

塞纳帕利胶囊说明书

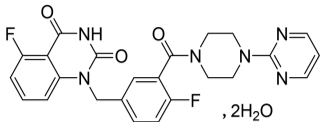
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：塞纳帕利胶囊
商品名称：派舒宁®
英文名称：Senaparib Capsules
汉语拼音：Sainapali Jiaonang

【成份】

本品活性成份为塞纳帕利。
化学名称：5-氟-1-(4-氟-3-(4-(噻啉-2-基)哌嗪-1-基)苄基)噻唑啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮二水合物
化学结构式：



分子式：C₂₄H₂₀F₂N₆O₃·2H₂O

分子量：514.48

辅料：邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、微晶纤维素、甘露醇、交联聚维酮、胶态二氧化硅、硬脂酸镁和明胶空心胶囊。

【性状】

胶囊内容物为白色至类白色粉末。

【适应症】

本品适用于晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

【规格】

按 C₂₄H₂₀F₂N₆O₃ 计 (1) 10mg (2) 20mg

【用法用量】

本品应在有抗肿瘤治疗经验的医师指导下用药。
建议患者在含铂化疗结束后的 8 周内开始本品治疗。

推荐剂量

本品的推荐剂量为每次 100mg，每日 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、发生不可接受的毒性反应或完成 2 年治疗。2 年治疗后，临床医师从获益风险的角度评估患者继续使用本品后的获益大于风险，且 2 年内有证据表明疾病保持稳定（即无疾病进展证据），则患者可继续接受本品治疗。

给药方法

口服给药，应整粒吞服。建议本品在空腹时服用。

漏服

如果患者漏服一次药物，可在 4 小时内补服本次药物。如 4 小时内未补服，应按计划时间正常服用下一次处方剂量。

剂量调整

针对不良事件的剂量调整

为处理不良事件，允许按表 1 和表 2 进行调整，每次仅能调整一个剂量水平，最多可进行三次剂量水平的下调。

表 1：本品推荐的剂量调整方案

推荐起始剂量	每次 100mg，每日 1 次
第一次剂量下调	每次 80mg，每日 1 次
第二次剂量下调	每次 60mg，每日 1 次
第三次剂量下调	每次 40mg，每日 1 次

表 2：针对不良反应的剂量调整

不良反应及严重程度*	药物剂量调整				
	第一次发生		重复发生		
	发生时	(药物暂停后) 恢复到≤1级或基线水平时	发生时	(药物暂停后) 恢复到≤1级或基线水平时	
血液学毒性	2级贫血、2级中性粒细胞或白细胞计数降低	遵医嘱继续用药或暂停用药	恢复用药，遵医嘱维持当前剂量水平或降低一个剂量水平	暂停用药	恢复用药，遵医嘱维持当前剂量水平或降低一个剂量水平
	2级血小板计数降低	暂停用药	恢复用药并降低一个剂量水平	暂停用药	恢复用药并降低一个剂量水平
非血液学毒性	3-4级	暂停用药	恢复用药并降低一个剂量水平	暂停用药	恢复用药并降低一个剂量水平

* 不良反应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)。

合并使用细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 抑制剂或诱导剂、P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂

本品治疗期间避免合并使用强效 CYP3A4 抑制剂或诱导剂，应在医师指导下慎重与中效 CYP3A4 酶抑制剂或诱导剂合并使用（见【药物相互作用】）。
本品治疗期间合并使用弱效 CYP3A4 抑制剂或诱导剂时，无需额外进行剂量调整（见【药物相互作用】）。
本品治疗期间应在医师指导下慎重与 P-gp 抑制剂合并使用（见【药物相互作用】）。

特殊人群用药

肝功能不全

轻度肝功能不全患者无需额外进行剂量调整（见【临床药理】）。
本品尚无中重度肝功能不全患者的数据，中重度肝功能不全患者应在医师指导下慎用本品。

肾功能不全

轻中度肾功能不全患者无需额外进行剂量调整（见【临床药理】）。
本品尚无重度肾功能不全或终末期肾病患者的数据，重度肾功能不全或终末期肾病患者的数据，应在医师指导下慎用本品。

儿童和青少年

尚未确定本品在 18 岁以下的儿童和青少年患者中的安全性和有效性。不推荐 18 岁以下患者使用。

老年人 (≥65 岁)

