

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Талценна, 0,1 мг, капсулы

Талценна, 0,25 мг, капсулы

Талценна, 1 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: талазопариб.

Талценна, 0,1 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 0,1 мг талазопароба (в виде талазопароба тозилата 0,145 мг).

Талценна, 0,25 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 0,25 мг талазопароба (в виде талазопароба тозилата 0,363 мг).

Талценна, 1 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 1 мг талазопароба (в виде талазопароба тозилата 1,453 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Талценна, 0,1 мг, капсулы

Твердые непрозрачные капсулы размером 4, с крышечкой белого цвета и корпусом белого цвета, с надписями черного цвета «Pfizer» - на крышечке и «TLZ 0.1» - на корпусе.

Содержимое капсулы – белый или почти белый с желтоватым оттенком порошок.

Талценна, 0,25 мг, капсулы

Твердые непрозрачные капсулы размером 4, с крышечкой от белого с кремоватым оттенком до светло-желтого цвета и корпусом белого цвета, с надписями черного цвета «Pfizer» - на крышечке и «TLZ 0.25» - на корпусе.

Содержимое капсулы – белый или почти белый с желтоватым оттенком порошок.

Талценна, 1 мг, капсулы

Твердые непрозрачные капсулы размером 4, с крышечкой от светло-красного до темно-оранжевого цвета и корпусом белого цвета, с надписями черного цвета «Pfizer» - на крышечке и «TLZ 1» - на корпусе.

Содержимое капсулы – белый или почти белый с желтоватым оттенком порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Рак молочной железы

Препарат Талценна показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим HER2-негативным раком молочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA1/2, ранее получавших лечение антрациклинами и (или) таксанами в качестве неoadъювантной или адъювантной терапии или по поводу местнораспространенного или метастатического заболевания, за исключением случаев, когда пациенты не подходят для такого лечения (см. раздел 5.1). Пациенты с HR-положительным раком молочной железы в качестве предшествующего лечения должны получить эндокринную терапию или считаться неподходящими для эндокринной терапии.

Рак предстательной железы

Препарат Талценна показан в комбинации с энзалутамидом для лечения взрослых пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), которым химиотерапия клинически не показана.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Талценна необходимо начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт в применении противоопухолевых лекарственных препаратов.

Отбор пациентов

Рак молочной железы

Для лечения препаратом Талценна у пациентов с раком молочной железы должна быть подтверждена патологическая или предположительно патологическая герминальная мутация в генах BRCA с использованием валидированного метода в лаборатории, имеющей опыт проведения подобных исследований.

Генетическое консультирование пациентов с мутациями в генах BRCA должно проводиться в соответствии с локальными рекомендациями (или правилами), если применимо.

Рак предстательной железы

Отбор пациентов с мКРРПЖ для лечения препаратом Талценна не требует проведения анализа на наличие опухолевых мутаций.

Режим дозирования

Монотерапия препаратом Талценна (рак молочной железы)

Рекомендуемая доза талазопарибта – 1 мг один раз в сутки. Пациенты должны получать лечение до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности.

Талценна в комбинации с энзалутамидом (рак предстательной железы)

Рекомендуемая доза талазопариба - 0,5 мг в комбинации с энзалутамидом в дозе 160 мг один раз в сутки. Пациенты должны получать лечение до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности.

Во время лечения пациентов, не кастрированных хирургическим путем, следует продолжать медикаментозную кастрацию аналогом лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ).

Следует ознакомиться с рекомендуемым режимом дозирования энзалутамида в общей характеристике лекарственного препарата.

Пропуск дозы

При возникновении рвоты или пропуске дозы препарата Талценна не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время.

Коррекция дозы

Для купирования нежелательных реакций может потребоваться временное прекращение терапии или снижение дозы препарата в зависимости от степени тяжести и клинической картины (см. таблицу 1). Рекомендуемые уровни снижения дозы при монотерапии талазопарибом (рак молочной железы) и при применении талазопариба в комбинации с энзалутамидом (рак предстательной железы) указаны в таблице 2 и таблице 3 соответственно.

Общий анализ крови следует выполнять до начала терапии препаратом Талценна, а затем ежемесячно и по клиническим показаниям (см. таблицу 1 и раздел 4.4).

