

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Элефуза, 50 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фузулопариб.

Каждая капсула содержит 50 мг фузулопароба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель красный очаровательный (E129), натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы с корпусом светло-фиолетового цвета и крышечкой темно-синего цвета, содержащие белый или почти белый гранулированный порошок. На крышечку капсулы белыми чернилами нанесены символы «氟唑帕利胶囊 50mg».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Элефуза показан для:

- поддерживающей терапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию;
- поддерживающей терапии распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии;
- монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациентов с герминальной мутацией в генах BRCA (*gBRCAm*), ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение следует начинать и проводить только под контролем квалифицированного онколога.

Определение мутаций генов BRCA следует проводить в квалифицированной лаборатории с помощью валидированного теста.

Поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве рака яичников: пациенты должны начать лечение препаратом Элефуза в течение 4–8 недель после завершения платиносодержащей химиотерапии.

Поддерживающая терапия при распространенном раке яичников: пациенты должны начать лечение препаратом Элефуза в течение 4–12 недель после завершения платиносодержащей химиотерапии.

Метастатический HER2-негативный рак молочной железы: герминальная мутация генов BRCA (*gBRCAm*) должна быть подтверждена до начала применения препарата. Пациенты с гормонозависимым раком молочной железы в качестве предшествующего лечения должны получить эндокринную терапию или считаться неподходящими для эндокринной терапии.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Элефуза составляет 150 мг (3 капсулы) два раза в сутки (утром и вечером).

Длительность терапии

Поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака: терапию следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.

Поддерживающая терапия при распространенном эпителиальном раке яичников, раке маточной трубы или первичном перитонеальном раке: терапию следует продолжать до прогрессирования заболевания, развития признаков неприемлемой токсичности или завершения 2-летнего курса лечения. После 2 лет лечения пациенты, достигшие полного ответа (отсутствие радиологических признаков опухоли и уровень СА-125 не выше верхней границы нормы), должны прекратить лечение. При сохранении частичного ответа (наличие радиологических признаков опухоли или уровень СА-125 выше верхнюю границу нормы) через 2 года после начала терапии лечение может быть продолжено свыше 2 лет, если, по мнению врача, это может принести пользу пациенту.

Монотерапия у пациентов с HER2-негативным раком молочной железы с герминальной мутацией в генах BRCA (*gBRCAm*): терапию следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.

Коррекция дозы

Коррекция дозы при нежелательных реакциях

Для купирования нежелательных реакций (НР) допускается уменьшение дозы или прерывание лечения (см. Таблицу 1).

Если требуется снижение дозы, рекомендуется сначала уменьшить дозу со 150 мг (3 капсулы) до 100 мг (2 капсулы) два раза в сутки. Если требуется дальнейшее снижение дозы, рекомендуется уменьшить дозу со 100 мг (2 капсулы) до 50 мг (1 капсула) два раза в сутки.

Таблица 1. Рекомендуемая коррекция дозы

Нежелательные реакции		Коррекция дозы
Гематологическая токсичность 3-й степени (кроме простого снижения числа лимфоцитов)	Лейкопения 3-й степени без лихорадки	- Прервать терапию и назначить симптоматическое лечение до снижения НР ≤ 2 степени, затем возобновить терапию в начальной дозе. - При рецидиве НР прервать терапию до восстановления приемлемой степени токсичности,
	Нейтропения 3-й степени без лихорадки	

		затем возобновить терапию со снижением дозы на один уровень.
	Нейтропения 3-й степени с лихорадкой Лейкопения 3-й степени или нейтропения 3-й степени в сочетании с тромбоцитопенией 2-й степени / анемией 2-й степени Снижение гемоглобина 3-й степени или тромбоцитопения 3-й степени	• При последующем рецидиве прервать терапию до снижения НР ≤ 2 степени, затем возобновить терапию со снижением дозы еще на один уровень. • Прервать терапию и назначить симптоматическое лечение до снижения НР ≤ 2 степени, затем возобновить терапию со снижением дозы на один уровень. • При рецидиве прервать терапию до снижения НР ≤ 2 степени, затем возобновить терапию со снижением дозы еще на один уровень.
Гематологическая токсичность 4-й степени		• Прервать терапию и назначить симптоматическое лечение до снижения НР ≤ 2 степени, затем возобновить терапию со снижением дозы на один уровень. • При рецидиве прервать терапию до снижения НР ≤ 2 степени, затем возобновить терапию со снижением дозы еще на один уровень.
Негематологическая токсичность 3-й степени		• Прервать терапию и назначить симптоматическое лечение до снижения НР ≤ 1 степени, затем возобновить терапию в начальной дозе или со снижением дозы на один уровень (при необходимости). • При рецидиве прервать терапию до тех пор, пока токсичность не вернется к степени ≤ 1, затем возобновить терапию со снижением дозы на один уровень.
Негематологическая токсичность 4-й степени		• Прервать терапию и назначить симптоматическое лечение до снижения НР ≤ 1 степени, затем возобновить терапию со снижением дозы на один уровень. • При рецидиве НР продолжить терапию со снижением дозы еще на один уровень или прекратить терапию.

Оценки токсичности приведены согласно классификации Национального института рака США (NCI-CTCAE, издание 5.0).

Коррекция дозы при одновременном применении с ингибиторами или индукторами CYP3A4

Следует избегать одновременного применения фузулопарива с мощными ингибиторами CYP3A4. При необходимости сопутствующего применения мощного ингибитора CYP3A4 следует прекратить прием фузулопарива; терапию фузулопаривом следует возобновить в начальной дозе по прошествии периода после прекращения приема, равного 5–7 периодам полувыведения ингибитора CYP3A4. При необходимости сопутствующего применения умеренного ингибитора CYP3A4 рекомендуется снижение дозы препарата Элефуза до 50 мг (1 капсула) два раза в сутки.

Следует избегать одновременного применения фузулопарива с мощными или умеренными индукторами CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Имеются ограниченные данные о применении фузулопарива у пожилых пациентов в возрасте от 65 лет; во время лечения пациенты должны находиться под наблюдением врача.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести. Безопасность и эффективность применения фузулопарива у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести не установлены (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести. Безопасность и эффективность применения фузулопарива у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести не установлены (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Элефуза у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не измельчая. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к фузулопариву или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гематологическая токсичность

У пациентов, получающих фузулопарив, регистрировались случаи гематологической токсичности, включая клинические и лабораторные признаки анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, лимфоцитопении. Пациенты не должны начинать терапию фузулопаривом до тех пор, пока не будет устранена гематологическая токсичность, вызванная предшествующей противоопухолевой терапией (концентрация гемоглобина, число тромбоцитов и нейтрофилов должны быть ≤ 1 степени тяжести). Рекомендуется выполнить клинический анализ крови до начала терапии, повторять его каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев лечения и далее периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время терапии (см. раздел 4.8).

Если у пациента возникла тяжелая гематологическая токсичность или зависимость от частых гемотрансфузий, терапию следует прервать и провести соответствующие гематологические обследование. Если отклонения гематологических показателей от нормы сохраняются спустя 4 недели после прекращения приема фузулопариба, рекомендуется провести исследование костного мозга и/или цитогенетический анализ крови.

Следует усилить мониторинг развития анемии у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений мозгового кровообращения, при необходимости доза препарата может быть скорректирована.

Миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз

Миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз МДС/ОМЛ возникал после приема ингибиторов PARP в течение нескольких месяцев или лет, после предшествующей химиотерапии препаратами платины, другими повреждающими ДНК агентами или лучевой терапии. У некоторых пациентов в анамнезе имелось угнетение функции костного мозга.

При подозрении на МДС/ОМЛ пациента следует направить к гематологу, в том числе провести анализ костного мозга и цитогенетический анализ. При подтверждении диагноза МДС/ОМЛ после обследования на длительную гематологическую токсичность применение фузулопариба необходимо прекратить и назначить соответствующее лечение.

Эмбриофетальная токсичность

Вследствие своего механизма действия (ингибирование PARP) и по результатам доклинических исследований фузулопариб может вызывать нарушения развития плода в случае приема препарата беременной женщиной (см. раздел 4.6).

Прием препарата Элефуза во время беременности противопоказан. В случае наступления беременности при приеме женщиной фузулопариба следует проинформировать ее о возможном риске для плода.

Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после последнего приема препарата.

