

## 尼拉帕利，尼拉帕尼，则乐，中文完整版 FDA 说明书

批准日期：2017 年 3 月 27 日；公司：Tesaro, Inc.

FDA 的对药物评价和研究中心的血液学和肿瘤学产品办公室代理主任和 FDA 的卓越肿瘤中心主任 **Richard Pazdur, M.D.**说：“对某种主要治疗已有正性地反应患者，维持治疗是一种癌治疗方案的一个重要部分”，“**Zejula** 提供患者一个新选择可能帮助延迟这些癌症的未来生长不管它们是否有一种特异性遗传突变，突变。”

FDA 授权这项申请快速通道，优先审评，突破性治疗和孤儿药物指定。

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/208447lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208447lbl.pdf).

### 处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 **ZEJULA** 需所有资料。请参阅 **ZEJULA** 完整处方资料。

**ZEJULA(niraparib)**胶囊，为口服使用

美国初次批准：2017

### 适应证和用途

**ZEJULA** 是一种聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂适用为有复发性表皮卵巢，输卵管，或原发性腹膜癌患者对基于铂化疗是一个完全或部分缓解成年患者的维持治疗。(1)

### 剂量和给药方法

- 推荐剂量是 300 mg，每天 1 次，有或无食物服用。(2.1)
- 继续治疗直至疾病进展或产生不可接受不良反应。(2.1, 2.2)

- 对不良反应，考虑中断治疗，剂量减低，或给药终止。(2.2)

## 剂型和规格

胶囊：100 mg(3)

## 禁忌证

无。

## 警告和注意事项

- 骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病(MDS/AML)：暴露于 **ZEJULA** 患者发生 MDS/AML，和有些病例是致敏性。监视患者对血液学毒性和终止如 MDS/AML 被确证(5.1)

## 不良反应

最常见不良反应(发生率  $\geq 10\%$ )是血小板减少，贫血，中性粒细胞减少，白细胞减少，心悸，恶心，便秘，呕吐，腹痛/腹胀，粘膜炎/口腔炎，腹泻，消化不良，口干，疲劳/乏力，减低食欲，泌尿道感染，AST/ALT 升高，肌痛，背痛，关节痛，头痛，眩晕，味觉障碍，失眠，焦虑，鼻咽炎，呼吸困难，咳嗽，皮疹，和高血压。(6.1)

报告怀疑不良反应，联系 TESARO 电话 1-844-4-tesaro 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)。

## 特殊人群中使用的

- 哺乳：建议妇女治疗期间和接受最后给药后共 1 个月不要哺乳喂养。(8.2)

## 完整处方资料

### 1 适应证和用途

**ZEJULA** 是适用为对基于铂化疗是处于完全或部分缓解有复发性表皮卵巢，输卵管，或原发性腹膜癌成年患者的维持治疗。

## 2 剂量和给药方法

### 2.1 推荐剂量

**ZEJULA** 的推荐剂量为单药治疗是 300 mg(三粒 100 mg 胶囊)口服，每天 1 次。指导患者每天大约在同一时间服用 **ZEJULA**。每粒胶囊应被整吞。**ZEJULA** 可以有或不带食物服用。睡前服用可能是应对恶心反应的一种潜在方法。

患者应在他们最近的含铂方案后不晚于 8 周内开始用 **ZEJULA** 治疗。**ZEJULA** 治疗应持续至疾病进展或产生不可接受的毒性。

在缺失 **ZEJULA** 剂量的情况，指导患者在其常规时间表服用他们的下一次剂量。如患者呕吐或缺失一剂，不应服用额外剂量。

### 2.2 对不良反应剂量调整

处理不良反应，考虑中断治疗，剂量减低，或给药终止。在表 1，2 和 3 中列出对不良反应推荐的剂量修饰。

**表 1：对不良反应推荐剂量修饰**

剂量水平	剂量
开始剂量	300 mg/day (三粒 100 mg 胶囊)
第一次剂量减低	200 mg/day (两粒 100 mg 胶囊)
第二次剂量减低	100 mg/day* (一粒 100 mg 胶囊)

\*如需要进一步剂量减低低于 100 mg/day，终止 **ZEJULA**。

**表 3: 对血液学不良反应剂量修饰**

对第一个月每周监视完全血细胞计数, 对治疗的下 11 个月每月和其后定期[见警告和注意事项 (5.1)].

