ZEJULA®
賀儷安錠

Niraparib
100mg /cap

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 201 年 FDA 允許上市)

適應症	試驗結果	時機	用法	劑量
Recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (regardless of BRCA mutation status) FDA approval in 2017	ENGOT-OV16/NOVA N Engl J Med 2016; 375:2154-2164 gBRCA cohort (niraparib n= 138 vs. placebo n= 65) mPFS: 21 vs. 5.5 months (P<0.001) non-gBRCA cohort (niraparib n= 234 vs. placebo n= 116) mPFS 9.3 vs. 3.9 months (P<0.001) non-	之前對platinum-based chemotherapy sensitive，且復發後使用platinum-based chemotherapy達到CR或PR後的維持治療	單用	300mg once daily (最後一劑platinum-based chemotherapy結束的12周之內開始)

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。

癌information症資訊store雜貨店 2022

	gBRCA cohort with HRD (homologous recombination deficiency) mPFS 12.9 vs. 3.8 months (P<0.001)			
HRD-positive recurrent advanced ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer FDA approval in 2019	QUADRA (single-arm) Lancet Oncology 2019 May; 20(5):636-648. N=98 ORR 24% Median DOR 8.3 months (95% CI 6.5, NE)	使用過3線或以上的化療藥物	單用	300mg once daily

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。

Advanced ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (regardless of biomarker status) FDA approval in 2020	PRIMA study N Engl J Med 2019; 381:2391-2402 HRD population (niraparib n= 247 vs. placebo n= 126) mPFS 21.9 vs. 10.4 months (P<0.001) Overall population (niraparib n= 487 vs. placebo n= 246) mPFS 13.8 vs. 8.2 months (P<0.001)	使用第一線 platinum-based chemotherapy達到CR或PR後的第一線維持治療	單用	300mg once daily (最後一劑platinum-based chemotherapy結束的8周之內開始)

HRD: homologous-recombination deficiency, defined by either a deleterious or suspected deleterious BRCA mutation or genomic instability and progression >6 months after response to the last platinum-based chemotherapy.

作用機轉

poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzyme inhibitor (多聚ADP核醣聚合酶抑制劑)PARP酶與DNA的轉錄、細胞週期調控以及DNA修復有關。Niraparib是一個強效口服PARP抑制劑，藉由抑制多聚ADP核醣聚合酶，累積不可修復的DNA傷害進而造成癌細胞死亡， 同時困住PARP-DNA複合物讓癌細胞無法進行修復，造成更多的癌細胞死亡。Niraparib對有或沒有BRCA1/2缺損的癌細胞都有細胞毒性。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中致吐性 (moderate emetic risk) (30-90% frequency of emesis) 。
- 骨髓抑制程度：中重度。貧血 (50%-64%；3/4級：25%-31%)，白血球減少症 (17%-28%；3/4級：5%)，淋巴球減少症 (51%；3/4級: 7%)，嗜中性球減少 (30%-42%；3/4級：20%-21%)，血小板減少症(61%-66%；3/4級：29%-39%)。

注意事項及常見副作用>10%

1. 心血管系統：高血壓 (18%-20%)，心悸 (10%) 請常規血壓
2. 皮膚：皮疹 (21%)
3. 內分泌和新陳代謝：血糖上升 (66%，監測血糖)，血鎂下降 (36%)
4. 腸胃道系統：便祕 (40%)，食慾下降 (19%-25%)，消化不良 (18%)，噁心 (57%-74%)，口腔炎 (20%)，嘔吐 (22%-34%)，味覺障礙 (10%)，口乾 (10%)
6. 泌尿系統：泌尿道感染 (13%)，多喝水可降低感染機會
7. 肝臟：血清天門冬胺酸轉胺酶 (AST)升高 (≤36%)，血清鹼性磷酸酶(ALK)升高 (46%)，血清丙胺酸轉胺酶(ALT)升高 (≤29%)。停藥可恢復。
8. 神經系統：焦慮 (11%)，頭暈 (18%-19%)，疲倦 (≤57%)，頭痛 (26%)，失眠 (25%-27%)
9. 神經肌肉和骨骼系統：無力 (≤57%)，背痛 (18%)，骨骼肌肉疼痛 (39%)。普拿疼可減緩疼痛。
10. 腎臟：急性腎衰竭 (12%)，血清肌酐酸升高 (40%)。有尿量減少，告知臨床醫師。
11. 呼吸系統：咳嗽 (16%-18%)，喘 (20%-22%)，鼻咽炎 (23%)
12. 其他：急性骨髓性白血病或骨髓增生不良症候群 (<1%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴

重(3 級)、致命(4 級)或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全劑量調整 (Cockcroft-Gault formula)

CrCl 30 to < 90mL/min	不須調整
CrCl <30 mL/min or ESRD	沒有劑量調整建議 (沒有研究)

- 肝功能不全劑量調整 (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Criteria)

輕度肝功能不全	不須調整
中度或重度度肝功能不全	沒有劑量調整建議 (沒有研究)

- 副作用劑量調整

起始劑量	300mg once daily
第一次劑量調降	200mg once daily
第二次劑量調降	100mg once daily[a]
[a]若調整-100mg once daily後仍需調降劑量則停止niraparib	

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。

癌症資訊雜貨店 cancer information store

2022

➢ 不良反應劑量調整

不良反應	嚴重度	治療調整
Thrombocytopenia	Platelets <100,000/mm^3	首次發生：暫停niraparib最多28天同時每周監測血球。當血小板≥100,000/mm^3後以相同劑量或調降劑量重新給藥。若血小板<75,000/mm^3，以調降劑量重新給藥。
		第二次發生：暫停niraparib最多28天同時每周監測血球。當血小板≥100,000/mm^3後以調降劑量重新給藥。若在暫停的28天中血小板都無法回升-可接受的數值，或劑量已經調降-100mg once daily仍發生，則停用niraparib。
Anemia	Hemoglobin <8 mg/dL	暫停niraparib最多28天同時每周監測血球。直到ANC ≥1,500/mm^3或血紅素≥9 g/dL後以調降劑量重新給藥。若在暫停的28天中ANC and/or血紅素都無法回升-可接受的數值，或劑量已經調降-100mg once daily仍發生，則停用niraparibc
Neutropenia	Neutrophils <1,000/mm^3	
Secondary acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome		確診AML/MDS時停用niraparib副作用劑量調整

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。

癌症資訊雜貨店 cancer information store

2022

非血液學副作用	Grade 3以上副作用	無預防方法或即使治療副作用仍持續，暫停niraparib直到恢復或最多28天，以調降劑量重新開始副作用劑量調整
		劑量已調降-100mg once daily時，3級以上副作用持續>28天，則停用niraparib副作用劑量調整

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制：血小板減少，貧血和中性粒細胞減少症經常發生，包括3級和4級不良事件。第一個月每週監測一次血球數量，然後每月監測連續11個月，此後定期監測。在化療導致的血液學毒性沒降1級或更低之前，請勿開始niraparib 。血液學毒性下，可能需要中斷治療，降低劑量和/或中止治療。如果中斷後28天內血液學毒性仍未消失，停用niraparib並諮詢血液學進一步評估，包括骨髓和細胞遺傳學分析。對於低體重（<77 kg）和/或低基準線血小板（<150,000 / mm3）的病人，建議採用減少劑量的初始策略以降低血液學毒性，同時亦可保持療效 。
- 心血管作用：已有報告了高血壓和高血壓危象，包括3級和4級高血壓。從首次niraparib給藥到高血壓發生的中位時間為15-77天（範圍：1-531天）。高血壓的中位持續時間為7-15天（範圍：1-118天）。在治療的前兩個月中，-少每週監測一次血壓和心率，然後在第一年每月監測一次，此後定期監測。患有心臟病（尤其是冠狀動脈供血不足，心律不整和高血壓）的病人應予以密切監測。如有必要，應通過降壓藥和niraparib劑量調整來控制高血壓。
- 胃腸道毒性：niraparib具有中等的嘔吐作用。可能需要使用止吐藥來防止噁心和嘔吐。考慮在睡前服用尼拉帕利布，可以減少噁心和嘔吐的可能性。有噁