Воздействие ингибиторов и индукторов CYP3A4 на фузулопариб

Исследования лекарственных взаимодействий *in vitro* показали, что фузулопариб преимущественно метаболизируется CYP3A4. Проведены исследования воздействия мощных/умеренных ингибиторов и мощных/умеренных индукторов CYP3A4 на фармакокинетику (ФК) фузулопариба, включая исследование воздействия итраконазола на ФК фузулопариба у здоровых добровольцев (FZPL-I-109), исследование влияния флуконазола на ФК фузулопариба у здоровых добровольцев (FZPL-I-108), исследование влияния рифампицина на ФК фузулопариба у здоровых добровольцев (FZPL-I-110) и исследование влияния эфавиренза на ФК фузулопариба у здоровых добровольцев (SHR3162-I-121).

Результаты исследования FZPL-I-109 показали, что при совместном приеме внутрь здоровыми добровольцами с итраконазолом значения C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ фузулопариба увеличивались на 51, 325 и 381 % по сравнению с таковыми у добровольцев, получавших только фузулопариб. Итраконазол, мощный ингибитор CYP3A4, оказывает воздействие от умеренного до выраженного на AUC фузулопариба в плазме крови. Следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов CYP3A4 одновременно с фузулопарибом. Если необходимо применение мощных ингибиторов CYP3A4, лечение фузулопарибом необходимо прекратить; терапию фузулопарибом следует возобновить в начальной дозе по прошествии периода после прекращения приема, равного 5–7 периодам полувыведения ингибитора CYP3A4.

Результаты исследования FZPL-I-108 показали, что при совместном приеме внутрь здоровыми добровольцами с флуконазолом значения C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ фузулопариба

увеличивались на 32,4, 104,5 и 109,6 % по сравнению с таковыми у добровольцев, получавших только фузулопариб. Флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывал умеренное воздействие на AUC фузулопарива в плазме крови. Следует уменьшить дозу фузулопарива до 50 мг при одновременном применении с умеренным ингибитором CYP3A4.

Результаты исследования FZPL-I-110 показали, что при совместном приеме внутрь здоровыми добровольцами с рифампицином значения $C_{\max}$, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ фузулопарива составили 32, 10,4 и 10,4 % по сравнению с таковыми у добровольцев, получавших только фузулопариб. Рифампицин, мощный индуктор CYP3A4, оказывал выраженное воздействие на AUC фузулопарива в плазме крови. Следует избегать одновременного применения мощных индукторов CYP3A4 с фузулопарибом.

Результаты исследования SHR3162-I-121 показали, что при совместном приеме внутрь здоровыми добровольцами с эфавирензом значения $C_{\max}$, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ фузулопарива составили 47, 22 и 22 % по сравнению с таковыми у добровольцев, получавших только фузулопариб. Эфавиренз, умеренный индуктор CYP3A4, оказывал умеренное воздействие на AUC фузулопарива в плазме крови. Следует избегать одновременного применения умеренных индукторов CYP3A4 с фузулопарибом.

Воздействие фузулопарива на другие лекарственные препараты

Исследования *in vitro* с микросомами печени человека показали, что концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) фузулопарива в отношении CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A-M (мидазолам в качестве субстрата) и CYP3A-T (тестостерон в качестве субстрата) составили > 300, 228, 163, 55,9, 106, 147, 146 и 59,0 мкМ соответственно. Ингибирование фузулопарибом активности CYP3A-M и CYP3A-T носило время-зависимый характер.

Исследования *in vitro* на первичных гепатоцитах человека показали, что фузулопариб индуцировал активность ферментов CYP1A2 и CYP2B6 при концентрации 5 мкМ и индуцировал повышение содержания мРНК CYP2B6 и CYP3A4.

Клеточный анализ *in vitro* показал, что значения IC_{50} фузулопарива относительно P-gp и BCRP составляли 97,1 и 56,4 мкМ соответственно, а значения IC_{50} фузулопарива относительно OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 и MATE2K составляли 11,9, 39,3, 20,9, 34,5, 45,1, 4,83 и 5,81 мкМ, соответственно.

Проведено клиническое исследование (FZPL-I-120) влияния фузулопарива на ФК субстратов CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 и CYP2B6 у пациентов с рецидивирующим раком яичников. Результаты исследования FZPL-I-120 показали, что у пациентов с рецидивирующим раком яичников при применении в сочетании с фузулопарибом значения $C_{\max}$, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ для субстрата CYP1A2 (кофеина) уменьшились на 4,8, 20,1 и 20,2 % соответственно; $C_{\max}$, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ для субстрата CYP3A (мидазолама) увеличились на 7,1, 20,0 и 20,2 % соответственно; $C_{\max}$, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ для субстрата CYP2C9 (S-формы варфарина) уменьшились на 7,7, 31,9 и 34,0 % соответственно; $C_{\max}$, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ для субстрата CYP2C19 (омепразола) уменьшились на 38,2, 44,2 и 25,2 % соответственно; $C_{\max}$, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ для субстрата CYP2C8 (репаглинида) уменьшились на 26,0, 35,9 и 36,0 % соответственно; $C_{\max}$, AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ для субстрата CYP2B6 (бупропиона) уменьшились на 28,9, 30,3 и 31,1 % соответственно. Эти результаты показали, что фузулопариб является слабым ингибитором CYP3A и слабым индуктором CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 и CYP2B6. Слабые лекарственные взаимодействия могут не оказывать воздействия при медицинском применении.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит краситель красный очаровательный (E129), который может вызвать аллергические реакции.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну капсулу, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы СYP3A4

Следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов СYP3A4 во время лечения фузулопарибом, включая боцепревир, кобицистат, данопревир, ритонавир, элвитегравир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, паритапревир, омбитасвир, дасабувир, позаконазол, саквинавир, талапревир, типранавир, телитромицин, тролеандомицин, вориконазол, кларитромицин, идеалалисиб, нефазодон, нелфинавир. Если применение мощных ингибиторов СYP3A4 необходимо, лечение фузулопарибом следует прекратить (см. раздел 4.4).

Следует избегать одновременного применения умеренных ингибиторов СYP3A4, включая апрепитант, ципрофлоксацин, кониваптан, кризотиниб, циклоспорин, дилтиазем, дронедазон, эритромицин, флуконазол, флувоксамин, иматиниб, тофизолам, верапамил. Если использование умеренных ингибиторов СYP3A4 необходимо, дозу фузулопарибом следует уменьшить (см. раздел 4.2).

Во время лечения фузулопарибом следует избегать употребления продуктов, содержащих ингибиторы СYP3A4, таких как грейпфрут, грейпфрутовый сок, горький апельсин и сок горького апельсина.

Индукторы СYP3A4

Во время лечения фузулопарибом следует избегать одновременного применения мощных индукторов СYP3A4, включая апалутамид, карбамазепин, энзалутамид, митотан, фенитоин натрия, рифампицин, зверобой продырявленный, и умеренных индукторов СYP3A4, включая бозентан, эфавиренз, этравирин, фенобарбитал, примидон. При необходимости одновременного применения мощных или умеренных индукторов СYP3A4 эффективность фузулопарибом может значительно снизиться (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии фузулопарибом и в течение не менее 6 месяцев после последнего приема фузулопарибом. Тест на беременность следует выполнять всем женщинам с сохраненной репродуктивной функцией до начала терапии.

Беременность

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность у самок крыс (см. раздел 5.3). Данные о применении фузулопарибом у беременных женщин отсутствуют. Однако, на основании его механизма действия, фузулопариб противопоказан во время беременности или у женщин с детородным потенциалом, которые не используют надежные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после последнего приема фузулопарибом (см. раздел 4.3). Если пациентка забеременела во время приема препарата, ее следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

Лактация

Исследования экскреции фузулопарибом в грудное молоко животных не проводились. Данные о проникновении фузулопарибом или его метаболитов в грудное молоко человека отсутствуют. Во время приема препарата и в течение 1 месяца после последнего приема препарата грудное вскармливание противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Данные о влиянии фузулопариб на фертильность у человека отсутствуют. Исследования на животных показали, что фузулопариб может влиять на репродуктивную функцию самок крыс и снижать массу матки беременной крысы, матки после родов, плаценты и плода (см. раздел 5.3).

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

При применении препарата Элефуза возможно возникновение такой нежелательной реакции, как астения (см. раздел 4.8), которая может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При развитии указанной нежелательной реакции следует избегать управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность фузулопариб изучалась в клинических исследованиях в качестве монотерапии у 630 пациентов.

Обобщены данные по безопасности 630 пациентов, получавших монотерапию фузулопарибом (150 мг/доза, два раза в сутки) в 5 исследованиях, в том числе для лечения рака яичников (84,0 %), рака молочной железы (10,6 %), рака маточной трубы (3,8 %), первичного перитонеального рака (1,0 %) и других видов злокачественных новообразований. Медиана продолжительности лечения препаратом составила 13,2 месяца (диапазон: 0,1–37,7 месяцев).