本品目前在 ≥65 岁的老年患者中应用数据有限，建议在医师的指导下使用（见【老年用药】和【临床药理】）。

【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塞纳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

塞纳帕利的安全性数据均来自单药治疗的 4 项临床研究，总计 405 例肿瘤患者暴露于推荐剂量及以上 (≥100mg/日)，涵盖的肿瘤类型包括：卵巢癌 (N=381)、乳腺癌 (N=10)、前列腺癌 (N=8) 和其他类型肿瘤 (N=6)。中位暴露持续时间为 10.8 个月 (范围：0.1~35.5 个月)。

在接受 ≥100mg/日塞纳帕利单药治疗的患者中，常见的不良反应 (发生率 ≥10%) 包括：贫血 (74.6%)、白细胞减少症 (66.4%)、中性粒细胞减少症 (63.7%)、血小板减少症 (61.5%)、丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶升高 (28.4%)、恶心 (27.7%)、疲劳 (22.7%)、呕吐 (15.8%)、淋巴细胞减少症 (14.3%)、头晕 (14.1%)、腹泻 (13.3%)、血尿症 (12.8%)、高胆红素血症 (12.1%)、食欲减退 (11.4%)、γ-谷氨酰转氨酶升高 (11.1%)、关节痛 (10.9%)、高尿酸血症 (10.4%)、头痛 (10.1%)。常见的 ≥3 级的不良反应 (发生率 ≥1%) 包括：贫血 (31.1%)、白细胞减少症 (11.9%)、中性粒细胞减少症 (21.0%)、血小板减少症 (22.0%)、淋巴细胞减少症 (2.0%)、丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶升高 (1.5%)。严重不良事件 (发生率 ≥1%) 包括：贫血 (11.4%)、血小板减少症 (6.2%)、中性粒细胞减少症 (1.5%)、白细胞减少症 (1.2%)。

关键性临床研究中的不良反应

FLAMES 研究为一项在中国 FIGO III-IV 期卵巢癌患者中评价一线含铂化疗后塞纳帕利单药维持治疗的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究。在接受每次 100mg、每日 1 次塞纳帕利治疗的 270 例患者中，中位暴露持续时间为 18.7 个月 (范围 0.1~30.4 个月)；安慰剂组 133 例患者的中位暴露持续时间为 11.4 个月 (范围：0.1~24.3 个月)。

接受塞纳帕利治疗的患者中，常见的不良反应 (发生率 ≥10%) 见表 3。发生率 ≥1% 的 3 级及以上不良反应包括：贫血 (29.3%)、血小板减少症 (26.7%)、中性粒细胞减少症 (24.8%)、白细胞减少症 (11.9%)、上呼吸道感染 (1.5%)、淋巴细胞减少症 (1.5%)、γ-谷氨酰转氨酶升高 (1.1%)、丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶升高 (1.1%) 和腹泻 (1.1%)。导致暂停治疗的不良反应 (≥1%) 包括血小板减少症 (40.7%)、贫血 (39.3%)、中性粒细胞减少症 (34.1%)、白细胞减少症 (29.6%)、丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶升高 (3.0%)、呕吐 (1.9%)、淋巴细胞减少症 (1.9%)、发热 (1.5%)、恶心 (1.5%)、腹泻 (1.5%)、γ-谷氨酰转氨酶升高 (1.1%) 和疲劳 (1.1%)；导致减量的不良反应 (≥1%) 包括贫血 (30.4%)、血小板减少症 (28.9%)、中性粒细胞减少症 (18.5%)、白细胞减少症 (14.8%) 和丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶升高 (1.1%)；导致永久停药的不良事件 (≥1%) 包括血小板减少症 (2.6%) 和贫血 (1.9%)。

FLAMES 研究中发生率 ≥25% 的实验室检查异常见表 4。

表 3：FLAMES 研究中塞纳帕利组发生率 ≥10% 的不良反应[#]

