责任编辑：王丽娜
美编：蔡云龙
电话：010-58302828-6847
E-mail:ysbwanglina@163.com
医师报
2024 年 7 月 18 日

<<利普卓®简明处方信息

【药品名称】
通用名称：奥拉帕利片
商品名称：利普卓®/LYNPARZA®
【适应症】
上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌
·奥拉帕利单药用于携带胚系或体细胞BRCA突变（gBRCAm或sBRCAm）的晚期上皮性卵巢癌、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。
·奥拉帕利联合贝伐珠单抗用于同源重组修复缺陷（HRD）阳性的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在一线含铂化疗联合贝伐珠单抗治疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。
·奥拉帕利单药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。
前列腺癌
·奥拉帕利单药用于携带胚系或体细胞BRCA突变（gBRCAm或sBRCAm）且既往治疗（包括一种新型内分泌药物）失败的转移性去势抵抗性前列腺癌成人患者的治疗。
该适应症是基于PROfound临床研究中BRCA突变且既往治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌受试者的分析结果给予的附条件批准。该适应症的完全批准将取决于后续开展临床试验证实本品在中国人群的临床获益（见说明书【临床试验】部分）。
【用法用量】
本品应在有抗肿瘤药物使用经验的医生的指导下使用。
BRCA突变检测
在不同研究中已使用当地或中心实验室通过血液和/或肿瘤样本得到的BRCA1/2突变检测结果。根据所采用的检测方法以及国际分类共识，已将BRCA1/2突变归类为有害/疑似有害或致病/可能致病。
奥拉帕利用于上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的一线维持治疗之前，必须采用经国家药监局批准或其他经验证的检测方法确认患者存在胚系和/或体细胞BRCA1/2突变。
奥拉帕利用于对含铂化疗后达到完全缓解或部分缓解的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者进行维持治疗之前，无需进行BRCA1/2突变检测。
奥拉帕利用于转移性去势抵抗性前列腺癌之前，必须采用经国家药监局批准或其他经验证的检测方法确认患者存在胚系和/或体细胞BRCA1/2突变。
同源重组修复缺陷（Homologous recombination deficiency，HRD）检测
在奥拉帕利联合贝伐珠单抗用于上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的一线维持治疗开始之前，须采用经国家药监局批准或其他经充分验证的检测方法确认患者为HRD阳性，定义为：
·存在有害或疑似有害的BRCA1/2突变，和/或
·基因组不稳定性
在PAOLA-1研究中，与同源重组修复缺陷相关的基因组特征改变将会被用作基因组不稳定性的评分。该评分和相应的特定界值将会用于判断基因组不稳定性的状态。需要注意的是，不同的检测方法对基因组不稳定性的定义、算法或界值有所不同，以判断基因组不稳定性的状态。应使用经过验证的界值来确定基因组不稳定性。
推荐剂量
本品有150mg和100mg规格。
推荐剂量为300mg（2片150mg片剂），每日2次，相当于每日总剂量为600mg。100mg片剂用于剂量减少时使用。
奥拉帕利单药治疗
患者应在含铂化疗结束后的8周内开始本品治疗。
奥拉帕利与贝伐珠单抗联合治疗
患者应在一线含铂化疗联合贝伐珠单抗治疗结束后的3-9周内开始联合治疗。贝伐珠单抗的剂量为 15 mg/公斤、每3周一次，具体请参见贝伐珠单抗注射液说明书。