Среди 630 пациентов, получавших монотерапию фузулопарибом, частота всех нежелательных явлений составила 97,5 %. Наиболее частыми нежелательными реакциями были лейкопения (63,3 %), анемия (61,4 %), нейтропения (50,6 %), тромбоцитопения (48,1 %), тошнота (47,8 %), астения (31,9 %), гиперлипидемия (30,8 %), лимфопения (25,4 %), повышение уровня креатинина в крови (24,8 %), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (22,5 %), другие отклонения лабораторных показателей от нормы (22,4 %), рвота (21,4 %), снижение аппетита (19,8 %), гипергликемия (14,1 %), скелетно-мышечная боль (14,0 %) и инфекции мочевыводящих путей (12,4 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями ≥ 3 степени тяжести (частота ≥ 2 %) были анемия (27,9 %), нейтропения (13,8 %), тромбоцитопения (13,5 %), лейкопения (11,9 %), лимфопения (7,1 %) и гиперлипидемия (2,2 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены согласно классификации (см. Таблицу 2):

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции представлены в пределах каждого класса системы органов по степени убывания серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции, отмечавшиеся в клинических исследованиях у пациентов, получавших фузулопариб

Инфекции и инвазии	
Очень часто	Инфекции мочевыводящих путей ^u
Часто	Инфекции верхних дыхательных путей ^v , инфекции легких ^w

Нечасто	Инфекции губ ^x
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Нечасто	Миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Лейкопения, анемия ^a , нейтропения ^b , тромбоцитопения ^c , лимфопения ^d
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	Гиперлипидемия ^m , снижение аппетита ⁿ , гипергликемия ^o
Часто	Гипоальбуминемия ^p
Психические нарушения	
Часто	Бессонница ^y , сонливость
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто	Ксерофтальмия ^{aa}
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Венозный тромбоз ^q
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	Одышка
Нечасто	Пневмонит, отхаркивание мокроты ^z , тромбоэмболия легочной артерии, носовое кровотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Тошнота и рвота ^e
Часто	Диарея ^f , запор ^g и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Нечасто	Пигментация ^t
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
Очень часто	Скелетно-мышечная боль ^s
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Нарушение функции почек, дизурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	Астения ⁱ
Часто	Боль ^j , снижение массы тела, отек ^k , лихорадка ^l
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	Повышение уровня креатинина в крови ^{bb} , повышение активности АЛТ/АСТ и другие отклонения лабораторных показателей от нормы ^{cc}
Часто	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, другие нарушения водно-электролитного баланса ^{dd} , положительный результат анализа на скрытую кровь в кале ^{ee}

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, причинную связь которых с фузулопарибом исследователь оценивает как «определенно связанные», «возможно связанные» или «не поддающиеся оценке», или для которых причинная связь отсутствует, перечислены в Таблице 2.

Нежелательные реакции кодируются по предпочтительному термину в соответствии с Медицинским словарем для регуляторной деятельности (MedDRA) вер. 26.0.

* Частота нежелательных реакций, приведенная в Таблице 2, может быть не полностью связана с фузулопарибом или может быть обусловлена основными заболеваниями или другими одновременно применяемыми препаратами. Следующие термины представляют собой группу связанных явлений, но не одно явление.

- a. Анемия (анемия, снижение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина)
- b. Нейтропения (снижение количества нейтрофилов, фебрильная нейтропения)
- c. Тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов, тромбоцитопения)
- d. Лимфопения (снижение количества лимфоцитов, снижение процентного содержания лимфоцитов)

- e. Рвота (рвота, позывы на рвоту)
- f. Диарея (диарея, частые испражнения)
- g. Запор (запор, дисchezия)
- h. Стоматит (стоматит, изъязвление слизистой полости рта)
- i. Астения (астения, усталость, умственное утомление, мышечная слабость)
- j. Боль (боль, дискомфорт в груди, прокталгия, боль в ротоглотке, боль в уретре, болезненность кожи, болезненность сосков, боль в области подмышки, боль в груди, болезненность молочных желез, боль в боку, невралгия тройничного нерва)
- k. Отек (генерализованный отек, периферический отек, периферическая отечность, отек лица)
- l. Лихорадка (лихорадка, повышение температуры тела)
- m. Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, повышение уровня триглицеридов в крови, гиперхолестеринемия, повышение уровня холестерина в крови, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, гиперлипидемия)
- n. Снижение аппетита (снижение аппетита, диспепсия)
- o. Гипергликемия (гипергликемия, повышение уровня глюкозы в крови)
- p. Гипоальбуминемия (гипоальбуминемия, снижение уровня альбумина в крови, гипопроteinемия)
- q. Венозный тромбоз (тромбоз глубоких вен, венозный тромбоз конечностей, эмболия, периферическая эмболия)
- r. Головокружение (головокружение, вертиго, обморок)
- s. Мышечно-скелетная боль (миалгия, мышечно-скелетная боль, боль в спине, боль в конечностях, артралгия, мышечные спазмы, боль в костях, периартрит, мышечно-скелетная боль в груди)
- t. Пигментация (гиперпигментация кожи, пигментация ногтей)
- u. Инфекции мочевыводящих путей (инфекция мочевыводящих путей, бессимптомная бактериурия, уретрит)
- v. Инфекции верхних дыхательных путей (инфекция верхних дыхательных путей, чихание, фарингит, боль в гортани, дискомфорт в гортани)
- w. Инфекции легких (пневмония, вирусная пневмония)
- x. Инфекции губ (инфекция губ, хейлит)
- y. Бессонница (бессонница, нарушение сна, плохое качество сна)
- z. Отхаркивание мокроты (отхаркивание мокроты, увеличение количества мокроты)
- aa. Ксерофтальмия (сухость глаз, ксерофтальмия)
- bb. Повышение уровня креатинина в крови (повышение уровня креатинина в крови, снижение скорости клубочковой фильтрации)
- cc. Другие отклонения лабораторных показателей от нормы (повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, повышение уровня тиреотропного гормона в крови)
- dd. Другие нарушения водно-электролитного баланса (повышение уровня фосфора в крови, гипокалиемия, гипокальциемия, гипохлоремия, гипонатриемия, гипофосфатемия)
- ee. Положительный результат анализа на скрытую кровь в кале (гематокезия, положительный результат анализа на скрытую кровь)

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологическая токсичность

У пациентов, получавших монотерапию фузулопарибом, сообщалось о гематологических нежелательных реакциях, с общей частотой 82,2 % (518/630); общая частота гематологических нежелательных реакций ≥ 3 степени тяжести составила 43,8 % (276/630).

Частота возникновения анемии составила 61,4 % (387/630), а частота анемии ≥ 3 степени тяжести составила 27,9 % (176/630), из которых в 8,8 % (34/387) случаев требовалось переливание крови для коррекции анемии. Медиана времени от включения в исследование до первого случая возникновения анемии ≥ 3 степени тяжести составила 85,0 дней (диапазон: 10– 757 дней), а медиана времени до первого ответа составила 14,0 дней (диапазон: 2–43 дня). Анемия контролировалась с помощью прерывания терапии и снижения дозы (см. раздел 4.2). Доля пациентов, которым потребовалось прерывание терапии или снижение дозы из-за анемии, составила 27,8 %, из которых доля пациентов, которым потребовалось снижение дозы, составила 18,7 %.

Частота возникновения лейкопении составила 63,3 % (11,9 % для лейкопении ≥ 3 степени тяжести), медиана времени от включения в исследование до первого случая лейкопении ≥ 3 степени тяжести составила 125,0 дней (диапазон: 8– 727 дней), а медиана времени до первого ответа составила 5,0 дней (диапазон: 1–36 дней). Лейкопения контролировалась с помощью прерывания терапии и снижения дозы (см. раздел 4.2). Доля пациентов, которым

потребовалось прерывание терапии или снижение дозы из-за лейкопении, составила 19,4 %, из которых доля пациентов, которым потребовалось снижение дозы, составила 5,9 %.

Частота возникновения нейтропении составила 50,6 % (13,8 % для нейтропении ≥ 3 степени тяжести), медиана времени от включения в исследование до первого случая нейтропении ≥ 3 степени тяжести составила 85,0 дней (диапазон: 8–786 дней), а медиана времени до первого ответа составила 5,0 дней (диапазон: 2–43 дня). Нейтропения контролировалась с помощью прерывания терапии и снижения дозы (см. раздел 4.2). Доля пациентов, которым потребовалось прерывание терапии или снижение дозы из-за нейтропении, составила 17,1 %, из которых доля пациентов, которым потребовалось снижение дозы, составила 5,7 %.