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。 2022

心，嘔吐，便秘和粘膜炎/口腔炎的報導。

- 繼發性惡性腫瘤：已報告（罕見）骨髓增生異常綜合症/急性髓細胞性白血病（MDS / AML），包括致命病例。發生 MDS / AML，niraparib 的持續治療時間從<1 個月到～5 年不等，但所有病人先前均接受過 platinum 療法和/或其他破壞 DNA 的化學療法，包括放療。如果確診 MDS / AML，則 niraparib。

藥物交互作用

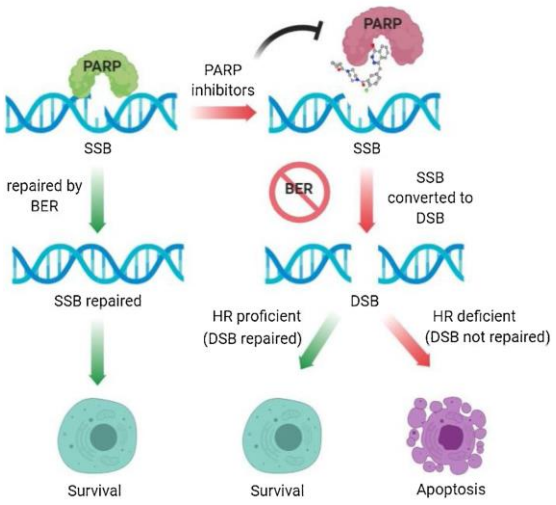
- Substrate of BCRP/ABCG2, P-glycoprotein/ABCB1 (major)。
- 可能存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

- 血球計數CBC (weekly for the first month, then monthly for 11 months, then periodically)
- 血壓和心跳速率 (at least weekly for the first 2 months, then monthly for the first year and periodically thereafter)
- 服藥依從性。

機轉

Niraparib is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzyme inhibitor, which is highly selective for PARP-1 and PARP-2. PARP-1 and PARP-2 are involved in detecting DNA damage and promote repair (Mirza 2016). Inhibiting PARP enzymatic activity results in DNA damage, apoptosis and cell death. Niraparib induces cytotoxicity in tumor cell lines with and without BRCA1/2 deficiencies.



本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。

Endogenous single-strand breaks (SSB) occur frequently inproliferating cells, and SSB are repaired mostly by PARP-de-pendent base excision repair (BER) pathway. Efficient SSBrepair is essential for the survival of cells. PARP inhibitorsinhibit PARP and thus the repair of SSB by BER. The un-repaired SSB can be converted to double-strand breaks (DSB)that are toxic to cells, and homologous recombination (HR) isthe major pathway to repair such lesion during cell replica-tion. HR-proficient cells can repair DSB originated from SSB toensure genome stability and cell survival, while HR-deficientcells that cannot repair those DSB undergo apoptosis andeventually cell death.F. Zheng, et al.Biomedicine & Pharmacotherapy 123 (2020) 1096612

藥師小叮嚀

1. 300 毫克每天一次，空腹或隨餐皆可，每天大約相同時間服藥，持續使用-疾病進展或無法接受的副作用。
2. 中致吐性藥物需使用止吐藥。考慮睡前給藥減少噁心嘔吐之副作用。
3. 居家須量測心跳、血壓。
4. 請特別注意維持高蛋白飲食。
5. 疲倦副作用之處理請參考副作用處理與自我照顧。
6. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
7. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間-停藥後 6 個月，應採有效避孕措施並避免哺乳。
8. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
9. 臨床監測: 全套血球計數、腎臟功能。

本資訊僅供參考，若有疑問，請諮詢癌症專業藥師或腫瘤科醫師。 2022