系统器官分类 首选语	塞纳帕利 n=270		安慰剂 n=133	
	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)
血液及淋巴系统疾病				
贫血 ^a	80.7	29.3	18.8	0
中性粒细胞减少症 ^b	76.3	24.8	31.6	2.3
白细胞减少症 ^c	75.2	11.9	28.6	1.5
血小板减少症 ^d	70.0	26.7	15.8	0
淋巴细胞减少症 ^e	14.8	1.5	8.3	0
胃肠系统疾病				
恶心	27.4	0	9.8	0
腹泻	15.6	1.1	7.5	0.8
呕吐 ^f	13.3	0	5.3	0
各类检查				
转氨酶升高 ^g	31.5	1.1	25.6	0
γ-谷氨酰转氨酶升高	14.1	1.1	5.3	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲劳 ^h	23.3	0.4	8.3	0
发热	10.4	0	5.3	0
各类神经系统疾病				
头晕	17.4	0	8.3	0
感觉障碍 ⁱ	10.7	0	4.5	0
代谢及营养类疾病				
高尿酸血症 ^j	12.2	0	5.3	0
食欲减退	10.7	0	3.8	0
肾脏及泌尿系统疾病				
血尿症 ^k	14.8	0	10.5	0
感染及侵袭类疾病				
上呼吸道感染	14.1	1.5	12.0	0.8
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
关节痛	13.3	0.7	9.0	0
肝胆系统疾病				
高胆红素血症 ^l	11.5	0	2.3	0

[#] 本表所示不良反应为塞纳帕利组发生率与安慰剂组发生率差异 ≥2% 的不良事件。本表所示的不良事件发生率可能不完全归因于塞纳帕利，也可能受潜在疾病或合并使用的其他药物的影响。
不良事件首选语依据 ICH 国际医学用语词典 (MedDRA) v25.1 (中文版) 进行编码。
不良事件严重程度依据 NCI-CTCAE v5.0 分级。

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、血红蛋白降低、网织红细胞百分比降低)
b. 中性粒细胞减少症 (中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数降低)
c. 白细胞减少症 (白细胞减少症、白细胞计数降低)
d. 血小板减少症 (血小板减少症、血小板计数降低)
e. 淋巴细胞减少症 (淋巴细胞减少症、淋巴细胞计数降低、淋巴细胞百分比降低)
f. 呕吐 (呕吐、干呕)
g. 转氨酶升高 (丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高)
h. 疲劳 (疲劳、乏力)
i. 感觉障碍 (感觉障碍、异常感觉、感觉减退)
j. 高尿酸血症 (高尿酸血症、血尿酸升高)
k. 血尿症 (血尿症、尿中带血、尿潜血阳性、尿红细胞阳性)
l. 高胆红素血症 (高胆红素血症、胆红素升高、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高)

表 4：FLAMES 研究中发生率 ≥25% 的实验室检查异常

实验室检查	1-4 级 ^a n (%)		3-4 级 ^a n (%)	
	塞纳帕利 N=270	安慰剂 N=133	塞纳帕利 N=270	安慰剂 N=133
血红蛋白降低	234 (86.7%)	43 (32.3%)	81 (30.0%)	0
白细胞计数降低	213 (78.9%)	45 (33.8%)	35 (13.0%)	2 (1.5%)
血小板计数降低	194 (71.9%)	28 (21.1%)	72 (26.7%)	0
血胆固醇升高	177 (65.6%)	100 (75.2%)	0	1 (0.8%)
淋巴细胞计数降低	169 (62.6%)	37 (27.8%)	19 (7.0%)	1 (0.8%)
血甘油三酯升高	169 (62.6%)	78 (58.6%)	21 (7.8%)	13 (9.8%)
血镁降低	128 (47.4%)	55 (41.4%)	4 (1.5%)	1 (0.8%)
丙氨酸氨基转移酶升高	97 (35.9%)	39 (29.3%)	3 (1.1%)	2 (1.5%)
血钙升高	90 (33.3%)	37 (27.8%)	1 (0.4%)	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	89 (33.0%)	33 (24.8%)	0	1 (0.8%)
血红蛋白降低	68 (25.2%)	19 (14.3%)	0	0

^a 依据 NCI-CTCAE v5.0 分级

特定不良反应描述

本品的特定不良反应来自 4 项临床研究中接受塞纳帕利单药治疗的 459 例肿瘤患者的汇总安全性信息。以下信息汇总了本品特定不良反应临床数据。

血液学毒性

血液学毒性相关不良反应的总体发生率为 81.7%，≥3 级血液学毒性相关不良反应的发生率为 48.8%。没有发生 5 级的血液学毒性。
贫血的发生率为 69.3%，≥3 级贫血的发生率为 29.0%，其中 11.3% 患者需要接受输血治疗。首次用药至发生 ≥3 级事件的中位时间为 84 天 (范围：14~589 天)，中位持续时间为 13 天 (范围：2~361 天)。可通过中断治疗和减量控制贫血 (见【用法用量】)。因贫血导致暂停治疗、减量和永久停药的发生率分别为 32.7%、23.7% 和 2.0%。