Частота возникновения тромбоцитопении составила 48,1 % (13,5 % для тромбоцитопении ≥ 3 степени тяжести), медиана времени от включения в исследование до первого случая тромбоцитопении ≥ 3 степени тяжести составила 62,0 дня (диапазон: 11–631 день), а медиана времени до первого ответа составила 8,0 дней (диапазон: 2–21 день). Тромбоцитопения контролировалась с помощью прерывания терапии и снижения дозы (см. раздел 4.2). Доля пациентов, которым потребовалось прерывание терапии или снижение дозы из-за тромбоцитопении, составила 18,9 %, из которых доля пациентов, которым потребовалось снижение дозы, составила 10,5 %.

Частота возникновения лимфопении составила 25,2 % (7,1 % для лимфопении ≥ 3 степени тяжести), и доля пациентов, которым потребовалось прерывание терапии или снижение дозы из-за лимфопении, составила 3,2 %, из которых доля пациентов, которым потребовалось снижение дозы, составила 0,3 %.

Частота возникновения миелодиспластического синдрома или острого миелоидного лейкоза (МДС/ОМЛ) составила 0,3 % (2/630). Миелодиспластический синдром был обнаружен у одного пациента, время от включения в исследование до возникновения составило 231 день, а острый миелоидный лейкоз был обнаружен у другого пациента, время от включения в исследование до возникновения составило 603 дня. Исход обоих случаев был летальным.

Рекомендуется проводить общий анализ крови до начала терапии и каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии, с последующим регулярным мониторингом клинически значимых изменений лабораторных показателей, вызванных терапией. На основании этих изменений может быть принято решение о прерывании/продолжении терапии или снижении дозы (см. разделы 4.2, 4.4).

Желудочно-кишечная токсичность

У пациентов, получавших монотерапию фузулопарибом, сообщалось о нежелательных реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта с общей частотой 64,9 % (409/630); общая частота нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта ≥ 3 степени тяжести составила 1,7 % (11/630).

Частота возникновения тошноты составила 47,8 % (0,3 % для тошноты ≥ 3 степени тяжести), а медиана времени от включения в исследование до первого случая тошноты составила 4,0 дня (диапазон: 1–672 дня). У большинства пациентов была тошнота 1-й степени. Доля пациентов, которым потребовалось прерывание терапии или снижение дозы из-за тошноты, составила 2,1 %, из которых доля пациентов, которым потребовалось снижение дозы, составила 1,1 %.

Частота возникновения рвоты составила 20,6 % (0,8 % для рвоты ≥ 3 степени тяжести), а медиана времени от включения в исследование до первого случая рвоты составила 15,5 дня (диапазон: 1–659 дней). У большинства пациентов была рвота 1-й степени. Доля пациентов, которым потребовалось прерывание терапии или снижение дозы из-за рвоты, составила 1,0 %, из которых доля пациентов, которым потребовалось снижение дозы, составила 0,3 %.

Другие изменения лабораторных данных

Среди 630 пациентов, получавших монотерапию фузулопарибом, частота случаев повышения уровня креатинина в крови ≥ 2 степени тяжести в сравнении с исходным уровнем составила 2,2 %, а частота случаев повышения активности АЛТ и АСТ ≥ 2 степени тяжести в сравнении с исходным уровнем составила 4,3 и 2,4 %, соответственно.

Эти отклонения лабораторных показателей от нормы обычно были бессимптомными без явных клинических осложнений.

Лица пожилого возраста

Среди 630 пациентов, получавших монотерапию фузулопарибом, 42 пациента (6,7 %) были старше 65 лет. Частота нежелательных реакций всех степеней тяжести составила 97,4 и 97,6 % у пациентов в возрасте ≤ 65 лет и пациентов в возрасте > 65 лет соответственно, а частота нежелательных реакций ≥ 3 степени тяжести составила 48,8 и 57,1 %, соответственно.

В этих клинических исследованиях не проводилась специальная коррекция дозы для пациентов пожилого возраста. Ввиду ограниченных клинических данных для пациентов пожилого возраста рекомендуется применять фузулопариб под наблюдением врача.

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 Российской Федерации

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

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Симптомы

Клинические симптомы передозировки фузулопарива не установлены. Несколько пациентов принимали до 450 мг фузулопарива в сутки, при этом непредвиденных нежелательных реакций зарегистрировано не было. В случае передозировки необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов в отношении признаков и симптомов нежелательных реакций.

Лечение

Симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01ХК.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Фузулопариб - низкомолекулярный ингибитор PARP1, PARP2. Фузулопариб связывается с активным участком фермента PARP, в делящихся клетках это приводит к остановке

репликационной вилки в месте нахождения PARP-ДНК комплекса и к возникновению двунитевых разрывов ДНК. При отсутствии функциональных генов BRCA1 или BRCA2 двунитевые разрывы ДНК не могут подвергнуться репарации путем гомологичной рекомбинации. Вместо этого, репарация проводится альтернативными путями, такими как негомологичное соединение концов, связанными с риском большого количества ошибок, что увеличивает геномную нестабильность. После нескольких репликаций геномная нестабильность может достичь неприемлемых уровней и привести к гибели опухолевых клеток, т.к. они подвергаются большему количеству повреждений ДНК по сравнению с нормальными клетками.

Клиническая эффективность и безопасность

Поддерживающая терапия платиночувствительного рецидива рака яичников (FZPL-III-301-OC)

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование Фазы III FZPL-III-301-OC фузулопариба в сравнении с плацебо в качестве поддерживающей терапии у пациентов с платиночувствительным рецидивом рака яичников для оценки эффективности и безопасности были включены пациенты, которые получили две или более линии терапии препаратами платины и достигли частичного ответа (ЧО) или полного ответа (ПО) в последней, с патоморфологическим диагнозом серозного рака яичников высокой степени злокачественности (умеренно или низкодифференцированный), рака маточной трубы или первичного перитонеального рака; эндометриоидного рака яичников II степени злокачественности и выше.

Критериями стратификации были статус мутации gBRCA1/2, время до прогрессирования с момента последней дозы предпоследней линии химиотерапии препаратами платины (> 6–12 месяцев или > 12 месяцев) и ответ опухоли на последнюю линию химиотерапии препаратами платины (ПО или ЧО).

Всего в исследование было включено 252 пациента, которые были рандомизированы в соотношении 2:1 – 167 пациентов в исследуемой группе и 85 – в контрольной группе. Пациенты получали фузулопариб в дозе 150 мг два раза в сутки внутрь (по 3 капсулы два раза в сутки) или капсулы плацебо (по 3 капсулы два раза в сутки) в 28-дневных циклах лечения до прогрессирования заболевания, достижения неприемлемой токсичности, отзыва информированного согласия или прекращения терапии по решению исследователя. Первичной конечной точкой эффективности в этом исследовании была выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке заслепленного независимого комитета по оценке (Blinded Independent Review Committee, BIRC) в соответствии с критериями RECIST v1.1 в общей популяции и популяции с мутациями gBRCA1/2.

Возрастной диапазон пациентов, получавших фузулопариб, составлял 34–75 лет, возрастной диапазон пациентов, получавших плацебо, составлял 29–73 года, и 96 % пациентов были ханьцами (этническая группа Китая). Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG у 65,9 % пациентов, получавших фузулопариб, и у 63,5 % пациентов, получавших плацебо, по шкале ECOG была равна 0 баллов; 50,3 % пациентов, получавших фузулопариб, достигли полного ответа на последнюю терапию препаратами платины; 33,5 % пациентов, получавших фузулопариб, имели время до рецидива с момента завершения предпоследней линии химиотерапии препаратами платины 6–12 месяцев; доля пациентов с мутациями gBRCA1/2, получавших фузулопариб, составляла 39,5 %; 22,8 % пациентов, получавших фузулопариб, ранее получали 3 или более линий терапии.

На момент промежуточного анализа (дата прекращения сбора данных: 1 июля 2020 года) медиана времени последующего наблюдения всех пациентов составила 8,54 месяца. В общей популяции показатель ВБП пациентов, рандомизированных в группу фузулопариба, статистически значимо улучшился по сравнению с группой плацебо, с отношением рисков (OR) 0,245 (95%-й ДИ: 0,1660–0,3628; односторонний $p < 0,0001$ (таблица 3, рисунок 1).

Пациенты с раком яичников с мутациями gBRCA1/2 (N=100, 39,5 %) получили наибольшую пользу от монотерапии фузулопарибом в рамках поддерживающего лечения, с ОР 0,136 (95%-й ДИ: 0,0685–0,2682; односторонний $p < 0,0001$). Значительная клиническая польза также была отмечена у пациентов без мутаций gBRCA1/2, с ОР 0,462 (95%-й ДИ: 0,2904–0,7362). Для пациентов с мутациями gBRCA1/2 и без мутаций gBRCA1/2, 22,7 и 39,6 % событий ВБП были зарегистрированы в группе фузулопарива соответственно, данные по медиане ВБП на момент оценки были неполными.

