

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зеюла, 100 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нирапариб.

Каждая капсула, содержит 100 мг нирапариба (в виде тозилата моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: тартразин (краситель FD&C желтый № 5, E 102), лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ указан в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0 с белым непрозрачным корпусом и фиолетовой непрозрачной крышечкой. На корпусе капсулы черными чернилами нанесено «100 mg», а на крышечке белыми чернилами нанесено «Niraparib». Содержимое капсулы: порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Зеюла показан к применению:

- для поддерживающей монотерапии взрослых пациенток с распространенным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности (стадии III и IV по FIGO) с наличием ответа (полного или частичного) после завершения химиотерапии первой линии на основе препаратов платины;
- для поддерживающей монотерапии взрослых пациенток с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим серозным эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности с наличием ответа (полного или частичного) на химиотерапию на основе препаратов платины.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Зеюла должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Режим дозирования

Поддерживающая терапия первой линии при раке яичников

Рекомендованная начальная доза препарата Зеюла составляет 200 мг один раз в сутки. Однако для пациенток с массой тела ≥ 77 кг и исходным числом тромбоцитов $\geq 150\ 000$ /мкл рекомендованная начальная доза препарата Зеюла составляет 300 мг один раз в сутки.

Поддерживающая терапия при рецидивирующем раке яичников

Рекомендованная доза препарата Зеюла составляет 300 мг один раз в сутки.

Следует рекомендовать пациентке принимать препарат ежедневно, примерно в одно и то же время. Прием препарата перед сном потенциально может помочь избежать тошноты.

Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности.

Пропуск дозы

Если пациентка пропускает прием препарата, следующую дозу необходимо принять согласно установленному графику приема.

Если при приеме препарата Зеюла возникает рвота, пациентка не должна принимать препарат повторно для компенсации пропущенной дозы, следующую дозу необходимо принять согласно установленному графику приема.

Коррекция дозы препарата в связи с нежелательными реакциями

Рекомендации по коррекции дозы в связи с развитием нежелательных реакций представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Обычно при возникновении нежелательных реакций рекомендуется сначала прервать терапию препаратом Зеюла (но не более чем на 28 дней), чтобы нежелательная реакция разрешилась, а затем возобновить терапию в той же дозе. Если нежелательная реакция возникает снова, рекомендуется прервать терапию препаратом, а затем возобновить его прием в сниженной дозе. Если нежелательная реакция продолжается более 28 дней после перерыва в терапии, рекомендуется отменить прием препарата Зеюла. В случае, если нежелательная реакция не разрешается с помощью стратегии прерывания и возобновления терапии, рекомендуется отменить прием препарата.

Таблица 1. Рекомендованные коррекции дозы в связи с нежелательными реакциями

Начальная доза	200 мг/сутки	300 мг/сутки
Первое снижение дозы	100 мг/сутки	200 мг/сутки
Второе снижение дозы	Прекратить применение препарата	100 мг/сутки ¹

¹ Если на дозе 100 мг/сутки требуется дальнейшее снижение, прием препарата следует отменить.

Таблица 2. Коррекции дозы в связи с негематологическими нежелательными реакциями

Негематологическая нежелательная реакция, связанная с проводимой терапией, 3-й степени или более по критериям СТСАЕ ¹ , которая сохраняется, несмотря на лечение/профилактику ²	Первый эпизод: - Приостановить применение препарата не более чем на 28 дней или до разрешения нежелательной реакции. - Возобновить применение препарата в сниженной дозе согласно таблице 1.
	Второй эпизод: - Приостановить применение препарата не более чем на 28 дней или до разрешения нежелательной реакции. - Возобновить применение препарата в сниженной дозе или отменить прием препарата согласно таблице 1.
Нежелательная реакция, связанная с проводимой терапией, 3-й или более степени тяжести по критериям СТСАЕ, которая продолжается более 28 дней, когда пациентка получает лечение препаратом Зеюла в дозе 100 мг/сутки	Отменить лечение.

¹ СТСАЕ – Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений.

² Включает, в числе прочего, назначение лекарственных препаратов для профилактики тошноты, рвоты, диареи, запора, головной боли, боли в спине, миалгии, артралгии, бессонницы, снижения аппетита или сухости во рту.

Таблица 3. Коррекции дозы в связи с гематологическими нежелательными реакциями

Во время терапии препаратом Зеюла отмечались гематологические нежелательные реакции, особенно в начальной фазе лечения. В связи с этим рекомендуется еженедельно проводить общий анализ крови (ОАК) в течение первого месяца лечения и корректировать дозу по необходимости. После первого месяца рекомендуется проводить ОАК ежемесячно и в дальнейшем периодически (см. раздел 4.4). На основании индивидуальных результатов лабораторных анализов может потребоваться еженедельный контроль на протяжении второго месяца.
--

Гематологическая нежелательная реакция, требующая переливания крови или применения гемопоэтических факторов роста	• Для пациенток с числом тромбоцитов $\leq 10\ 000/\text{мкл}$ следует рассмотреть возможность переливания тромбоцитарной массы. При наличии других факторов риска кровотечения, например, при одновременном применении антикоагулянтов или антиагрегантов, следует рассмотреть возможность прерывания терапии данными лекарственными средствами и/или переливания большего числа тромбоцитов. • Возобновить применение препарата Зеюла в сниженной дозе.
Число тромбоцитов $< 100\ 000/\text{мкл}$	Первый эпизод: • Приостановить применение препарата не более чем на 28 дней и контролировать показатели крови еженедельно до восстановления числа тромбоцитов до $\geq 100\ 000/\text{мкл}$. • Возобновить применение препарата в такой же или сниженной дозе согласно таблице 1 на основании клинической оценки. • Если число тромбоцитов составляет $< 75\ 000/\text{мкл}$ в любой момент времени, возобновить прием препарата следует в сниженной дозе согласно таблице 1. Второй эпизод: • Приостановить применение препарата не более чем на 28 дней и контролировать показатели крови еженедельно до восстановления числа тромбоцитов до $\geq 100\ 000/\text{мкл}$. • Возобновить применение препарата в сниженной дозе согласно таблице 1. • Прекратить применение препарата, если число тромбоцитов не восстановилось до допустимого уровня в течение 28 дней с момента прерывания лечения, либо если уже было произведено снижение дозы до 100 мг один раз в сутки.

Содержание нейтрофилов $<1000/\text{мкл}$ или уровень гемоглобина $<8 \text{ г/дл}$	- Приостановить применение препарата не более чем на 28 дней и контролировать показатели крови еженедельно до восстановления числа нейтрофилов до $\geq 1500/\text{мкл}$ или уровня гемоглобина до $\geq 9 \text{ г/дл}$. - Возобновить применение препарата в сниженной дозе согласно таблице 1. - Прекратить применение препарата, если число нейтрофилов и/или уровень гемоглобина не восстановились до допустимого уровня в течение 28 дней с момента прерывания лечения, либо если уже было произведено снижение дозы до 100 мг один раз в сутки.
Подтвержденный диагноз миелодиспластического синдрома (МДС) или острого миелоидного лейкоза (ОМЛ)	Полностью прекратить применение препарата.

Пациентки с низкой массой тела, находящиеся на поддерживающей монотерапии рецидивирующего рака яичников

Около 25 % пациенток, включенных в исследование NOVA, имели массу тела менее 58 кг, и около 25 % пациенток – массу тела более 77 кг. Нежелательные реакции 3-й или 4-й степени тяжести встречались чаще у пациенток с низкой массой тела (78 %), чем у пациенток с высокой массой тела (53 %). Только 13 % пациенток с низкой массой тела продолжали получать дозу препарата 300 мг после 3 цикла. Для пациенток с массой тела менее 58 кг может быть рассмотрена начальная доза препарата Зеюла 200 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациенток пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше) коррекция дозы не требуется. Имеются ограниченные клинические данные о пациентках в возрасте 75 лет и старше.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациенток с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Данные о применении препарата у пациенток с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, отсутствуют; у таких пациенток следует применять препарат с осторожностью (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациенток с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Для пациенток с нарушением функции печени средней степени тяжести рекомендуемая начальная доза препарата составляет 200 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4, 5.2).

Данные о применении препарата у пациенток с нарушением функции печени тяжелой степени отсутствуют; у таких пациенток следует применять препарат с осторожностью (см раздел 5.2).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата Зеюла у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Для приема внутрь.

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой. Капсулы не следует разжевывать или измельчать.

Препарат Зеюла можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к нирапарибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- грудное вскармливание (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гематологические нежелательные реакции

У пациенток, получавших лечение нирапарибом, отмечались гематологические нежелательные реакции (тромбоцитопения, анемия, нейтропения) (см. раздел 4.8). У пациенток с низкой исходной массой тела или с исходно низким числом тромбоцитов, повышается риск развития тромбоцитопении 3-й или более степени тяжести (см. раздел 4.2).

Следует проводить общий анализ крови еженедельно в течение первого месяца, затем ежемесячно в течение последующих 10 месяцев лечения и в дальнейшем периодически с целью контроля клинически значимых изменений любых гематологических параметров в ходе лечения (см. раздел 4.2).

В случае развития тяжелой персистирующей гематологической токсичности, в том числе панцитопении, не проходящей в течение 28 дней с момента прерывания лечения, необходимо прекратить терапию препаратом Зеюла.

В связи с риском развития тромбоцитопении необходимо соблюдать осторожность при применении антикоагулянтов и лекарственных препаратов, снижающих число тромбоцитов (см. раздел 4.8).

