尼拉帕利（尼拉帕尼）中文说明书

【药物名】 Niraparib

【商品名】 PHONIRA

【通用名】 尼拉帕利；尼拉帕尼

【类别】 小分子抑制剂

【生产公司】 老挝民主共和国第二制药厂

【适应症】

PHONIRA 是适用于成人复发性上皮性卵巢癌，输卵管或原发性腹膜癌的维持治疗（旨在延缓癌症生长），经铂类化疗治疗后肿瘤完全或部分收缩（完全或部分反应）。

1. 晚期卵巢癌的一线维持治疗

PHONIRA 适用于对一线铂类化疗完全或部分反应的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者的维持治疗。

2. 复发性卵巢癌的维持治疗

PHONIRA 适用于对铂类化疗完全或部分反应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的维持治疗。

3. 3 次或多次化疗后晚期卵巢癌的治疗

PHONIRA 适用于治疗晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的成年患者，这些患者既往接受过三种或三种以上的化疗方案治疗，并且其癌症与同源重组缺陷 (HRD) 阳性状态相关，定义为：

• 有害或疑似有害 BRCA 突变，或

• 基因组不稳定和对最后一次基于铂的化疗有反应后进展超过 6 个月。

【剂量和剂量调整】

选择接受 3 次或更多次化疗后晚期卵巢癌治疗的患者

根据有害或疑似有害 BRCA 突变和/或基因组不稳定性评分 (GIS)，在三个或更多与 HRD 阳性状态相关的化疗方案后选择治疗晚期卵巢癌的患者继续 PHONIRA 治疗直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

指导患者在每天大约相同的时间服用他们的 PHONIRA 剂量。建议患者吞咽整个胶囊，吞咽前不要咀嚼、压碎或分裂 PHONIRA。 PHONIRA 可以在有或没有食物的情况下服用。睡前给药可能是控制恶心的潜在方法。

如果错过了 PHONIRA 剂量，请指导患者在定期安排的时间服用下一剂。如果患者呕吐或漏服一剂 PHONIRA，则不应再服用一剂。

晚期卵巢癌的一线维持治疗

• 对于体重低于 77 千克或血小板计数低于 150,000/μL 的患者，推荐剂量为 200 毫克（两粒 100 毫克胶囊），每天口服一次。

• 对于体重大于或等于 77 千克且血小板计数大于或等于 150,000/μL 的患者，推荐剂量为 300 毫克（三粒 100 毫克胶囊），每天口服一次。

对于晚期卵巢癌的维持治疗，患者应在最近一次含铂方案后不迟于 12 周开始使用 PHONIRA 治疗。

复发性卵巢癌的维持治疗

PHONIRA 的推荐剂量为每天一次口服 300 毫克（三粒 100 毫克胶囊）。

对于复发性卵巢癌的维持治疗，患者应在最近一次含铂方案后不迟于 8 周开始使用 PHONIRA 治疗。

3 次或多次化疗后晚期卵巢癌的治疗

PHONIRA 的推荐剂量为每天一次口服 300 毫克（三粒 100 毫克胶囊）。

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、表 2 和表 3 中列出对不良反应推荐的剂量调整。

表 1：不良反应的剂量调整

起始剂量	200 mg	300 mg
第一次剂量减少	100 mg/天（一粒 100 mg 胶囊）	200 mg/天（两粒 100 mg 胶囊）
第二次剂量减少	停药	100 mg/天（一粒 100 mg 胶囊）

表 2：对非血液学不良反应的剂量调整

非血液学的 CTCAE[a] ≥ 3 级不良反应，其中被认为不可预防或在治疗后，不良反应持续存在	● 停用 PHONIRA 最多 28 天或直至不良反应消失 ● 根据表 1 调整的剂量的方式减少剂量