Таблица 3. Значение ВБП, оцененное BIRC в исследовании FZPL-III-301-OC на основе промежуточного анализа (ITT общей популяции)

	Группа фузулопарива (n=167)	Группа плацебо (n=85)
Пациенты с явлением, (%)	55 (32,9)	60 (70,6)
Прогрессирование заболевания	54 (32,3)	60 (70,6)
Смерть	1 (0,6)	0
Оценка по методу Каплана-Мейера (месяцы)		
Медиана ВБП (95%-й ДИ ^[1])	12,9 * (11,07, НД [§])	5,5 (3,75, 5,55)
Сравнение между группами		
Отношение рисков ^[2]	0,245	
95 %-й ДИ ^[2]	0,1660–0,3628	
Одностороннее p ^[3]	< 0,0001	

* Только 32,9 % событий ВБП были зарегистрированы в группе фузулопарива, соответственно, данные по медиане ВБП на момент оценки были незрелыми.

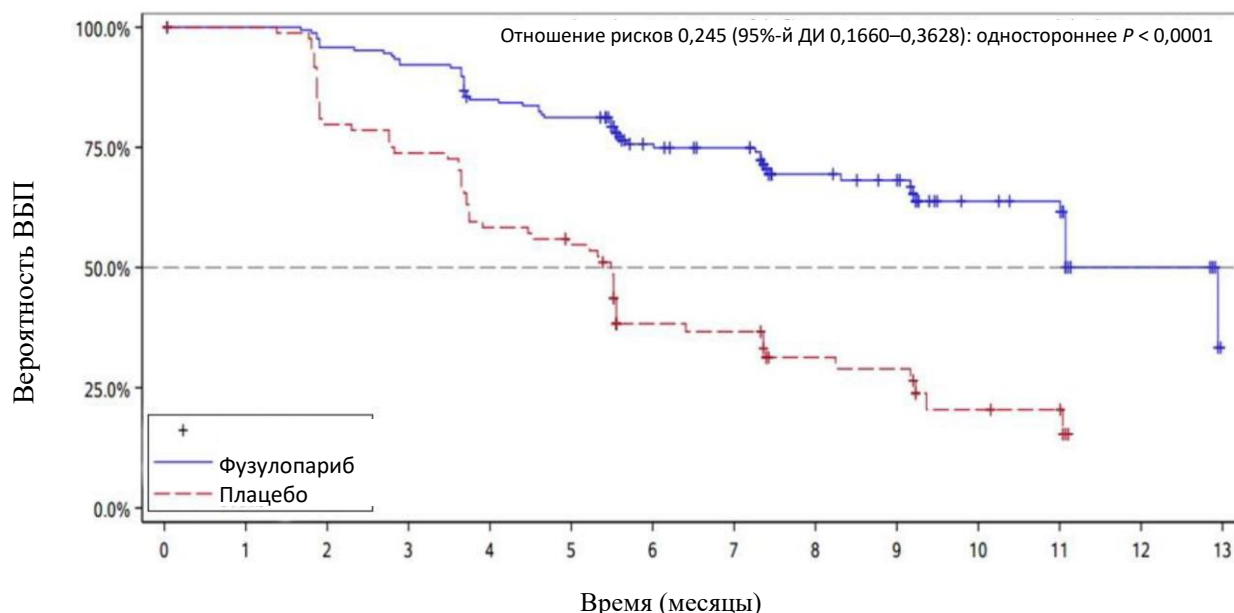
НД[§]= не достигнуто

[1] Оценено с использованием метода Брукмайера и Кроули (двойное логарифмическое преобразование).

[2] Основано на стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса с учетом факторов стратификации при рандомизации.

[3] Основано на стратифицированном логранговом критерии с учетом факторов стратификации при рандомизации.

Рисунок 1. График ВБП в общей популяции исследования FZPL-III-301-OC на основе промежуточного анализа (ITT, N = 252)



Количество пациентов в группе риска

Фузулопариб	167	166	159	153	138	132	95	90	55	51	31	29	7	0
Плацебо	85	84	67	62	49	45	23	22	13	12	6	5	0	

По состоянию на 10 января 2022 года был проведен итоговый анализ первичной конечной точки. В общей популяции показатель ВБП у пациентов, рандомизированных в группу фузулопариба, статистически значимо улучшился по сравнению с группой плацебо, медиана ВБП в группе фузулопариба и группе плацебо составила 15,7 месяца (95 %-й ДИ: 12,81, 21,13) и 5,5 месяца (95 %-й ДИ: 3,75, 5,55) соответственно, с ОР 0,313 (95 %-й ДИ: 0,2239–0,4369; односторонний $p < 0,0001$), и риск прогрессирования заболевания или смерти был снижен на 68,7 %. Для пациентов с раком яичников с мутациями gBRCA1/2 медиана ВБП в группе фузулопариба и группе плацебо составила 18,4 месяца (95 %-й ДИ: 12,85, НД) и 5,2 месяца (95 %-й ДИ: 3,65, 6,41) соответственно, с ОР 0,178 (95 %-й ДИ: 0,1021–0,3095; односторонний $p < 0,0001$), и риск прогрессирования заболевания или смерти в экспериментальной группе был снижен на 82,2 % по сравнению с контрольной группой. Значительные клинические преимущества также наблюдались у пациентов без мутаций gBRCA1/2. Медиана ВБП в группе фузулопариба и группе плацебо составила 13,6 месяца (95 %-й ДИ: 10,61, 20,96) и 5,5 месяца (95 %-й ДИ: 3,71, 7,39) соответственно, с ОР 0,571 (95 %-й ДИ: 0,3800–0,8585), и риск прогрессирования заболевания или смерти в экспериментальной группе был снижен на 42,9 % по сравнению с контрольной группой.

Поддерживающая терапия при распространенном раке яичников (FZPL- III-302)

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании III фазы FZPL-III-302 сравнивали фузулопариб в монотерапии или фузулопариб в комбинации с апатиниба мезилатом с плацебо в качестве поддерживающей терапии у пациентов с прогрессирующим раком яичников после первой линии химиотерапии препаратами платины с целью оценить эффективность и безопасность. В исследование были включены пациенты с прогрессирующим раком яичников III/IV стадии по FIGO, которые достигли полного или частичного ответа после циторедуктивной операции и первой линии химиотерапии препаратами платины, с патоморфологическим диагнозом серозного рака яичников высокой степени злокачественности (умеренно или низкодифференцированный), рака маточной трубы или первичного перитонеального рака; низкодифференцированного (или слабо дифференцированного) эндометриоидного рака яичников.

Критерии стратификации включали статус мутации gBRCA1/2, эффективность хирургической операции и первой линии химиотерапии (отсутствие макроскопических остаточных поражений после первичной циторедуктивной операции, или полный ответ после химиотерапии, или частичный ответ после химиотерапии).

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 на втором этапе этого исследования, всего было включено 674 пациента, в том числе 269 пациентов в группу монотерапии фузулопарибом и 136 пациентов в группу плацебо. Первичной конечной точкой эффективности была ВБП, оцененная BIRC в соответствии с критериями RECIST v1.1.

Возрастной диапазон пациентов, получавших фузулопариб, составлял 29–73 года. Среди них 94,8 % были ханьцами, 56,1 % имели оценку общего состояния по шкале ECOG = 0 баллов, 92,9 % имели рак яичников, 78,8 % имели заболевание III стадии по FIGO, 41,6 % получали неоадьювантную терапию, 56,1 % не имели макроскопических остаточных поражений после циторедуктивной операции, 80,7 % имели полный ответ после первой линии терапии препаратами платины и 31,2 % имели мутации gBRCA1/2. Возрастной диапазон пациентов, получавших плацебо, составлял 32–75 лет. Среди них 94,9 % были ханьцами, 58,1 % имели оценку общего состояния по шкале ECOG = 0 баллов, 91,9 % имели рак яичников, 82,4 % имели заболевание III стадии по FIGO, 41,9 % получали неоадьювантную терапию, 54,4 % не имели макроскопических остаточных поражений после циторедуктивной операции, 80,9 % имели полный ответ после первой линии терапии препаратами платины и 31,6 % имели мутации gBRCA1/2. У всех пациентов статус мутации gBRCA1/2 был подтвержден анализом крови в центральной лаборатории. Патогенные или вероятно патогенные варианты были классифицированы как имеющие мутацию gBRCA1/2 с использованием валидированного

метода секвенирования нового поколения в соответствии с Руководством Американского колледжа медицинской генетики и геномики/Ассоциации молекулярной патологии.