疗程
BRCA突变的晚期卵巢癌的一线维持治疗：
BRCA1/2突变晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者可持续治疗至疾病进展、发生不可耐受的毒性反应、或完成2年治疗。2年治疗后，完全缓解（影像学无肿瘤证据）的患者应停止治疗，影像学显示有肿瘤且临床医生认为患者能从持续治疗中进一步获益的情况下可以继续治疗超过2年。
HRD阳性的晚期卵巢癌的一线维持治疗（与贝伐珠单抗联用）
患者可持续奥拉帕利治疗至疾病进展、发生不可耐受的毒性反应、或完成2年治疗。2年治疗后，影像学无肿瘤证据的患者应停止治疗；对于有疾病证据的患者，如果临床医生认为患者能从持续的奥拉帕利治疗中进一步获益，则可以继续治疗超过2年。贝伐珠单抗使用最长为15个月（包括与化疗联合以及后续维持治疗的使用时间），具体请参见贝伐珠单抗注射液说明书。
铂敏感的复发性卵巢癌的维持治疗
对于铂敏感复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者，持续治疗直至疾病进展或发生不可耐受的毒性反应。
BRCA1/2突变的转移性去势抵抗性前列腺癌：
对于BRCA1/2突变的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者，建议持续治疗直到现有疾病进展或出现不能耐受的毒性。对于未接受手术去势的患者，应在治疗期间继续使用促黄体生成素释放激素（LHRH）类似物进行药物去势。
给药方法
口服给药。本品应整片吞服，不应咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。本品在进餐或空腹时均可服用。
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，比如恶心、呕吐、腹泻、贫血等，可考虑中断治疗或减量。
如果需要减量，推荐剂量减至250mg（1片150mg片剂，1片100mg片剂），每日服用2次（相当于每日总剂量为500mg）。
如果需要进一步减量，则推荐剂量减至200mg（2片100mg片剂），每日服用2次（相当于每日总剂量为400mg）。
合并使用细胞色素P450（CYP）3A抑制剂
在使用本品时，不推荐合并使用强效或中效CYP3A抑制剂，应考虑其他替代药物。如果必须合并使用强效CYP3A抑制剂，推荐将本品剂量减至100mg（1片100mg片剂），每日2次（相当于每日总剂量为200mg）。如果必须合并使用中效CYP3A抑制剂，推荐将本品剂量减至150mg（1片150mg片剂），每日2次（相当于每日总剂量为300mg）（见说明书【注意事项】和【药物相互作用】部分）。
特殊人群用药
肾功能损害：
轻度肾功能损害（肌酐清除率51-80 mL/min）的患者可使用本品，且无需调整剂量；对于中度肾功能损害（肌酐清除率31-50 mL/min）的患者，本品的推荐剂量为200mg（2片100mg片剂），每日2次（相当于每日总剂量为400mg）；尚无本品用于重度肾功能损害或终末期肾病患者（肌酐清除率 ≤ 30 mL/min）安全性和药代动力学数据，不推荐使用本品（见说明书【药代动力学】部分）。
肝功能损害：
轻度或中度肝功能损害（Child-Pugh分级A或B）患者可使用本品，无需调整剂量（见说明书【药代动力学】部分）。尚无本品用于重度肝功能损害（Child-Pugh分级C）患者的安全性和药代动力学数据，不推荐使用本品（见说明书【药代动力学】部分）。
儿童或青少年：
尚未确立本品在儿童和青少年中的安全性和疗效，不推荐儿科患者用药。
老年人（>65岁）：
老年患者无需调整起始剂量。针对75岁及以上患者的临床数据有限。
【不良反应】
安全性特征总结
奥拉帕利治疗引起的不良反应通常为轻度或中度（CTCAE 1级或2级），且通常无需中止治疗。各临床试验中，接受奥拉帕利单药治疗的患者中最常见的不良反应（≥10%）为恶心、疲乏、贫血、呕吐、腹泻、食欲下降、头痛、咳嗽、味觉倒错、呼吸困难、中性粒细胞减少症、头晕、消化不良、白细胞减少症和血小板减少症。