白细胞减少症的发生率为 60.8%，≥3 级白细胞减少症的发生率为 10.7%。首次用药至发生 ≥3 级事件的中位时间为 49 天 (范围：15~617 天)，中位持续时间为 4 天 (范围：2~30 天)。可通过中断治疗和减量控制白细胞减少症 (见【用法用量】)。因白细胞减少症导致暂停治疗、减量和永久停药的发生率分别为 21.8%、10.5% 和 0.4%。

中性粒细胞减少症的发生率为 57.7%，≥3 级中性粒细胞减少症的发生率为 18.7%。首次用药至发生 ≥3 级事件的中位时间为 43 天 (范围：7~617 天)，中位持续时间为 4 天 (范围：2~61 天)。可通过中断治疗和减量控制中性粒细胞减少症 (见【用法用量】)。因中性粒细胞减少症导致暂停治疗、减量和永久停药的发生率分别为 23.7%、12.4% 和 0.2%。

血小板减少症的发生率为 56.6%，≥3 级血小板减少症的发生率为 20.0%。首次用药至发生 ≥3 级事件的中位时间为 29 天 (范围：13~705 天)，中位持续时间为 5 天 (范围：1~118 天)。可通过中断治疗或减量控制血小板减少症 (见【用法用量】)。因血小板减少症导致暂停治疗、减量和永久停药的发生率分别为 28.8%、19.4% 和 2.4%。本品在 FLAMES 研究中出现血小板下降时有 3 例患者出现肢体出血点，均未作任何处理，自行恢复，1 例患者出现巩膜出血以妥布霉素地塞米松滴眼液治疗后恢复。

淋巴瘤减少症的发生率为 12.6%，≥3 级淋巴瘤减少症的发生率为 1.7%。首次用药至发生 ≥3 级事件的中位时间为 170 天 (范围：51~562 天)，中位持续时间为 3 天 (范围：2~12 天)。因淋巴瘤减少症导致暂停治疗和减量的发生率分别为 1.3%、0.2%，无患者因此永久停药。

在接受本品治疗的 459 例患者中有 1 例 (0.2%) 报告了急性髓系白血病 (AML)，该患者在发生 AML 前，接受本品治疗 12.9 个月。该患者既往接受过含铂化疗。本品尚无骨髓异常增生综合征 (MDS) 事件的发生。
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

恶心的发生率为26.8%（3级为0.7%，没有发生4级和5级的恶心），入组至发生≥3级事件的中位时间为12天（范围：4-115天），中位持续时间为19天（范围：9-31天），绝大多数患者恶心为1级，因恶心导致暂停用药和减量的发生率分别为1.7%和0.4%。没有患者因恶心导致永久停药。

呕吐的发生率为15.0%（3级为0.7%，没有发生4级和5级的呕吐），入组至发生≥3级事件的中位时间为4天（范围：4-4天），中位持续时间为9天（范围：9-9天），绝大多数患者呕吐为1级，因呕吐导致暂停用药和减量的发生率分别为2.2%和0.7%。仅有1例患者（0.2%）因呕吐导致永久停药。

≥2级恶心、呕吐可通过中断治疗、减量/或止吐药治疗控制。

【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。
本品治疗期间和末次给药后1个月内停止哺乳（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、血小板减少症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症和淋巴细胞减少症等临床诊断和/或实验室检查异常。既往抗肿瘤治疗引起的血液学毒性未恢复之前（绝对中性粒细胞计数应恢复至 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板应恢复至 $\geq 75 \times 10^9/L$ 、血红蛋白应恢复至 $\geq 10 \text{ g/dL}$ ），患者不应开始本品治疗。

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。需要注意的症状和体征包括发热或感染，以及异常瘀伤或出血（见【不良反应】）。

如果发生血液学毒性相关事件，及时根据【用法用量】调整剂量。如果患者出现重度或输血依赖性血液学毒性，应中断治疗，并进行相关的血液学检测。如果给药中断4周后血液学指标仍存在临床异常，推荐进行骨髓分析和/或细胞遗传学分析。