血小板计数 <100,000/ $\mu$ L	<p>第一次发生:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 不给 ZEJULA 共一个最大28天和每周监视血细胞计数直至血小板计数返回至<math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>● 在相同或每在表1减低剂量恢复ZEJULA。</li> <li>● 如血小板计数是 &lt;75,000/<math>\mu\text{L}</math>, 在一个减低剂量恢复。</li> </ul> <p>第二次发生:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 不给 ZEJULA 共一个最大 28 天和监视血细胞计数每周直至血小板计数返回至<math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math></li> <li>● 每表 1 在减低剂量恢复 ZEJULA</li> <li>● 如剂量中断阶段的 28 天内, 血小板计数没有返回至可接受的水平, 或如患者早已进行剂量减低至 100 mg 每天 1 次终止 ZEJULA。*</li> </ul>
嗜中性<1,000/ $\mu$ L 或血红蛋白<8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 不给ZEJULA共一个最大28天和每周监视血细胞计数直至嗜中性计数返回至<math>\geq 1,500/\mu\text{L}</math>或血红蛋白返回至<math>\geq 9</math> g/dL。</li> <li>● 按表1在减低剂量恢复ZEJULA。</li> <li>● 如剂量中断阶段 28 天内嗜中性和/或血红蛋白未返回至可接受水平, 或患者早已进行剂量减低至 100 mg 每天 1 次终止 ZEJULA。*</li> </ul>
血液学不良反应需要输注	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 对患者有血小板计数<math>\leq 10,000/\mu\text{L}</math>, 应考虑血小板。如共同给予 抗凝或抗血小板药物, 考虑中断这些药物和/或在较高血小板计数输注。</li> <li>● 在减低剂量恢复 ZEJULA</li> </ul>

\*如确证骨髓增生异常综合征或急性髓性白血病(MDS/AML)。终止ZEJULA[见警告和注意事项 (5.1, 5.2)].

2.jpg

3.jpg

### 3 剂型和规格

100 mg 胶囊: 白色体, 有黑墨水印 “100 mg”; 紫色帽, YOU 白色水印“Niraparib”。

### 4 禁忌证

无。

### 5 警告和注意事项

#### 5.1 骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病

已经报告了接受 ZEJULA 的患者的骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病 (MDS / AML), 包括致命结果的病例。 在试验 1 (NOVA) 中, 接受 ZEJULA 的患者中有 5 例 (1.4%) 接受了 MDS / AML, 接受安慰剂的 179 例 (1.1%) 患者中

有 2 例发生了 MDS / AML。总体而言，在临床研究中接受 ZEJULA 治疗的 751 例（0.9%）患者中，有 7 例报告了 MDS / AML。

在发生 MDS / AML 之前，患者的 ZEJULA 治疗持续时间从 <1 个月到 2 年不等。所有患者均接受过铂类化疗，部分患者还接受了其他 DNA 损伤药物和放疗。如果确认 MDS / AML，则停止 ZEJULA

## 5.2 骨髓抑制

据报道，接受 ZEJULA 治疗的患者出现血液学不良反应（血小板减少，贫血和中性粒细胞减少）。在接受 ZEJULA 的患者中，分别有 29%，25% 和 20% 的患者报告 ≥3 级血小板减少，贫血和中性粒细胞减少。3%，1% 和 2% 的患者分别因血小板减少，贫血和中性粒细胞减少而停药。

在患者从先前的化疗（≤1 级）引起的血液学毒性恢复之前，不要开始使用 ZEJULA。每周监测第一个月的全血细胞计数，接下来 11 个月治疗的每月监测，并在此时间后定期监测。如果血液学毒性在中断后 28 天内无法消除，则停止使用 ZEJULA，并将患者转诊给血液学家进行进一步研究，包括骨髓分析和细胞遗传学血液样本[见剂量和给药方法（2.2）]。

## 5.3 心血管效应

在用 ZEJULA 治疗患者曾报道低血压和高血压危象。在试验 1 在 9% 的 ZEJULA 治疗患者发生级别 3-4 高血压与之比较安慰剂治疗患者为 2%。在 <1% 的患者由于高血压发生终止。

用 ZEJULA 治疗期间在第一年每月监视血压和心率和其后定期地。密切地监视有心血管疾患的患者，尤其是冠状动脉供血不足，心脏心律失常，和低血压。高

血压用抗高血压药物医学处理和必要时调整 ZEJULA 剂量[见剂量和给药方法(2.2)和非临床毒理学(13.2)]。

#### **5.4 胚胎-胎儿毒性**

当给药至一位妊娠妇女根据其作用机制，ZEJULA 可能致胎儿危害[见临床药理学(12.1)]。ZEJULA 有潜能致畸胎性和/或胚胎-胎儿死亡因为在动物和患者 niraparib 是遗传毒性和靶向积极分裂的细胞(如，骨髓)[见警告和注意事项(5.2)和非临床毒理学(13.1)]。由于根据其作用机制对胎儿潜在风险，尚未用 niraparib 进行动物发育和生殖毒理学研究。

忠告妊娠妇女对胎儿潜在风险。建议有生殖潜能女性 ZEJULA 治疗期间和末次剂量后共 6 个月 使用有效避孕[见特殊人群中使用(8.1, 8.3)]。

### **6 不良反应**

在说明书其他处被述以下临床意义不良反应：

- 骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病[见警告和注意事项(5.1)]
- 骨髓抑制[见警告和注意事项(5.2)]
- 心血管效应[见警告和注意事项(5.3)]