Миелодиспластический синдром / острый миелоидный лейкоз

У некоторых пациенток, получавших монотерапию нирапарибом, отмечалось развитие миелодиспластического синдрома / острого миелоидного лейкоза (МДС/ОМЛ), в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8).

В клинических исследованиях длительность лечения нирапарибом у пациенток до развития МДС/ОМЛ варьировала от 1 месяца до более 4 лет. Как правило, МДС/ОМЛ был вторичен и обусловлен противоопухолевой терапией. Все пациентки ранее получали химиотерапию на основе препаратов платины, многие также получали другие препараты, повреждающие структуру ДНК, и лучевую терапию. У некоторых пациенток имелась в анамнезе угнетение функции костного мозга.

При подозрении на МДС/ОМЛ или длительную гематологическую токсичность пациентку нужно направить к гематологу для дополнительного обследования. При подтверждении диагноза МДС/ОМЛ терапию нирапарибом следует отменить.

Артериальная гипертензия, в том числе гипертонический криз

На фоне применения нирапариба отмечалась артериальная гипертензия, в том числе гипертонический криз (см. раздел 4.8). В случае изначально существующей артериальной гипертензии необходимо обеспечить ее надлежащий контроль до начала лечения нирапарибом. Во время лечения нирапарибом необходимо контролировать артериальное давление и частоту сердечных сокращений как минимум еженедельно в течение первых двух месяцев, затем ежемесячно в течение первого года, и в дальнейшем периодически.

Необходимо провести медикаментозное лечение артериальной гипертензии антигипертензивными препаратами, а также скорректировать дозу нирапариба (см. раздел 4.2), в случае необходимости. В рамках клинических исследований измерение артериального давления производилось в 1-й день каждого 28-дневного цикла на протяжении периода лечения пациентки нирапарибом. В большинстве случаев гипертензия контролировалась надлежащим образом при помощи стандартной антигипертензивной терапии, с коррекцией дозы нирапариба или без нее (см. раздел 4.2). Необходимо отменить нирапариб в случае гипертонического криза или если клинически значимую артериальную гипертензию не удастся контролировать при помощи антигипертензивной терапии.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ)

У пациенток, получавших лечение нирапарибом, в редких случаях (0,09 % пациенток, участвующих в клинических исследованиях) отмечались признаки и симптомы, соответствующие синдрому задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ) (см. раздел 4.8). СЗОЭ – редкое неврологическое расстройство, которое сопровождается следующими признаками и симптомами: судороги, головная боль, изменение психического состояния, нарушение зрения или корковая слепота, с сопутствующей артериальной гипертензией или без таковой. Диагноз СЗОЭ должен быть подтвержден посредством визуализации головного мозга, предпочтительно, методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). У пациенток с развивающимся СЗОЭ рекомендуется лечение специфических симптомов, включая контроль артериальной гипертензии, а также отмена нирапариба. Безопасность

возобновления терапии нирапарибом у пациенток, у которых ранее развивался СЗОЭ, неизвестна.

Печеночная недостаточность

Согласно данным, полученным при применении нирапариба у пациенток с нарушением функции печени средней степени тяжести, у пациенток с тяжелыми нарушениями функции печени отмечалась повышенная экспозиция нирапариба, поэтому необходимо обеспечить тщательное наблюдение за такими пациентками (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени могут иметь повышенную экспозицию нирапариба, и должны находиться под тщательным наблюдением, согласно данным, полученным при применении нирапариба у пациенток с нарушением функции печени средней тяжести (см. разделы 4.2 и 5.2.).

Беременность/контрацепция

Нирапариб не следует применять во время беременности или у женщин, способных к деторождению и не желающих использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после приема последней дозы нирапариба (см. раздел 4.6). Всем женщинам, способным к деторождению, необходимо пройти тест на беременность перед началом лечения.

Вспомогательные вещества

Препарат Зеюла содержит лактозу. Пациенткам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Препарат Зеюла содержит тартразин (краситель FD&C желтый № 5, E 102), который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Применение нирапариба в комбинации с вакцинами или иммунодепрессантами не изучалось. Данные о применении нирапариба в комбинации с цитотоксическими лекарственными препаратами ограничены. В связи с этим следует соблюдать осторожность при применении нирапариба в комбинации с вакцинами, иммунодепрессантами или с другими цитотоксическими лекарственными препаратами.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на нирапариб

Ингибиторы / индукторы изоферментов CYP (CYP1A2 и CYP3A4)

В исследованиях *in vivo* установлено, что нирапариб является субстратом карбоксилэстераз и УДФ-глюкоронилтрансфераз (УДФ-ГТ), при этом его окислительный метаболизм минимален. Не требуется коррекция дозы препарата Зеюла при его одновременном применении с известными ингибиторами (например, итраконазол, ритонавир и

кларитромицин) или индукторами (например, рифампицин, карбомазепин и фенитоин) изоферментов CYP.

Ингибиторы эффлюксных переносчиков (P-gr, BCRP, BSEP, MRP2 и MATE1/2)

Нирапариб является субстратом Р-гликопопротеина (P-gr) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Однако из-за его высокой биодоступности, риск клинически значимых взаимодействий с лекарственными препаратами, являющимися ингибиторами эффлюксных переносчиков, минимален. Поэтому не требуется коррекция дозы препарата Зеюла при его одновременном применении с ингибиторами Р-gr (например, амиодарон, верапамил) и BCRP (например, осимертиниб, велпатасвир и элтромбопаг).

Нирапариб не является субстратом экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2). Основной неактивный метаболит нирапариба (M1) не является субстратом Р-gr, BCRP, BSEP или MRP2. Нирапариб также не является субстратом белков экстррузии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1 или MATE2), M1 является субстратом для обоих белков.

Ингибиторы переносчиков печеночного захвата (OATP1B1, OATP1B3 и OCT1)

Ни нирапариб, ни M1 не являются субстратами переносчиков органических анионов 1B1 (OATP1B1) или 1B3 (OATP1B3), а также переносчика органических катионов 1 (OCT1). При одновременном применении препарата Зеюла с известными ингибиторами переносчиков печеночного захвата OATP1B1 или OATP1B3 (например, гемфиброзил, ритонавир) или OCT1 (например, долутегравир) коррекция дозы не требуется.

Ингибиторы переносчиков почечного захвата (OAT1, OAT3 и OCT2)

Ни нирапариб, ни M1 не являются субстратами переносчиков органических анионов 1 (OAT1) или 3 (OAT3), а также переносчика органических катионов 2 (OCT2). При одновременном применении препарата Зеюла с известными ингибиторами переносчиков почечного захвата OAT1 (например, пробенецид) или OAT3 (например, пробенецид, диклофенак) или OCT2 (например, циметидин, хинидин) коррекция дозы не требуется.

Влияние нирапариба на другие лекарственные препараты

Ингибирование изоферментов CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4)

Ни нирапариб, ни M1 не ингибируют какой-либо из изоферментов цитохрома P450.

Несмотря на то, что ингибирование изофермента CYP3A4 в печени не ожидается, возможность ингибирования изофермента CYP3A4 на уровне кишечника при применении соответствующих концентраций нирапариба не установлена. В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при комбинировании нирапариба с действующими веществами, метаболизм которых зависит от изофермента CYP3A4, в особенности обладающими узким терапевтическим диапазоном (такими как циклоспорин, такролимус, алфентанил, эрготамин, пимозид, кветиапин и галофантрин).

Ингибирование УДФ-ГТ

Нирапариб не оказывал ингибирующего влияния на изоформы УДФ-ГТ (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 и UGT2B7) *in vitro* в концентрациях до 200 мкМ, поэтому потенциал клинически значимого ингибирования УДФ-ГТ нирапарибом минимален.

Индукция изоферментов CYP (CYP1A2 и CYP3A4)

Ни нирапариб, ни М1 не индуцируют изофермент CYP3A4 *in vitro*. *In vitro* нирапариб в высоких концентрациях незначительно индуцирует изофермент CYP1A2, и клиническая значимость данного явления не может быть полностью исключена. М1 не является индуктором изофермента CYP1A2. В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при комбинировании нирапариба с действующими веществами, метаболизм которых зависит от изофермента CYP1A2, в особенности обладающими узким терапевтическим диапазоном (такими как клозапин, теофиллин и ропинирол).

Ингибирование эффлюксных переносчиков (P-gp, BCRP, BSEP и MATE1/2)

Нирапариб не ингибирует BSEP. *In vitro* нирапариб незначительно ингибирует P-gp и BCRP с концентрацией полумаксимального ингибирования (ИК₅₀), составляющей 161 мкМ и 5,8 мкМ соответственно. Таким образом, клинически значимое взаимодействие, связанное с ингибированием этих эффлюксных переносчиков, хотя и маловероятно, не может быть исключено. Необходимо соблюдать осторожность при комбинировании нирапариба с субстратами BCRP (иринотекан, розувастатин, симvastатин, аторvastатин и метотрексат).

Нирапариб является ингибитором MATE1 и MATE2 с ИК₅₀, составляющей 0,18 мкМ и ≤0,14 мкМ соответственно. Повышение в плазме крови концентрации одновременно принимаемых лекарственных препаратов, которые являются субстратами данных переносчиков (например, метформина), не может быть исключено.

М1 не ингибирует эффлюксные переносчики (P-gp, BCRP, BSEP и MATE1/2).

Ингибирование переносчиков печеночного захвата (OATP1B1, OATP1B3 и OCT1)

Ни нирапариб, ни М1 не ингибируют OATP1B1 или 1B3 OATP1B3.

In vitro нирапариб незначительно ингибирует OCT1 с ИК₅₀ = 34,4 мкМ. Необходимо соблюдать осторожность при комбинировании нирапариба с действующими веществами, которые подвергаются транспорту путем захвата с участием OCT1, например, с метформином.