针对心脑血管高危患者，建议加强贫血相关监测，必要时进行剂量调整。

骨髓异常增生综合征/急性髓系白血病（MDS/AML）

在接受本品治疗的459例患者中有1例（0.2%）报告了AML，该患者在发生AML前，接受本品治疗12.9个月。该患者既往接受过含铂化疗。本品尚无MDS事件的发生。

骨髓异常增生综合征/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。

如果血液学毒性长时间（>4周）未恢复至 \leq CTCAE 1级，或疑似发生MDS/AML，应由血液病学专家对患者作进一步会诊检查。如果患者在本品治疗过程中确诊MDS/AML，应立即停用本品，并进行适当治疗。

胚胎-胎儿毒性

根据本品的作用机制（多聚ADP核糖聚合酶抑制剂），当妊娠女性服用本品时，可能对胚胎、胎儿造成伤害。不建议在妊娠期及不采取有效避孕措施且有生育能力的女性中使用本品。有生育能力的女性接受治疗前需排除妊娠，治疗期间以及末次给药后6个月内必须采取有效避孕措施。

与其他药品的相互作用

本品应避免合并使用CYP3A4强效抑制剂（如博西波韦、考比司他、丹诺普韦、利托那韦、埃替格韦、西柚、西柚汁、印地那韦、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、奈非那韦等）或CYP3A4强效诱导剂（如阿帕他胺、卡马西平、恩扎卢胺、米托坦、苯妥英钠、利福平、贯叶连翘等）（见【药物相互作用】）。

本品应慎重合并使用CYP1A2酶底物（如替扎尼定等）、CYP2B6酶底物（如依法韦仑、安非他酮、美芬妥因等）、CYP3A4酶底物（如咪达唑仑、三唑仑等）（见【药物相互作用】）。

本品应慎重合并使用P-gp抑制剂（如地高辛、非索非那定、洛哌丁胺、N-甲基奎尼丁、奎尼丁、他林洛尔、长春碱）、OCT2转运体底物（如肌酐、四乙胺等）（见【药物相互作用】）。

对驾驶和操作机器能力的影响

尚未进行塞纳帕利对驾驶和操作机器能力影响的研究。然而，在接受本品治疗的患者中报告了头晕、疲劳和乏力，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

有生育能力的女性在接受本品治疗前需接受妊娠检查以排除妊娠，在治疗期间及末次给药后6个月内必须采取有效避孕措施。

妊娠期

尚无妊娠期女性使用本品的临床数据。基于塞纳帕利的作用机制，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本品。

哺乳期

尚不清楚本品是否会经人乳分泌，及其对哺乳期女性乳汁产量的影响。基于对新生儿/婴儿的潜在风险，哺乳期女性在治疗期间及末次给药后1个月内需停止哺乳（见【禁忌】）。

生育力

尚未进行本品对生育力影响的临床研究，其对女性生育力的影响不详。

【儿童用药】

尚未确定本品在18岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在接受塞纳帕利单药治疗的459例肿瘤患者中，88例（19.2%）患者年龄 ≥ 65 岁，包括13例（2.8%）年龄 ≥ 75 岁的患者，没有证据表明年轻患者和老年患者接受塞纳帕利治疗的安全性和有效性特征存在显著差异。目前临床研究中老年患者人数有限，建议老年患者在医师指导下用药。

【药物相互作用】

其他药物对本品的影响：

CYP酶抑制剂/诱导剂：

本品合并使用弱效CYP3A4抑制剂或诱导剂时，无需额外进行剂量调整。应慎重与中效CYP3A4酶抑制剂或诱导剂合并使用。

本品是CYP3A4底物。研究结果显示，本品合并使用强效CYP3A4抑制剂伊曲康唑后可明显增加塞纳帕利的暴露，合并使用强效CYP3A4诱导剂利福平后可明显降低塞纳帕利的暴露。因此，建议本品避免合并使用强效CYP3A4抑制剂或诱导剂。

转运体抑制剂：

本品合并使用P-糖蛋白（P-gp）抑制剂时会增加塞纳帕利的暴露量，合并使用BCRP、OATP1B、OAT、OCT转运体抑制剂时发生药物相互作用的可能性极低。本品应慎重合并使用P-gp抑制剂。

本品对其他药物的影响：

CYP450酶底物：

本品合并使用CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6酶底物时发生药物相互作用的可能性极低，合并使用CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4酶底物时可能会降低这些底物的暴露量。本品应慎重合并使用CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4酶底物。