#### **6.1 临床试验经验**

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在试验 1(NOVA)中曾在 367 患者有铂-敏感复发卵巢，输卵管，和原发性腹膜癌研究 ZEJULA 单药治疗 300 mg 每天 1 次的安全性。在试验 1 中在 69%的患者导致剂量减低或中断，最频繁来自血小板减少(41%)和贫血(20%)。在试验 1 中由于不良反应永久终止率为 15%。在这些患者中位暴露至 ZEJULA 为 250 天。

表 4 和表 5 分别总结了用 ZEPJULA 治疗患者中观察到的常见不良反应和异常实验室发现。

表 4 接受 ZEJULA 患者报道≥10%的不良反应

	级别 1-4*		级别 1-4*	
	ZEJULA N=367 %	安慰剂 N=179 %	ZEJULA N=367 %	安慰剂 N=179 %
血液和淋巴系统疾患				
血小板减少	61	5	29	0.6
贫血	50	7	25	0
中性粒细胞减少	30	6	20	2
白细胞减少	17	8	5	0
心脏疾患				
心悸	10	2	0	0
胃肠道疾患				
恶心	74	35	3	1
便秘	40	20	0.8	2
呕吐	34	16	2	0.6
腹痛/腹胀	33	39	2	2
粘膜炎/胃炎	20	6	0.5	0
腹泻	20	21	0.3	1
消化不良	18	12	0	0
口干	10	4	0.3	0
一般疾患和给药部位情况				
疲劳/乏力	57	41	8	0.6
代谢和营养疾患				
食欲减退	25	15	0.3	0.6
感染和虫染				
泌尿道感染	13	8	0.8	1
调查				
AST/ALT 升高	10	5	4	2
肌肉骨骼和结缔组织疾患				
肌肉痛	19	20	0.8	0.6
背痛	18	12	0.8	0
关节痛	13	15	0.3	0.6
神经系统疾患				
头痛	26	11	0.3	0
眩晕	18	8	0	0
味觉障碍	10	4	0	0
精神疾患				
失眠	27	8	0.3	0
焦虑	11	7	0.3	0.6
呼吸，胸，和纵隔疾患				
鼻咽炎	23	14	0	0
呼吸困难	20	8	1	1
咳嗽	16	5	0	0
皮肤和皮下组织疾患				
皮疹	21	9	0.5	0
血管疾患				
高血压	20	5	9	2

\*CTCAE=美国对不良事件常用词汇标准版本 4.02

表 5 接受 ZEJULA 患者≥25%的异常实验室发现

	级别1-4		级别3-4	
	ZEJULA N=367 (%)	安慰剂 N= 179 (%)	ZEJULA N= 367 (%)	安慰剂 N= 179 (%)
血红蛋白减低	85	56	25	0.5
小板计数减低	72	21	35	0.5
WBC计数减低	66	37	7	0.7
绝对嗜中性计数减低	53	25	21	2
AST增加	36	23	1	0
ALT增加	28	15	1	2

N=患者数; WBC=白细胞; ALT=丙氨酸氨基转移酶; AST=天门冬氨酸氨基转移酶

在 NOVA 试验在  $\geq 1$  至  $< 10\%$  的 367 患者接受 ZEJULA 曾鉴定以下不良反应和实验异常和没有被包括在表中：心动过速，周围水肿，低钾血症，支气管炎，结膜炎， $\gamma$ -谷氨酰转移酶增加，血肌酐增加，血碱性磷酸酶增加，体重间期，抑郁，鼻出血。

## 8 特殊人群中使用

### 8.1 妊娠

风险总结

根据其作用机制，**ZEJULA** 当给予妊娠妇女时可能致胎儿危害[见临床药理学(12.1)]。关于妊娠妇女 **ZEJULA** 的使用没有数据告知药物关联风险。**ZEJULA** 有潜能致畸胎性和/或胚胎-胎儿死亡因为 **niraparib** 是遗传毒性和靶向积极分裂的细胞在动物和患者(如，骨髓)[见警告和注意事项(5.2)和非临床毒理学(13.1)]。由于根据其作用机制对胎儿潜在风险，没有用 **niraparib** 进行动物发育和生殖毒理学研究。忠告妊娠妇女对胎儿潜在风险。

不知道对适应证人群重大出生缺陷和流产的背景风险。在美国一般人群中，重大初始缺陷和临床上认可妊娠中流产的背景风险分别是 2%至 4%和 15%至 20%。

## 8.2 哺乳

### 风险总结

没有关于 **ZEJULA** 或其代谢产物在人乳中的存在或其对母乳喂养婴儿或产奶量的影响的数据。由于 **ZEJULA** 母乳喂养的婴儿可能出现严重的不良反应，建议哺乳期妇女在接受 **ZEJULA** 治疗期间不接受母乳喂养，并在接受最终剂量后 1 个月