Ингибирование переносчиков почечного захвата (OAT1, OAT3 и OCT2)

Ни нирапариб, ни М1 не ингибирует OAT1, OAT3 и OCT2.

Все клинические исследования взаимодействий, перечисленные в данном разделе, проводились на взрослых пациентах.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщинам, способным к деторождению, следует избегать беременности во время лечения, они также не должны быть беременны в начале лечения. Всем женщинам с сохраненной репродуктивной функцией необходимо пройти тест на беременность перед началом лечения. Женщины, способные к деторождению, должны использовать высокоэффективные средства контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после приема последней дозы нирапариба.

Беременность

Данные по применению нирапариба у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследования репродуктивной и эмбриофетальной токсичности на животных не проводились. Однако, учитывая механизм действия нирапариба, в случае применения у беременных женщин он может нанести вред эмбриону или плоду, включая гибель эмбриона и тератогенное воздействие. Нирапариб не следует применять во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли нирапариб или его метаболиты с грудным молоком. Грудное вскармливание противопоказано во время терапии нирапарибом и в течение 1 месяца после приема последней дозы (см. раздел 4.3).

Фертильность

Клинические данные о влиянии нирапариба на фертильность отсутствуют. У крыс и собак отмечалось обратимое снижение сперматогенеза (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нирапариб может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. У пациенток, принимающих нирапариб, могут развиваться астения, утомление, трудности с концентрацией внимания и головокружение. Пациенткам с данными симптомами необходимо соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательными реакциями всех степеней тяжести, которые отмечались у $\geq 10\%$ из 851 пациенток, получавших препарат Зеюла в качестве монотерапии в клинических исследованиях PRIMA (в начальной дозе 200 мг или 300 мг) и NOVA были: тошнота, анемия, тромбоцитопения, рвота, утомляемость, запор, головная боль, бессонница, снижение числа тромбоцитов, нейтропения, боль в животе, снижение аппетита, диарея, одышка, артериальная гипертензия, астения, головокружение, снижение числа нейтрофилов, кашель, артралгия, боль в спине, снижения числа белых клеток крови и приливы.

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями с частотой встречаемости $>1\%$ (связанные с проводимой терапией) были тромбоцитопения и анемия.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции были выявлены в анализе объединенных данных, полученных в клинических исследованиях PRIMA и NOVA с участием пациенток, получающих монотерапию нирапарибом, а также в период пострегистрационного применения (см. Таблицу 4).

Частота встречаемости нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$) и очень редко ($< 1/10\,000$). В пределах каждой группы по частоте встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 4. Список нежелательных реакций

Системно-органный класс (СОК)	Частота развития реакций всех степеней тяжести по критериям CTCAE ¹	Частота развития реакций 3-й или 4-й степени тяжести по критериям CTCAE ¹
<i>Инфекции и инвазии</i>	<i>Очень часто:</i> инфекция мочевыводящих путей <i>Часто:</i> бронхит, конъюнктивит	<i>Нечасто:</i> инфекция мочевыводящих путей, бронхит
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	<i>Часто:</i> миелодиспластический синдром / острый миелоидный лейкоз ²	<i>Часто:</i> миелодиспластический синдром / острый миелоидный лейкоз ²
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	<i>Очень часто:</i> тромбоцитопения, анемия, нейтропения, лейкопения <i>Нечасто:</i> фебрильная нейтропения, панцитопения,	<i>Очень часто:</i> тромбоцитопения, анемия, нейтропения <i>Часто:</i> лейкопения <i>Нечасто:</i> фебрильная нейтропения, панцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	<i>Часто:</i> гиперчувствительность ³	<i>Нечасто:</i> гиперчувствительность ³
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	<i>Очень часто:</i> снижение аппетита <i>Часто:</i> гипокалиемия	<i>Часто:</i> гипокалиемия <i>Нечасто:</i> снижение аппетита

Системно-органный класс (СОК)	Частота развития реакций всех степеней тяжести по критериям СТСАЕ ¹	Частота развития реакций 3-й или 4-й степени тяжести по критериям СТСАЕ ¹
Психические нарушения	Очень часто: бессонница Часто: тревожность, депрессия, нарушения когнитивной функции ⁴ Нечасто: спутанность сознания	Нечасто: бессонница, тревожность, депрессия, спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто: головная боль, головокружение Часто: дисгевзия Редко: синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ) ²	Нечасто: головная боль
Нарушения со стороны сердца	Очень часто: пальпитация Часто: тахикардия	—
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто: артериальная гипертензия Редко: гипертензивный криз	Часто: артериальная гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто: одышка, кашель, назофарингит Часто: носовое кровотечение Нечасто: пневмонит	Нечасто: одышка, носовое кровотечение, пневмонит
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто: тошнота, запор, рвота, боль в животе, диарея, диспепсия Часто: сухость во рту, вздутие живота, воспаление слизистой оболочки, стоматит	Часто: тошнота, рвота, боль в животе Нечасто: диарея, запор, воспаление слизистой оболочки, стоматит, сухость во рту
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто: фоточувствительность, сыпь	Нечасто: фоточувствительность, сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто: боль в спине, артралгия Часто: миалгия	Нечасто: боль в спине, артралгия, миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто: утомляемость, астения Часто: периферический отек	Часто: слабость, астения

Системно-органный класс (СОК)	Частота развития реакций всех степеней тяжести по критериям СТСАЕ ¹	Частота развития реакций 3-й или 4-й степени тяжести по критериям СТСАЕ ¹
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	<i>Часто:</i> повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности АСТ, повышение уровня креатинина в крови, повышение активности АЛТ, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, снижение массы тела	<i>Часто:</i> повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности АЛТ <i>Нечасто:</i> повышение активности АСТ, повышение активности щелочной фосфатазы в крови

¹ СТСАЕ – общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений, версия 4.02.

² На основании данных, полученных в клинических исследованиях нирапариба, не ограничиваясь пилотным исследованием монотерапии NOVA (ENGOT-OV16).

³ Включая реакции гиперчувствительности, гиперчувствительность к лекарственному препарату, анафилактикоидные реакции, лекарственные высыпания, ангионевротический отек и крапивницу.

⁴ Включая нарушение памяти, нарушение внимания.

Нежелательные реакции, отмеченные в группе пациенток, которые получали нирапариб в начальной дозе 200 мг на основании исходной массы тела или числа тромбоцитов, имели аналогичную или более низкую частоту встречаемости по сравнению с группой пациенток, получавших нирапариб в дозе 300 мг (Таблица 4).

См. информацию о частоте развития тромбоцитопении, анемии и нейтропении ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологические нежелательные реакции

Гематологические нежелательные реакции (тромбоцитопения, анемия, нейтропения), включая клинические диагнозы и/или результаты лабораторных анализов, как правило, отмечались в начале терапии нирапарибом, и их частота снижалась с течением времени.

В исследованиях NOVA и PRIMA у пациенток, соответствующих критериям включения в исследование, исходные значения гематологических параметров до начала терапии составляли: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≥ 1500 клеток/мкл, тромбоциты $\geq 100\,000$ клеток/мкл и гемоглобин ≥ 9 г/дл (NOVA) или ≥ 10 г/дл (PRIMA). В программе клинических исследований ведение гематологических нежелательных реакций осуществляли с помощью лабораторного мониторинга и коррекций дозы (см. раздел 4.2).

В исследовании PRIMA у пациенток, которые получали нирапариб в дозе, скорректированной в зависимости от массы тела и исходного числа тромбоцитов, частота тромбоцитопении, анемии и нейтропении 3-й или более степени тяжести была снижена с 48 % до 21 %, с 36 % до 23 % и с 24 % до 15 % соответственно, по сравнению с группой пациенток, которые получали фиксированную начальную дозу нирапариба 300 мг.

Препарат был отменен в связи с тромбоцитопенией, анемией и нейтропенией у 4 %, 2 % и 2 % пациенток соответственно.

Тромбоцитопения

В целом, в исследовании PRIMA у 39 % пациенток, получавших лечение нирапарибом, отмечалась тромбоцитопения 3-й или 4-й степени тяжести, по сравнению с 0,4 % пациенток, получавших плацебо. Медиана времени от момента приема первой дозы до первого эпизода тромбоцитопении в группе нирапариба составляла 22 дня (диапазон: от 15 до 335 дней), а медиана продолжительности тромбоцитопении составляла 6 дней (диапазон: от 1 до 374 дней). Препарат был отменен в связи с тромбоцитопенией у 4 % пациенток.

В исследовании NOVA примерно у 60 % пациенток, получавших лечение нирапарибом, отмечалась тромбоцитопения любой степени тяжести, а у 34 % пациенток отмечалась тромбоцитопения 3-й или 4-й степени тяжести. У пациенток с исходным числом тромбоцитов менее 180 000 клеток/мкл тромбоцитопения любой степени тяжести и тромбоцитопения 3-й или 4-й степени тяжести отмечалась у 76 % и 45 % пациенток соответственно. Медиана времени до появления тромбоцитопении любой степени тяжести и тромбоцитопении 3-й или 4-й степени тяжести составляла 22 и 23 дня соответственно. Частота появления новых эпизодов тромбоцитопении после интенсивных коррекций дозы, произведенных в течение первых двух месяцев лечения в Цикле 4, составляла 1,2 %. Медиана продолжительности явлений тромбоцитопении любой степени тяжести составляла 23 дня, а медиана продолжительности тромбоцитопении 3-й или 4-й степени тяжести составляла 10 дней. У пациенток, получающих лечение нирапарибом, у которых развивается тромбоцитопения, может быть повышен риск кровотечений. Препарат был отменен по причине явлений тромбоцитопении (тромбоцитопения и снижение числа тромбоцитов) примерно у 3 % пациенток.

