核准日期：2020 年 12 月 11 日
修改日期：2021 年 02 月 23 日
修改日期：2021 年 06 月 22 日

氟唑帕利胶囊说明书

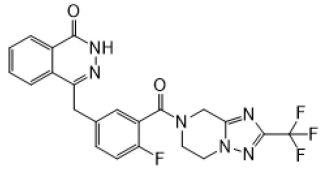
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：氟唑帕利胶囊
商品名称：艾瑞颐
英文名称：Fluzoparib Capsules
汉语拼音：Fuzuopali Jiaonang

【成份】

本品活性成份为氟唑帕利
化学名称：4-[[3-[[2-(三氟甲基)-5,6,7,8- 四氢 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-α] 吡嗪 -7- 基] 羰基]-4- 氟苯基] 甲基]-1(*2H*)- 酞嗪酮
化学结构式：



分子式：$C_{22}H_{16}F_4N_6O_2$
分子量：472.40

【性状】

本品内容物为白色粉末。

【适应症】

1、适用于既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 *BRCA* 突变 (*gBRCAm*) 的铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗。
2、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】

50 mg

【用法用量】

本品须在有抗肿瘤治疗经验的医生指导下用药。
针对伴有胚系 *BRCA* 突变 (*gBRCAm*) 的铂敏感复发性卵巢癌：患者在服用本品治疗前，应采用国家药监局批准的检测方法，确定患者存在有害或疑似有害的 *gBRCA1/2* 突变。
针对铂敏感复发性卵巢癌维持治疗：患者应在含铂化疗结束后的 4-8 周内开始本品治疗。

推荐剂量

本品推荐剂量为每次 150 mg（3 粒），每日服用 2 次（早晚各 1 次）。
患者在开始接受本品治疗后，应持续治疗直至疾病进展或发生不可接受的毒性反应。

给药方法

口服给药，应整粒吞服。本品在进餐后或空腹时均可服用（推荐进餐后服用）。

漏服

如果患者漏服一剂药物，应按计划时间正常服用下一剂量。

剂量调整

针对不良事件

为处理不良事件，可参见表 1 进行减量或暂停用药。
如果需要减量，推荐首先从每次 150 mg（3 粒）减至每次 100 mg（2 粒），每日服用 2 次。
如果需要进一步减量，则推荐从每次 100 mg（2 粒）减至每次 50 mg（1 粒），每日服用 2 次。

表 1：本品推荐的剂量调整方案

NCI 毒性分级		血液学毒性的剂量调整
3 级血液学毒性（单纯淋巴细胞计数降低除外）	• 不伴有发热的 3 级白细胞减少症； • 不伴有发热的 3 级中性粒细胞减少症	• 暂停用药并对症处理，待毒性恢复到 ≤2 级，再按原剂量继续治疗； • 再次发生 3 级血液学毒性，暂停用药至毒性恢复后，下调一个剂量水平继续用药； • 如后续再次发生，暂停用药至毒性恢复到 ≤2 级，进一步下调一个剂量水平继续用药
	• 伴有发热的 3 级中性粒细胞减少症； • 合并 2 级血小板减少症 /2 级贫血的 3 级白细胞减少症或 3 级中性粒细胞减少症； • 3 级血红蛋白降低或 3 级血小板减少症	• 首先暂停用药并对症处理，待毒性恢复到 ≤2 级，下调一个剂量水平继续用药； • 如再次发生，暂停用药至毒性恢复到 ≤2 级，进一步下调一个剂量水平继续用药
4 级血液学毒性		• 首先暂停用药并对症处理，待毒性恢复到 ≤2 级，下调一个剂量水平继续用药； • 如再次发生，暂停用药至毒性恢复到 ≤2 级，进一步下调一个剂量水平继续用药

NCI 毒性分级	非血液学毒性的剂量调整
3 级非血液学毒性	• 暂停用药并对症处理，待毒性恢复到 ≤1 级，再按原剂量继续治疗，或酌情下调一个剂量水平继续用药； • 如再次发生，暂停用药至毒性恢复到 ≤1 级，下调剂量继续用药
4 级非血液学毒性	• 暂停用药并对症处理，待毒性恢复到 ≤1 级后，下调一个剂量水平继续用药； • 若再度发生 4 级毒性，则酌情进一步下调剂量继续用药或终止治疗

不良事件严重程度依据美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准第 5.0 版（NCI-CTCAE v5.0）进行分级。

合并使用细胞色素 P450 3A4（CYP3A4）抑制剂

本品治疗期间避免合并使用 CYP3A4 强抑制剂。如必须使用，可以**停用**氟唑帕利；在停止合并使用 CYP3A4 强抑制剂且至该药物清除 5-7 个半衰期后，可恢复氟唑帕利至原给药剂量和频率。如与 CYP3A4 中等抑制剂合用时，建议**下调**氟唑帕利剂量至 50 mg。

特殊人群

肝功能损害

轻度肝功能损害对氟唑帕利清除率未观测到显著影响，轻度肝功能损害（根据美国国家癌症研究所（National Cancer Institute，NCI）- 器官功能障碍工作组（Organ Dysfunction Working Group，ODWG）标准）患者服用本品无需进行额外剂量调整（见【药代动力学】）。
中重度肝功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。在获得更多信息前，不建议中重度肝功能损害患者使用本品。