## 8.3 生殖潜能女性和男性

### 妊娠测试

当给予至一位妊娠妇女时，**ZEJULA** 可能致胎儿危害[见特殊人群中使用(8.1)]。

在开始 **ZEJULA** 治疗前，建议对生殖潜能女性妊娠测试。

### 避孕

### 女性

当给予孕妇时，**ZEJULA** 会对胎儿造成伤害[见特殊人群中的使用情况 (8.1)]。

建议具有生殖潜力的女性使用 ZEJULA 治疗期间至最后一次给药后 6 个月内进行有效的避孕治疗。

男性

根据动物研究，ZEJULA 可能损害生殖潜能男性生育力[见非临床毒理学(13.1)]。

#### **8.4 儿童使用**

尚未在儿童患者确定 ZEJULA 的安全性和有效性。

#### **8.5 老年人使用**

在试验 1(NOVA)中，35%的患者为年龄≥65 岁和 8%为年龄≥75 岁。这些患者和较年轻患者间未观察到 ZEJULA 的安全性和有效性这总体差别但不能除外有限老年个体更大的敏感性。

#### **8.6 肾受损**

对有轻度(CLcr:60 至 89 mL/min)至中度(CLcr:30 至 59 mL/min)肾受损患者无需剂量调整。通过 Cockcroft-Gault 方程估计的肌酐清除率确定肾损伤程度。

ZEJULA 对严重肾功能不全或接受血液透析的终末期肾病患者的安全性尚不清楚。

#### **8.7 肝受损**

在有轻度肝受损按照美国国家癌症研究所 – 器官功能失调工作组(NCI-ODWG)标准患者无需剂量调整。不知道在中度至严重肝受损患者中 ZEJULA 的安全性。

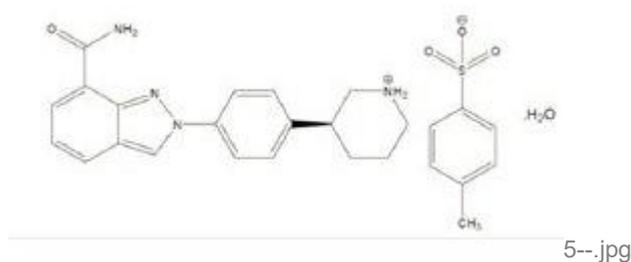
### **10 药物过量**

ZEJULA 药物过量事件中没有特异性治疗，和尚未确定药物过量的症状。在药物过量的事件，卫生保健实践者应遵循一般支持性措施和对症地治疗。

### **11 一般描述**

Niraparib 是一种口服可得到的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂。

对 niraparib 对 甲 苯 磺 酸 盐 一 水 合 物 化 学 名 是 dis  
2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2Hindazole 7-carboxamide  
4-methylbenzenesulfonate 水合物(1:1:1)。分子式是 C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 和有一个  
分子量 510.61 amu。分子结构显示如下：



Niraparib 对 甲 苯 磺 酸 盐 一 水 合 物 是 一 个 白 色 至 米 白 色 ， 不 吸 水 晶 体 。 Niraparib  
溶解度是不依赖 pH 低于 pKa 9.95，有一个水性游离碱溶解度 0.7 mg/mL 至 1.1  
mg/mL 跨越生理学 pH 范围。

每个 ZEJULA 胶囊含 159.4 mg niraparib 对 甲 苯 磺 酸 盐 一 水 合 物 等 同 于 100 mg  
niraparib 游离碱作为活性成分。充填胶囊中无活性成分为硬脂酸镁和一水乳糖。  
胶囊壳二氧化钛，明胶在白色胶囊体；和 FD&C 蓝#1，FD&C 红 #3，FD&C 黄  
#5 和在紫色胶囊帽明胶组成。黑色印水虫胶，脱水乙醇，异丙醇，丁醇，丙二  
醇，纯水，强氨溶液，氢氧化钾和黑色氧化铁组成。白色打印水虫胶，脱水乙醇，  
异丙醇，丁醇，丙二醇，氢氧化钠，聚维酮和二氧化钛组成。

## 12 临床药理学

### 12.1 作用机制

Niraparib 是一种聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)酶, PARP-1 和 PARP-2 的抑制剂, 它们在 DNA 修复中起作用。体外研究曾显示 niraparib-诱导细胞毒性可能涉及 PARP 酶活性的抑制作用和增加 PARP-DNA 复合物的形成导致 DNA 损伤, 凋亡和细胞死亡。在 BRCA1/2 有或无缺陷肿瘤细胞系中观察到增加 niraparib-诱导的细胞毒性。在 BRCA1/2 有缺陷小鼠肿瘤细胞的异种移植模型和在人有同源重组有或突变或野生型 BRCA1/2 缺乏患者-衍生移植瘤模型 Niraparib 减低肿瘤生长。

## 12.2 药效动力学

尚未描述 niraparib 药效动力学反应的特征。

### 心血管效应

在接受推荐剂量患者 Niraparib 有潜能致对脉率和血压影响, 它可能是与多巴胺转运蛋白(DAT), 去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和 5 羟色胺转运蛋白(SERT)的药理学抑制作用相关[见非临床毒理学(13.2)]。