CTCAE ≥ 3 级的治疗相关不良反应持续超过 28 天，患者应服用 PHONIRA 100 mg/天	停药

[a]CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events

表 3：血液学不良反应的剂量调整

对治疗的第一个月每周监测全血细胞计数，接下来的 11 个月每月监测一次全血细胞计数，此后定期监测。	
血小板计数 <100,000/μL	第一次出现： ● 停用 PHONIRA 最多 28 天，每周监测一次血细胞计数，直到血小板计数恢复到 ≥ 100,000/μL。 ● 按照表 1 以相同或减少的剂量恢复 PHONIRA。 ● 如果血小板计数<75,000/μL，则以减少的剂量恢复 PHONIRA。
	第二次出现： ● 停用 PHONIRA 最多 28 天，每周监测一次血细胞计数，直到血小板计数恢复到 ≥ 100,000/μL。 ● 根据表 1 以减少的剂量恢复 PHONIRA。 ● 如果在给药中断期的 28 天内血小板计数未恢复到可接受的水平，或者如果患者已将剂量减至 100 mg，每天一次，则终止 PHONIRA。[a]
中性粒细胞<1,000/μL 或 血红蛋白<8 g/dL	● 停用 PHONIRA 最多 28 天，每周监测血细胞计数，直到中性粒细胞计数恢复至 ≥ 1,500/μL 或血红蛋白恢复至 ≥ 9 g/dL。 ● 据表 1 以减少的剂量恢复 PHONIRA。 ● 如果中性粒细胞和/或血红蛋白在剂量中断期的 28 天内没有恢复到可接受的水平，或者如果患者已经将剂量减至 100 mg，每天一次，则终止 PHONIRA。[a]
需要输血的血液学不良反应	● 对于血小板计数≤10,000/μL 的患者，应考虑输注血小板。如果还有其他风险，如抗凝或抗血小板药物的共同给药等因素，应考虑中断这些药物和/或以更高的血小板计数输血。 ● 以减少的剂量恢复 PHONIRA。

[a] 如果确认骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病 (MDS/AML)，请停止 PHONIRA。

【剂型和规格】 胶囊：100 mg

【禁忌症】

对本产品活性物质或辅料有过敏者禁用。

【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PHONIRA 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。

骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病

已经报告了接受 PHONIRA 的患者的骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病（MDS/ AML），包括了致死结果的病例。 在 NOVA 试验中，接受 PHONIRA 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 PHONIRA 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 PHONIRA 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 PHONIRA。

骨髓抑制

据报道，接受 PHONIRA 治疗的患者出现血液学不良反应（如血小板减少，贫血和 中性粒细胞减少）。 在接受 PHONIRA 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 PHONIRA。 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 PHONIRA，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。

心血管效应

在用 PHONIRA 治疗患者曾报道低血压和高血压危象。在试验 1 在 9%的 采用 PHONIRA 治疗患者发生 3-4 级别高血压占安慰剂治疗患者为 2%。在<1%的患者由于高血压发生终止使用。

用 PHONIRA 治疗期间，在第一年每月监视血压和心率，以后定期监测。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 PHONIRA 剂量。

胚胎-胎儿毒性

当给药于一位妊娠妇女根据其作用机制，PHONIRA 可能致胎儿危害。PHONIRA 有潜能致畸胎性或胚胎-胎儿死亡。因为在动物和患者 体内 niraparib 是具有遗传毒性和靶向积极分裂的细胞（如，骨髓）。由于根据其作用机制，以及对胎儿潜在风险，尚未用 niraparib 进行动物发育和生殖毒理学研究。 忠告妊娠妇女其对胎儿潜在风险。建议有生殖意愿的女性在 PHONIRA

治疗期间和末次剂量后 6 个月使用有效避孕措施。

【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
- 骨髓抑制
- 心血管效应

临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同的条件下进行的，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物临床试验中的发生率进行比较，并且可能无法反映实践中观察到的发生率。

在汇总的 PRIMA、NOVA 和 QUADRA 试验中，接受 PHONIRA 治疗的 1314 名患者中，所有级别中>10% 的最常见不良反应是恶心 (65%)、血小板减少症 (60%)、贫血 (56%)、疲劳 (55%))、便秘 (39%)、肌肉骨骼痛 (36%)、腹痛 (35%)、呕吐 (33%)、中性粒细胞减少 (31%)、食欲下降 (24%)、白细胞减少 (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%)。

晚期卵巢癌的一线维持治疗

PRIMA 试验是一项安慰剂对照、双盲研究，其中 728 名患者接受了尼拉帕利或安慰剂，研究了 PHONIRA 用于治疗接受铂类化疗一线治疗后晚期卵巢癌患者的安全性。 在接受 PHONIRA 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 中接受 PHONIRA 的所有患者 32% 接受 PHONIRA 治疗的患者发生严重不良反应。 > 2% 患者的严重不良反应为血小板减少症 (16%)、贫血 (6%) 和小肠梗阻 (2.9%)。 0.4% 的患者发生了致命的不良反应，包括肠穿孔和胸腔积液（各 1 例）。12% 接受 PHONIRA 治疗的患者因不良反应而永久停药。超过 1% 的接受 PHONIRA 治疗的患者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%)。 不良反应导致 80% 的患者减少或中断剂量，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 研究中用 PHONIRA 治疗的所有患者中观察到的常见不良反应和实验室检查异常结果。