肾功能损害

轻度肾功能损害对氟唑帕利清除率未观测到显著影响，轻度肾功能损害（肾损伤程度由肌酐清除率 CL_{CR} 决定，可通过 Cockcroft-Gault 方程进行估算）患者服用本品无需进行额外剂量调整（见【药代动力学】）。
中重度肾功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。在获得更多信息前，不建议中重度肾功能损害患者使用本品。

儿童或青少年

尚未确立本品在 18 岁以下患者中的安全性和疗效。不推荐 18 岁以下患者使用。

老年人群

本品目前在 >65 岁的老年患者中应用数据有限，建议在医生的指导下使用。

【不良反应】

本说明书不良反应描述了在临床研究中观察到的判断为可能由氟唑帕利引起的不良反应的近似发生率。由于临床研究是在不同条件下进行的，不同临床研究中观察到的不良反应的发生率不能直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结

汇总在三项研究中共计 294 例接受了氟唑帕利（150 mg/ 次，每日 2 次）单药治疗患者的安全性数据，肿瘤类型涵盖：复发性卵巢癌（95.9%）、输卵管癌（3.1%）以及原发性腹膜癌（1.0%）。中位药物治疗持续时间为 8.39 个月（范围：0.3-24.8 月）。
在上述接受氟唑帕利单药治疗的 294 例患者中，所有级别的不良反应发生率为 96.3%，下文以及表 2 所列的不良反应发生率是所有已报告的基于研究者评估的药物不良反应。最常见的不良反应（发生率 ≥10%）包括：贫血（62.2%）、恶心（59.5%）、白细胞减少症（57.5%）、乏力（45.2%）、血小板减少症（45.6%）、中性粒细胞减少症（40.8%）、呕吐（26.9%）、食欲减退（23.5%）、淋巴细胞减少症（21.8%）、血肌酐升高（21.1%）、ALT 升高（10.5%）。最常见的 ≥3 级不良反应（发生率 ≥2%）包括：贫血（27.9%）、血小板减少症（14.3%）、中性粒细胞减少症（11.2%）、白细胞减少症（11.2%）和淋巴细胞减少症（6.1%）。

不良反应汇总表

表 2 列出了 294 例复发性卵巢癌（包括输卵管癌和原发性腹膜癌）患者接受氟唑帕利单药治疗后发生的不良反应，并按照系统器官分类和发生频率列出这些不良反应。发生频率定义如下：十分常见（≥1/10），常见（≥1/100 至 <1/10），偶见（≥1/1000 至 <1/100）。在每个发生频率分组内，不良反应按发生率从高到低依次排列。

表 2：接受氟唑帕利治疗的患者发生的不良反应 *

	单药治疗（N=294）
血液和淋巴系统疾病	
十分常见	贫血 [a]，白细胞减少症，血小板减少症 [b]，中性粒细胞减少症，淋巴细胞减少症 [c]
偶见	发热性中性粒细胞减少症
胃肠道疾病	
十分常见	恶心，呕吐 [d]
常见	胃食管反流病，腹泻 [e]
全身性疾病及给药部位各种反应	
十分常见	乏力 [f]
常见	疼痛 [g]，体重降低，发热，水肿 [h]
代谢和营养类疾病	
十分常见	食欲减退
常见	消化不良，低白蛋白血症 [i]
肾脏和泌尿系统疾病	
常见	肾功能损害 [j]
偶见	排尿困难
血管与淋巴类疾病	
常见	栓塞 [k]
神经系统疾病	
常见	头痛
偶见	记忆受损
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
常见	肌肉骨骼疼痛 [l]，肌痉挛 [m]
皮肤和皮下组织类疾病	
偶见	色素沉着 [n]
感染和侵染类疾病	
常见	上呼吸道感染 [o]，尿路感染，感染性肺炎 [p]
偶见	唇感染
精神病类	
常见	嗜睡，失眠 [q]
呼吸、胸和纵膈疾病	
常见	呼吸困难，肺部炎症，咳痰 [r]
偶见	鼻衄
眼部疾病	
偶见	干眼症
各类检查	
十分常见	血肌酐升高、ALT 升高
常见	AST 升高、γ - 谷氨酰转移酶升高、其他实验室检查异常 [s]、大便潜血阳性 [t]、其他电解质紊乱 [u]

