学结构式：



分子式：C₁₉H₂₀N₄O•C₇H₈O₃S•H₂O

分子量：510.61

【性状】

本品内容物为白色至类白色粉末。

【适应症】

本品适用于晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者对一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

本品适用于铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

【规格】

100 mg（按 C₁₉H₂₀N₄O 计）

【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。

剂量

卵巢癌一线维持治疗：对于体重<77 kg 或者基线血小板计数<150,000/ μ L 的患者，本品推荐剂量为每天一次口服 200 mg；对于体重 \geq 77 kg 且基线血小板计数 \geq 150,000/ μ L 的患者，本品推荐剂量为每天一次口服 300 mg，直至出现疾病进展或不可耐受的不良反应。患者应在含铂化疗结束后的 12 周内开始本品治疗。

复发性卵巢癌维持治疗：本品推荐剂量为每天一次口服 300mg，直至出现疾病进展或不可耐受的不良反应。患者应在含铂化疗结束后的 8 周内开始本品治疗。

建议患者在每天大致相同时间服药，应整粒吞下。本品可在进餐或空腹时服用。睡前给药可能会控制恶心。

如果患者呕吐或漏服一剂，不应追加剂量，而应在第二天的常规时间服用下一次处方剂量。

剂量调整

针对不良反应的剂量调整

针对不良反应的推荐剂量调整在表 1、表 2 和表 3 中列出。

通常情况下，建议首先暂停治疗（但暂停治疗应不超过 28 天），至不良反应缓解，然后在相同剂量下重新开始治疗。如果再次发生不良反应，建议下调剂量。如果 28 天给药暂停后不良反应仍持续，建议停用本品。如果暂停给药和下调剂量无法控制不良反应，建议永久停药。

表 1：针对不良反应的推荐剂量调整

起始剂量水平	200 mg	300 mg
首次剂量下调	100 mg/天	200 mg/天
第二次剂量下调	停药	100 mg/天 ^a

^a 如果需要进一步下调剂量至 100 mg/天以下，则停用本品。

表 2：针对非血液不良反应的剂量调整

CTCAE ^a \geq 3 级非血液学不良反应，当无可用的预防措施、或尽管给予治疗，不良反应持续存在	<ul style="list-style-type: none">● 暂停服用本品不超过 28 天直至不良反应缓解。● 参照表 1 在下调的剂量下恢复本品治疗。
患者在 100mg/天剂量下出现 CTCAE \geq 3 级治疗相关的不良反应持续超过 28 天	永久停药。

^a CTCAE=常见不良事件评价标准

表 3：针对血液不良反应的剂量调整

监测全血细胞计数（CBC），在治疗的第一个月内每周监测一次，随后的 11 个月每月监测一次，并在此之后定期监测（参见【注意事项】）。	
血小板计数< 100,000/ μ L	首次发生： <ul style="list-style-type: none"> ● 暂停服用本品不超过 28 天，并每周监测一次血细胞计数，直至血小板计数恢复至$\geq 100,000/\mu\text{L}$。 ● 参照表 1 在相同剂量或下调剂量恢复本品治疗。 ● 如果血小板计数< 75,000/μL，在下调剂量的情况下恢复本品治疗。
	第二次发生： <ul style="list-style-type: none"> ● 暂停服用本品不超过 28 天，并每周监测一次血细胞计数，直至血小板计数恢复至$\geq 100,000/\mu\text{L}$。 ● 参照表 1 在下调剂量下恢复本品治疗。 ● 如果血小板计数未在 28 天的给药暂停期内恢复至可接受水平，或已经将剂量下调至 100 mg 每天一次，则永久停药。
中性粒细胞< 1,000/ μL 或血红蛋白< 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> ● 暂停服用本品不超过 28 天，并每周监测一次血细胞计数，直至中性粒细胞计数恢复至$\geq 1,500/\mu\text{L}$ 或血红蛋白恢复至$\geq 9 \text{ g/dL}$。 ● 参照表 1 在下调剂量下恢复本品治疗。 ● 如果中性粒细胞和/或血红蛋白计数未在 28 天的给药暂停期内恢复至可接受水平，或患者已经将剂量下调至 100 mg 每天一次，则停用本品。
需要输血或造血生长因子支持的血液不良反应	<ul style="list-style-type: none"> ● 对于血小板计数$\leq 10,000/\mu\text{L}$ 的患者，应考虑输注血小板。如果存在其他出血风险因素，如合并使用抗凝或抗血小板药品，考虑暂停使用这些药物和/或在血小板计数更高的情况下输血。 ● 在下调的剂量下恢复本品治疗。
确诊为骨髓增生异常综合征（MDS）或急性髓性白血病（AML）	<ul style="list-style-type: none"> ● 永久性停用本品。

低体重患者

NOVA 研究中，约 25% 的患者体重低于 58 kg，并且约有 25% 的患者体重大于 77 kg。低体重患者（78%）中 3 或 4 级药物相关不良反应的发生率大于高体重患者（53%）。仅有 13% 的低体重患者在第 3 个疗程（28 天为 1 个疗程）之后仍保持 300 mg 剂量。对于体重低于 58 kg 的患者，可考虑 200 mg 的起始剂量。

特殊人群用药

肝功能损害

对于轻度或中度肝功能损害的患者，不需要调整剂量。目前尚无重度肝功能损害患者的数据，这些患者应慎用（参见【药代动力学】）。

肾功能损害

对于轻度或中度肾功能损害的患者，无需调整剂量。目前尚无重度肾功能损害或接受血液透析治疗的终末期肾病患者的数据；这些患者应慎用（参见【药代动力学】）。

儿童

尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年中的安全性和疗效。

老年人

对于老年患者（≥65 岁），无需调整剂量。年龄≥75 岁的患者临床数据有限。

【不良反应】

由于临床试验在各种不同条件下进行，一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率直接比较，且不能反映临床实际应用中的不良反应发生率。