转运体底物：

本品合并使用P-gp、BCRP、OATP1B、OAT转运体底物时发生药物相互作用的可能性极低，合并使用OCT2转运体底物时可能会增加底物的暴露量。本品应慎重合并使用OCT2转运体底物。

【药物过量】

尚未确定本品药物过量的临床症状。少数患者服用本品日剂量达150mg，无非预期不良反应报告。如果发生药物过量，需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。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药理学

本品尚无生物标志物或其它临床相关参数影响的药效动力学数据。

心脏电生理学

C-QTc分析结果显示，健康受试者在临床推荐剂量（100mg，每日1次）下，塞纳帕利对QT间期无显著影响。

药代动力学

在2mg~80mg剂量范围内，血浆中塞纳帕利的暴露量随剂量增加基本呈比例增加，在80mg~150mg剂量范围内，塞纳帕利的暴露量增加低于剂量比例。晚期肿瘤患者血浆中塞纳帕利的暴露量高于健康受试者，但 T_{max} 和 $t_{1/2}$ 未见差异。基于群体药代动力学（PopPK）分析，每次给药100mg，每日1次连续给药后，血浆中塞纳帕利的稳态峰浓度（ C_{max} ）和暴露量（ AUC_{0-24} ）的几何均值分别为2608ng/mL和27577ng·h/mL，基于稳态暴露（ AUC_{τ} ）蓄积比计算的有效半衰期（ $t_{1/2,eff}$ ）的几何均值为8.92h。经每次给药100mg，每日1次，连续给药15天，塞纳帕利的血药浓度已达到稳态，稳态蓄积比（ AUC_{τ} ）的几何均值为1.21，表明多次给药后没有明显的蓄积。

吸收

本品经口服给药后，吸收迅速，单次或多次给药的药浓度中位达峰时间（ T_{max} ）约为2h。

本品经高脂餐后给药，塞纳帕利的吸收速率延缓（ T_{max} 中位值由2h延长至5h），峰浓度（ C_{max} ）降低约24%，吸收程度（AUC）增加约24%。

分布

本品与人血浆蛋白结合率均值为96.13%。 ^{14}C 塞纳帕利人体物质平衡研究结果表明，塞纳帕利全血/血浆分配比的几何均值为0.540~0.557，表明药物相关物质不倾向进入红细胞。稳态表观分布容积的几何均值为21.2L。

代谢

本品的主要代谢酶是CYP3A4，未发现人体专属的代谢产物。

^{14}C 塞纳帕利人体物质平衡研究结果表明，血浆中最主要放射性成分为原形药物塞纳帕利，占血浆总放射性暴露量的74.80%。除原形药物之外，鉴定的血浆中主要代谢产物为咪唑环单氧化产物M9，占血浆总放射性暴露量的18.08%，而其它代谢产物均低于血浆总放射性的10%。

排泄

健康受试者单次口服 ^{14}C 塞纳帕利后，粪便中回收率为84.55%，尿液中的回收率为15.18%，表明粪便是本品的主要排泄途径，尿液为次要排泄途径。粪便中主要存在形式为原形药物（占给药量的47.38%）和代谢产物M9（占给药量的15.39%）。

特殊人群药代动力学

肝功能不全：

PopPK分析中纳入了156例肝功能正常和24例轻度肝功能不全患者（总胆红素 $<$ ULN和ALT或AST $>$ ULN，或 $1.5 \times$ ULN $>$ 总胆红素 $>$ ULN以及任意水平ALT或AST）。结果表明，肝功能正常和轻度肝功能不全患者之间的稳态暴露相当。

本品尚无中度和重度肝功能不全患者的数据。

肾功能不全：

PopPK分析中纳入了86例肾功能正常、70例轻度肾功能不全（eGFR为60~89mL/min）和23例中度肾功能不全患者（eGFR为30~59mL/min）。结果表明，肾功能正常和轻度或中度肾功能不全患者之间的稳态暴露相当。

本品尚无重度肾功能不全（eGFR为15~29mL/min）或终末期肾病（eGFR $<$ 15mL/min未进行透析或eGFR $<$ 15mL/min需要透析）患者的数据。