本表列出了由研究者判定为与氟唑帕利的关系为“肯定有关”、“可能有关”、“无法判定”和相关性缺失的治疗期不良事件。
不良反应首选术语依据 ICH 国际医学用语词典（MedDRA）v23.0（中文版）进行编码。
* 本表所示的不良反应频率可能不完全归因于氟唑帕利单药，也可能受潜在疾病或合并使用的其他药物影响。以下术语代表描述某种病症的一组相关事件，而不是单一事件。
[a] 贫血（贫血、红细胞计数下降、血红蛋白降低）
[b] 血小板减少症（血小板计数降低、血小板减少症）
[c] 淋巴细胞减少症（淋巴细胞计数降低、淋巴细胞百分比降低）
[d] 呕吐（呕吐、干呕）
[e] 腹泻（腹泻、排便频率增加）
[f] 乏力（乏力、疲乏）
[g] 疼痛（疼痛、胸部不适、肛部痛、口咽疼痛、尿道疼痛、皮肤疼痛、乳头疼痛、腋痛）
[h] 水肿（全身性水肿、外周水肿、外周肿胀）
[i] 低白蛋白血症（低白蛋白血症、血白蛋白降低）
[j] 肾功能损害（肾功能损害、慢性肾脏疾病、肾小球滤过率降低）
[k] 栓塞（包括肺栓塞）
[l] 肌肉骨骼疼痛（肌痛、骨骼肌肉疼痛）
[m] 肌痉挛（肌痉挛、肌肉抽搐）
[n] 色素沉着（皮肤色素沉着过度、指甲色素沉着）
[o] 上呼吸道感染（喷嚏、上呼吸道感染、咽炎、喉部疼痛）
[p] 感染性肺炎（感染性肺炎、肺部炎症）
[q] 失眠（失眠、睡眠障碍）
[r] 咳痰（咳痰、痰量增多）
[s] 其他实验室检查异常（血碱性磷酸酶升高、乳酸脱氢酶升高）
[t] 大便潜血阳性（便血、潜血阳性）
[u] 其他电解质紊乱（血钙降低、血钙升高、血磷升高）

特定不良反应描述

血液学毒性

经氟唑帕利单药治疗的患者中报道了血液学相关不良反应，其总体发生率为 77.9%（229/294）；≥3 级血液学不良反应总体发生率为 43.9%（129/294）。
贫血的发生率为 62.2%（183/294），≥3 级贫血的发生率为 27.9%（82/294），其中 11.6%（34/294）需要接受输血治疗进行贫血纠正。入组至首次发生 ≥3 级贫血的中位时间为 71.0 天（范围：15-364 天），至首次缓解的中位时间为 13.0 天（范围：2-35 天）。可通过中断治疗和减量控制贫血（见【用法用量】）。因贫血导致剂量暂停或剂量减少的比例为 26.9%，其中剂量减少的比例为 17.7%。
白细胞减少症的发生率为 57.5%（≥3 级为 11.2%），入组至首次发生 ≥3 级中位时间为 85.0 天（范围：8-425 天），至首次缓解的中位时间为 5.5 天（范围：2-41 天），可通过中断治疗或减量控制（见【用法用量】）。因白细胞减少症导致剂量暂停或剂量减少的比例为 11.6%，其中剂量减少的比例为 5.1%。
中性粒细胞减少症的发生率为 40.8%（≥3 级为 11.2%），入组至首次发生 ≥3 级中位时间为 69.0 天（范围：8-406 天），至首次缓解的中位时间为 6.0 天（范围：2-43 天），可通过中断治疗或减量控制（见【用法用量】）。因中性粒细胞减少症导致剂量暂停或剂量减少的比例为 10.5%，其中剂量减少的比例为 4.1%。
血小板减少症的发生率为 45.6%（≥3 级为 14.3%），入组至首次发生 ≥3 级中位时间为 29.0 天（范围：11-478 天），至首次缓解的中位时间为 8.0 天（范围：2-38 天），可通过中断治疗或减量控制（见【用法用量】）。因血小板减少症导致剂量暂停或剂量减少的比例为 16.0%，其中剂量减少的比例为 8.8%。
淋巴细胞减少症的发生率为 21.8%（≥3 级为 6.1%），因淋巴细胞减少症导致剂量暂停或剂量减少的比例为 2.4%，其中剂量减少的发生率为 0.7%。
在治疗的最初 3 个月内，推荐在基线进行全血细胞计数检测以及随后每 2 周监测一次，之后定期监测治疗期间出现的具有临床意义的参数变化。根据这些变化可能需要暂停用药或减量和 / 或进一步治疗（见【用法用量】和【注意事项】）。

胃肠道毒性

经氟唑帕利单药治疗的患者中报道了胃肠道不良反应，其总体发生率为 73.8%（217/294）；≥3 级胃肠道不良反应总体发生率为 2.4%（7/294）。
恶心的发生率为 59.5%（≥3 级为 0.3%），入组至首次发生恶心的中位时间为 4.0 天（范围：1-247 天），绝大多数患者恶心为 1 级，因恶心导致剂量暂停或剂量减少的比例为 1.0%，其中剂量减少的比例为 0.3%。
呕吐的发生率为 26.9%（≥3 级为 1.4%），入组至首次发生呕吐的中位时间为 7.0 天（范围：1-223 天），绝大多数患者呕吐为 1 级，因呕吐导致剂量暂停或剂量减少的比例为 1.7%，其中剂量减少的比例为 0.7%。
≥2 级的恶心、呕吐可通过中断治疗、减量和 / 或止吐药治疗控制。

其他实验室结果

在 294 例接受氟唑帕利单药治疗的患者中，血肌酐值较基线出现 ≥2 级升高的发生率为 17.6%，丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（AST）较基线出现 ≥2 级升高的发生率分别为 1.0%、1.0%，通常无临床症状，且无明显临床后遗症。