В исследовании NOVA у 48 из 367 (13 %) пациенток отмечалось кровотечение с сопутствующей тромбоцитопенией; все случаи кровотечения на фоне тромбоцитопении были 1-й или 2-й степени тяжести, за исключением одного явления петехий и гематом 3-й степени тяжести, отмеченных одновременно с серьезной нежелательной реакцией панцитопении. Тромбоцитопения чаще отмечалась у пациенток с исходным числом тромбоцитов менее 180 000 клеток/мкл. Приблизительно у 76 % пациенток с низким исходным числом тромбоцитов (<180 000 клеток/мкл), которые получали нирапариб, отмечалась тромбоцитопения (любой степени тяжести), при этом у 45 % пациенток отмечалась тромбоцитопения 3-й или 4-й степени тяжести. Панцитопения отмечалась у <1 % пациенток, получающих нирапариб.

Анемия

В целом, в исследовании PRIMA у 31 % пациенток, получавших лечение нирапарибом, отмечалась анемия 3-й или 4-й степени тяжести, по сравнению с 2 % пациенток, получавших плацебо. Медиана времени от момента приема первой дозы до первого эпизода анемии в группе нирапариба составляла 80 дней (диапазон: от 15 до 533 дней), а медиана

продолжительности анемии составляла 7 дней (диапазон: от 1 до 119 дней). Препарат был отменен в связи с анемией у 2 % пациенток.

В исследовании NOVA примерно у 50 % пациенток отмечалась анемия любой степени тяжести, а у 25 % отмечалась анемия 3-й или 4-й степени тяжести. Медиана времени до появления анемии любой степени тяжести составляла 42 дня, а анемии 3-й или 4-й степени тяжести – 85 дней. Медиана продолжительности анемии любой степени тяжести составляла 63 дня, а анемии 3-й или 4-й степени тяжести – 8 дней. Анемия любой степени тяжести может сохраняться во время лечения нирапарибом. В программе клинических исследований ведение анемии осуществляли с помощью лабораторного мониторинга, коррекций дозы (см. раздел 4.2) и в случае необходимости – переливания эритроцитов. Препарат был отменен в связи с анемией у 1 % пациенток.

Нейтропения

В целом, в исследовании PRIMA у 21 % пациенток, получавших лечение нирапарибом, отмечалась нейтропения 3-й или 4-й степени тяжести, по сравнению с 1 % пациентов, получавших плацебо. Медиана времени от момента приема первой дозы до первого эпизода нейтропении в группе нирапарибора составляла 29 дней (диапазон: от 15 до 421 дня), а медиана продолжительности нейтропении составляла 8 дней (диапазон: от 1 до 42 дней). Препарат был отменен в связи с нейтропенией у 2 % пациенток.

В исследовании NOVA примерно у 30 % пациенток, получавших лечение нирапарибом, отмечалась нейтропения любой степени тяжести, а у 20 % пациенток отмечалась нейтропения 3-й или 4-й степени тяжести. Медиана времени до появления нейтропении любой степени тяжести составляла 27 дней, а нейтропении 3-й или 4-й степени тяжести – 29 дней. Медиана продолжительности нейтропении любой степени тяжести составляла 26 дней, а нейтропении 3-й или 4-й степени тяжести – 13 дней. Кроме того, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) применяли приблизительно у 6 % пациенток, получающих лечение нирапарибом, в качестве сопутствующей терапии нейтропении. Препарат был отменен в связи с нейтропенией у 2 % пациенток.

Миелодиспластический синдром / острый миелоидный лейкоз

В клинических исследованиях МДС/ОМЛ наблюдался у 1 % пациенток, получавших нирапариб, причем в 41 % случаев наступал летальный исход. Частота возникновения была выше у пациенток с рецидивирующим раком яичников, которые ранее получили 2 или более линии химиотерапии препаратами платины и имели герминальную мутацию в генах BRCA (gBRCAmut), после 75-месячного периода последующего наблюдения для оценки выживаемости. У всех пациенток присутствовали потенциальные факторы, способствующие развитию МДС/ОМЛ, ввиду предыдущей химиотерапии препаратами платины. Многие пациентки также получали другие препараты, повреждающие ДНК, и лучевую терапию. Большинство случаев отмечалось у пациенток, являющихся носителями gBRCAmut. У некоторых пациенток в анамнезе был рак или угнетение функции костного мозга.

В исследовании PRIMA частота возникновения МДС/ОМЛ составила 0,8 % у пациенток, получавших нирапариб, и 0,4 % у пациенток, получавших плацебо.

В исследовании NOVA у пациенток с рецидивирующим раком яичников, которые получили как минимум две предыдущие линии химиотерапии препаратом платины, общая частота МДС/ОМЛ составила 3,8 % у пациенток, получавших нирапариб, и 1,7 % у пациенток, получавших плацебо, при последующем наблюдении в течение 75 месяцев. В когортах пациенток с gBRCAmut и без gBRCAmut частота возникновения МДС/ОМЛ составила 7,4 % и 1,7 % у пациенток, получавших нирапариб, и 3,1 % и 0,9 % у пациенток, получавших плацебо, соответственно.

Артериальная гипертензия

В исследовании PRIMA у 6 % пациенток, получавших лечение нирапарибом, отмечалась артериальная гипертензия 3-й или 4-й степени тяжести, по сравнению с 1 % пациенток, получавших плацебо. Медиана времени от момента приема первой дозы до первого эпизода артериальной гипертензии в группе нирапариба составляла 50 дней (диапазон: от 1 до 589 дней), а медиана продолжительности артериальной гипертензии составляла 12 дней (диапазон: от 1 до 61 дня). Препарат был отменен в связи с артериальной гипертензией у 0 % пациенток.

В исследовании NOVA у 19,3 % пациенток, получавших лечение нирапарибом, отмечалась артериальная гипертензия любой степени тяжести, а у 8,2 % пациенток отмечалась артериальная гипертензия 3-й или 4-й степени тяжести. Препарат был отменен в связи с артериальной гипертензией у <1 % пациенток.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03, +7 499 578-06-70, +7 499 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Специфическое лечение передозировки нирапарибом отсутствует, симптомы передозировки не установлены. В случае передозировки врачу следует обеспечить общие поддерживающие меры и проводить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP).

Код АТХ: L01XK02.

Механизм действия

Нирапариб – ингибитор ферментов поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP) – PARP-1 и PARP-2, – которые принимают участие в процессе репарации ДНК. В исследованиях *in vitro* было показано, что вызванная нирапарибом цитотоксичность может быть связана с ингибированием активности фермента PARP и увеличением образования комплексов PARP-ДНК, что приводит к повреждению ДНК, апоптозу и гибели клетки. Увеличение вызванной нирапарибом токсичности отмечалось в опухолевых клеточных линиях с дефицитом генов-онкосупрессоров рака груди BReast CAncer (*BRCA*) 1 и 2 и без таковых. Было показано, что в выращенных у мышей ортотопических ксенотрансплантатах опухоли от пациенток с высокозлокачественным серозным раком яичников нирапариб снижал рост опухоли при мутациях *BRCA 1* и *BRCA 2*, *BRCA* дикого типа с дефицитом гомологичной рекомбинации (HR), а также при *BRCA* дикого типа и без поддающегося обнаружению дефицита HR.

Фармакодинамические эффекты

Кардиоэлектрофизиология

В клинических исследованиях нирапариб не вызывал клинически значимого увеличения скорректированного интервала QT (QTc). Вероятность увеличения QTc при применении нирапариба была оценена в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у пациенток с раком яичников (NOVA). Анализ интервала QT с корректировкой по формуле Фредерика (QTcF) проводился с использованием данных, полученных в общей сложности от 58 пациенток (53 получали нирапариб, 5 – плацебо) в основном исследовании NOVA и двух подисследованиях (открытое исследование влияния пищи и открытое исследование влияния на QTc). Ни у кого из пациенток, прошедших усиленный мониторинг ЭКГ в основном исследовании NOVA или в подисследовании QTc, не был отмечен QTcF >480 мс или изменение QTcF >30 мс по сравнению с исходным значением в какой-либо момент времени после приема препарата.

В исследовании оценивали влияние нирапариба на реполяризацию сердца после приема однократной дозы (300 мг внутрь), а также связанные с приемом нирапариба изменения QTc по сравнению с исходным значением в зависимости от концентрации нирапариба в плазме крови. У пациенток, прошедших усиленный мониторинг ЭКГ в основном исследовании NOVA или подисследовании QTc, наибольшее наблюдаемое увеличение QTcF по сравнению с исходным значением (Δ QTcF) составило $4,3 \pm 8,8$ мс (среднее значение $\pm$ SD) через 3 часа после приема препарата. Верхняя граница одностороннего 95 % ДИ для Δ QTcF составила 6,7 мс через 3 часа после приема препарата. Наибольшая верхняя граница одностороннего 95 % ДИ среднего изменения интервала QTcF ($\Delta\Delta$ QTcF) по

сравнению с исходным значением и плацебо составила 6,3 мс через 4 часа после приема препарата.

Клиническая эффективность и безопасность

Поддерживающая терапия первой линии при раке яичников

Исследование PRIMA – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором пациентки (n=733) с полным или частичным ответом на химиотерапию первой линии на основе препаратов платины были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения нирапариба или плацебо. Начальная доза в исследовании составляла 200 мг или 300 мг, в зависимости от исходной массы тела или исходного числа тромбоцитов. В исследование также были включены пациентки, которые получали препарат в начальной дозе 300 мг один раз в сутки, независимо от массы тела или числа тромбоцитов.