>2%患者发生的≥3级不良反应为贫血（16%）、中性粒细胞减少症（5%）、疲乏/乏力（5%）、血小板减少症（3%）和白细胞减少症（2%）。
导致单药治疗中断和/或剂量减少的最常见不良反应为贫血（17%）、疲乏/乏力（6%）、呕吐（6%）、恶心（6%）和中性粒细胞减少症（6%）。导致永久终止治疗的最常见不良反应为贫血（1.8%）、血小板减少症（0.8%）、疲乏/乏力（0.7%）和恶心（0.6%）、中性粒细胞减少症（0.5%）和呕吐（0.5%）。
当奥拉帕利与贝伐珠单抗联合使用时，安全性特征与单药治疗的安全性特征基本一致。
不良事件导致57.4%的患者在与贝伐珠单抗联合使用时出现剂量中断和/或减量，并导致分别有20.4%和5.6%的患者永久停止使用奥拉帕利/贝伐珠单抗和安慰剂/贝伐珠单抗的治疗。最常导致剂量中断和/或减少的不良反应是贫血（21.5%）、恶心（9.5%）和疲劳/虚弱（5.2%）。最常导致永久停药的不良反应是贫血（3.6%）、恶心（3.4%）和疲乏/乏力（1.5%）。
更多不良反应相关信息详见说明书【不良反应】章节
【禁忌】
对药物活性成份或任何辅料成份过敏者禁用。治疗期间和末次给药后1个月内停止哺乳。（见说明书【孕妇及哺乳期妇女用药】部分）
【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，包括轻度或中度（CTCAE 1级或2级）贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症和淋巴细胞减少症的临床诊断和/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 ≤ CTCAE 1级），患者不应开始本品治疗。在治疗最初的12个月内，推荐在基线进行全血细胞检测，随后每月监测一次，之后定期监测治疗期间出现的具有临床意义的参数变化（见说明书【不良反应】部分）。
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。
骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病
在临床研究（包括长期生存随访）中，接受本品单药治疗的患者中骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病（MDS/AML）的总体发生率<1.5%。既往接受过至少2线含铂化疗且随访5年的BRCAm 铂敏感复发性卵巢癌患者中的发生率较高（见说明书【不良反应】部分）。大多数事件的结局为死亡。在发生MDS/AML的患者中，奥拉帕利治疗持续时间为<6个月至>4年不等。
如果疑似发生MDS/AML，应由血液病学专家对患者作进一步会诊检查，包括骨髓分析以及采血进行细胞遗传学检查。如果在对较长时间的血液学毒性进行检查后确诊MDS/AML，则停用奥拉帕利，并对患者进行适当治疗。
非感染性肺炎
临床研究中接受本品单药治疗的患者中，非感染性肺炎（包括结局为死亡的事件）的发生率<1.0%。所报告的非感染性肺炎临床表现不一，并受许多发病诱因（肺癌和/或肺转移癌、基础肺疾病、吸烟史和/或既往化疗和放疗史）影响。如果患者出现新的或加重的呼吸系统症状，如呼吸困难、咳嗽和发热，或胸部影像学结果异常，则暂时中断治疗，并立即开始相关检查。如果确诊为非感染性肺炎，则应停止治疗，并对患者进行适当治疗。
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，会对胎儿造成伤害。在大鼠中进行的临床前研究显示，奥拉帕利对胚胎-胎仔生存具有不良作用。在暴露量低于推荐的人体剂量即300mg，每日2次的情况下，可诱发严重胎仔畸形。