在 PRIMA、NOVA 和 QUADRA 试验中接受本品治疗的 1314 例患者中，最常见的（发生率>10%）不良反应为恶心（65%）、血小板减少症（60%）、贫血（56%）、疲乏（55%）、便秘（39%）、肌肉骨骼疼痛（36%）、腹痛（35%）、呕吐（33%）、中性粒细胞减少症（31%）、食欲减退（24%）、白细胞减少症（24%）、失眠（23%）、头痛（23%）、呼吸困难（22%）、皮疹（21%）、腹泻（18%）、高血压（17%）、咳嗽（16%）、头晕（14%）、急性肾损伤（13%）、尿路感染（12%）和低镁血症（11%）。

卵巢癌一线维持治疗

PRIMA 试验是一项在 728 例接受尼拉帕利或安慰剂治疗的一线含铂化疗后的晚期卵巢癌患者中开展的随机、安慰剂对照、双盲研究。在接受尼拉帕利治疗的患者中，中位治疗持续时间为 11.1 个月（范围：0.03 至 29 个月）。

在 PRIMA 试验中接受尼拉帕利治疗的所有患者

在接受尼拉帕利治疗的患者中，有 32% 出现了严重不良反应。>2% 的严重不良反应有血小板减少症（16%）、贫血（6%）和小肠梗阻（2.9%）。0.4% 的患者出现了致死性不良反应，包括肠穿孔和胸腔积液（各 1 例患者）。

在接受尼拉帕利治疗的患者中，有 12% 因不良反应永久停药。>1% 的导致永久停药的不良反应包括血小板减少症（3.7%）、贫血（1.9%）、恶心和中性粒细胞减少症（各 1.2%）。在 80% 的患者中，不良反应导致剂量下调或暂停给药，其中最常见的是血小板减少症（56%）、贫血（33%）和中性粒细胞减少症（20%）。

表 4 和表 5 分别总结了在 PRIMA 试验中观察到的接受本品治疗所有患者中发生的常见不良反应和实验室异常。

表 4：PRIMA 试验接受尼拉帕利治疗的所有患者中发生率≥10%的不良反应^a

	1-4 级 ^b		3-4 级 ^b	
	尼拉帕利 N = 484 (%)	安慰剂 N = 244 (%)	尼拉帕利 N = 484 (%)	安慰剂 N = 244 (%)
血液和淋巴系统疾病				
血小板减少症	66	5	39	0.4
贫血	64	18	31	2

中性粒细胞减少症 ^c	42	8	21	1
白细胞减少症 ^d	28	9	5	0.4
胃肠系统疾病				
恶心	57	28	1	1
便秘	40	20	1	0.4
呕吐	22	12	1	1
全身疾病和给药部位各种反应				
疲乏	51	41	3	1
各类检查				
AST/ALT 水平升高	14	7	3	0.8
代谢和营养障碍				
食欲减退	19	8	1	0
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
肌肉骨骼疼痛	39	38	1	0
神经系统病症				
头痛	26	15	0.4	0
头晕	19	13	0	0.4
精神类疾病				
失眠	25	14	1	0.4
肾脏和泌尿系统疾病				
急性肾损伤 ^e	12	5	0.2	0
呼吸系统、胸部和纵隔病症				
呼吸困难	22	13	0.4	1
咳嗽	18	15	0	0.4
血管性疾病				
高血压	18	7	6	1

^a 表中的所有不良反应均包含首选术语组合，但恶心、呕吐、食欲减退、头痛和失眠为单个首选术语。

^b CTCAE v4.02 = 常见不良事件评价标准第 4.02 版

^c 包括中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少性感染、中性粒细胞减少性脓毒症、发热性中性粒细胞减少症。

^d 包括白细胞减少症、淋巴细胞计数下降、淋巴细胞减少症、白细胞计数下降。

^e 包括肌酐升高、血尿素升高、急性肾损伤、肾衰竭、血肌酸升高。

表 5: PRIMA 试验接受尼拉帕利治疗的所有患者中发生率≥25%的实验室检查异常

	1-4 级 ^a		3-4 级 ^a	
	尼拉帕利 N=484 (%)	安慰剂 N=244 (%)	尼拉帕利 N=484 (%)	安慰剂 N=244 (%)
血红蛋白下降	87	66	29	1
血小板计数下降	74	13	37	0
白细胞计数下降	71	36	9	0
血葡萄糖升高	66	57	3	3
中性粒细胞绝对计数下降	66	25	23	1
淋巴细胞计数下降	51	29	7	3
碱性磷酸酶升高	46	21	1	0
肌酐升高	40	23	0	0
血镁下降	36	34	1	0
天冬氨酸转氨酶升高	35	17	1	0.4

丙氨酸转氨酶升高	29	17	2	1
----------	----	----	---	---

^aCTCAE v4.02 = 常见不良事件评价标准第 4.02 版

在 PRIMA 中基于体重或血小板计数确定起始剂量接受本品治疗的患者

在基于体重和血小板计数确定的剂量接受尼拉帕利治疗的患者中，中位治疗持续时间为 11.0 个月（范围：1 天至 16 个月）。

在接受尼拉帕利治疗的患者中，有 27%出现了严重不良反应。> 2%的严重不良反应为贫血（8%）和血小板减少症（7%）。未发生导致死亡的不良反应。

在接受尼拉帕利治疗的患者中，有 14%因不良反应永久停药。>2%的导致永久停药的不良反应包括血小板减少症和贫血（各 3.0%）、恶心（2.4%）。

72%的患者因不良反应导致剂量下调或暂停给药，其中最常见的是血小板减少症（50%）、贫血（23%）和中性粒细胞减少症（15%）。

表 6 和表 7 总结了 PRIMA 研究中基于基线体重或血小板计数确定尼拉帕利起始剂量患者中的不良反应和实验室检查异常。

表 6: PRIMA 试验中基于基线体重或血小板计数确定起始尼拉帕利起始剂量接受治疗的患者中发生率 ≥10%的不良反应 ^a

	1-4 级 ^b		3-4 级 ^b	
	尼拉帕利 N=169 (%)	安慰剂 N=86 (%)	尼拉帕利 N=169 (%)	安慰剂 N=86 (%)
血液和淋巴系统疾病				
血小板减少症	54	5	21	1
贫血	50	28	23	1
中性粒细胞减少症 ^c	36	8	15	1
白细胞减少症 ^d	28	11	5	0
胃肠系统疾病				
恶心	53	21	1	0
便秘	33	16	1	1
呕吐	17	9	0	1
全身疾病和给药部位各种反应				
疲乏	48	36	3	0
代谢和营养障碍				
食欲减退	19	5	1	0
神经系统病症				
头痛	22	17	1	0
头晕	14	11	0	0
精神类疾病				
失眠	21	14	0	0
肾脏和泌尿系统疾病				
急性肾损伤 ^e	12	5	1	0
呼吸系统、胸部和纵隔病症				
呼吸困难	18	10	0	1
血管性疾病				