老年人（ ≥ 65 岁）：

PopPK分析结果表明，患者的年龄（ ≥ 65 岁患者和 <65 岁）对本品的PK暴露无显著影响。建议老年患者（ ≥ 65 岁）在医师的指导下使用。

儿童和青少年：

尚未确定本品在18岁以下的儿童和青少年患者中的安全性和有效性。

遗传药理学

尚未开展遗传药理学研究。

【临床试验】

晚期卵巢癌一线维持治疗

FLAMES研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期临床研究，评价晚期（FIGO III-IV期）卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者（N=404）完成一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后采用塞纳帕利作为维持治疗的有效性和安全性。患者在完成手术及一线含铂化疗后，以2:1的比例随机进入塞纳帕利组或安慰剂组。

随机分层因素包括：对一线含铂化疗的反应（完全缓解 vs. 部分缓解）、基线BRCA状态（BRCA突变型 vs. 野生型）。

研究患者入组后将接受塞纳帕利或安慰剂，给药剂量为每次100mg，每日1次，直至客观影像学进展、患者决定结束治疗、不可耐受不良事件、妊娠、对研究方案严重不依从和/或非不良事件原因连续停药超过28天。主要疗效评估指标为基于实体瘤疗效评估标准，版本1.1（RECIST v1.1）由盲态独立中心审查（BICR）评估的无进展生存期（PFS）。次要疗效终点包括总生存期（OS）等。患者自随机分组之日起每12周（ ± 1 周）评估一次，直至120周，然后每24周（ ± 1 周）评估一次，直至出现客观影像学疾病进展/开始新的抗肿瘤治疗。

塞纳帕利组和安慰剂组之间的人口学和基线特征相似。所有患者中位年龄为55岁，接受本品治疗的患者年龄范围为28至81岁，接受安慰剂治疗患者年龄范围为33至77岁。基线时，39.1%接受本品的患者以及42.1%接受安慰剂的患者ECOG评分为0。在总人群中，65.8%为BRCA阴性患者（塞纳帕利组 vs. 安慰剂组：65.3% vs. 66.9%），34.2%为BRCA阳性患者（塞纳帕利组 vs. 安慰剂组：34.7% vs. 33.1%），70.3%为III期患者（塞纳帕利组 vs. 安慰剂组：68.6% vs. 73.7%），29.5%为IV期患者（塞纳帕利组 vs. 安慰剂组：31.0% vs. 26.3%），99.8%为浆液性癌（塞纳帕利组 vs. 安慰剂组：99.6% vs. 100.0%），51.0%接受了新辅助治疗（塞纳帕利组 vs. 安慰剂组：50.6% vs. 51.9%），88.1%的患者对一线含铂化疗达到完全缓解（塞纳帕利组 vs. 安慰剂组：87.5% vs. 89.5%）。所有患者均由中心实验室通过血液或肿瘤组织检测确认BRCA1和BRCA2突变状态，采用经过性能验证的二代测序方法，并根据美国医学遗传学和基因组学学会/分子病理学协会指南进行BRCA基因状态注释，将致病或可能致病变异归类为伴有BRCA1或BRCA2突变（BRCA阳性），其它类型归为BRCA野生型（BRCA阴性）。

在期中分析时（数据截止时间2023年03月16日），所有患者的中位随访时间为22个月，针对总人群，随机分入塞纳帕利组患者的PFS相比安慰剂组有统计学显著性的改善（表5、图1），其中基线BRCA状态为阳性和阴性亚组的HR分别为0.43（95%CI：0.24, 0.76）和0.43（95%CI：0.30, 0.61），P值分别为0.0026和 $<$ 0.0001。

表5：FLAMES研究期中分析时疗效结果（疗效分析基于BICR）

	塞纳帕利 (N=271)	安慰剂 (N=133)
PFS事件发生病例数，n (%)	88 (32.5%)	82 (61.7%)
PFS中位数 (95% CI)，月 ^a	NA (NA, NA)	13.634 (10.875, 16.624)
风险比 (95% CI) vs. 安慰剂 ^b		0.43 (0.32, 0.58)
P值 vs. 安慰剂 ^b		$<$ 0.0001