Пациентки были рандомизированы после окончания химиотерапии первой линии на основе препаратов платины, с хирургическим лечением или без него. Допускалось применение бевацизумаба вместе с химиотерапией. У пациенток после применения неоадъювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением с интервальной циторедукцией могло присутствовать либо отсутствовать видимое остаточное заболевание. Рандомизация была проведена по наилучшему ответу на терапию первой линии препаратами платины (полный ответ / частичный ответ), неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) (наличие ответа / отсутствие ответа) и статусу относительно дефицита гомологичной рекомбинации (HRD) (положительный / отрицательный / не определен). Анализ на HRD проводился с использованием теста на HRD в опухолевой ткани, полученной при постановке первичного диагноза.

Лечение пациенток было начато в Цикл 1/День 1 (Ц1/Д1) с дозы нирапариба 200 мг или 300 мг или соответствующего плацебо с приемом один раз в сутки на протяжении непрерывных 28-дневных циклов. Визиты в клинику совершались в каждом цикле (4 недели $\pm$ 3 дня). В исследовании PRIMA у 52 % пациенток был перерыв в приеме препарата в Цикле 1, у 9 % пациенток в Цикле 1 и у 47 % пациенток в Цикле 2 была снижена доза.

Исследование PRIMA было начато с приема дозы 300 мг один раз в сутки на протяжении непрерывного 28-дневного цикла (фиксированная начальная доза). На основании ретроспективных анализов исследования NOVA начальная доза в исследовании PRIMA была скорректирована Поправкой 2 к Протоколу. С этого момента пациентки с исходной массой тела ≥ 77 кг и исходным числом тромбоцитов $\geq 150\,000$ /мкл принимали нирапариб в дозе 300 мг (3 капсулы по 100 мг) или плацебо (3 капсулы) ежедневно, а пациентки с исходной массой тела < 77 кг или исходным числом тромбоцитов $< 150\,000$ /мкл принимали нирапариб в дозе 200 мг (2 капсулы по 100 мг) или плацебо (2 капсулы) ежедневно (индивидуальная начальная доза).

В целом медианная интенсивность дозы у пациенток, которые получали нирапариб, составила 181,3 мг/сутки, а медианная относительная интенсивность дозы составила 63 %. У пациенток, которые получали индивидуализированную начальную дозу, медианная интенсивность дозы составила 178,6 мг/сутки, а медианная относительная интенсивность

дозы составила 66 %. У пациенток, которые получали фиксированную начальную дозу, медианная интенсивность дозы составила 181,8 мг/сутки, а медианная относительная интенсивность дозы составила 61 %.

Основной показатель эффективности – выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) – определялась путем независимой централизованной оценки в слепом режиме (BICR) согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1. Общая выживаемость (ОВ) являлась ключевой вторичной целью. Определение ВБП проводилось иерархически: сначала в популяции HRD, затем в общей популяции. Медианный возраст пациенток составлял 62 года и варьировал от 32 до 85 лет у пациенток, рандомизированных на прием нирапариба, и от 33 до 88 лет у пациенток, рандомизированных на прием плацебо. 89 % пациенток были европеоидной расы. У 69 % пациенток, рандомизированных на прием нирапариба, и у 71 % пациенток, рандомизированных на прием плацебо, показатель общего состояния по шкале ECOG в начале исследования был равен 0. В общей популяции у 65 % пациенток была III стадия заболевания, а у 35 % пациенток – IV стадия заболевания. 67 % пациенток получали НАХТ. У 69 % пациенток отмечался полный ответ на химиотерапию первой линии на основе препаратов платины.

В исследовании PRIMA было продемонстрировано статистически значимое увеличение ВБП среди пациенток, рандомизированных на прием нирапариба, по сравнению с плацебо в популяции HRD и в общей популяции (таблица 5 и рисунки 1 и 2).

Таблица 5. Результаты определения эффективности – исследование PRIMA (определение с использованием BICR¹)

	Популяция с HRD		Общая популяция	
	Нирапариб (N=247)	Плацебо (N=126)	Нирапариб (N=487)	Плацебо (N=246)
Медиана ВБП (месяцы; 95 % ДИ) ²	21,9 (19,3; н/о)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Значение p²	<0,0001		<0,0001	
Отношение рисков (ОР)³ (95 % ДИ)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	

¹ анализ эффективности был основан на независимой централизованной оценке в слепом режиме (BICR)

² на основании стратифицированного теста логарифмических рангов

³ на основании стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса

ДИ – доверительный интервал

н/о – не поддавалось оценке

У пациенток, которые получали нирапариб в дозе 200 мг или 300 мг в зависимости от исходной массы тела или исходного числа тромбоцитов, отмечалась сопоставимая эффективность с отношением рисков 0,39 (95 % ДИ: 0,22; 0,72) в популяции с HRD и отношением рисков 0,69 (95 % ДИ: 0,48–0,98) в общей популяции.

Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования заболевания у пациенток с опухолями с HRD (популяция назначенного лечения (ITT), N=373)

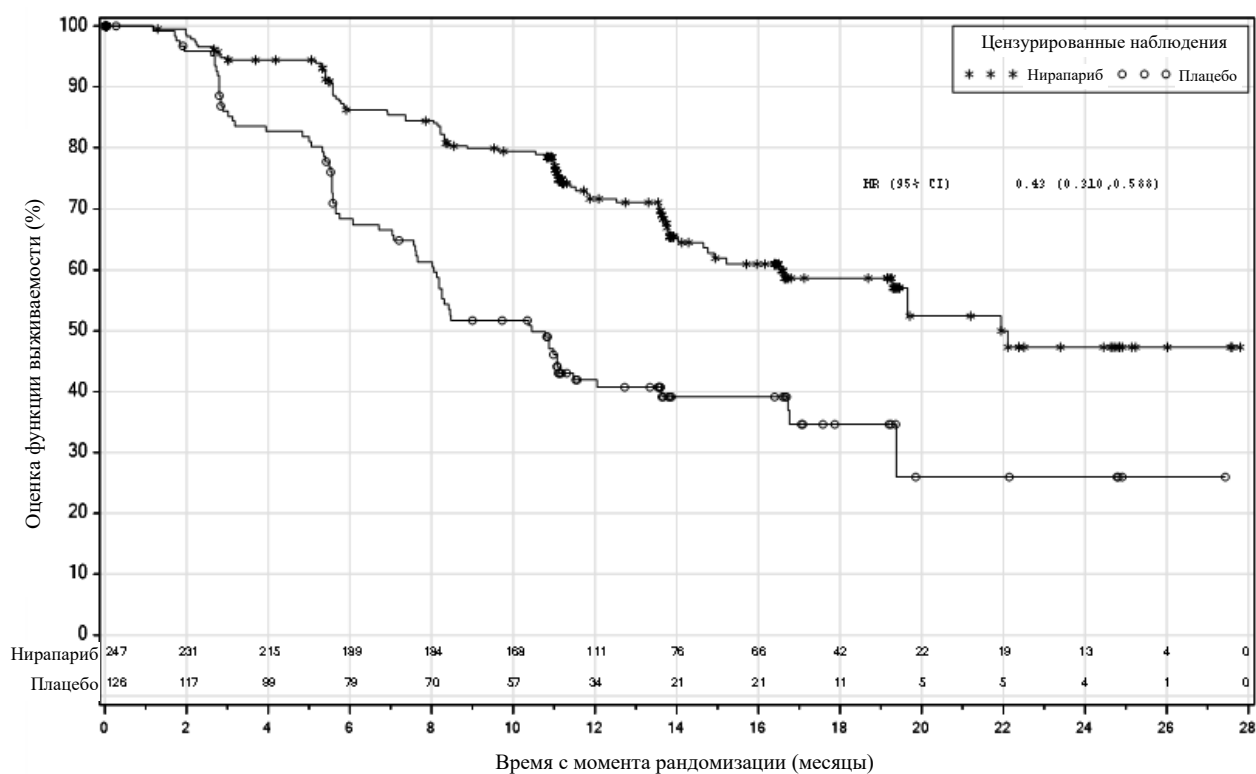
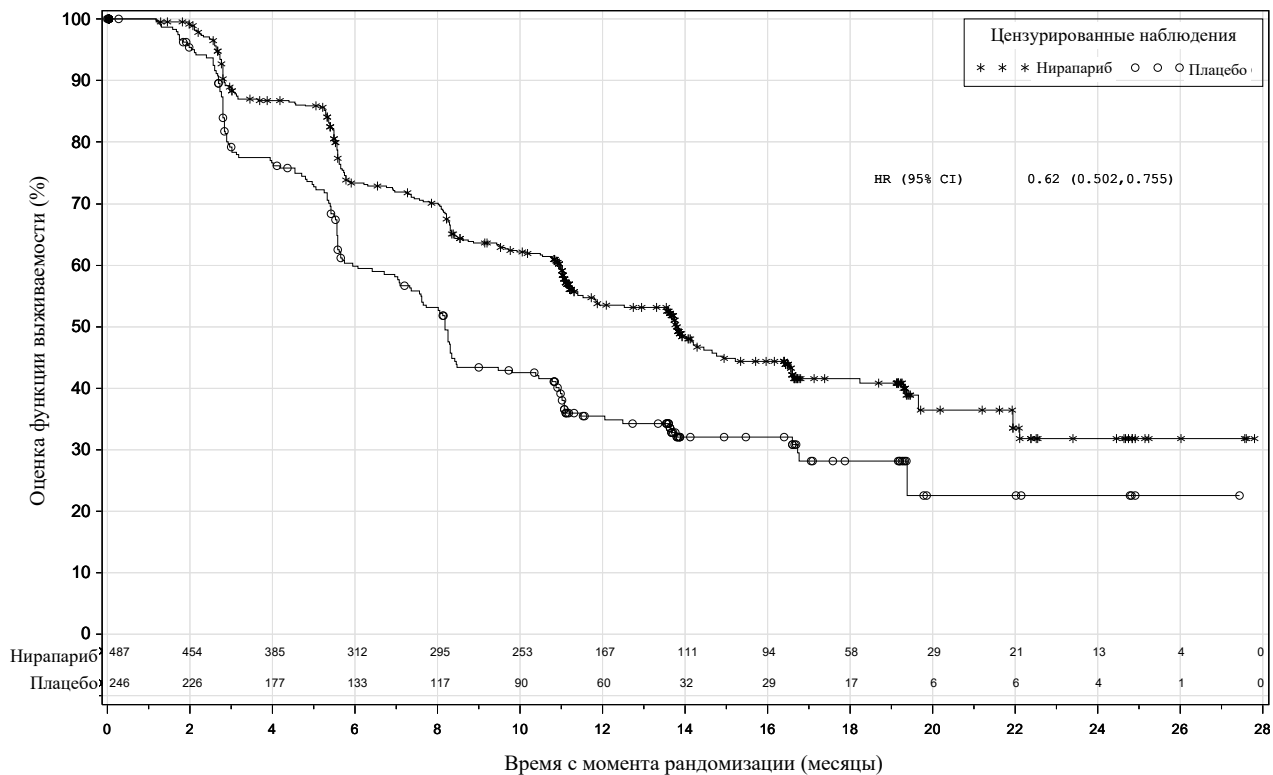