高血压	17	9	5	2
-----	----	---	---	---

^a表中的不良反应术语除了恶心、呕吐、食欲减退、头痛和失眠为单个首选术语，其他的不良反应包含相关首选术语组合。

^bCTCAE v4.02 = 常见不良事件评价标准第 4.02 版

^c包括中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少性感染、中性粒细胞减少性脓毒症、发热性中性粒细胞减少症。

^d包括白细胞减少症、淋巴细胞计数下降、淋巴细胞减少症、白细胞计数下降。

^e包括血肌酐升高、血尿素升高、急性肾损伤、肾衰竭、血肌酸升高。

表 7: PRIMA 试验中基于基线体重或血小板计数确定起始尼拉帕利起始剂量接受治疗的患者中发生率 ≥25%的实验室检查异常

	1-4 级 ^a		3-4 级 ^a	
	尼拉帕利 N = 169 (%)	安慰剂 N = 86 (%)	尼拉帕利 N = 169 (%)	安慰剂 N = 86 (%)
血红蛋白下降	81	70	21	0
白细胞减少	70	36	6	0
血小板减少	63	15	18	0
血葡萄糖升高	63	56	2	1
中性粒细胞绝对计数下降	60	27	15	0
淋巴细胞计数下降	52	30	5	4
碱性磷酸酶升高	43	17	1	0
血镁下降	44	30	0	0
肌酐升高	41	22	0	0
天冬氨酸转氨酶升高	31	19	1	0
丙氨酸转氨酶升高	28	15	2	2

^aCTCAE v4.02 = 常见不良事件评价标准第 4.02 版

复发性卵巢癌维持治疗

在 NOVA 试验中，已在 367 例铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者中研究本品单药治疗（300 mg 每天一次）的安全性。该试验中不良反应导致 69% 的患者减量或暂停用药，其中发生率最高的是血小板减少症（41%）和贫血（20%）。该试验中因不良反应导致的永久停药率为 15%。这些患者接受本品治疗的中位暴露期为 250 天。

表 8 和表 9 分别总结 NOVA 试验中接受本品治疗的患者中所观察到的常见不良反应和实验室异常。

表 8: NOVA 试验接受尼拉帕利治疗的患者中发生率 ≥ 10% 的不良反应

	1-4 级 ^a		3-4 级 ^a	
	尼拉帕利 N = 367 (%)	安慰剂 N = 179 (%)	尼拉帕利 N = 367 (%)	安慰剂 N = 179 (%)
血液和淋巴系统疾病				
血小板减少症	61	5	29	0.6
贫血	50	7	25	0
中性粒细胞减少症 ^b	30	6	20	2
白细胞减少症	17	8	5	0
心血管系统疾病				
心悸	10	2	0	0
胃肠系统疾病				
恶心	74	35	3	1
便秘	40	20	0.8	2
呕吐	34	16	2	0.6
粘膜炎/口腔炎	20	6	0.5	0
消化不良	18	12	0	0
口干	10	4	0.3	0
全身症状和给药部位反应				
疲乏/虚弱	57	41	8	0.6
代谢和营养障碍				
食欲减退	25	15	0.3	0.6
感染和侵袭类疾病				
泌尿道感染	13	8	0.8	1
各类检查				
AST/ALT 水平升高	10	5	4	2
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
背痛	18	12	0.8	0
神经系统疾病				
头痛	26	11	0.3	0
头晕	18	8	0	0
味觉障碍	10	4	0	0
精神类疾病				
失眠	27	8	0.3	0
焦虑症	11	7	0.3	0.6
呼吸系统、胸部和纵隔疾病				
鼻咽炎	23	14	0	0
呼吸困难	20	8	1	1
咳嗽	16	5	0	0
皮肤和皮下组织疾病				
皮疹	21	9	0.5	0
血管疾病				
高血压	20	5	9	2

^aCTCAEv4.02 = 常见不良事件评价标准第 4.02 版^b中性粒细胞减少症包括中性粒细胞减少性感染、中性粒细胞减少性脓毒症和发热性中性粒细胞减少症等首选术语。

表 9: NOVA 试验接受尼拉帕利治疗的患者中发生率 $\geq 25\%$ 的实验室检查异常

	1-4 级 ^a		3-4 级 ^a	
	尼拉帕利 N = 367 (%)	安慰剂 N = 179 (%)	尼拉帕利 N = 367 (%)	安慰剂 N = 179 (%)
血红蛋白下降	85	56	25	0.5
血小板计数下降	72	21	35	0.5
白细胞计数下降	66	37	7	0.7
中性粒细胞绝对计数下降	53	25	21	2
AST 水平升高	36	23	1	0
ALT 水平升高	28	15	1	2

^aCTCAEv4.02=常见不良事件评价标准第 4.02 版

N=患者人数；ALT=丙氨酸转氨酶；AST=天冬氨酸转氨酶

此外，在 NOVA 试验中接受本品治疗的患者中发生率 $\geq 1\%$ ，但 $< 10\%$ 的不良反应和实验室检查异常有：心动过速、外周水肿、低血钾、支气管炎、结膜炎、 γ -谷氨酰转氨酶升高、血肌酐升高、血碱性磷酸酶升高、体重下降、抑郁、鼻出血。