На момент промежуточного анализа (дата прекращения сбора данных: 31 марта 2023 года) медиана периода последующего наблюдения составила 21 месяц в обеих группах. В общей популяции показатель ВБП у пациентов, получавших фузулопариб, статистически значимо улучшился по сравнению с группой плацебо, с ОР 0,495 (95 %-й ДИ: 0,367–0,667; односторонний $p < 0,0001$) (таблица 4, рисунок 2). Пациенты с раком яичников с мутациями gBRCA1/2 получили наибольшую пользу от поддерживающей терапии фузулопарибом, с ОР 0,403 (95%-й ДИ: 0,223–0,728). Клиническая польза также наблюдалась у пациентов без мутаций gBRCA1/2 с ОР 0,531 (95%-й ДИ: 0,375–0,752).

Таблица 4. Значение ВБП, оцененное BIRC в исследовании FZPL-III-302 на основе промежуточного анализа (ITT общей популяции)

	Группа фузулопароба (n=269)	Группа плацебо (n=136)
Пациенты с явлением, (%)	103 (38,3)	79 (58,1)
Прогрессирование заболевания	102 (37,9)	79 (58,1)
Смерть	1 (0,4)	0
Оценка по методу Каплана-Мейера (месяцы)		
Медиана ВБП (95%-й ДИ ^[1])	НД (22,08, НД)	11,1 (8,28, 16,59)
Сравнение между группами		
Отношение рисков ^[2]	0,495	
95%-й ДИ ^[2]	0,367–0,667	
Одностороннее p ^[3]	< 0,0001	

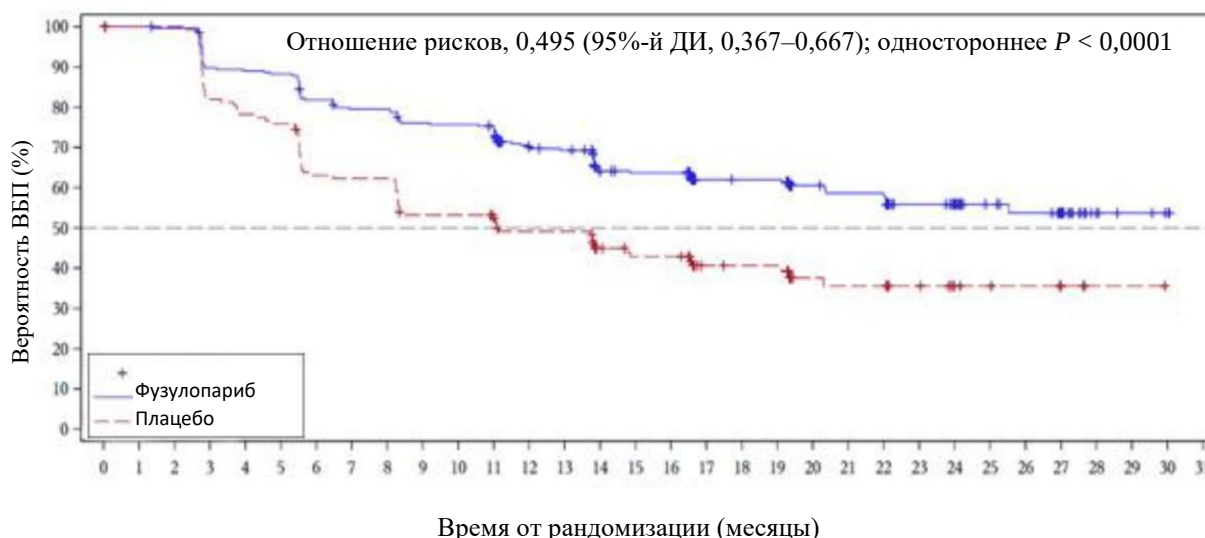
НД§= не достигнуто

[1] Оценено с использованием метода Брукмайера и Кроули (двойное логарифмическое преобразование).

[2] Основано на стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса с учетом факторов стратификации рандомизации.

[3] Основано на стратифицированном логранговом критерии с учетом факторов стратификации рандомизации.

Рисунок 2. График ВБП в общей популяции исследования FZPL-III-302 на основе промежуточного анализа (ITT, N = 405)



Количество пациентов в группе риска

Фузулопари	269	266	264	237	235	233	215	208	208	198	197	195	165	162	129	126	126	88	87	87	66	63	63	47	36	28	25	21	6	4	2	0
б	136	133	133	109	104	101	83	82	82	69	69	67	60	60	47	42	42	29	28	28	19	18	18	14	8	7	6	4	1	1	0	
Плацебо																																

HER2-отрицательный рак молочной железы с мутациями gBRCA

В рандомизированном контролируемом открытом многоцентровом исследовании FZPL-III-303 (NCT04296370) Фазы III проводили оценку эффективности и безопасности фузулопариба в комбинации с апатиниба мезилатом или без него по сравнению с химиотерапией, выбранной исследователем, у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с мутациями gBRCA.

В исследование были включены пациенты с патоморфологически подтвержденным HER2-отрицательным раком молочной железы. Все включенные пациенты ранее получали антрациклины и/или таксаны и не более чем вторую линию системной химиотерапии на этапе рецидива и метастазирования. Все пациенты с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы получали как минимум первую линию эндокринной терапии или считались неподходящими кандидатами для эндокринной терапии. Включенные пациенты имели нормальные показатели или слабо выраженные нарушения функций печени и почек, с общим состоянием по шкале ECOG равным 0 или 1. Пациенты с иммунодефицитом, интерстициальной пневмонией, нелечеными метастазами в центральную нервную систему или активным гепатитом были исключены.

На этапе рандомизации (второй этап) пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1. По состоянию на 15 декабря 2023 года было включено всего 203 пациента. Для полного анализа были включены данные 201 пациента, из которых 69 пациентов находились в группе фузулопариба в комбинации с апатиниба мезилатом, 67 пациентов – в группе монотерапии фузулопарибом и 65 пациентов – в группе химиотерапии по выбору исследователя. Критерии выбора включали количество линий химиотерапии, полученных на стадии метастазирования (0 линий против ≥ 1 линии), молекулярную классификацию опухоли (гормон-рецептор-положительный против трижды негативного) и предшествующую терапию препаратами платины (да/нет). Всего 69 пациентов получали фузулопариб 100 мг внутрь два раза в сутки в комбинации с апатиниба мезилатом 500 мг внутрь один раз в сутки в 3-недельных циклах терапии; 67 пациентов получали фузулопариб 150 мг внутрь два раза в сутки в 3-недельных циклах терапии; и 58 пациентов получали химиотерапию по выбору исследователя (капецитабин $1000\text{--}1250\text{ мг/м}^2$ внутрь два раза в сутки в 3-недельных циклах терапии или инъекцию винорелбина тартрата $25\text{--}30\text{ мг/м}^2$ внутривенно в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла терапии). Оценка опухоли методом визуализации проводилась раз в 6 недель в течение первых 30 недель и раз в 9 недель в последующий период.

Медиана возраста составила 49 лет (диапазон: 24–73 года), 61,7 % имели гормон-рецептор-положительный рак молочной железы, и 38,3 % имели трижды негативный рак молочной железы с общим состоянием по шкале ECOG, равным 0 (46,8 %) или 1 (52,7 %).

Первичной конечной точкой эффективности была ВБП, оцененная BIRC, в соответствии с критериями RECIST v1.1; вторичными конечными точками эффективности были ВБП, оцененная исследователем, в соответствии с критериями RECIST v1.1, частота объективного ответа, частота контроля заболевания, общая выживаемость и т. д.