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования заболевания в общей популяции (популяция ITT, N=733)



В рамках популяции с HRD отношение рисков 0,40 (95 % ДИ: 0,27; 0,62) отмечалось в подгруппе пациенток с раком яичников *BRCAmut* (N=223). В подгруппе пациенток без

мутации *BRCA* (N=150) отношение рисков составило 0,50 (95 % ДИ: 0,31; 0,83). У пациенток с достаточной гомологичной рекомбинацией (без HRD) (N=249) отношение рисков составило 0,68 (95 % ДИ: 0,49; 0,94).

Во время первичного анализа ВБП в промежуточном анализе ОВ было получено отношение рисков 0,70 (95 % ДИ: 0,44; 1,11), а расчетная выживаемость через два года после рандомизации составила 84 % у пациенток, получавших нирапариб, по сравнению с 77 % у пациенток, получавших плацебо. В популяции с HRD отношение рисков составило 0,61 (95 % ДИ: 0,265; 1,388), а в популяции с достаточной ГР отношение рисков составило 0,51 (95 % ДИ: 0,271; 0,973).

Не отмечалось статистически значимых различий между нирапарибом и плацебо в отношении сообщаемых пациентками симптомов или качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (HRQoL), оцененного по показателям улучшения или ухудшения FOSI (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index, функциональная оценка терапии рака яичников): EQ-5D-5L (European Quality of life five-dimension five-level questionnaire, Европейский опросник оценки качества жизни по 5 категориям) и EORTC-QLQ (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire, Европейская организация исследования и лечения рака – Опросник по качеству жизни).

Поддерживающая терапия при рецидивирующем раке яичников

Безопасность и эффективность нирапариба в качестве поддерживающей терапии была изучена в международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (NOVA) с участием пациенток с рецидивирующим, преимущественно высокозлокачественным серозным эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком с чувствительностью к препаратам платины, определенной по полному ответу (ПО) или частичному ответу (ЧО) на предпоследнюю терапию на основе препаратов платины в течение более шести месяцев. Для соответствия критериям включения в исследование нирапариба пациентка должна достигнуть полного (ПО) или частичного (ЧО) ответа после завершения последней химиотерапии на основе препаратов платины. Уровни онкомаркера СА-125 должны быть в норме (либо уровень снижен не более чем на 90 % по сравнению с исходным уровнем) после последней терапии препаратами платины и оставаться стабильными на протяжении не менее 7 суток. Пациентки не должны ранее получать терапию ингибиторами PARP, в том числе нирапарибом. Пациентки, соответствующие критериям включения, были распределены в одну из двух когорт на основании результатов теста на герминальные мутации *BRCA*. В рамках каждой когорты пациентки были рандомизированы на прием нирапариба и плацебо в соотношении 2:1. Пациентки были распределены в когорту *gBRCAmut* на основании анализа на *gBRCA* образцов крови, отобранных до рандомизации. Анализ на мутацию *tBRCA* и HRD был проведен с использованием теста на HRD в опухолевой ткани, полученной при постановке первичного диагноза или во время рецидива.

Рандомизация в рамках каждой когорты была проведена по времени до прогрессирования заболевания после предпоследней терапии препаратами платины перед включением пациенток в исследование (от 6 до <12 месяцев и ≥ 12 месяцев), по применению или неприменению бевацизумаба в сочетании с предпоследней или последней терапией препаратами платины, а также по наилучшему ответу во время последней терапии препаратами платины (полный ответ или частичный ответ).

Лечение пациенток было начато в Цикл 1/День 1 (Ц1/Д1) с дозы нирапариба 300 мг или соответствующего плацебо с приемом один раз в сутки на протяжении непрерывных 28-дневных циклов. Визиты в клинику совершались в каждом цикле (4 недели $\pm$ 3 дня). В исследовании NOVA у 48 % пациенток был перерыв в приеме препарата в Цикле 1. Приблизительно 47 % пациенток возобновили прием препарата в сниженной дозе в Цикле 2.

Наиболее часто применяемой дозой у пациенток, получающих лечение нирапарибом в исследовании NOVA, была доза 200 мг.

Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) определялась согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1 или по клиническим признакам и симптомам и по повышению уровня СА-125. Определение ВБП проводилось с момента рандомизации (через 8 недель после окончания курса химиотерапии) до прогрессирования заболевания или смерти.

Первичный анализ эффективности по ВБП был проведен путем слепой централизованной независимой оценки и был проспективно определен и оценен в когортах *gBRCAmut* и *не-gBRCAmut* по отдельности.

Демографические данные, исходные характеристики заболевания и анамнез предшествующего лечения, в целом, были хорошо сбалансированы между группами применения нирапариба и плацебо в когортах *gBRCAmut* (n=203) и *не-gBRCAmut* (n=350). Медианный возраст варьировал от 57 до 63 лет между различными видами лечения и когортами пациенток. Локализацией первичной опухоли у большинства пациенток (>80 %) в каждой из когорт был яичник; у большинства пациенток (>84 %) опухоль была серозной гистологии. Большое количество пациенток в обеих терапевтических группах обеих когорт получали три или более предшествующие линии химиотерапии, включая 49 % и 34 % пациенток, получавших нирапариб, в когортах *gBRCAmut* и *не-gBRCAmut* соответственно. Большинство пациенток были в возрасте от 18 до 64 лет (78 %), европеоидной расы (86 %) и с показателем общего состояния по шкале ECOG, равным 0 (68 %).

В когорте *gBRCAmut* медиана числа циклов терапии была выше в группе нирапариба, чем в группе плацебо (14 и 7 циклов соответственно). В группе нирапариба большее число пациенток продолжало лечение в течение более 12 месяцев по сравнению с группой плацебо (54,4 % и 16,9 % соответственно).

В целом, в когорте *не-gBRCAmut* медиана количества циклов терапии была выше в группе нирапариба, чем в группе плацебо (8 и 5 циклов соответственно). В группе нирапариба большее число пациенток продолжало лечение в течение более 12 месяцев по сравнению с группой плацебо (34,2 % и 21,1 % соответственно).

В исследовании была достигнута его основная цель, а именно – статистически значимое улучшение ВБП при поддерживающей монотерапии нирапарибом по сравнению с плацебо в когорте *gBRCA*mut (ОР 0,27; 95 % ДИ*: 0,173; 0,410; $p < 0,0001$) и в общей когорте не-*gBRCA*mut (ОР 0,45; 95 % ДИ*: 0,338; 0,607; $p < 0,0001$). В таблице 6 и на рисунках 3 и 4 представлены результаты определения первичной конечной точки ВБП для популяций оценки первичной эффективности (когорта *gBRCA*mut и общая когорта не-*gBRCA*mut).

Таблица 6. Краткий обзор исходов по основным целям в исследовании NOVA

	Когорта <i>gBRCA</i> mut		Когорта не- <i>gBRCA</i> mut	
	Нирапариб (N=138)	Плацебо (N=65)	Нирапариб (N=234)	Плацебо (N=116)
Медиана ВБП (месяцы, 95 % ДИ)	21,0 (12,9; н/д)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
Значение p	<0,0001		<0,0001	
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

ДИ – доверительный интервал; н/д – не достигнуто

Перед раскрытием рандомизационного кода исследования, опухоли у пациенток были исследованы на наличие HRD с использованием экспериментального теста на HRD, в котором оценивались три косвенных показателя нестабильности генома опухоли: потеря гетерозиготности, теломерный аллельный дисбаланс и крупномасштабные переходы состояний. В группе положительного HRD отношение рисков составило 0,38 (95 % ДИ: 0,243; 0,586; $p < 0,0001$). В группе отрицательного HRD отношение рисков составило 0,58 (95 % ДИ: 0,361; 0,922; $p = 0,0226$). Экспериментальный тест не позволял установить, какие пациентки могут или не могут получить пользу от поддерживающей терапии нирапарибом.