在 NOVA 研究中, 在所有用-研究评估均数脉搏率和血压增加历时基线在 niraparib 臂相对于安慰剂。在 niraparib 和安慰剂臂用治疗脉搏率从基线均数最大增加分别为 24.1 和 15.8 beats/min。在 niraparib 和安慰剂臂用治疗收缩血压从基线均数最大增加分别为 24.5 和 18.3 mmHg。用治疗在 niraparib 和安慰剂臂舒张血压均数最大增加分别为 16.5 和 11.6 mmHg。

### 心脏电生理学

在一项随机化, 安慰剂-对照试验在癌症患者(367 患者用 niraparib 和 179 患者用安慰剂)评价用 niraparib 对 QTc 延长的潜能。Niraparib 300 mg 每天 1 次治疗后没有检测到均数 QTc 间隔(>20 ms)巨大变化。

### 12.3 药代动力学

一个单次-剂量 300 mg niraparib 的给药后，均数( $\pm$ SD)峰血浆浓度( $C_{max}$ )为 804( $\pm$  403) ng/mL。Niraparib 的全身暴露( $C_{max}$  和 AUC)以一个剂量正比例方式随每天剂量范围 30 mg(被批准推荐剂量 0.1 倍)至 400 mg(被批准推荐剂量 1.3 倍)。对剂量范围从 30 mg 至 400 mg 在 21 天的重复每天剂量后 niraparib 暴露的蓄积比值为约 2 倍。

#### 吸收

Niraparib 的绝对生物利用度为约 73%。口服给予 niraparib 后，在 3 小时内达到峰血浆浓度， $C_{max}$ 。

一个高脂肪餐的同时给予(餐 800-1,000 卡路里有约 50%总热量来自脂肪)不显著影响 niraparib 的药代动力学。

#### 分布

Niraparib 有 83.0%结合至人血浆蛋白。均数( $\pm$ 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，在癌症患者中 niraparib 的  $V_d/F$  为 1074 L。

#### 消除

多次每天剂量 300 mg niraparib 后，均数半衰期( $t_{1/2}$ )为 36 小时。在一项群体药代动力学分析，在癌症患者中 niraparib 的表观总清除率( $CL/F$ )为 16.2 L/h。

#### 代谢

Niraparib 是主要地被羧酸酯酶(CEs)代谢形成一种主要无活性代谢物，它随后进行葡醛酸结合反应。

#### 排泄

单次口服给予 300 mg 剂量的放射性-标记的 niraparib 后，在尿中历时 21 天平均回收给药剂量的百分率为 47.5%(范围 33.4%至 60.2%)，和在粪便中 38.8%(范围 28.3%至 47.0%)。在历时 6 天收集的合并样品中，在尿和粪中未变化 niraparib 占被给药剂量的分别为 11%和 19%。

#### 特殊人群

年龄(18 至 65 岁)，种族/民族，和轻至中度肾受损对 niraparib 的药代动力学无临床上意义影响。

不知道严重肾受损或肾病终末期血液透析对 niraparib 药代动力学的影响。

不知道中度或严重肝受损对 niraparib 药代动力学的影响。

#### 药物相互作用研究

未曾用 ZEJULA 进行正式药物相互作用研究。

#### 体外研究

CYPs 的抑制作用：Niraparib 不是主要代谢物 M1 也不是 CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，和 CYP3A4 的抑制剂。

CYPs 的诱导作用：Niraparib 不是 M1 也不是一个 CYP3A4 诱导剂。Niraparib 体外弱地诱导 CYP1A2。

CYPs 的底物：在体内 Niraparib 是羧酸酯酶(CEs)和 UDP 葡萄糖醛酸基转移酶(UGTs)的底物。

转运蛋白系统的抑制作用：Niraparib 是一个 BCRP 的弱抑制剂，但不抑制 P-gp 或 BSEP。M1 代谢物不是 P-gp，BCRP，或 BSEP 抑制剂。Niraparib 不是 M1 也不是一个有机阴离子转运多肽 1B1(OATP1B1)，1B3(OATP1B3)，或有机阳

离子转运蛋白 1(OCT1), 有机阴离子转运蛋白 1(OAT1), 3(OAT3), 或有机阳离子转运蛋白 2(OCT2)抑制剂。

转运蛋白系统底物: Niraparib 是一种 P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物。Niraparib 不是胆汁盐输出泵(BSEP)的底物。M1 代谢物不是 P-gp, BCRP, 或 BESP 的底物。Niraparib 不是 M1 也不是有机阴离子转运多肽 1B1(OATP1B1), 1B3(OATP1B3), 或有机阳离子转运蛋白 1(OCT1), 有机阴离子转运蛋白 1(OAT1), 3(OAT3), 或有机阳离子转运蛋白 2(OCT2)的底物。

### **13 非临床毒理学**

#### **13.1 癌发生, 突变发生, 生育力受损**

未曾用 niraparib 进行致癌性研究。 .

Niraparib 是至染色体畸变在一个体外哺乳动物染色体畸变试验和在一个体内大鼠骨髓微核试验。这个致染色体致畸变性是与来自 niraparib 的主要药理学结果的基因组不稳定性一致和表明在人中对潜在基因毒性。Niraparib 在细菌回复突变试验(Ames)测试不是致突变性。 .