表 4：在 PRIMA[a] 中接受 PHONIRA 治疗的所有患者中报告的不良反应≥10%

	级别 1-4[b]		级别 3-4[b]	
	PHONIRA N=484 %	**安慰剂 N=244 %**	**PHONIRA 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
胃肠道疾病				
恶心	57	28	1	1
便秘	40	20	1	0.4
呕吐	22	12	1	1
一般疾病和给药部位情况				
疲劳	51	41	3	1
调查				
AST/ALT 升高	14	7	3	0.8
代谢和营养疾病				
食欲下降	19	8	1	0
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
肌肉疼痛	39	38	1	0
神经系统疾病				
头痛	26	15	0.4	0
头晕	19	13	0	0.4
精神疾病				
失眠	25	15	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、胸腔和纵隔疾病				
呼吸困哪	22	13	0.4	1
咳嗽	18	15	0	0.4

[a] 表中的所有不良反应均由分组的首选术语组成，但恶心、呕吐、食欲下降、头痛和失眠是单一的首选术语。

[b]CTCAE=不良事件通用术语标准 4.02 版。

[c] 包括中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少症感染、中性粒细胞减少性败血症、发热性中性粒细胞减少症。

[d] 包括白细胞减少、淋巴细胞计数减少、淋巴细胞减少、白细胞计数减少。

[e] 包括血肌酐升高、血尿素升高、急性肾损伤、肾功能衰竭、血肌酸升高。

表 5：在 PRIMA[a] 中接受 PHONIRA 治疗的所有患者中报告的实验室检查异常≥25%

	Grades 1-4		**Grades 3-4**	
	PHONIRA N=484 %	**安慰剂 N=244 %**	**PHONIRA N=484 %**	**安慰剂 N=244 %**
血红蛋减少	87	66	29	1
血小板减少	74	13	37	0
白细胞减少	71	36	9	0

血糖增加	66	57	3	3
中性粒细胞减少	66	25	23	1
淋巴细胞减少	51	29	7	3
碱性磷酸酶升高	46	21	1	0
肌酐升高	40	23	0	0
镁减少	36	34	1	0
天冬氨酸转氨酶升高	35	17	1	0.4
丙氨酸氨基转移酶升高	29	17	2	1

在 PRIM[A] 中接受基于体重和血小板计数剂量的 PHONIRA 的患者

在接受基于体重和血小板计数剂量的 PHONIRA 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）。

27% 接受 PHONIRA 治疗的患者发生严重不良反应。 > 2% 患者的严重不良反应是贫血（8%） 和血小板减少症 （7%）。 没有发生致命的不良反应。

14% 接受 PHONIRA 治疗的患者因不良反应而永久停药。 超过 2% 的接受 PHONIRA 治疗的患者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%）和恶心（2.4%）。

不良反应导致 72% 的患者减少或中断剂量，最常见的是血小板减少症 （40%）、贫血 （23%） 和中性粒细胞减少症 （15%）。

表 6 总结了接受 PHONIRA 治疗的患者组的不良反应和实验室检查异常结果。

表 6：根据 PRIMA[a] 中的基线体重或血小板计数，≥10% 接受 PHONIRA 治疗的患者报告的不良反应

	Grades 1-4[b]		**Grades 3-4[b]**	
	PHONIRA N=169 %	**安慰剂 N=86 %**	**PHONIRA 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
胃肠道疾病				
恶心	53	21	1	0
便秘	31	15	1	1
呕吐	17	9	0	1
一般疾病和给药部位情况				
疲劳	48	36	3	0
代谢和营养障碍				
食欲下降	19	5	1	0
神经系统疾病				
头痛	22	17	1	0
头晕	14	13	0	0
精神疾病				
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、胸腔和纵隔疾病				
呼吸困难	18	10	0	1
血管疾病				
高血压	17	9	5	2

[a] 表中的所有不良反应均由分组的首选术语组成，但恶心、呕吐、食欲下降、头痛和失眠是单一的首选术语。

[b]CTCAE=不良事件通用术语标准 4.02 版。

[c] 包括中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少症感染、中性粒细胞减少性败血症、发热性中性粒细胞减少症。