По состоянию на 15 декабря 2023 года медиана времени последующего наблюдения составила 15,0 месяцев (диапазон: 0,03–37,52 месяца). Было зафиксировано всего 139 событий ВБП, и был проведен промежуточный анализ ВБП. Результаты показали, что медиана ВБП, оцененная BIRC, в соответствии с критериями RECIST v1.1 составила 11,0 месяцев (95%-й ДИ: 8,4–13,1), 6,7 месяца (95%-й ДИ: 4,2–7,6) и 2,8 месяца (95%-й ДИ: 1,6–4,2) в группе фузулопариба в комбинации с апатиниба мезилатом, группе монотерапии фузулопарибом и группе химиотерапии по выбору исследователя соответственно. На основе стратифицированного логрангового критерия одностороннее p между группой фузулопариба в комбинации с апатиниба мезилатом и группой химиотерапии по выбору исследователя составило $< 0,0001$; на основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса отношение рисков составило 0,282 (95%-й ДИ: 0,179–0,445); одностороннее p -значение между группой монотерапии фузулопарибом и группой химиотерапии по выбору исследователя составило

0,0005, а ОР составило 0,493 (95%-й ДИ: 0,320–0,758); одностороннее p между группой фузулопариб в комбинации с апатиниб мезилатом и группой монотерапии фузулопарибом составило 0,0092, а ОР составило 0,608 (95%-й ДИ: 0,400–0,923). По состоянию на дату прекращения сбора данных 24 (34,8 %), 23 (34,3 %) и 25 (38,5 %) событий ОВ были зафиксированы в группе фузулопариб в комбинации с апатиниб мезилатом, группе монотерапии фузулопарибом и группе химиотерапии по выбору исследователя соответственно. Данные по ОВ еще не были полностью сформированы, и медиана ОВ составила 29,4 месяца (95%-й ДИ: 22,2–НД), 31,5 месяца (95%-й ДИ: 17,8–НД) и 21,5 месяца (95%-й ДИ: 15,6–31,9), соответственно. На основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса ОР между группой фузулопариб в комбинации с апатиниб мезилатом и группой химиотерапии по выбору исследователя составило 0,597 (95%-й ДИ: 0,334–1,064), ОР между группой монотерапии фузулопарибом и группой химиотерапии по выбору исследователя составило 0,629 (95%-й ДИ: 0,355–1,116), а ОР между группой фузулопариб в комбинации с апатиниб мезилатом и группой монотерапии фузулопарибом составило 1,007 (95%-й ДИ: 0,562–1,801). Ключевые результаты анализа эффективности в рамках исследования обобщенно представлены в таблице 5 и на рисунке 3.

Таблица 5. Ключевые результаты оценки эффективности в рамках исследования FZPL-III-303

	Фузулопариб + апатиниб мезилат (n= 69)	Фузулопариб (n=67)	Группа химиотерапии по выбору исследователя (n= 65)
Выживаемость без прогрессирования, оцененная BIRC			
Пациенты с явлением, (%)	45 (65,2)	50 (74,6)	44 (67,7)
Медиана ВБП (95%-й ДИ) (месяцы)	11,0 (8,4–13,1)	6,7 (4,2–7,6)	2,8 (1,6–4,2)
Отношение рисков (95%-й ДИ) ^{§†}	0,282 (0,179–0,445)	0,493 (0,320–0,758)	
Одностороннее p ^{§*}	< 0,0001	0,0005	
Отношение рисков (95%-й ДИ) ^{§†}	0,608 (0,400–0,923)		
Одностороннее p ^{§*}	0,0092		
Общая выживаемость			
Событие, n (%)	24 (34,8)	23 (34,3)	25 (38,5)
Медиана ОВ (95%-й ДИ) (месяцы)	29,4 (22,2–НД)	31,5 (17,8–НД)	21,5 (15,6–31,9)
Отношение рисков (95%-й ДИ) ^{§†}	0,597 (0,334–1,064)	0,629 (0,355–1,116)	
Одностороннее p ^{§*}	0,0385	0,0550	
Отношение рисков (95%-й ДИ) ^{§†}	1,007 (0,562–1,801)		
Одностороннее p ^{§*}	0,5088		
Частота объективного ответа по оценке BIRC, % (n/N) [‡] (95%-й ДИ)	66,7% (34/51) (52,1–79,2)	43,6% (24/55) (30,3–57,7)	21,4% (9/42) (10,3–36,8)
Частота контроля заболевания по оценке BIRC, % (n/N) (95%-й ДИ)	87,0 % (60/69) (76,7–93,9)	80,6 % (54/67) (69,1–89,2)	46,2 % (30/65) (33,7–59,0)

§ По сравнению с группой химиотерапии по выбору исследователя.

§ По сравнению с группой монотерапии фузулопарибом.

† Отношение рисков было основано на стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса. Факторы стратификации в модели: количество линий химиотерапии, полученных на этапе метастазирования (0 линий) против количества линий химиотерапии, полученных на этапе метастазирования (≥ 1 линия), и молекулярная классификация опухоли (гормон-рецептор-положительный) против количества линий химиотерапии,

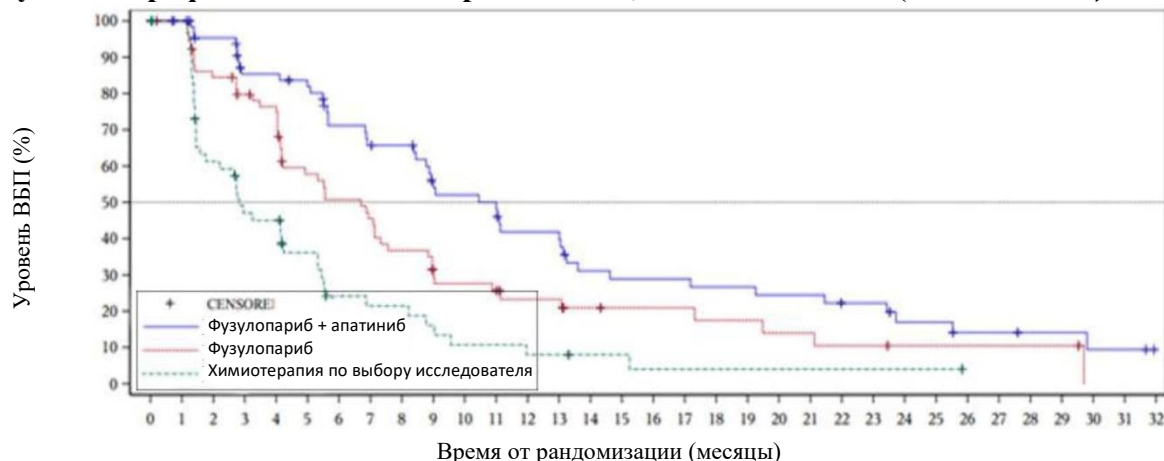
полученных на этапе метастазирования (≥ 1 линия), и молекулярная классификация опухоли (трижды негативный).

* Одностороннее р было основано на стратифицированном логранговом критерии с той же стратификацией, что и стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса.

£ Частота объективного ответа была проанализирована на основе данных пациентов с таргетными очагами на исходном этапе.

‡ НД = не достигнуто.

Рисунок 3. График Каплана-Мейера для ВБП, оцененной BIRC (FZPL-III-303)



Количество пациентов в группе риска

Фузулопариб + апатиниб	69	66	59	50	50	47	39	36	35	28	26	25	20	20	14	13	13	13	12	12	11	11	9	9	6	6	4	4	3	3	2	2	0
Фузулопариб	67	65	54	49	46	33	29	26	21	16	14	13	10	10	7	6	6	6	5	5	4	4	3	3	2	2	2	2	2	2	2	0	
Химиотерапия по выбору исследователя	65	52	31	23	22	15	9	8	8	6	4	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0		

5.2. Фармакокинетические свойства

В исследовании Фазы I (HR-FZPL-I-AST-TOL/PK) фармакокинетика фузулопарива была оценена у 79 пациентов из Китая с распространенными солидными опухолями. Результаты показали, что AUC_{0-t} для концентрации в плазме крови и максимальная концентрация C_{max} фузулопарива после однократной дозы увеличивались с увеличением дозы в диапазоне доз 10–150 мг. После приема внутрь 150 мг фузулопарива дважды в сутки в течение 13 дней подряд была достигнута равновесная концентрация в плазме крови, а средний коэффициент накопления в равновесном состоянии составил 1,86, что указывает на отсутствие явного накопления после многократных доз. Кроме того, в другом несравнительном открытом многоцентровом исследовании Фазы Ib (HR-FZPL-Ib-OC) с участием пациентов с рецидивирующим раком яичников с патогенной или потенциально патогенной мутацией gBRCA1/2, которые получили две или более линии химиотерапии, была проведена оценка фармакокинетического профиля у 20 пациентов.

Абсорбция

В исследовании Фазы I (HR-FZPL-I-AST-TOL/PK) после однократного приема внутрь 150 мг фузулопарива всасывание было быстрым, медиана времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) в плазме крови составила 2,5 ч, а средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови составила около $4,77 \pm 1,21$ мкг/мл. После применения два раза в сутки в течение 13 дней подряд средняя C_{max} в плазме крови составила около $8,45 \pm 1,83$ мкг/мл.

После приема с пищей с высоким содержанием жиров скорость всасывания фузулопарива была явно замедлена (T_{max} в плазме крови увеличилось с 3 до 6 ч), при этом отсутствовало заметное влияние на степень всасывания фузулопарива (значения C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ уменьшились на 18,6, 8,4 и 8,6 %, соответственно).