未曾在动物中用 niraparib 进行生育力研究。在重复-给药口服毒性研究, 在大鼠和犬中 niraparib 被每天给予共至 3 个月时间。在大鼠和犬中在剂量分别 $\geq 10$  mg/kg 和 $\geq 1.5$  mg/kg 观察到在附睾和睾丸减少精子, 精细胞和生殖细胞。这些剂量水平导致在推荐剂量 300 mg 每天全身暴露分别约 0.3 和 0.012 倍。这些发现在给药被停止后 4 周, 有一种趋势可逆性。

#### **13.2 动物毒理学和/或药理学**

在体外, niraparib 结合至多巴胺转运蛋白(DAT), 去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和 5 羟色胺转运蛋白(SERT)和在细胞中抑制去甲肾上腺素和多巴胺摄取有 IC50

值是较低于患者接受推荐剂量在稳态时  $C_{min}$ 。在患者中相关与这些转运蛋白的抑制作用(如, 心血管或 CNS) Niraparib 有致效应潜能。

静脉给予 niraparib 至切断迷走神经的犬历时 30 分钟在 1, 3 和 10 mg/kg 导致一个增加动脉压范围 13-20, 18-27 和 19-25%和心率高于给药前水平分别增加范围 2-11, 4-17 和 12-21%。在犬中在这些剂量水平 niraparib 的非结合血浆浓度为约 0.7, 2 和 8 倍接受推荐剂量患者在稳态时非结合的  $C_{max}$ 。

此外, 在大鼠和猴中口服给药后 niraparib 跨越血-脑屏障。两只恒河猴在 10 mg/kg 口服给予 10 mg/kg 时, 脑脊液(CSF): 血浆 niraparib  $C_{max}$  比值为 0.10 和 0.52。

#### 14 临床研究

试验 1(NOVA)是一项双盲, 安慰剂-对照试验其中患者(n=553)有铂-敏感复发性表皮卵巢, 输卵管, 或原发性腹膜癌被随机化 2:1 至 ZEJULA 300 mg 口服每天或匹配的安慰剂末次治疗的 8 周内。所有患者曾接受至少 2 次以前含铂方案和对他们的最近基于铂方案是在缓解(完全或部分)。

随机化被按至倒数第二个铂治疗(6 至 <12 个月和  $\geq 12$  个月)后进展时间分层; 贝伐珠单抗[bevacizumab]的使用与倒数第二或最末一个铂方案结合(是/否); 和最近铂方案时最佳反应(完全缓解和部分缓解)。合格患者根据 BRCA Analysis CDx 的结果被赋予至两个队列之一。患者有损害的或怀疑损害的生殖细胞系 BRCA 突变(gBRCAm)被赋予至生殖细胞系 BRCA 突变的(gBRCAmut) 队列(n=203), 和那些无生殖细胞系 BRCA 突变被赋予至无-gBRCAmut 队列(n=350)。