【禁忌】

对本说明书【成份】项下的活性成份和辅料过敏的患者禁用。
治疗期间和末次给药后 1 个月内停止哺乳（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】

血液学毒性

在接受本品治疗的患者中报告了血液学毒性，包括贫血、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低和淋巴细胞计数降低等临床诊断和 / 或实验室检查结果。既往抗肿瘤治疗引起的血液学毒性未恢复之前（血红蛋白、血小板和中性粒细胞水平应恢复至 ≤1 级），患者不应开始接受本品治疗。在治疗最初的 3 个月内，推荐在基线进行全血细胞检测，随后每 2 周监测一次，之后定期监测治疗期间出现的具有临床意义的参数变化（见【**不良反应**】）。
如果患者出现重度或输血依赖性的血液学毒性，应中断治疗，并且应进行相关的血液学检测。如果本品给药中断 4 周后血液指标仍存在临床异常，则推荐骨髓分析和 / 或血细胞遗传学分析。
针对心脑血管高危患者，需要加强贫血相关监测，必要时进行剂量调整。

骨髓增生异常综合征 / 急性髓系白血病

骨髓增生异常综合征 / 急性髓系白血病（MDS/AML）在 PARP 抑制剂治疗肿瘤的临床研究中有报道，部分事件结局为死亡。MDS/AML 发生的时间为接受 PARP 抑制剂数月至数年不等，患者存在既往接受含铂化疗，和 / 或其他 DNA 损伤药物治疗包括放疗。部分患者有骨髓发育不良的病史。
在氟唑帕利临床研究中尚未报告此类事件发生。在实际使用过程中，应密切监测 MDS/AML 的症状、体征和实验室检查结果。一旦确诊应永久停药，并进行适当的治疗。

胚胎 - 胎儿毒性

根据本品的作用机制（聚 ADP 核糖聚合酶抑制）及动物试验，当妊娠女性服用本品时，可能对胎儿造成伤害。

在妊娠期间不应服用本品。如果患者在服用药物期间怀孕，应告知患者本品对胎儿潜在的危害。

建议育龄期女性在治疗期间以及最后一次服药后 6 个月内必须使用有效的避孕措施。

与其他药品的相互作用

CYP3A4 抑制剂

在本品治疗期间应避免合并使用 CYP3A4 强抑制剂，包括博西泼韦、考比司他、丹诺普韦、利托那韦、埃替格韦、西柚汁、茚地那韦、伊曲康唑、酮康唑、洛匹那韦、帕利瑞韦、奥比他韦、达萨布韦、泊沙康唑、沙奎那韦、特拉普韦、替拉那韦、泰利霉素、醋竹桃霉素、伏立康唑、克拉霉素、依达拉西布、奈法唑酮、奈菲那韦等。如必须使用，需停用氟唑帕利（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

应避免合并使用 CYP3A4 中度抑制剂，包括阿瑞匹坦、环丙沙星、考尼伐坦、克唑替尼、环孢素、地尔硫卓、决奈达隆、红霉素、氟康唑、氟伏沙明、伊马替尼、托菲索洋、维拉帕米等。如必须使用，需降低氟唑帕利剂量（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

氟唑帕利治疗期间避免食用含有 CYP3A4 抑制剂的食物，如西柚、西柚汁、酸橙和酸橙汁等。

CYP3A4 诱导剂

在本品治疗期间应避免合并使用 CYP3A4 强效诱导剂，包括阿帕他胺、卡马西平、恩扎卢胺、米托坦、苯妥英钠、利福平、贯叶连翘等，和中效诱导剂，包括波生坦、依非韦伦、依曲韦林、苯巴比妥和扑米酮等。如必须使用，本品的疗效可能会显著降低（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

对驾驶和操作机器能力的影响

本品可能出现乏力等不良反应（参见【不良反应】），出现这些症状的患者应谨慎驾驶或操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

育龄期女性在本品治疗开始时及治疗期间不得怀孕，在治疗开始前均需进行妊娠试验。治疗期间和本品末次给药后 6 个月内，育龄期女性必须采取有效的避孕措施（见【注意事项】）。

妊娠期

动物研究显示本品在雌性大鼠中具有生殖毒性（见【药理毒理】）。尚无孕妇使用氟唑帕利的数据，但是基于氟唑帕利的作用机制，治疗期间和本品最后一次给药后 6 个月内，妊娠期和未使用可靠避孕措施的育龄期女性不得使用氟唑帕利胶囊。

哺乳期

尚未开展氟唑帕利分泌至乳汁的动物研究。尚不清楚氟唑帕利或其代谢产物是否会分泌至人乳汁中，根据本品的药理学特征，建议本品治疗期间和最后一次给药后 1 个月内停止哺乳（参见【禁忌】）。

生育力

尚无有关生育力的临床数据。动物研究显示，氟唑帕利可影响雌性大鼠生殖功能，降低孕鼠子宫、怀孕子宫、胎盘子宫及胎仔重量。（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确立氟唑帕利在 18 岁以下儿童和青少年中的安全性与疗效。