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。建议告知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。
建议告知男性患者及其育龄期女性伴侣在治疗期间以及最后一次服药后3个月内必须使用有效的避孕措施，并且不能捐献精子（见说明书【孕妇及哺乳期妇女用药】部分）。
与其他药品的相互作用
不推荐本品与强效或中效CYP3A抑制剂合并使用（见说明书【用法用量】部分）。如果必须合并使用强效或中效CYP3A抑制剂，则应减小剂量（见说明书【用法用量】部分）。
不推荐本品与强效或中效CYP3A诱导剂合并使用。对于已接受本品治疗的患者，如果需要接受强效或中效CYP3A诱导剂治疗，开具处方的医生应意识到本品疗效可能会显著降低（见说明书【药物相互作用】部分）。
对驾驶和操作机器能力的影响
尚未进行奥拉帕利对驾驶和操作机器能力影响的研究。然而，在本品治疗期间，报告了虚弱、疲乏和头晕，出现这些症状的患者应谨慎驾驶或操作机器。
【药物相互作用】
药效学相互作用
本品与其他抗肿瘤药物（包括损伤DNA的药物）合并使用的临床研究显示骨髓抑制毒性程度增强和时间延长。推荐的单药治疗剂量不适用于其与具有骨髓抑制的抗肿瘤药物的合并使用。
尚未实施奥拉帕利与疫苗或免疫抑制剂联合用药的研究。因此，上述药物与奥拉帕利片联合用药时应谨慎，并密切监测患者。
药代动力学相互作用
体外研究证实奥拉帕利是CYP3A的抑制剂和诱导剂，也是CYP2B6的诱导剂。预测奥拉帕利在人体中是弱CYP3A抑制剂。
体外研究也表明奥拉帕利是尿苷二磷酸葡醛酰转移酶（UGT）1A1、乳腺癌抗性蛋白（BCRP）、有机阴离子转运蛋白（OATP）1B1、有机阳离子转运蛋白（OCT）1、OCT2、有机阴离子转运蛋白（OAT）3、多药和毒性化合物外排转运蛋白（MATE）1和MATE2K的抑制剂。这些发现的临床相关性未知。在体外研究中，奥拉帕利是外排性转运体P-糖蛋白（P-gp）的底物，并且会抑制P-gp。奥拉帕利诱导P-gp的可能性尚未评估。
可能升高奥拉帕利血浆浓度的药物
奥拉帕利主要由CYP3A代谢。在患者（n=57）中，合并使用伊曲康唑（一种强效CYP3A抑制剂）可使奥拉帕利AUC升高170%。中效CYP3A抑制剂氟康唑预期会使奥拉帕利血浆浓度与时间曲线下面积（AUC）升高121%。
避免合并使用强效CYP3A抑制剂，如伊曲康唑、泰利霉素、克拉霉素、酮康唑、伏立康唑、奈法唑酮（nefazodone）、泊沙康唑、利托那韦、洛匹那韦/利托那韦、茚地那韦、沙奎那韦、奈非那韦、波西普韦（boceprevir）、特拉匹韦或中效CYP3A抑制剂如安瑞那韦（amprenavir）、阿瑞匹坦、阿扎那韦、环丙沙星、克唑替尼、达芦那韦/利托那韦、地尔硫卓、红霉素、氟康唑、福沙那韦（fosamprenavir）、伊马替尼、维拉帕米。如果必须合并使用强效或中效CYP3A抑制剂，则奥拉帕利剂量应减量。
奥拉帕利治疗期间避免食用西柚、西柚汁、酸橙和酸橙汁，因为这些食物中含有CYP3A抑制剂。
可能降低奥拉帕利血浆浓度的药物
在患者（n=22）中，合并使用利福平（一种强效CYP3A诱导剂）可使奥拉帕利AUC降低87%。中效CYP3A诱导剂依非韦伦预期会使奥拉帕利AUC降低约60%。
避免合并使用强效CYP3A诱导剂，如苯妥英、利福平、卡马西平和圣·约翰草，或中效CYP3A4诱导剂，如波生坦、依非韦伦、依曲韦林、莫达非尼和萘夫西林。如果无法避免使用中效CYP3A诱导剂，则奥拉帕利疗效可能降低。
处方前请参考完整版说明书。

本资料仅供医疗卫生专业人士作学术参考，而非针对一般公众。医疗卫生专业人士作出的任何与治疗有关的决定应根据患者的具体情况并应参照国家药品监督管理局批准的药品说明书。

请通过以下任一方式将不良事件报告给阿斯利康中国：电话4008208116（手机或固话），8008208116（固话）

审批编号：CN-137445 有效期至：2025-7-9
本广告仅供医学药学专业人士阅读
禁忌、不良反应详见说明书 沪药广审(文)第 280319-62904 号