**表6: 疗效结果 – 研究1(IRC评估<sup>a</sup>, 意向治疗人群)**

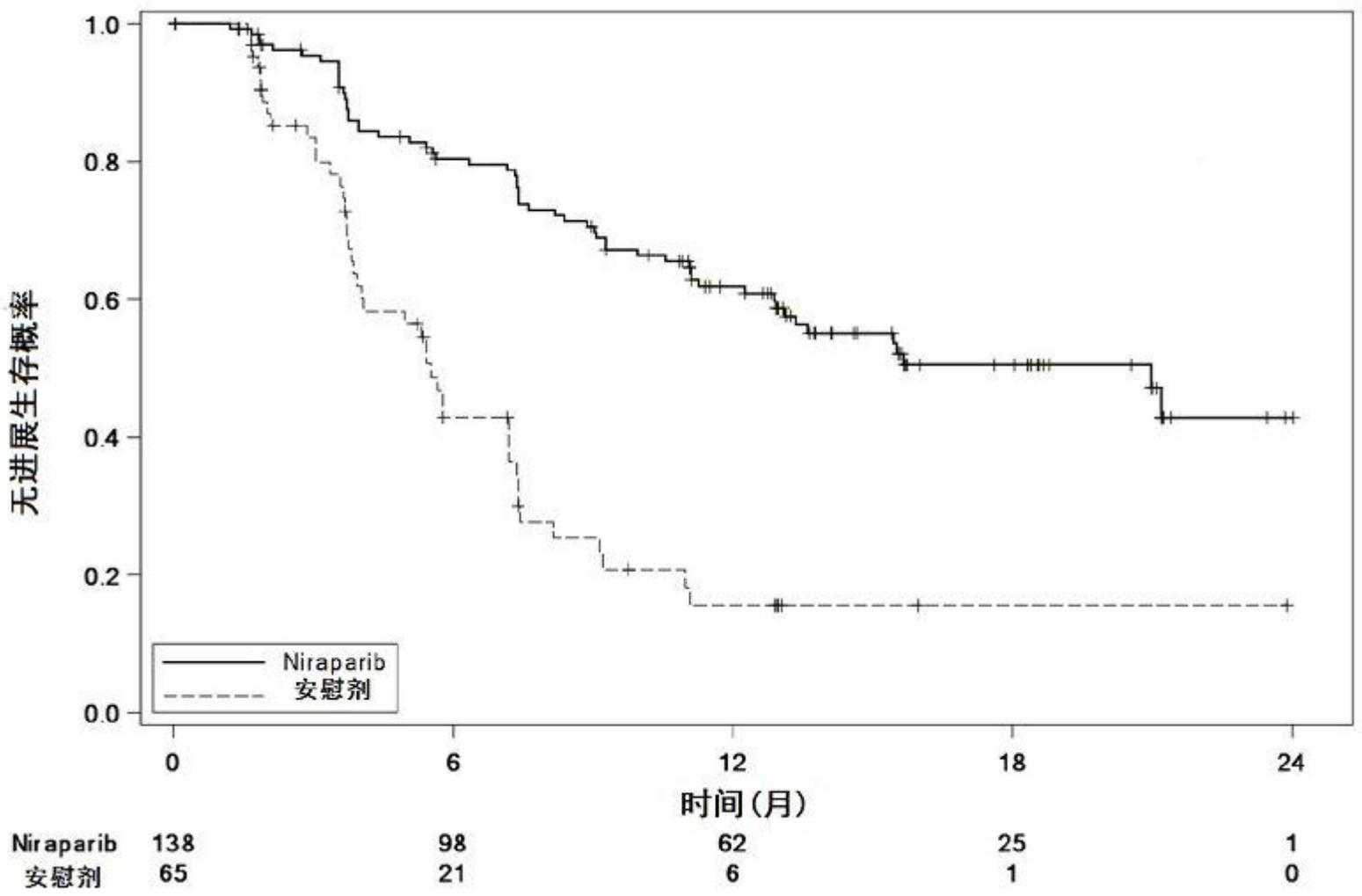
	gBRCAmut队列		non-gBRCAmut队列	
	ZEJULA (N=138)	安慰剂 (N=65)	ZEJULA (N=234)	安慰剂 (N=116)
中位PFS月数(95% CI)	21.0 (12.9, NR)	5.5 (3.8, 7.2)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)
风险比(HR) <sup>b</sup> (95% CI)	0.26 (0.17, 0.41)		0.45 (0.34, 0.61)	
p-值 <sup>c</sup>	<0.0001		<0.0001	

<sup>a</sup> 疗效分析是根据盲态中央独立放射学和临床肿瘤审评委员会(IRC)。 <sup>b</sup>根据一个分层的Cox正比例危害模型。 <sup>c</sup>根据分层对数秩和检验 NR=未达到。

主要的疗效结局测量, PFS(无进展生存), 是被中央独立评估每 RECIST(实肿瘤中反应评价标准, 版本 1.1)。在有些病例, 标准除了 RECIST, 例如临床体征和症状和增加 CA-125, 也被应用。

用 ZEJULA 治疗患者中患者的中位年龄范围从 57-64 岁和 58-67 岁用安慰剂治疗患者中。86%的所有患者是白种人。67%患者接受 ZEJULA 和 69%的患者接受安慰剂有一个 ECOG 为 0 在研究基线。约 40%的患者在美国或加拿大被纳入和 51%的所有患者为在对大多数最近基于铂方案完全缓解, 在两臂有 39%有一个间期 6-12 个月自倒数第二个铂方案。用 ZEJULA 治疗 26%患者和 31%用安慰剂治疗曾接受以前贝伐珠单抗治疗约 40%患者有 3 或更多线治疗。