【老年用药】

在接受氟唑帕利单药治疗的 294 例复发性卵巢癌（包括输卵管癌和原发性腹膜癌）患者中，有 17 例（5.8%）的患者年龄 >65 岁。临床研究中没有对老年患者进行特殊剂量调整。由于目前临床试验中老年患者人数有限，建议老年患者应在医生指导下使用。

【药物相互作用】

CYP3A4 抑制剂和诱导剂对氟唑帕利的影响

体外代谢酶研究表明，氟唑帕利主要由 CYP3A4 代谢。目前已开展了 CYP3A4 强抑制剂 / 中等抑制剂和强诱导剂对氟唑帕利的药动学影响研究，包括一项伊曲康唑对氟唑帕利在健康受试者中的药代动力学影响研究（FZPL-I-109），一项氟康唑对氟唑帕利在健康受试者中的药代动力学影响研究（FZPL-I-108），一项利福平对氟唑帕利在健康受试者中的药代动力学影响研究（FZPL-I-110）。

FZPL-I-109 研究结果表明，与氟唑帕利单药口服给药相比，健康男性受试者口服伊曲康唑与氟唑帕利联合给药时，血浆中氟唑帕利的 C_{max}，AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别升高了 51.0%，325% 和 381%。在 CYP3A4 强抑制剂伊曲康唑作用下，对氟唑帕利的暴露量 AUC 表现出中强水平的影响。临床用药中建议避免同时使用 CYP3A4 强抑制剂。如必须使用，可以停用氟唑帕利；在停止合并使用 CYP3A4 强抑制剂且至该药物清除 5-7 个半衰期后，可恢复氟唑帕利至原给药剂量和频率。

FZPL-I-108 研究结果表明，与氟唑帕利单药口服给药相比，健康男性志愿者口服氟康唑与氟唑帕利联合给药时，血浆中氟唑帕利的 C_{max}，AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别升高了 32.4%，104.5% 和 109.6%。在 CYP3A4 中等抑制剂氟康唑作用下，对氟唑帕利的暴露量 AUC 表现出中等水平的影响。临床上氟唑帕利和 CYP3A4 中等抑制剂合用时，建议下调氟唑帕利剂量至 50 mg。

FZPL-I-110 研究结果表明，健康男性受试者口服利福平与氟唑帕利联合给药时，血浆中氟唑帕利的 C_{max}，AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 是氟唑帕利单药口服给药阶段的 32.0%、10.4%、10.4%。在 CYP3A4 强诱导剂利福平作用下，对氟唑帕利的暴露量 AUC 表现出强水平的影响。临床用药中建议避免同时使用 CYP3A4 强诱导剂。

氟唑帕利对其他药物的影响

人肝微粒体体外试验显示，氟唑帕利抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A-M（咪达唑仑为底物）和 CYP3A-T（睾酮为底物）的 IC_{50} 值分别为 >300、228、163、55.9、106、147、146 和 59.0 μM。氟唑帕利对 CYP3A-M、CYP3A-T 存在一定的时间依赖性抑制作用。

人原代肝细胞体外试验显示，氟唑帕利在 5 μM 浓度下对 CYP1A2、CYP2B6 酶活性有诱导作用，可诱导 CYP2B6、CYP3A4 mRNA 水平上升。

体外细胞试验显示，氟唑帕利抑制 P-gp、BCRP 的 IC_{50} 值分别为 97.1、56.4 μM，抑制 OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 和 MATE2K 的 IC_{50} 值分别为 11.9、39.3、20.9、34.5、45.1、4.83 和 5.81 μM。

【药物过量】

尚未确定本品用药过量的临床症状。少数患者服用本品日剂量达 450 mg，无非预期不良反应报告。若出现药物过量，必须密切监测患者不良反应的症状和体征，并进行适当的对症及一般支持治疗。

【临床试验】

***gBRCA* 突变的铂敏感复发性卵巢癌的治疗**

HR-FZPL-Ib-OC 研究为一项在既往经过二线及以上化疗的伴有 *gBRCA1/2* 有害性或疑似有害性突变的复发性卵巢癌患者中开展的开放性、多中心、单臂、Ib 期临床研究，评价氟唑帕利单药的有效性和安全性。入组的患者必须为携带有 *gBRCA1/2* 有害性或疑似有害性突变的复发性高级别浆液性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌，或 ≥ Ⅱ 级的卵巢子宫内膜样癌患者；前期须经过 2~4 次 / 线含铂方案治疗，且末次 / 线含铂治疗（完成 ≥4 个治疗周期）至疾病复发、进展时间 ≥6 个月；至少有 1 个符合 RECIST 1.1 标准的可测量病灶。

研究共计入组 113 例患者，患者入组后将连续口服氟唑帕利 150 mg/ 次，每日 2 次，直至疾病进展、毒性不耐受、撤回知情同意书或研究者判断必须终止用药。研究的主要有效性终点是基于 RECIST v1.1 标准的客观缓解率（ORR），次要有效性终点包括缓解持续时间（DoR），无进展生存期（PFS），基于 RECIST v1.1 及 GCIG CA-125 标准的缓解率和总生存期（OS）。