Рисунок 3. График Каплана-Мейера для оценки выживаемости без прогрессирования заболевания в когорте gBRCAmut на основании оценки независимого наблюдательного комитета (IRC) (популяция ITT, N=203)

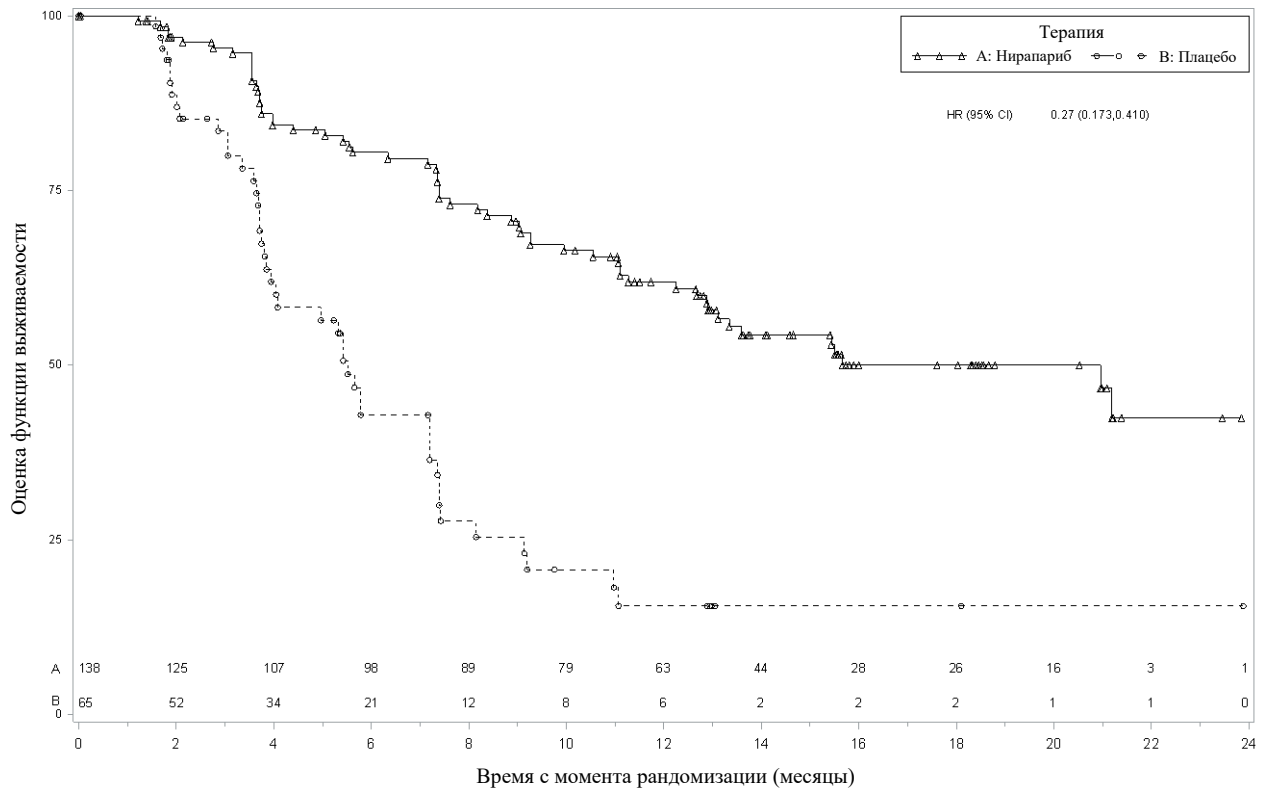
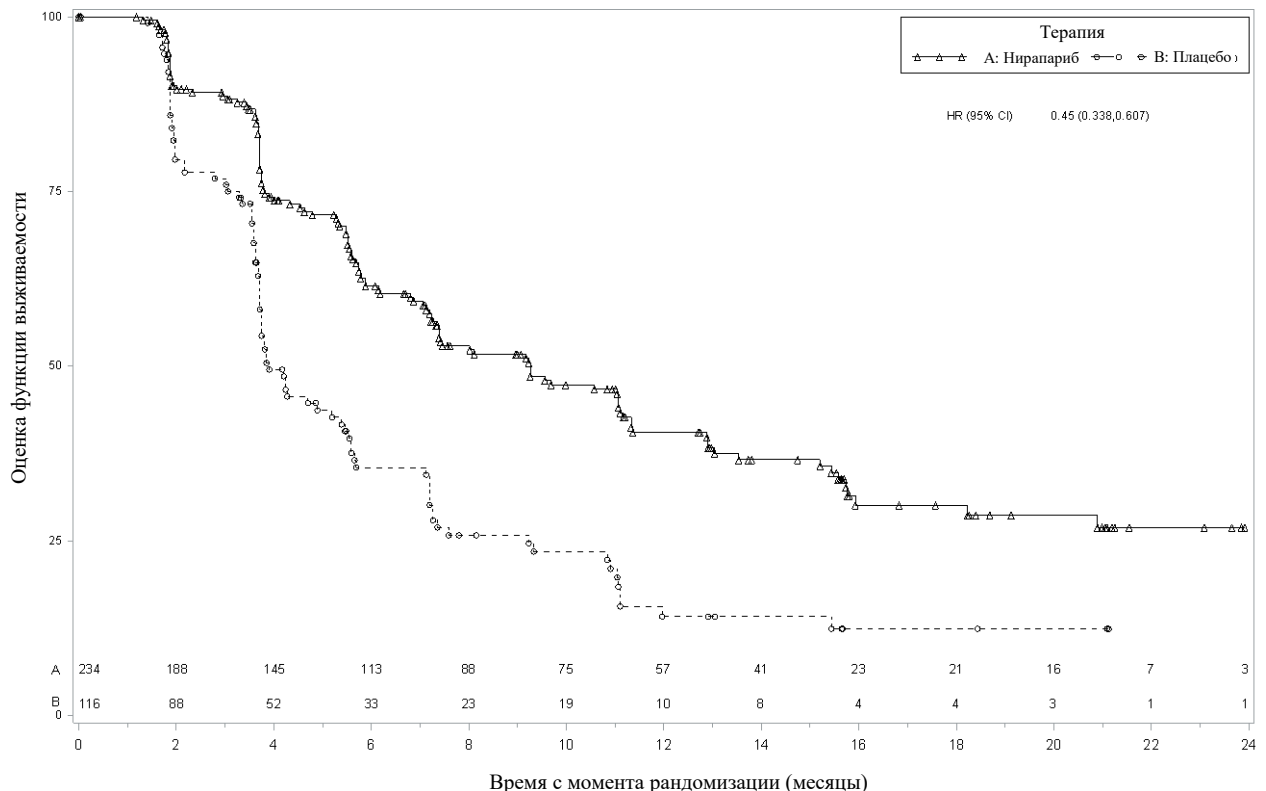


Рисунок 4. График Каплана-Мейера для оценки выживаемости без прогрессирования заболевания в общей когорте не-gBRCAmut на основании оценки независимого наблюдательного комитета (IRC) (популяция ITT, N=350)



На основании данных о результатах лечения по оценке пациенток с использованием валидированных инструментов опроса (FOSI и EQ-5D) показано, что у пациенток, получавших лечение нирапарибом, не отмечалось различий в показателях, связанных с качеством жизни (QoL), по сравнению с пациентками, получавшими плацебо.

Данные для поддержки индивидуально подобранной начальной дозы (ИНД) в популяции пациенток, получавших поддерживающее лечение по поводу рецидивирующего рака яичников

NORA было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим исследованием III фазы (n=265), проведенным в Китае, для оценки эффективности и безопасности нирапариба в качестве поддерживающей терапии у пациенток с рецидивирующим раком яичников с ответом на химиотерапию на основе препаратов платины. После того, как первые 16 пациенток были зарегистрированы для получения фиксированной начальной дозы 300 мг, в исследование были внесены поправки, включающие индивидуально подобранную начальную дозу 200 мг или 300 мг в зависимости от исходной массы тела или количества тромбоцитов (в дальнейшем именуемую индивидуально подобранной начальной дозой или ИНД).

ВБП для всех пациенток в исследовании (n=265) и для пациенток, получавших ИНД (n=249), составила 18,3 месяца в группе нирапариба и 5,4 месяца в группе плацебо. Наблюдалась сопоставимая эффективность с отношением рисков 0,32 (95 % ДИ: 0,23; 0,46) у всех пациенток в исследовании и с отношением рисков 0,30 (95 % ДИ: 0,21; 0,43) у пациенток, получавших ИНД.

Пациентки, получавшие начальную дозу нирапариба 200 мг, составили 87,5 % (155 из 177 случаев) от всех пациенток, принимавших нирапариб, при этом медиана ВБП в данной группе соответствовала таковой в объединенной группе нирапариба (18,3 месяца), что указывает на терапевтический эффект у пациенток, получавших режим ИНД, и отсутствие снижения терапевтического эффекта по сравнению с общей популяцией исследования NORA или популяцией пациенток из исследования NOVA.