Таблица 1. Коррекция дозы при нежелательных реакциях

	Приостановить лечение препаратом Талценна до увеличения показателей до	Возобновить лечение препаратом Талценна
Гемоглобин <8 г/дл	≥9 г/дл	Возобновить терапию препаратом Талценна с использованием следующей более низкой дозы
Количество тромбоцитов <50 000/мкл	≥75 000/мкл	
Количество нейтрофилов <1000/мкл	≥1500/мкл	
Негематологические нежелательные реакции 3-4 степени тяжести	≤ 1 степени тяжести	Рассмотреть возможность возобновления лечения препаратом Талценна в следующей более низкой дозе или прекратить лечение полностью

Таблица 2. Уровни снижения дозы при монотерапии талазопарибом (рак молочной железы)

	Уровень дозы талазопариба (рак молочной железы)
Рекомендуемая начальная доза	1 мг один раз в сутки
Первое снижение дозы	0,75 мг один раз в сутки
Второе снижение дозы	0,5 мг один раз в сутки

Третье снижение дозы	0,25 мг один раз в сутки
----------------------	--------------------------

Таблица 3. Уровни снижения дозы талазопариба при применении в комбинации с энзалутамидом (рак предстательной железы)

	Уровень дозы талазопариба (рак предстательной железы)
Рекомендуемая начальная доза	0,5 мг один раз в сутки
Первое снижение дозы	0,35 мг один раз в сутки
Второе снижение дозы	0,25 мг один раз в сутки
Третье снижение дозы	0,1 мг один раз в сутки

Следует ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата энзалутамид для коррекции дозы в случае развития нежелательных реакций, связанных с энзалутамидом.

Капсулы дозировкой 0,1 мг предназначены для коррекции дозы и не являются взаимозаменяемыми с другими дозировками.

Одновременная терапия ингибиторами Р-гликопротеина (Р-гр)

Монотерапия препаратом Талценна (рак молочной железы)

Сильные ингибиторы Р-гр могут привести к увеличению воздействия талазопариба. Необходимо избегать одновременного применения сильных ингибиторов Р-гр во время терапии талазопарибом. Возможность одновременного применения следует рассматривать только после тщательной оценки потенциальной пользы и рисков. Если нельзя избежать одновременного назначения сильного ингибитора Р-гр, дозу препарата Талценна следует снизить до следующей более низкой дозы. Когда применение сильного ингибитора Р-гр прекращено, следует повысить дозу препарата Талценна (по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора Р-гр) до дозы, которую пациент принимал до начала применения сильного ингибитора Р-гр (см. раздел 4.5).

Талценна при применении в комбинации с энзалутамидом (рак предстательной железы)

Влияние одновременного применения ингибиторов Р-гр на экспозицию талазопариба при его применении в комбинации с энзалутамидом не изучалось. Поэтому следует избегать одновременного применения ингибиторов Р-гр во время лечения талазопарибом (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени

Коррекции дозы не требуется для пациентов с нарушением функции печени легкой степени (общий билирубин $\leq 1 \times$ верхней границы нормы [ВГН] и аспартатаминотрансфераза (АСТ) $> \text{ВГН}$ или общий билирубин от $> 1,0$ до $1,5 \times \text{ВГН}$ при любом уровне АСТ), средней степени (общий билирубин от $> 1,5$ до $3,0 \times \text{ВГН}$ при любом уровне АСТ) или тяжелой степени (общий билирубин $> 3,0 \times \text{ВГН}$ при любом уровне АСТ) (см. раздел 5.2).

Препарат Талценна в комбинации с энзалутамидом не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (классификация С по Чайлд-

Пью), поскольку фармакокинетика и безопасность у этих пациентов не установлены (см. раздел 5.2).