[d] 包括白细胞减少、淋巴细胞计数减少、淋巴细胞减少、白细胞计数减少。

[e] 包括血肌酐升高、血尿素升高、急性肾损伤、肾功能衰竭、血肌酸升高。

表 7：根据 PRIMA 中的基线体重或血小板计数，≥25% 接受 PHONIRA 治疗的患者出现异常实验室检查结果

	Grades 1-4		Grades 3-4	
	PHONIRA N=169 %	Placebo N=86 %	PHONIRA N=169 %	Placebo N=86 %
血红蛋白减少	81	70	21	0
白细胞减少	70	36	6	0
血小板减少	63	15	18	0
血糖增加	63	56	2	1
中性粒细胞减少	60	27	15	0
淋巴细胞减少	52	30	5	4
碱性磷酸酶升高	43	17	1	0
镁减少	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
丙氨酸氨基转移酶升高	28	15	2	2

上市后报道

PHONIRA 在批准后使用期间已确定以下不良反应。 由于这些反应是从数量不确定的人群中自愿报告的，因此并不总是能够可靠地估计它们的频率或建立与药物暴露的因果关系。

免疫系统疾病：超敏反应（包括过敏反应）

神经系统疾病：后部可逆性脑病综合征 (PRES) 精神疾病：精神错乱状态/定向障碍、幻觉、认知障碍

呼吸、胸和纵隔疾病：非感染性肺炎

皮肤和皮下组织疾病：光敏性

【在特殊人群中的使用】

妊娠

根据其作用机制，PHONIRA 当给予妊娠妇女时可能致胎儿危害。关于妊娠妇女 PHONIRA 的使用没有数据告知药物关联风险。PHONIRA 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)。 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%-4%和 5%-20%。

哺乳

没有关于 PHONIRA 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 PHONIRA 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 PHONIRA 治疗期间不接受母乳喂养，并在接受最终剂量后 1 个月。

避孕

当给予至一位妊娠妇女时，PHONIRA 可能致胎儿危害。在开始 PHONIRA 治疗前，建议对生殖潜能女性妊娠测试。

女性

当给予孕妇时，PHONIRA 会对胎儿造成伤害。

建议具有生殖潜力的女性使用 PHONIRA 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，PHONIRA 可能损害生殖潜能男性生育力。

儿童使用

尚未在儿童患者确定 PHONIRA 的安全性和有效性。

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 PHONIRA 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。

肾损害

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 方程估计的肌酸酐清除率确定肾损伤程度。 PHONIRA 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。

肝损害

在有轻度肝受损患者无需剂量调整。不知道在中度至严重肝受损患者中 PHONIRA 的安全性。

【药物过量】

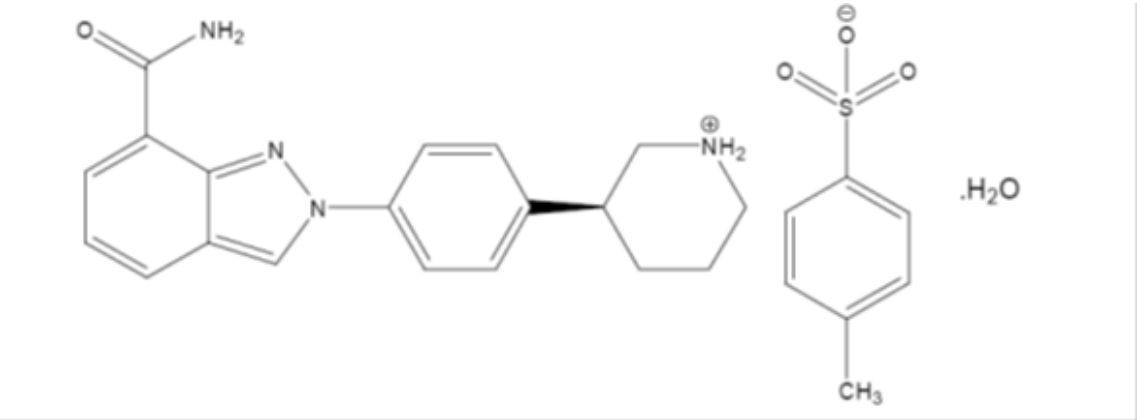
PHONIRA 药物过量事件中没有特异性治疗，和尚未确定药物过量的症状。在药物 过量的事件，卫生保健实践者应遵循一般支持性措施和应对症地治疗。

【药物成分】

本品主要成分是甲苯磺酸尼拉帕尼一水合物。

其化学名称是 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H indazole 7-carboxamide 4-methylbenzosulfonate 水合物 (1:1:1)。

分子式为 C26H30N4O5S，分子量为 510.61 amu。



【药物机制】

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。

【药品储存】

避光，密闭，15～30℃储存。存放在原始包装中，保持药瓶紧闭，请勿去除干燥剂。

【包装规格】

PHONIRA 胶囊为 90 粒每瓶。每粒胶囊含 100 mg 的 niraparib 游离碱。