【禁忌】

对本品活性成份或任何辅料产生的超敏反应。

【注意事项】

血液学不良反应

在接受本品治疗的患者中，已有发生血液学不良反应（血小板减少症、贫血和中性粒细胞减少症）的报告。

在 PRIMA 试验接受本品治疗的患者中， ≥ 3 级的血小板减少症、贫血和中性粒细胞减少症的总体发生率分别是 39%、31%和 21%，分别有 4%、2%和 2%的患者因血小板减少症、贫血和中性粒细胞减少症而停药。在接受基于体重或血小板计数确定的尼拉帕利起始剂量给药的患者中，分别有 22%、23%和 15%的患者发生 ≥ 3 级血小板减少症、贫血和中性粒细胞减少症，分别有 3%、3%和 2%的患者因血小板减少症、贫血和中性粒细胞减少症而停药。

在 NOVA 试验中，分别有 29%、25%和 20%的接受本品治疗的患者发生 ≥ 3 级血小板减少症、贫血和中性粒细胞减少症，分别有 3%、1%和 2%的患者因血小板减少症、贫血和中性粒细胞减少症而停药。

在患者从既往化疗引起的血液学不良反应恢复（ ≤ 1 级）之前不得开始本品治疗。治疗期间第一个月内每周检测一次全血细胞计数，在接下来 11 个月的治疗中每月监测一次，在此之后，建议定期监测。如果患者发生重度持续性血液学毒性反应，且在暂停用药后 28 天内仍未好转，应停用本品，并转诊患者至血液科，进行进一步检查，包括骨髓分析和血液样本遗传学分析（参见【用法用量】）。

骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病（MDS/AML）

在临床试验中，接受本品单药治疗的患者报告了 MDS/AML，其中包括致死性结局的病例。在国外临床试验中接受本品治疗的 1785 例患者中，有 15 例出现了 MDS/AML（0.8%）。

患者在发生继发性 MDS/AML 之前，接受本品治疗持续时间从 0.5 个月到 4.9 年不等。所有患者既往接受过含铂化疗和/或其他 DNA 损伤药物治疗（包括放疗）。

如果患者在本品治疗过程中确认 MDS 和/或 AML，应停止本品治疗。

高血压，包括高血压危象

在 PRIMA 试验中，接受本品治疗的患者中有 6% 发生 3-4 级高血压，而安慰剂组患者只有 1% 发生 3-4 级高血压，从首次给药到首次发病的中位时间为 43 天（范围：1 至 531 天），中位持续时间为 12 天（范围：1 至 61 天）。无患者因高血压而停药。

在 NOVA 试验中，接受本品治疗的患者中有 9% 发生 3-4 级高血压，而安慰剂组患者只有 2% 发生 3-4 级高血压。从首次给药到首次发病的中位时间为 77 天（范围：4 至 504 天），中位持续时间为 15 天（范围：1 至 86 天）。小于 1% 的患者因高血压而停药。

本品治疗期间应监测血压和心率，前两个月内至少每周监测一次，然后第一年内每月一次，此后定期监测。密切监测有心血管疾病的患者，尤其是冠状动脉功能不全、心律失常和高血压的患者。如必要，应采用降压药和调整本品剂量的方式控制高血压（参见【用法用量】）。

可逆性后部脑病综合征（PRES）

在接受本品治疗的患者中，罕见（0.09% 的临床试验患者）可逆性后部脑病综合征（PRES）病例报告（参见【不良反应】）。PRES 是一种罕见、可逆的神经系统疾病，可能出现快速演变的症状，包括癫痫、头痛、精神状态改变、视力障碍或皮质盲，伴随或不伴随高血压。PRES 的诊断需要进行脑部成像，首选核磁共振成像（MRI）。如果发生 PRES，建议停用本品，并采取对症治疗（包括控制高血压）。在既往出现过 PRES 的患者中，尚不清楚再次使用本品治疗的安全性。

妊娠/避孕

处于妊娠期或不愿意在治疗期间以及接受最后一次给药后 6 个月内采取可靠避孕措施的有生育能力的女性，不应使用本品。对于有生育能力的女性在接受本品治疗之前应进行妊娠试验。

对驾驶和机械操作能力的影响

本品对驾驶和机械操作能力具有中度影响。服用本品的患者可能发生无力、疲乏和头晕。发生这些症状的患者应谨慎驾驶或操作机械。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

目前尚无或仅有有限数量的本品在妊娠期女性中应用的数据。尚未开展动物生殖和发育毒性研究。但是，基于其作用机制，在对妊娠期女性应用的情况下，本品可引起胚胎或胎儿损害，包括胚胎-致死和致畸作用。避免在妊娠期间使用本品。

哺乳

关于人类乳汁中是否存在尼拉帕利或其代谢产物是否会通过血乳屏障进入乳汁，是否对母乳喂养的婴儿或乳汁产量的影响，目前尚无可用数据。但由于本品有对母乳喂养的婴儿造成严重不良反应的潜在可能性，建议哺乳期女性在接受本品治疗期间和最后一次给药后 1 个月内避免进行母乳喂养。

避孕

具有生育能力的女性在治疗期间不应妊娠，且在治疗开始时应处于非妊娠状态。建议有生育能力的女性在接受治疗之前应进行妊娠试验。具有生育能力的女性在本品治疗期间和末次给药后 6 个月内必须采取有效的避孕措施。

生育力

基于动物研究，对于具有生育能力的男性，本品可能损害其生育能力（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

目前尚未在儿童患者中确认本品的安全性和有效性。

【老年用药】

在 PRIMA 试验中，39% 的患者年龄 ≥ 65 岁，10% 的患者年龄 ≥ 75 岁。在 NOVA 试验中，35% 的患者年龄 ≥ 65 岁，8% 的患者年龄 ≥ 75 岁。总体而言，未观察到本品的安全性和有效性在这些患者与较年轻患者之间存在差异，但不能排除一些老年人会更敏感。

【药物相互作用】

尚未对本品进行临床药物相互作用研究。

体外研究

CYP 抑制: 尼拉帕利或其代谢产物 M1 均不是 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 抑制剂。