Нарушение функции почек

Рак молочной железы

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени ($60 \text{ мл/мин} \leq \text{клиренс креатинина [КК]} < 90 \text{ мл/мин}$) коррекция дозы не требуется. Для пациентов с нарушением функции почек средней степени ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 60 \text{ мл/мин}$) рекомендуемая начальная доза препарата Талценна составляет 0,75 мг один раз в сутки. Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени ($15 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$) рекомендуемая начальная доза препарата Талценна составляет 0,5 мг один раз в сутки. Применение препарата Талценна не изучалось у пациентов с $\text{КК} < 15 \text{ мл/мин}$ или у пациентов, которые нуждаются в проведении гемодиализа (см. раздел 5.2).

Рак предстательной железы

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени ($60 \text{ мл/мин} \leq \text{клиренс креатинина [КК]} < 90 \text{ мл/мин}$) коррекция дозы не требуется. Для пациентов с нарушением функции почек средней степени ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 60 \text{ мл/мин}$) рекомендуемая доза препарата Талценна составляет 0,35 мг один раз в сутки в комбинации с энзалутамидом перорально один раз в сутки. Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени ($15 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$) рекомендуемая доза препарата Талценна составляет 0,25 мг один раз в сутки в комбинации с энзалутамидом один раз в сутки. Применение препарата Талценна не изучалось у пациентов с $\text{КК} < 15 \text{ мл/мин}$ или у пациентов, которые нуждаются в проведении гемодиализа (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста (в возрасте ≥ 65 лет) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Талценна у детей и подростков в возрасте < 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Талценна принимается внутрь. Во избежание контакта с содержимым капсул их следует проглатывать целиком, не открывая и не растворяя. Капсулы можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к талазопарibu или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Миелосупрессия

У пациентов, получавших лечение талазопарибом, была зарегистрирована миелосупрессия, включающая анемию, лейкопению/нейтропению и (или) тромбоцитопению (см. раздел 4.8). Не следует начинать лечение талазопарибом до разрешения явлений гематологической токсичности (≤ 1 степени), вызванных проводимой ранее терапией.

Необходимо принять меры предосторожности и регулярно проводить мониторинг гематологических показателей, а также оценивать признаки и симптомы, связанные с анемией, лейкопенией/нейтропенией и (или) тромбоцитопенией, у пациентов, получающих талазопариб. В случае их возникновения рекомендуется коррекция дозы (снижение дозы или временное прекращение приема препарата) (см. раздел 4.2). Может потребоваться поддерживающая терапия, включающая или не включающая трансфузии крови и (или) тромбоцитов и (или) введение колониестимулирующих факторов.

Миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз

Случаи миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза (МДС/ОМЛ) регистрировали у пациентов, получавших ингибиторы поли-(аденозиндифосфат [АДФ]-рибоза)-полимеразы (PARP), включая талазопариб. В целом, МДС/ОМЛ был зарегистрирован у $< 1\%$ пациентов с солидными опухолями, получавших лечение талазопарибом в рамках клинических исследований (см. раздел 4.8). Потенциальные факторы, способствующие развитию МДС/ОМЛ, включали предшествующую химиотерапию препаратами платины, другими повреждающими ДНК агентами или проведение лучевой терапии. Следует выполнять общий анализ крови перед началом лечения талазопарибом и далее ежемесячно во время лечения на предмет появления признаков гематологической токсичности. В случае подтверждения МДС/ОМЛ применение талазопариба необходимо прекратить.

Венозные тромбоэмболические явления

У пациентов с мКРРПЖ наблюдалась более высокая частота венозных тромбоэмболических явлений при применении препарата Талценна в комбинации с энзалутамидом по сравнению с монотерапией энзалутамидом. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления клинических признаков и симптомов тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и получать соответствующее медицинское лечение (см. раздел 4.8).

Контрацепция у женщин с сохраненной репродуктивной функцией

Талазопариб проявлял кластогенный эффект в анализе на хромосомные aberrации *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека и в микроядерном тесте *in vivo* с использованием костного мозга крыс, но не проявлял мутагенных свойств в тесте Эймса (см. раздел 5.3), и может причинить вред плоду при применении беременной женщиной. Беременных женщин следует информировать о потенциальном риске для плода (см. раздел 4.6) Женщинам с сохраненной репродуктивной функцией следует исключить беременность на момент начала терапии и избегать беременности во время терапии препаратом Талценна. Тест на беременность следует выполнять всем женщинам с сохраненной репродуктивной функцией до начала лечения.