缩略语：CI=置信区间；N=分析人群中的患者例数；PFS=无进展生存期；NA暂未达到

^a采用分层COX比例风险模型

^bP值来自log-rank双侧检验。

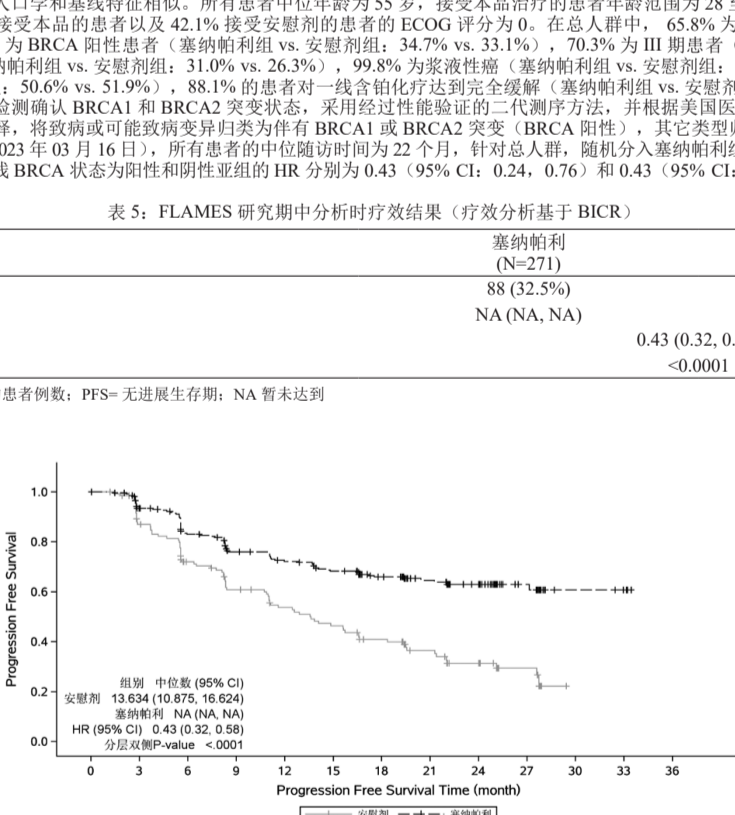


图1：FLAMES研究期中分析时总人群无进展生存期（ITT人群，N=404）

期中分析时，总生存期数据尚不成熟。

【药理毒理】

药理作用

塞纳帕利是一种多聚ADP核糖聚合酶（PARP，包括PARP1、PARP2、PARP5a和PARP6）抑制剂。PARP在DNA修复中起作用。塞纳帕利在体外可抑制包括BRCA突变在内的多种肿瘤细胞的增殖。在携带BRCA突变的人乳腺癌异种皮下移植瘤模型中，塞纳帕利可见明显抗肿瘤作用。

塞纳帕利在人体的主要代谢产物M9（咪唑环单氧化产物）具有与塞纳帕利相似的药理学活性。

毒理学研究

遗传毒性

塞纳帕利Ames试验结果为阴性，体外CHO细胞染色体畸变试验及大鼠体内骨髓微核试验均为阳性。

生殖毒性

塞纳帕利尚未开展生育力和早期胚胎发育毒性研究。大鼠26周和犬39周重复给药毒性试验中，塞纳帕利的最高给药剂量分别为2mg/kg/天和0.4mg/kg/天（分别为临床推荐剂量100mg QD相应人体暴露量AUC的0.007和0.013倍）时，动物生殖器官未见给药相关的组织病理学改变。

塞纳帕利尚未开展胚胎/胎仔发育毒性研究。遗传毒性研究显示塞纳帕利具有遗传毒性，一般毒理学研究显示塞纳帕利具有细胞毒性（骨髓抑制）。基于塞纳帕利的作用机制，妊娠期间给予塞纳帕利具有潜在风险，胎仔暴露于塞纳帕利可能增加胚胎/胎儿致畸性和/或致死性。

致瘤性

塞纳帕利尚未开展致瘤性研究。

【贮藏】

密封，不超过30°C保存。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶及高密度聚乙烯/聚丙烯儿童安全组合瓶盖系统。

10mg规格：100粒/瓶、1瓶/盒；20mg规格：75粒/瓶、1瓶/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

YBH32622024

【批准文号】

国药准字H20250002；国药准字H20250003

【上市许可持有人】

企业名称：上海英派药业有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区临港新片区海洋一路333号1号楼、2号楼

邮政编码：201210

电话号码：400-008-4297

【生产企业】

企业名称：无锡合全药业有限公司

生产地址：无锡市新吴区新瑞路8号