CYP 诱导: 尼拉帕利或 M1 均不是 CYP3A4 诱导剂。尼拉帕利在体外是 CYP1A2 的弱诱导剂。

代谢底物: 尼拉帕利是羧酸酯酶（CE）的底物，生成 M1 后进一步通过形成葡糖醛酸代谢。

UGT 抑制: 尼拉帕利在体外浓度高达 200 μM 时对 UDP 葡糖醛酸基转移酶（UGT，包括 UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9 和 UGT2B7）未显示抑制作用。因此，尼拉帕利不太可能对 UGT 产生有临床意义的抑制。

转运蛋白系统抑制: 尼拉帕利是乳腺癌抗性蛋白（BCRP）的一种弱抑制剂，但不抑制 P-糖蛋白（P-gp）、胆酸盐外排转运蛋白（BSEP）或多药耐药相关蛋白 2（MRP2）。尼拉帕利是多药和毒素外排蛋白（MATE）1 和 2 的抑制剂， IC_{50} 分别为 0.18 μM 和 ≤ 0.14 μM 。与这些转运蛋白底物（例如二甲双胍）的药物联合给药时，不能排除这些药物血浆浓度会升高。M1 不是 P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、MATE1 或 MATE 2 的抑制剂。尼拉帕利或 M1 均不是有机阴离子转运多肽（OATP）1B1、OATP1B3 或有机阳离子转运蛋白（OCT）1，有机阴离子转运蛋白（OAT）1、OAT3 或有机阳离子转运蛋白（OCT）2 的抑制剂。

转运蛋白系统底物：尼拉帕利是 P-gp 和 BCRP 的底物。尼拉帕利不是 BSEP、MRP2、MATE1 或 MATE 2 的底物。代谢产物 M1 不是 P-gp、BCRP、BSEP 或 MRP2 的底物，但是 MATE1 或 MATE2 的底物。尼拉帕利或 M1 均不是 OATP1B1、OATP 1B3、OCT1、OAT1、OAT 3 或 OCT2 的底物。

【药物过量】

目前对于本品过量用药事件尚无特殊治疗，过量用药的症状尚未确定。如果发生过量用药，医护人员应采取对症支持治疗。

【临床试验】

卵巢癌一线维持治疗

PRIMA 试验是一项随机、双盲、安慰剂对照试验，对一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者 (n=733) 以 2:1 的比例随机化进入尼拉帕利组或安慰剂组。该研究既涵盖个体化起始剂量给药方案“基于基线体重或血小板计数决定起始剂量为 200 mg 或 300 mg，每天一次”，还包括固定起始剂量给药方案“不考虑体重或血小板计数，起始剂量为 300 mg，每天一次”。

患者在完成一线含铂化疗+手术后接受随机分组。随机分层因素包括：一线铂类治疗期间最佳疗效（完全缓解 VS 部分缓解）、新辅助化疗（NACT）（是 VS 否）以及 HRD 状态（阳性 VS 阴性或不确定）。HRD 阳性状态包括肿瘤 *BRCA* 突变 (*tBRCAm*) 或基因组不稳定性评分 (GIS) ≥ 42 。

主要疗效评估指标为 PFS（无进展生存期），由盲态独立中心审查 (BICR) 根据 RECIST1.1（实体瘤疗效评价标准，版本 1.1）评估确定。在某些情况下，还可使用 RECIST 以外的标准，比如临床体征、症状以及 CA-125 升高。总生存期 (OS) 是关键次要指标。分层进行 PFS 统计学检验：首先在 HRD 阳性人群中进行，然后在总人群中进行。患者中位年龄为 62 岁，接受本品治疗的患者年龄范围为 32 至 85 岁，接受安慰剂治疗的患者年龄范围为 33 至 88 岁。白人患者占 89%。基线时，69%接受本品的患者以及 71%接受安慰剂的患者 ECOG 为 0。约 45%的患者在美国或加拿大招募。在总人群中，65% 为 III 期患者，35% 为 IV 期患者。67% 的患者接受了 NACT。69% 的患者对一线含铂化疗达到完全缓解。大约 35% 的患者 (n=258) 根据基线体重和血小板计数决定以 200 mg 或 300 mg 的起始剂量接受治疗。其中 186 例患者的起始剂量为 200 mg。

PRIMA 试验证明，在 HRD 阳性人群和总人群中，随机分入尼拉帕利组的患者 PFS 相比安慰剂组有统计学显著性的改善（表 10、图 1 和 2）。

表 10: 疗效结果- PRIMA 试验 (由 BICR^a 确定)

	HRD 阳性人群		总人群	
	尼拉帕利 (N=247)	安慰剂 (N=126)	尼拉帕利 (N=487)	安慰剂 (N=246)
PFS 事件, n (%)	81 (33)	73 (58)	232 (48)	155 (63)
PFS 中位值, 月 (95% 置信区间) ^b	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
风险比 (HR) (95%置信区间)	0.43 (0.31, 0.59)		0.62 (0.50, 0.76)	
p 值 ^c	<0.0001		<0.0001	

^a 疗效分析基于盲态独立中心审查 (BICR)

^b 基于分层 Cox 比例风险模型

^c 基于分层对数-秩检验; NE =无法估计

在基于基线体重或血小板计数接受尼拉帕利起始剂量的患者中, 观察到相似的疗效, 且 HRD 阳性人群 (n = 130) 中 PFS 风险比为 0.39 (95% CI [0.22, 0.72]), 总人群 (n = 258) 中 PFS 风险比为 0.68 (95% CI [0.48, 0.97])。

图 1: PRIMA 试验 HRD 阳性患者群体的无进展生存期 (ITT 人群, N=373)