至少服用一次氟唑帕利的 113 例患者纳入全分析集（FAS 集），患者的中位年龄为 52 岁，其中有 9 例（8.0%）患者年龄 ≥65 岁；基线 ECOG 体力状态评分为 0 分（58.4%）或 1 分（41.6%）；13 例（11.5%）患者既往病史合并乳腺癌。所有患者既往均经过 ≥2 线含铂方案化疗，其中，77 例（68.1%）既往经过 2 线含铂方案化疗，29 例（25.7%）既往经过 3 线含铂方案治疗，7 例（6.2%）既往经过 4 线含铂方案治疗；86 例（76.1%）患者自末次含铂治疗结束至进展 / 复发时间 <12 个月。

所有患者的中位随访时间为 15.9 个月，基于 IRC 评估的关键有效性结果见表 3。

表 3：HR-FZPL- Ⅰ b-OC 研究的疗效结果

	IRC 评估 (N=113)
最佳疗效 [n(%)]	
CR	5 (4.4%)
PR	74 (65.5%)
SD	28 (24.8%)
PD	3 (2.7%)
无法评估	3 (2.7%)
客观缓解率 (CR+PR), %（n/N）	**69.9% (79/113)**
95%CI	[60.6, 78.2]
疾病控制率 (CR+PR+SD), %（n/N）	**94.7% (107/113)**
95%CI	[88.8, 98.0]
mDoR†（月），（95%CI）	**10.2** (8.28, 11.99)
mPFS†（月），（95%CI）	**12.0** (9.26, 13.86)

† 基于 Kaplan-Meier 方法估计中位数。

IRC：独立评审委员会；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；PD：疾病进展；mDoR：中位缓解持续时间；mPFS：中位无进展生存期；95%CI：95% 置信区间。

铂敏感复发性卵巢癌维持治疗（FZPL-III-301-OC）

FZPL-III-301-OC 研究为一项氟唑帕利胶囊对比安慰剂用于复发性卵巢癌维持治疗的随机、双盲、对照、多中心III 期临床研究，旨在评价氟唑帕利单药对比安慰剂在铂敏感复发性卵巢癌维持治疗中的有效性和安全性。入组的受试者为既往至少经过两线含铂治疗，且末次含铂治疗疗效必须达到部分缓解（PR）或完全缓解（CR），病理诊断为高级别（或中低分化）浆液性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌；≥ Ⅱ 级的卵巢子宫内膜癌。

随机化分层因素包括：gBRCA1/2 突变情况、倒数第二次化疗自末次铂治疗至疾病进展时间（> 6-12 个月和> 12 个月），最后一次含铂化疗的肿瘤缓解（CR 或 PR）。

研究共计入组 252 例受试者，按照 2：1 比例进行随机，试验组 167 例，对照组 85 例，受试者入组后将连续口服氟唑帕利胶囊 150mg bid（3 粒 / 次，每日 2 次）或安慰剂模拟胶囊（3 粒 / 次，每日 2 次），每 28 天为一个治疗周期，直至疾病进展、毒性不耐受、撤回知情同意书或研究者判断必须终止用药。研究的主要有效性终点为 BIRC 基于 RECIST v1.1 标准的全人群及 gBRCA1/2 突变人群的无进展生存期（PFS）。

接受本品治疗的患者年龄范围为 34-75 岁，接受安慰剂治疗的患者年龄范围为 29-73 岁，96% 的患者为汉族。基线时，65.9% 接受本品治疗的患者及 63.5% 接受安慰剂治疗的患者 ECOG 评分为 0 分；50.3% 接受本品治疗的患者未线含铂治疗疗效为完全缓解（CR）；33.5% 接受本品治疗的患者倒数第二次含铂化疗结束至复发时间为 6-12 个月；接受本品治疗的 gBRCA1/2 突变患者比例为 39.5%；22.8% 接受本品治疗的患者既往经过 3 线及以上治疗。

在期中分析时，所有患者的中位随访时间为 8.54 个月，针对全人群，随机分配至氟唑帕利组受试者的 PFS 较安慰剂组有统计学显著性改善，HR 为 0.245（95% CI:0.1660-0.3628；单侧 p< 0.0001]（表 4，图 1）。伴有 *gBRCA1/2* 突变的卵巢癌患者（N=100，39.5%）在氟唑帕利单药维持治疗中获益最大，HR 为 0.136（95% CI:0.0685-0.2682；单侧 p < 0.0001）；在非 *gBRCA1/2* 突变的患者中也观察到显著临床获益，HR 为 0.462（95%CI:0.2904-0.7362）。*gBRCA1/2* 突变人群和非 *gBRCA1/2* 突变人群，氟唑帕利组分别收集到 22.7% 和 39.6% 的 PFS 事件数，中位 PFS 尚不成熟。

表 4：FZPL-III-301-OC 研究 BIRC 评估的 PFS（全人群 ITT 集）

	氟唑帕利组（167 例）	安慰剂组（85 例）
事件情况，n（%）	55 (32.9)	60 (70.6)
疾病进展	54 (32.3)	60 (70.6)
死亡	1 (0.6)	0
Kaplan-Meier 法估计（月）		
中位数（95% CI [1]）	12.9* (11.07, NA)	5.5 (3.75, 5.55)
组间比较		
风险比（Hazard Ratio）[2]	0.245	
95% CI [2]	0.1660-0.3628	
单侧 P 值 [3]	<0.0001	