Женщинам с сохраненной репродуктивной функцией требуется использование высокоэффективного метода контрацепции во время лечения препаратом Талценна и на протяжении по меньшей мере 7 месяцев после завершения терапии. Поскольку использование гормональной контрацепции у пациентов с раком молочной железы не рекомендуется, следует использовать два негормональных и дополняющих друг друга метода (см. раздел 4.6).

Мужчинам, чьи партнерши способны к деторождению или беременны, следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции (даже после вазэктомии) во время лечения препаратом Талценна и в течение по меньшей мере 4 месяцев после приема последней дозы препарата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Талазопариб является субстратом для транспортеров лекарственных препаратов P-гр и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и выводится, в основном, посредством почечного клиренса в неизмененном виде.

Препараты, которые могут влиять на концентрации талазопариба в плазме крови

Ингибиторы P-гр

Влияние энзалутамида

Совместное применение с энзалутамидом в дозе 160 мг увеличивает экспозицию талазопариба примерно в 2 раза. При приеме талазопариба в дозе 0,5 мг в сутки в комбинации с энзалутамидом достигается примерно такая же равновесная минимальная концентрация (C_{trough}), которая наблюдается при приеме талазопариба в дозе 1 мг в сутки (см. раздел 5.2). При совместном применении препарата Талценна с энзалутамидом начальная доза препарата Талценна составляет 0,5 мг (см. раздел 4.2). Эффект взаимодействия доз за исключением 160 мг энзалутамида на талазопариб не был количественно определен.

Влияние совместного применения других ингибиторов P-гр на экспозицию талазопариба при применении талазопариба в комбинации с энзалутамидом не изучалось. Если избежать совместного применения ингибиторов P-гр невозможно, при совместном применении препарата Талценна с энзалутамидом пациентов следует наблюдать на предмет потенциального увеличения частоты развития нежелательных реакций.

Влияние других ингибиторов P-гр

Данные, полученные в рамках исследования взаимодействия лекарственных средств у пациентов с распространенными солидными опухолями, показали, что на фоне совместного многократного ежедневного приема ингибитора P-гр итраконазола в дозе 100 мг два раза в сутки и однократного приема талазопариба в дозе 0,5 мг наблюдалось увеличение площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC_{inf}) и максимальной концентрации (C_{max}) талазопариба приблизительно на 56% и 40%, соответственно, по сравнению с этими значениями при однократном применении только талазопариба в дозе 0,5 мг. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что одновременное применение сильных ингибиторов P-гр повышает экспозицию талазопариба на 45% по сравнению с применением только талазопариба.

Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов P-gp (включая, помимо прочих, амиодарон, карведилол, кларитромицин, кобицистат, дарунавир, дронедазон, эритромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лапатиниб, лопинавир, пропafenон, хинидин, ранолазин, ритонавир, саквинавир, теллапревир, типранавир и верапамил). Если совместного применения препарата Талценна с сильными ингибиторами P-gp избежать невозможно, необходимо снизить дозу препарата Талценна (см. раздел 4.2).

Индукторы P-gp

Данные, полученные в рамках исследования взаимодействия лекарственных средств у пациентов с распространенными солидными опухолями, показали, что при совместном многократном ежедневном приеме индуктора P-gp рифампицина в дозе 600 мг и однократном приеме талазопариба в дозе 1 мг (пациенты принимали рифампицин за 30 минут до приема талазопариба в день его приема) наблюдалось увеличение C_{max} талазопариба приблизительно на 37%, тогда как значение AUC_{inf} не изменялось по сравнению с этими значениями при применении одного талазопариба в дозе 1 мг. Эти изменения, вероятно, являются следствием суммарного эффекта индуцирования и ингибирования P-gp рифампицином в условиях данного исследования по изучению взаимодействий между лекарственными средствами. При совместном применении с рифампицином коррекция дозы талазопариба не требуется. Однако, влияние других индукторов P-gp на экспозицию талазопариба не изучено. Другие индукторы P-gp (включая, помимо прочих, карбамазепин, фенитоин и зверобой) могут уменьшать экспозицию талазопариба.