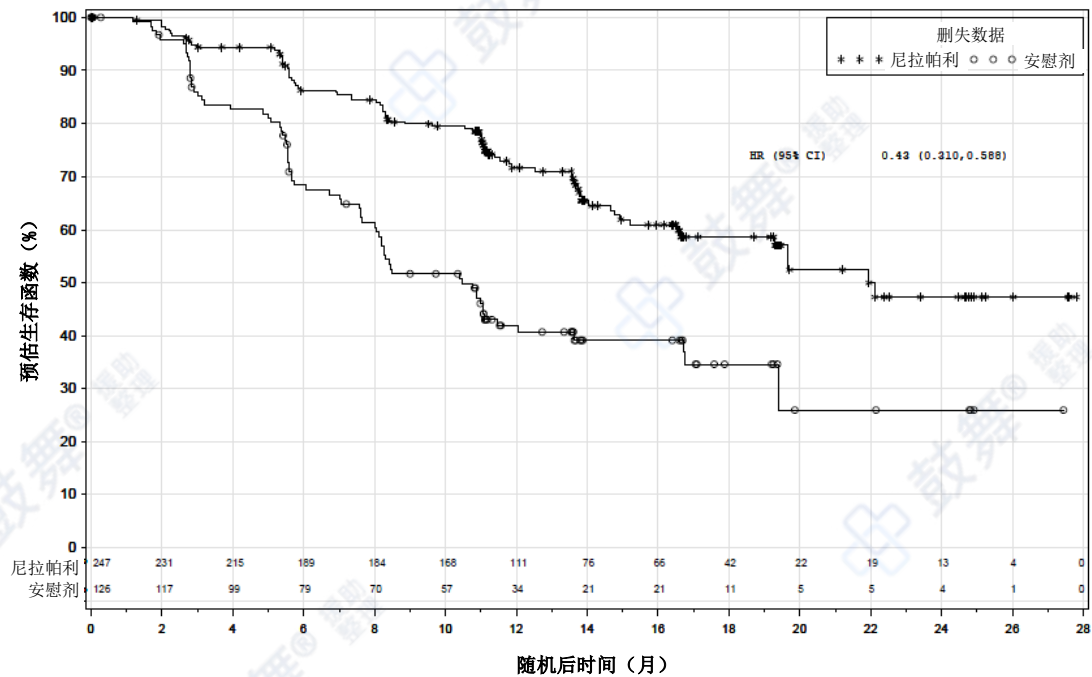
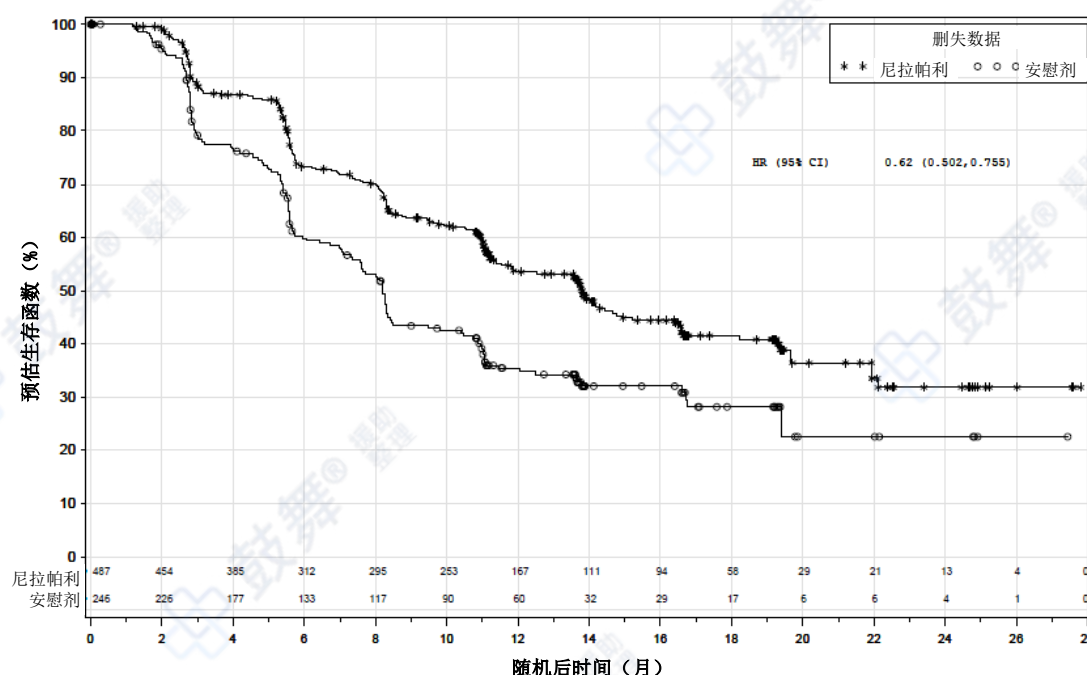


图 2: PRIMA 试验总人群中的无进展生存期 (ITT 人群, N=733)



在进行 PFS 分析时, 总生存期数据尚不成熟, 在总人群中的死亡率为 11%。

复发性卵巢癌维持治疗

NOVA 试验是一项随机、双盲、安慰剂对照试验, 铂敏感复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者 (n = 553) 在末次治疗后 8 周内以 2:1 的比例随机化进入尼拉帕利 300mg 每天一次口服组或安慰剂组。所有患者均接受过至少 2 次既往含铂化疗方案, 并且在末次含铂化疗后达到缓解 (完全缓解或部分缓解)。

随机化分层因素包括: 倒数第 2 次含铂治疗后疾病出现进展的时间 (6 个月至 < 12 个月和 ≥ 12 个月)、倒数第 2 次或最近期含铂治疗方案中联合使用贝伐珠单抗 (是/否)、以及末次铂治疗期间的最佳疗效 (完全缓解和部分缓解)。基于 BRCA Analysis CDx 分析结果, 将具备入选资格的患者分配至两个队列之一。将发生有害 (deleterious) 或疑似有害 (suspected deleterious) 胚系 BRCA 突变 (gBRCAmut) 的患者分配至胚系 BRCA 突变 (gBRCAmut) 队列 (n = 203), 并将无胚系 BRCA 突变的患者分配至非-gBRCAmut 队列 (n = 350)。

主要疗效指标为 PFS (无进展生存期), 主要由盲态独立中心审查 (BICR) 根据 RECIST (实体瘤应答评价标准, 版本 1.1) 评估确定。在某些情况下, 也可应用 RECIST 以外的标准, 如临床体征、症状和 CA-125 升高。