* 氟唑帕利组仅收集到 32.9%PFS 事件数，中位 PFS 尚未成熟。

[1] 采用 Brookmeyer and Crowley(log-log 转换) 法估计。

[2] 基于随机分层因素的 Cox 比例风险模型。

[3] 基于随机分层因素的 Log-rank 检验得到。

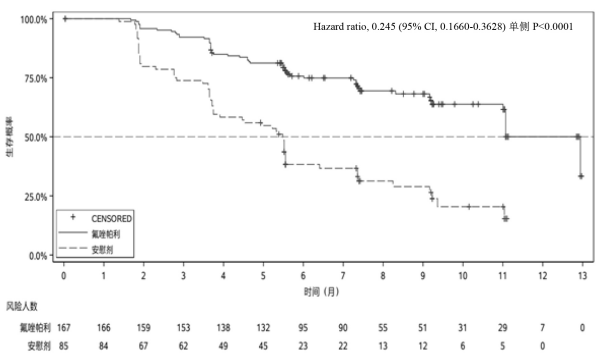


图 1: FZPL-III-301-OC 试验总人群中的 PFS（ITT 人群，N=252）

【药理毒理】

药理作用

氟唑帕利为小分子 PARP 抑制剂，对 PARP1 酶分子水平抑制作用的 IC_{50} 值为 2.0 nM，对 MDA-MB-436 细胞 PARP1 酶活性抑制作用的 IC_{50} 值为 8.0 nM。氟唑帕利可抑制 *BRCA1/2* 功能异常细胞中的 DNA 修复过程，诱导细胞周期阻滞，进而抑制肿瘤细胞增殖。

毒理研究

遗传毒性

氟唑帕利 Ames 试验结果为阴性，CHL 细胞染色体畸变试验及小鼠微核试验均为阳性。

生殖毒性

生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前 4 周至交配期间经口给予氟唑帕利 10、30、100 mg/kg，雌性大鼠于交配前 2 周至妊娠第 7 天经口给予氟唑帕利 1、5、30 mg/kg，各剂量组雄鼠生育力未见明显影响；1 mg/kg 及以上剂量组可见妊娠子宫、胎盘子宫、胎盘及胎仔重量降低；5 mg/kg 及以上剂量组可见活胎总重、子宫系数、活胎数、妊娠率降低，吸收胎数、着床后丢失数、总丢失数、总丢失率、有吸收胎妊娠鼠百分率升高。氟唑帕利雄鼠生育力与早期胚胎发育毒性 NOAEL 为 100 mg/kg（以体表面积计，约为人推荐剂量的 3.2 倍），雌鼠生育力与早期胚胎发育毒性 NOAEL 低于 1 mg/kg（以体表面积计，约为人推荐剂量的 0.032 倍）。

大鼠胚胎 - 胎仔发育毒性试验中，妊娠第 6-15 天经口给予氟唑帕利 0.5、2、8、20 mg/kg，0.5 mg/kg 及以上剂量组可见妊娠子宫、胎盘子宫、胎盘、卵巢重及脏脑系数降低，胎仔体重、身长、尾长降低，并可见内脏和骨骼畸形；2 mg/kg 及以上剂量组子宫重及子宫系数、活胎数、妊娠率降低，吸收胎数、着床后丢失率、总丢失率、有吸收胎妊娠鼠百分率升高。氟唑帕利大鼠胚胎 - 胎仔发育毒性 NOAEL 低于 0.5 mg/kg（以体表面积计，约为人推荐剂量的 0.016 倍）。

兔胚胎 - 胎仔发育毒性试验中，妊娠第 6 天至 18 天经口给予氟唑帕利 2、6、20 mg/kg，未见给药相关的母体毒性和胚胎 - 胎仔发育毒性；各剂量组胎仔脐带血可检出氟唑帕利，浓度约为母体血浆浓度的 2%；母体氟唑帕利暴露量（AUC）随剂量增加而增加，暴露量增加比例低于剂量增加比例。氟唑帕利兔胚胎 - 胎仔发育毒性 NOAEL 为 20 mg/kg（妊娠第 18 天暴露量为 5107 ng/mL·h，约为人推荐剂量下 AUC_{0-10h} 的 0.08 倍）。

致癌性

氟唑帕利尚未开展致癌性研究。

【药代动力学】

在一项 I 期研究（研究编号：HR-FZPL-I-AST-TOL/PK）中，评估了共计 79 例中国晚期实体瘤患者口服氟唑帕利的药代动力学。结果显示，在 10-150 mg 剂量范围内氟唑帕利单次给药的血浆暴露量 AUC_{0-t} 和峰浓度 C_{max} 随给药剂量增加而增加。口服本品 150 mg，每天给药两次，连续给药 13 天后，血药浓度已达到稳态，平均稳态蓄积比为 1.86，表明多次给药后没有明显蓄积。同时在另一项既往经过二线及以上化疗的伴有 *gBRCA1/2* 有害性或疑似有害性突变的复发性卵巢癌中进行的单臂、开放、多中心 Ib 期临床研究（研究编号：HR-FZPL-Ib-OC）中，评估了 20 例患者的药代动力学特征。