Лечение распространенного рака яичников после трех или более курсов химиотерапии

Эффективность нирапариба изучалась у 98 пациенток с распространенным раком яичников и HRD-положительными опухолями в несравнительном исследовании QUADRA. Пациентки должны были получить лечение тремя или более предшествующими линиями химиотерапии, за исключением ингибиторов PARP. Пациентки были отобраны с использованием анализа для клинических исследований. У пациенток без мутаций *BRCA* должно было отмечаться прогрессирование в течение как минимум шести месяцев с момента получения последней дозы терапии препаратами платины. Все пациентки получали нирапариб в форме капсул в начальной дозе 300 мг один раз в сутки в виде монотерапии до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

HRD-положительный статус был определен с использованием сопутствующих диагностических инструментов, таких как *tBRCAm* (n=63) и/или показатель геномной нестабильности (GIS) ≥ 42 (n=35). GIS – инструмент алгоритмического измерения потери

гетерозиготности, теломерного аллельного дисбаланса и крупномасштабных переходов состояний.

Основными критериями эффективности терапии были частота объективного ответа (ЧОО) и длительность ответа (ДО) по оценке исследователя согласно критериям RECIST версии 1.1.

Медианный возраст пациенток составлял 63 года (диапазон: 39–91); большинство из них были европеоидной расы (82 %) и у всех показатель общего состояния по шкале ECOG был равен 0 (59 %) или 1 (41 %).

Результаты оценки эффективности в исследовании QUADRA представлены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты оценки эффективности – исследование QUADRA (оценка исследователя)

	HRD-положительная когорта ¹
	N=98
Частота объективного ответа (95 % ДИ) ²	24 % (16; 34)
Полные ответы	0 %
Частичные ответы	24 %
Медиана продолжительности ответа, месяцы (95 % ДИ)	8,3 (6,5; н/о)

¹ HRD-положительный статус определен по мутациям *tBRCA* и/или $GIS \geq 42$.

² Подтвержденная частота ответа. Согласно независимой централизованной оценке в слепом режиме, частота объективного ответа оставалось стабильной.

н/о – не поддавалось оценке.

У пациенток с раком яичников с *tBRCAm* оцененная исследователем ЧОО составила 39 % (7/18; 95 % ДИ: 17; 64) у пациенток с заболеванием, чувствительным к препаратам платины, 29 % (6/21; 95 % ДИ: 11; 52) у пациенток с заболеванием, резистентным к препаратам платины и 19 % (3/16; 95 % ДИ: 4; 46) у пациенток с заболеванием, рефрактерным к препаратам платины.

У пациенток с GIS-положительным заболеванием, чувствительным к препаратам платины (без *BRCAmut*) (n=35) оцененная исследователем ЧОО составила 20 % (95 % ДИ: 8; 37).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного применения нирапариба в дозе 300 мг натощак измеряемая концентрация нирапариба в плазме крови была достигнута через 30 минут, а средняя максимальная концентрация нирапариба в плазме крови (C_{max}) была достигнута примерно через 3 часа [804 нг/мл (%CV: 50,2 %)]. После многократного приема внутрь нирапариба в дозах от 30 мг до 400 мг один раз в сутки накопление нирапариба было примерно двух–трехкратным.

Системные экспозиции ($C_{\max}$ и AUC) нирапариба увеличивались пропорционально дозе при увеличении дозы нирапариба с 30 мг до 400 мг. Абсолютная биодоступность нирапариба составляет примерно 73 %, что указывает на минимальный эффект первого прохождения.

Одновременный прием пищи с высоким содержанием жиров не оказывал существенного влияния на фармакокинетику нирапариба после приема в дозе 300 мг.

Было продемонстрировано, что лекарственные формы: таблетки и капсулы – являются биоэквивалентными. После приема нирапариба в форме одной таблетки 300 мг или трех капсул 100 мг натошак 108 пациентками с солидными опухолями 90 % доверительные интервалы соотношений средних геометрических значений для $C_{\max}$, AUC_{last} и AUC_{∞} для таблеток по сравнению с капсулами находились в пределах биоэквивалентности (0,80 и 1,25).

Распределение

Нирапариб умеренно связывается с белками в плазме крови человека (83 %), главным образом с альбумином сыворотки крови. В популяционном фармакокинетическом анализе нирапариба объем распределения V_d/F составлял 1074 л у пациенток с онкозаболеванием, что указывает на широкое распределение нирапариба в тканях.

Биотрансформация

Нирапариб метаболизируется главным образом карбоксилэстеразами до основного неактивного метаболита – M1. В исследовании баланса масс M1 и M10 (впоследствии образованные глюкурониды M1) были основными циркулирующими метаболитами.

Элиминация

После однократного приема внутрь нирапариба в дозе 300 мг средний конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) нирапариба варьировал от 48 до 51 часа (примерно 2 суток). В популяционном фармакокинетическом анализе кажущийся общий клиренс (CL/F) нирапариба составлял 16,2 л/ч у пациенток с онкозаболеванием.

Нирапариб выводится главным образом гепатобилиарным путем и почками. После приема внутрь однократной дозы 300 мг [^{14}C]-нирапариба в среднем 86,2 % (диапазон от 71 % до 91 %) дозы было обнаружено в моче и кале в течение 21 дня. Степень извлечения радиоактивности в моче составляла 47,5 % (диапазон от 33,4 % до 60,2 %), а в кале – 38,8 % (диапазон от 28,3 % до 47,0 %) принятой дозы. В объединенных образцах, собранных в течение 6 дней, 40,0 % дозы было выявлено в моче, главным образом в виде метаболитов, а 31,6 % дозы было выявлено в кале, главным образом в виде неизмененного нирапариба.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

В популяционном фармакокинетическом анализе данных, полученных в клинических исследованиях, не отмечалось влияние изначально существующего нарушения функции почек легкой (клиренс креатинина (CLCr) от <90 до ≥ 60 мл/мин) и средней (CLCr от <60 до ≥ 30 мл/мин) степени тяжести на клиренс нирапариба. В клинических исследованиях не были выявлены пациентки с изначально существующим нарушением функции почек

тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

В популяционном фармакокинетическом анализе данных, полученных в клинических исследованиях, не отмечалось влияние изначально существующего нарушения функции печени легкой степени тяжести на клиренс нирапариба.

В клиническом исследовании пациенток с онкозаболеванием, в котором использовались критерии NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group, Национальный институт онкологии США – Рабочая группа по дисфункции органов) для классификации степени нарушения функции печени, AUC_{inf} нирапариба у пациенток с нарушением функции печени средней степени тяжести ($n=8$) была в 1,56 раза (90 % ДИ: 1,06; 2,30) выше, чем AUC_{inf} у пациенток с нормальной функцией печени ($n=9$) после приема однократной дозы 300 мг. Пациенткам с нарушением функции печени средней степени рекомендована коррекция дозы нирапариба (см. раздел 4.2). Нарушение функции печени средней степени тяжести не оказывало влияния на C_{max} нирапариба или на связывание нирапариба с белками.

Оценка фармакокинетики нирапариба у пациенток с нарушением функции печени тяжелой степени не проводилась (см. раздел 4.2).

Возраст, вес и расовая принадлежность

В популяционном фармакокинетическом анализе было показано, что возраст, вес и расовая принадлежность не оказывают существенного влияния на фармакокинетику нирапариба.

Дети

Исследования фармакокинетики нирапариба у детей не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенез/мутагенез

Исследования канцерогенности при применении нирапариба не проводились.

Нирапариб не оказывал мутагенного действия в анализе обратных мутаций у бактерий (тест Эймса), но оказывал кластогенное действие в анализе хромосомных aberrаций в клетках млекопитающих *in vitro* и в микроядерном тесте в костном мозге крыс *in vivo*. Данная кластогенность соответствует геномной нестабильности, обусловленной основными фармакологическими свойствами нирапариба, и указывает на возможность генотоксичности у человека.

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной и эмбриофетальной токсичности при применении нирапариба не проводились.

Токсикологические и/или фармакологические исследования на животных

In vitro нирапариб ингибировал переносчик дофамина (DAT) при концентрации ниже уровня экспозиции у человека. У мышей однократные дозы нирапароба приводили к повышению внутриклеточных уровней дофамина и его метаболитов в коре головного мозга. В одном из двух исследований применения однократной дозы у мышей отмечалось снижение локомоторной активности. Клиническая значимость этих результатов неизвестна. Не отмечалось влияние на поведенческие и/или неврологические параметры в исследованиях токсичности при многократном применении у крыс и собак при расчетных уровнях экспозиции в ЦНС, схожих или более низких, чем ожидаемые уровни терапевтической экспозиции.

В исследованиях токсичности при многократном пероральном применении нирапариб вводили крысам и собакам ежедневно в течение 3 месяцев. Основным целевым органом для токсичности у обоих видов животных был костный мозг, при этом отмечались сопутствующие изменения в показателях периферической крови. Кроме того, у обоих видов отмечалось снижение сперматогенеза. Данные результаты отмечались при уровнях экспозиции ниже таковых, наблюдаемых в клинической практике, и в большинстве случаев были обратимы в течение 4 недель с момента отмены препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Твердая желатиновая капсула № 0

Кремния диоксид

Магния стеарат

Твердая желатиновая капсула № 0

Титана диоксид

Краситель FD&C синий № 1

Краситель FD&C красный № 3

Краситель FD&C желтый № 5

Чернила черные SW-9049 (шеллак, дегидратированный спирт, изопропиловый спирт, бутиловый спирт, пропиленгликоль, вода очищенная, раствор аммиака концентрированный, калия гидроксид, железа оксид черный)

Чернила белые SB-0007P (шеллак, дегидратированный спирт, изопропиловый спирт, бутиловый спирт, пропиленгликоль, натрия гидроксид, повидон, титана диоксид)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 капсул помещают в блистер из полихлортрифторэтилена (Aclar®)/ПВХ пленки/алюминиевой фольги. По 4 блистера вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Российская Федерация, 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-04

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-04

Адрес электронной почты: oax81701@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зеюла доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.