接受本品治疗的患者年龄范围为 57-64 岁, 接受安慰剂治疗的患者年龄范围为 58-67 岁。86% 的患者为白人。基线时, 67% 接受本品的患者以及 69% 接受安慰剂的患者 ECOG 为 0。约 40% 的患者在美国或加拿大招募, 51% 的患者对末次含铂治疗产生完全缓解, 两组中 39% 的患者自倒数第 2 线含铂治疗以来的间期为 6-12 个月。26% 本品治疗的患者和 31% 安慰剂治疗的患者既往接受过贝伐珠单抗治

疗。约有 40% 的患者已接受过 3 线或更多线的治疗。

试验证明，gBRCAmut 队列和非-gBRCAmut 队列中，随机分入尼拉帕利组的患者的 PFS 相比安慰剂组具有统计学意义的显著改善（表 11，和图 3 和 4）。

表 11：疗效结果 – NOVA 试验（BIRC 评估^a，意向治疗人群）

	gBRCAmut 队列		非 gBRCAmut 队列	
	尼拉帕利 (N = 138)	安慰剂 (N = 65)	尼拉帕利 (N = 234)	安慰剂 (N = 116)
PFS 中位值，月（95%置信区间）	21.0 (12.9, NR)	5.5 (3.8, 7.2)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)
风险比（HR） ^b （95%置信区间）	0.26 (0.17, 0.41)		0.45 (0.34, 0.61)	
p 值 ^c	< 0.0001		< 0.0001	

^a 疗效分析基于盲态独立中心审查（BICR）。

^b 基于分层 Cox 比例风险模型

^c 基于分层对数-秩检验；NR = 未达到

图 3：NOVA 试验中 gBRCAmut 队列基于 BIRC 评估的无进展生存期（ITT 人群，N = 203

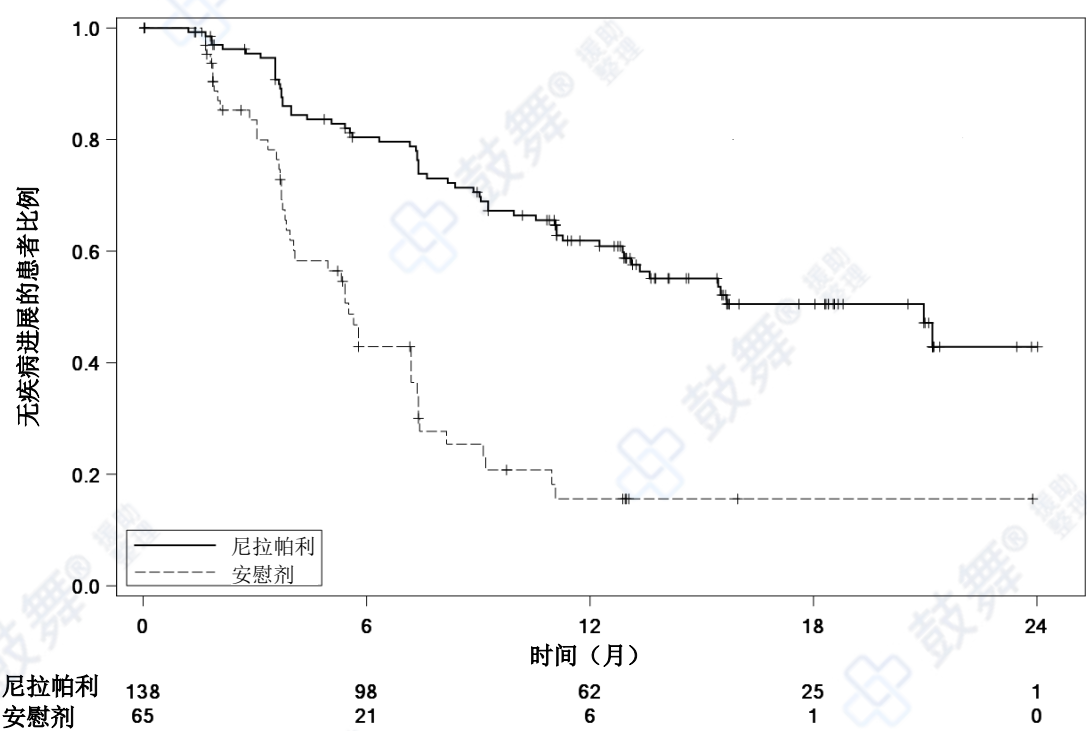
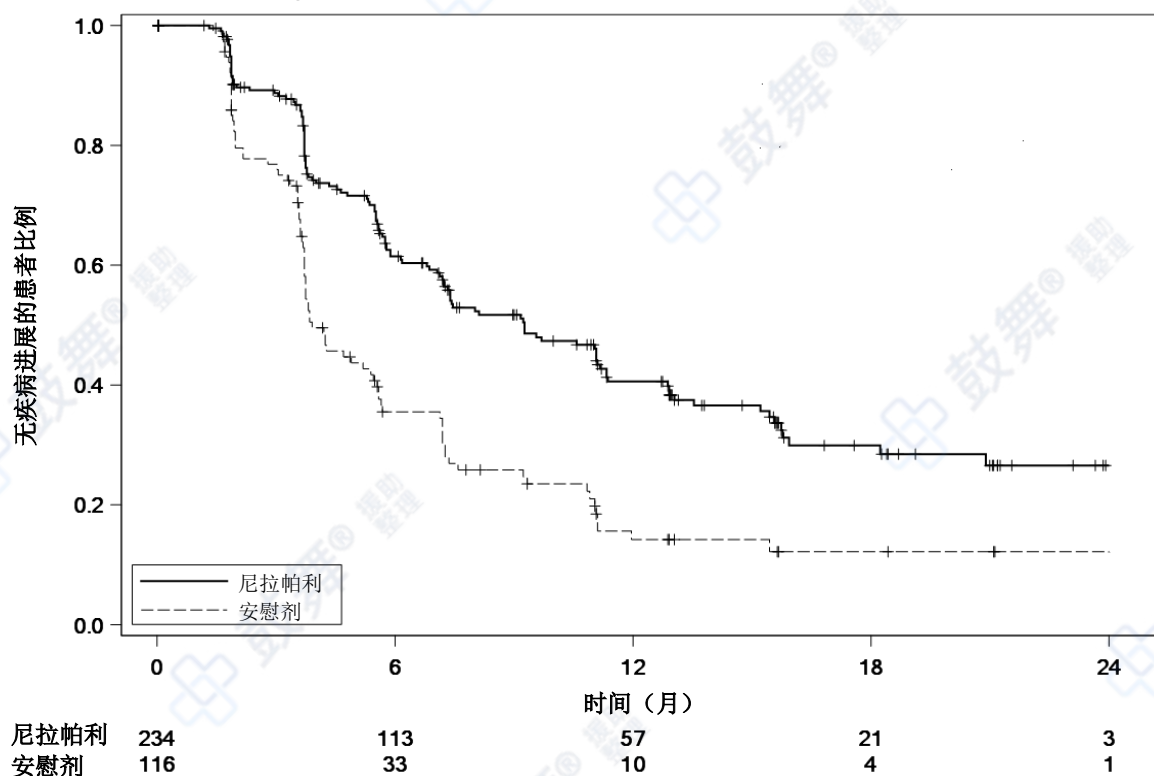