吸收

在一项 I 期研究（HR-FZPL-I-AST-TOL/PK）中，口服氟唑帕利 150 mg 单次给药后，吸收较迅速，血药浓度中位达峰时间为 2.5 h，平均血药峰浓度约为 4.77±1.21 μg/mL，每天给药两次，连续给药 13 天后，平均血药峰浓度约为 8.45±1.83 μg/mL。

高脂餐后给药，氟唑帕利的吸收速率明显延缓（血药浓度达峰时间由 3 h 延长至 6 h），但对氟唑帕利吸收程度没有明显影响（峰浓度 C_{max} 降低 19.8%，AUC 没有明显变化）。

分布

氟唑帕利人血浆蛋白结合率为 74.3%~81.6%。人体同位素物料平衡研究表明，氟唑帕利全血 / 血浆分配比在 0.567-0.687 之间，表明药物相关物质不倾向进入红细胞。稳态表观分布容积为 34.6±14.5 L。在高表达 P- 糖蛋白的 MDCK 细胞模型中的研究表明氟唑帕利是外排转运体 P- 糖蛋白的底物。

代谢

晚期实体瘤患者患者口服 [^{14}C] 氟唑帕利后，血浆中最主要的放射性成分均为原形药物 M0，占血浆提取液总放射性的 66.7±9.8%。除原形药物外，鉴定的血浆中主要代谢产物有单氧化代谢产物 M1- 1（SHR165202），单氧化并加氢代谢产物 M2-1 和 M2-2，这些代谢产物均低于血浆总放射性的 10%。

排泄

I 期研究（HR-FZPL-I-AST-TOL/PK）实体瘤患者中，150 mg 氟唑帕利多次给药后平均末端消除半衰期约为 9.14±2.38 h。晚期实体瘤患者口服 [^{14}C] 氟唑帕利后回收率均较高，尿和粪中放射性物质总回收率为 103±4%，其中粪中占 44.2±10.8%，尿中占 59.1±9.9%，表明经尿的肾排泄是药物的主要排泄途径，粪便是次要排泄途径。尿液和粪便中的主要存在形式为原形药物和单氧化代谢产物 M1-1（SHR165202）。在女性卵巢癌和男性前列腺癌患者，原形药物在尿中的排泄量分别占给药量的 15.8% 和 16.8%。

潜在影响药动学参数的因素

群体药代动力学结果表明，白蛋白（ALB）对清除率（CL/F）有显著影响，体重（WT）对分布容积（V/F）有显著影响。白蛋白含量增加，氟唑帕利的清除率随之增大；受试者体重增加，氟唑帕利的分布容积随之增加。

特殊人群药代动力学

儿童与青少年

本品尚无儿童与青少年人群的临床试验数据。

肝功能受损

基于 HR-FZPL-I-AST-TOL/ PK 试验结果，通过比较轻度（总胆红素 TB ≤ 正常值上限 ULN，谷草转氨酶 AST>ULN 或 TB>ULN，≤1.5×ULN，n=11）肝功能受损患者与肝功能正常患者（TB≤ULN，AST ≤ULN，n=68）的氟唑帕利清除率，来评价肝功能受损对氟唑帕利清除率的影响。结果显示，轻度肝功能受损对氟唑帕利清除率没有明显影响。尚未在中度（TB>1.5×ULN，≤3.0×ULN）和重度（TB>3.0×ULN）肝功能受损患者中进行氟唑帕利清除率的研究。

肾功能受损

基于 HR-FZPL-I-AST-TOL/ PK 试验结果，通过比较轻度（肌酐清除率 CL_{CR}=60-89 mL/min，n=30）肾功能受损患者与肾功能正常患者（CL_{CR}≥90 mL/min，n=49）的氟唑帕利清除率，来评价肾功能受损对氟唑帕利清除率的影响。结果显示，轻度肾功能受损对氟唑帕利清除率没有明显影响。尚未在中度（CL_{CR}=30-59 mL/min）和重度（CL_{CR}=15-29 mL/min）肾功能受损患者中进行氟唑帕利清除率的研究。

【贮藏】

密封，30℃以下保存。

【包装】

聚三氟氯乙烯 / 聚氯乙烯固体药用复合硬片及药用铝箔热合密封包装，12 粒 / 板 ×3 板 / 盒。

【有效期】

18 个月。

【执行标准】

YBH08112021

【批准文号】

国药准字 H20200014

【药品上市许可持有人】

企业名称：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

联系方式：800-8283900　400-8283900

传真号码：0518 － 85463261

网　　址：http://www.hrs.com.cn/

【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黄河路 38 号

邮政编码：222047

电话号码：800-8283900　400-8283900

传真号码：0518-85463261

网　　址：http://www.hrs.com.cn/

供应商：连云港泰和印刷有限公司 纸张：70g 双胶纸 尺寸：300*200mm　2021.06.24