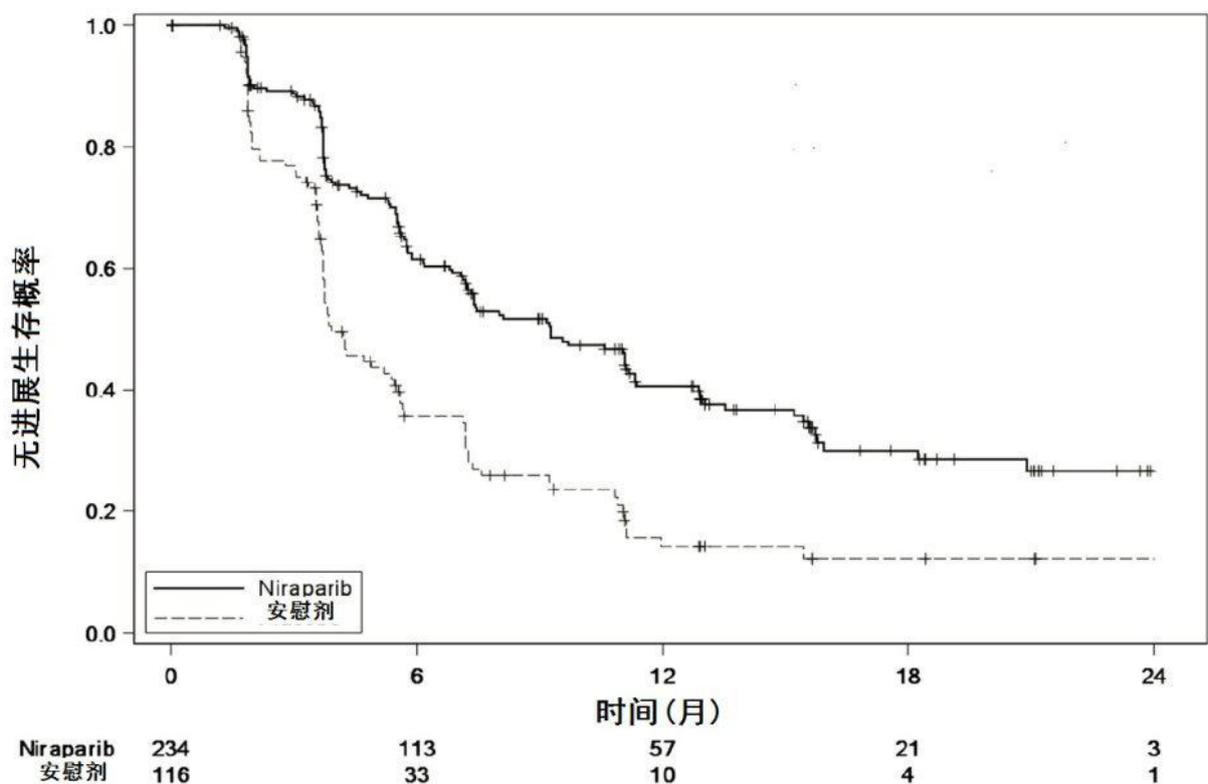
试验显示对患者随机化至 ZEJULA 当与安慰剂比较一个统计显著 PFS 改善地改善在 gBRCAmut 队列和非-gBRCAmut 队列(表 6, 和图 1 和 2)。



6--.jpg

图 1: 根据 IRC 评估在 gBRCAmut 队列对无进展生存 Kaplan-Meier 作图(ITT 人群, N=203)

6-----.jpg



在PFS分析时，跨越两个队列有17%死亡可得到有限的总生存数据。

图 2: 在非-gBRCAmut 队列总体根据 IRC 评估对无进展生存 Kaplan-Meier 作图 (ITT 人群, N=350)。

在 PFS 分析时，跨越两个队列有 17%死亡可得到有限总体生存数据。

### 16 如何供应/贮存和处置

可得到 **ZEJULA** 为胶囊有一个白色体部用黑墨水印有“100 mg”，和一个紫色帽用白色水印有“Niraparib”。每粒胶囊含 100 mg 的 niraparib 游离碱。

**ZEJULA** 胶囊被包装为 90-计数瓶 NDC 69656-103-90

贮存在 20°至 25°C(68°至 77°F)；外出允许 15°C 至 30°C 间(59°F 至 86°F)[见 USP 控制室温]。

## 17 患者咨询资料

建议患者阅读 FDA-批准的患者说明书(患者资料)。

### MDS/AML

建议患者如他们经受软弱，感觉疲劳，发热，体重减轻，频繁感染，瘀伤，容易出血，气喘，尿或粪中血，和/或低血细胞计数实验室发现，或需要输血，联系他们的卫生保健提供者。这可能是血液学毒性或骨髓增生异常综合征(MDS)或急性髓性白血病(AML 的征象，用 ZEJULA 治疗患者曾报道[见警告和注意事项(5.1)]。

### 骨髓抑制

建议患者需要定期监视他们的血细胞计数。建议患者对新发作的出血，发热，或感染症状联系他们的卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.2)]。

### 心血管效应

建议患者对治疗第一年和以后定期地进行每月监视血压和心率和如血压升高联系他们的卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.3)]。

### 给药指导

告知患者如何服用 ZEJULA[见剂量和给药方法(2.1)]。ZEJULA 应被服用每天 1 次。指导患者如缺失一剂 ZEJULA，不要服用另外剂量以组成他们缺失的剂量。他们应服用在常规地给药时间表的下一次剂量。每粒胶囊应被整吞。ZEJULA 可被服用有或无食物。睡前给药可能是为处理恶心潜在方法。

### 胚胎-胎儿毒性

建议女性如果她们是妊娠或成为妊娠告知她们的卫生保健提供者。告知女性患者对胎儿风险和妊娠的潜在丢失[见警告和注意事项(5.4)和特殊人群中使用(8.1)]。

#### 避孕

建议有生殖潜能女性用 ZEJULA 治疗期间和接受末次剂量后共至少 6 个月使用有效避孕[见特殊人群中使用(8.3)]。

#### 哺乳

建议患者当服用 ZEJULA 和末次剂量后共 1 个月不要哺乳喂养[见特殊人群中使用(8.2)]。