图 4: NOVA 试验中非-gBRCAmut 队列（总体）基于 BIRC 评估的无进展生存期（ITT 人群，N = 350）



在 PFS 分析时，可用的总生存期数据有限，显示两个队列中有 17% 的患者死亡。

【药理毒理】

药理作用

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。

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性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。

生殖毒性

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 300 mg 剂量下系统暴露量 AUC_{0-24hr} 的 0.3 和 0.012 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。

致癌性

尼拉帕利尚未进行致癌性研究。

其他

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 0.5、1.5 和 5.8 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。

【药代动力学】

全球 PK 数据

尼拉帕利 300mg 单次给药后，平均（ \pm SD）血浆峰浓度（ C_{max} ）为 804（ \pm 403）ng/mL。在 30 mg（批准推荐剂量的 0.1 倍）至 400 mg（批准推荐剂量的 1.3 倍）的日剂量范围内，尼拉帕利全身暴露（ C_{max} 和 AUC ）水平的升高与剂量成正比。对于 30 mg 至 400 mg 的剂量范围，每天一次给药连续 21 天后尼拉帕利暴露的蓄积比约为 2 倍。

吸收

尼拉帕利的绝对生物利用度约为 73%。尼拉帕利口服给药后，在 3 小时内达血浆峰浓度 C_{max} 。高脂膳食（800-1000 卡，膳食中约 50% 的总热量来源于脂肪）未显著影响尼拉帕利的药代动力学。

分布

尼拉帕利与人类血浆蛋白的结合率为 83.0%。平均（ \pm SD）表观分布容积（ V_d/F ）为 1220（ \pm 1114）L。在一项群体药代动力学分析中，尼拉帕利在癌症患者中的 V_d/F 为 1074 L。

清除

尼拉帕利日剂量 300mg 多次给药后，平均半衰期（ $t_{1/2}$ ）为 36 小时。在一项群体药代动力学分析中，癌症患者中尼拉帕利的表观总清除率（ CL/F ）为 16.2 L/h。

代谢

尼拉帕利主要通过羧酸酯酶（CEs）代谢，形成其主要无活性代谢产物，这些代谢产物随后会发生葡萄糖苷酸化。

排泄

单次口服放射性标记的尼拉帕利 300mg 后，21 天内尿液中回收到的给药剂量的平均百分比为 47.5%（范围 33.4%至 60.2%），粪便中为 38.8%（范围 28.3%至 47.0%）。在 6 天内采集的合并样本中，尿液

和粪便中回收到的原型尼拉帕利分别占给药剂量的 11%和 19%。

特殊人群

年龄（18 至 65 岁）、种族/族群、轻度至中度肝损害或肾损害均对尼拉帕利的药代动力学无临床显著影响。

重度肾损害或接受血液透析治疗的终末期肾病对尼拉帕利药代动力学的影响尚不明确。

重度肝损害对尼拉帕利药代动力学的影响尚不明确。

中国 PK 数据 (研究 ZL-2306-002)

中国癌症受试者单次口服尼拉帕利胶囊 100 mg、200mg 和 300mg 后，血浆中尼拉帕利的达峰时间 (T_{max}) 中位值分别为 3.01、2.99 和 3.05 h，峰浓度 (C_{max}) 平均值分别为 1003、1874 和 3308 nM。体内暴露量随给药剂量的增加而增大， $AUC_{0-\infty}$ 平均值分别为 25733、47564 和 90006 h·nM。在 100 mg~300 mg 剂量范围内，终末相消除半衰期、表观清除率、表观分布容积和平均驻留时间基本不随给药剂量的变化而变化，临床推荐剂量 300mg 组的 $t_{1/2}$ 平均值为 36.5 h，CL/F 平均值为 11.2 L/h， V_d/F 平均值为 560.6 L，MRT 平均值为 46.4 h。

中国癌症受试者多次口服尼拉帕利胶囊 100 mg、200 mg 和 300 mg（每天一次，连续 15 天）后，尼拉帕利蓄积比的平均值分别为 3.02、2.77 和 2.73。

【贮藏】

密封，在 25℃ 以下保存。

【包装】

聚三氟氯乙烯/聚氯乙烯固体药用复合硬片和药用包装用铝箔组成的铝塑包装：30 粒/盒、60 粒/盒。

【有效期】

18 个月

【执行标准】

药品标准编号：YBH03062019

【批准文号】

国药准字 H20190035

【药品上市许可持有人】

名称：再鼎医药（上海）有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区金科路 4560 号 1 号楼南楼 4 层

邮政编码：201210

产品咨询热线：4008201022

【生产企业】

企业名称：再鼎医药（苏州）有限公司

生产地址：苏州工业园区桑田街 218 号生物产业园 8 栋

邮政编码：215123