Распределение

Степень связывания фузулопарива с белками плазмы крови у человека составляла 74,3–81,6 %. Исследование баланса изотопных масс у человека показало, что коэффициент распределения фузулопарива между цельной кровью и плазмой составлял от 0,567 до 0,687, что указывает на то, что вещества в составе препарата не склонны распределяться в клетках крови. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составил $34,6 \pm 14,5$ л. Исследование на модели клеток MDCK с высокой экспрессией Р-гликопротеина показало, что фузулопарив является субстратом эффлюксного транспортера Р-гликопротеина.

Метаболизм

После приема внутрь [^{14}C]-меченного фузулопарива у пациентов с распространенными солидными опухолями основным радиоактивным компонентом в их плазме крови было неизменное вещество препарата М0, доля которого составляла $66,7 \pm 9,8$ % от общей доли неизменного вещества в выделенных образцах плазмы. Помимо неизменного вещества, другие идентифицированные основные метаболиты в плазме крови включали моноокисленный метаболит М1-1 (SHR165202), моноокисленные и гидрированные метаболиты М2-1 и М2-2. Доля меченных метаболитов была ниже 10 % от общей доли меченного вещества в плазме.

Элиминация

В исследовании I фазы (HR-FZPL-I-AST-TOL/PK) у пациентов с солидными опухолями средний конечный период полувыведения фузулопарива составил примерно $9,14 \pm 2,38$ ч после многократного приема 150 мг фузулопарива. После приема внутрь [^{14}C]-меченного фузулопарива у пациентов с распространенными солидными опухолями восстановление было высоким, и общая доля восстановленных меченных веществ в моче и кале составила 103 ± 4 %, в том числе $44,2 \pm 10,8$ % в кале и $59,1 \pm 9,9$ % в моче, что указывает на то, что почечное выведение с мочой было основным путем выведения, а выведение с калом — вторичным путем. Препарат присутствовал преимущественно в виде неизменного вещества и моноокисленного метаболита М1-1 (SHR165202) в моче и кале. У женщин с раком яичников и мужчин с раком предстательной железы количество неизменного вещества, выведенного с мочой, составляло 15,8 и 16,8 % от введенной дозы, соответственно.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Результаты анализа популяционной фармакокинетики показали, что, хотя альбумин оказывал значительное влияние на клиренс (CL/F), а альбумин и масса тела оказывали значительное влияние на объем распределения (V2/F), влияние вышеуказанных ковариат на концентрацию фузулопарива в плазме крови при монотерапии у пациентов с опухолями не было клинически значимым на основе анализа доступных данных.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

На основе результатов исследования HR-FZPL-I-AST-TOL/PK влияние почечной недостаточности на клиренс фузулопарива оценивали путем сравнения клиренса фузулопарива у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина $\text{КК} = 60\text{--}89$ мл/мин, $n = 30$) и пациентов с нормальной функцией почек ($\text{КК} \geq 90$ мл/мин, $n = 49$). Результаты показали, что почечная недостаточность легкой степени не оказывала явного влияния на клиренс фузулопарива. Клиренс фузулопарива не изучали у пациентов с почечной недостаточностью умеренной ($\text{КК} = 30\text{--}59$ мл/мин) и тяжелой ($\text{КК} = 15\text{--}29$ мл/мин) степени тяжести.

Печеночная недостаточность

На основе результатов исследования HR-FZPL-I-AST-TOL/PK влияние печеночной недостаточности на клиренс фузулопарива оценивали путем сравнения клиренса фузулопарива у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (общий билирубин (ОБ) $\leq$ верхней границы нормы (ВГН), аспартатаминотрансфераза (АСТ) $>$ ВГН или $\text{ОБ} > \text{ВГН}$, $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$, $n = 11$) и пациентов с нормальной функцией печени ($\text{ОБ} \leq \text{ВГН}$, $\text{АСТ} \leq \text{ВГН}$, $n = 68$). Результаты показали, что печеночная недостаточность легкой степени не

оказывала явного влияния на клиренс фузулопариб. Клинренс фузулопариб не изучали у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной ($ОБ > 1,5 \times ВГН, \leq 3,0 \times ВГН$) или тяжелой ($ОБ > 3,0 \times ВГН$) степени.

Дети

Фармакокинетика фузулопариб у детей в возрасте до 18 лет не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

Генотоксичность

Результат теста Эймса для фузулопариб был отрицательным, в то время как результаты анализа хромосомных aberrаций в клетках CHL и микроядерного теста у мышей были положительными.

Репродуктивная токсичность

В исследовании влияния на фертильность и раннее эмбриональное развитие самцы крыс получали фузулопариб перорально в дозах 10, 30 и 100 мг/кг за 4 недели до спаривания и в течение всего периода спаривания, а самки крыс получали фузулопариб перорально в дозах 1, 5 и 30 мг/кг за 2 недели до спаривания и до 7-го дня беременности. Не было значительного влияния на фертильность самцов крыс в каждой дозовой группе. У самок крыс в группах с дозами 1 мг/кг и выше наблюдалось снижение массы беременной матки, матки после родов, плаценты и плода; в группах с дозами 5 мг/кг и выше наблюдалось снижение общей массы живых плодов, соотношения тела и шейки матки, количества живых плодов и частоты наступления беременности, а также увеличение количества случаев резорбции, постимплантационной гибели плодов, общего количества гибели плодов, общего коэффициента гибели плодов и процента беременных крыс с резорбциями. Максимальная нетоксическая доза (NOAEL) фузулопариб в рамках оценки токсичности на фертильность и раннее эмбриональное развитие у самцов крыс составила 100 мг/кг (примерно в 3,2 раза больше рекомендованной дозы для человека на основе площади поверхности тела), а NOAEL фузулопариб в рамках оценки токсичности на фертильность и раннее эмбриональное развитие у самок крыс была менее 1 мг/кг (примерно в 0,032 раза больше рекомендованной дозы для человека на основе площади поверхности тела).

В исследовании токсичности на эмбриофетальное развитие у крыс после перорального введения фузулопариб в дозах 0,5, 2, 8 и 20 мг/кг на 6–15-й дни беременности наблюдалось:

при дозах $\geq 0,5$ мг/кг — снижение веса органов и соотношения органов и мозга, уменьшение веса беременной матки, послеродовой матки, плаценты, яичников и плода, длины туловища и длины хвоста, а также наблюдаемые пороки развития внутренних органов и скелета; при дозах ≥ 2 мг/кг — снижение веса матки, соотношения матки и шейки матки, количества живых плодов и частоты наступления беременности, а также к повышению частоты резорбции, постимплантационной потери, общей частоты потери плода и процента беременных крыс с резорбцией. NOAEL фузулопариб в рамках оценки токсичности на эмбриональное и фетальное развитие у крыс составил менее 0,5 мг/кг (примерно в 0,016 раза больше рекомендованной дозы для человека на основе площади поверхности тела).

В исследовании токсичности на эмбриональное и фетальное развитие у кроликов после перорального введения фузулопариб в дозах 2, 6 и 20 мг/кг на 6–18-й дни беременности не наблюдалось токсичности, связанной с препаратом, у матери или токсичности на эмбриональное и фетальное развитие. Фузулопариб обнаруживался в крови пуповины плодов в каждой дозовой группе, и концентрация составляла около 2 % от концентрации в плазме матери; воздействие препарата на материнский организм (AUC) увеличивалось с увеличением дозы, в то время как увеличение концентрации в сыворотке было менее пропорционально увеличению дозы. NOAEL фузулопариб в рамках оценки токсичности на эмбриональное и фетальное развитие у кроликов составил 20 мг/кг (концентрация в сыворотке на 18-й день

беременности составила 5107 нг/мл·ч, что было примерно в 0,08 раза больше АUC_{0–10 ч} при рекомендованной дозе для человека).

Канцерогенность

Исследования канцерогенности фузулопарифа не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Повидон К30

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Кремния диоксид

Магния стеарат

Капсулы твердые желатиновые (корпус и крышечка капсулы)

Желатин

Краситель бриллиантовый голубой (E133)

Титана диоксид (E171)

Полиэтиленгликоль

Краситель красный очаровательный (Allura red) (E129)

Чернила белые

Шеллак (E904)

Титана диоксид (E171)

Изопропиловый спирт

н-Бутиловый спирт

Пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка (блистер)) для защиты от света и влаги при температуре не выше 30°C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 12 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки комбинированного материала полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ПА/АЛ/ПВХ) и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки (блистера) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «НПО Петровакс Фарм»
142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.
Телефон/факс: +7 (495) 730–75–45.
Электронная почта: info@petrovax.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
ООО «НПО Петровакс Фарм»
142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.
Телефон: 8 (800) 234–44–80.
Электронная почта: adr@petrovax.ru; pv@petrovax.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Элефуза доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://pharma.eaeunion.org/> и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.