Ингибиторы BCRP

Влияние ингибиторов BCRP на фармакокинетику талазопариба в условиях *in vivo* не изучалось. При совместном применении талазопариба с ингибиторами BCRP может увеличиваться экспозиция талазопариба. Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов BCRP (включая, но не ограничиваясь, такие как куркумин и циклоспорин). Если совместного применения сильных ингибиторов BCRP избежать нельзя, пациентов следует наблюдать на предмет увеличения частоты возникновения нежелательных реакций.

Влияние препаратов, снижающих уровень кислотности

Популяционный фармакокинетический анализ указывает, что одновременное применение препаратов, снижающих уровень кислотности, включая ингибиторы протонной помпы и антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2RA) или других снижающих уровень кислотности препаратов, не оказывает значимого влияния на всасывание талазопариба.

Системная гормональная контрацепция

Исследования взаимодействий талазопариба и пероральных контрацептивов не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам с сохраненной репродуктивной функцией следует исключить беременность на момент начала терапии и избегать беременности во время терапии препаратом Талценна. Тест на беременность следует выполнять всем женщинам с сохраненной репродуктивной функцией до начала лечения (см. раздел 4.4).

Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать надежные методы контрацепции (см. раздел 4.4) до начала, во время и на протяжении по меньшей мере 7 месяцев после завершения терапии талазопарибом. Поскольку применение гормональных противозачаточных средств пациенткам с раком молочной железы не рекомендуется, следует использовать два негормональных и дополняющих друг друга метода контрацепции. Мужчинам, чьи партнерши способны к деторождению или беременны, следует использовать эффективные методы контрацепции (даже после вазэктомии) во время лечения препаратом Талценна и в течение по меньшей мере 4 месяцев после приема последней дозы препарата (см. раздел 4.4).

Беременность

Данные о применении талазопариба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных была продемонстрирована эмбриофетальная токсичность (см. раздел 5.3). При применении у беременных женщин препарат Талценна может оказать негативное влияние на плод. Препарат не рекомендован для применения во время беременности и у женщин с сохраненной репродуктивной функцией и не использующих контрацепцию. (см. раздел 4.4).

Лактация

Неизвестно, выделяется ли талазопариб в женское грудное молоко. Нельзя исключить риск для детей, находящихся на грудном вскармливании, и поэтому не рекомендуется проводить грудное вскармливание в период лечения препаратом Талценна и на протяжении по меньшей мере 1 месяца после получения последней дозы препарата.

Фертильность

Данные о влиянии на репродуктивную функцию пациентов отсутствуют. Исходя из данных об изменениях в яичках (частично обратимых) и яичниках (обратимых), полученных в доклинических исследованиях, препарат Талценна может нарушать репродуктивную функцию у мужчин, способных к зачатию (см. раздел 5.3).

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

Препарат Талценна может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время применения талазопариба могут возникать слабость/астения или головокружение.

Если препарат Талценна назначается в комбинации с энзалутамидом, следует ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата энзалутамид, чтобы узнать о влиянии энзалутамида на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Талценна основан на объединенных данных 1088 пациентов, включая 690 пациентов, получавших талазопариб в качестве монотерапии в дозе 1 мг в сутки в рамках клинических исследований для лечения солидных опухолей, и 398 пациентов с мКРРПЖ, которые получали талазопариб в дозе 0,5 мг в комбинации с энзалутамидом в дозе 160 мг в исследовании TALAPRO-2.

Наиболее частыми ($\geq 20\%$) нежелательными реакциями у пациентов, получавших талазопариб в данных клинических исследованиях, были анемия (55,6%), повышенная утомляемость (52,5%), тошнота (35,8%), нейтропения (30,3%), тромбоцитопения (25,2%) и снижение аппетита (21,1%). Наиболее частыми ($\geq 10\%$) нежелательными реакциями талазопариба ≥ 3 степени были анемия (39,2%), нейтропения (16,5%) и тромбоцитопения (11,1%).

Коррекция дозы (снижение дозы или временное прекращение приема препарата) по причине какой-либо нежелательной реакции потребовались у 58,7% пациентов, получавших препарат Талценна в дозе 1 мг в качестве монотерапии. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводящими к коррекции дозы, были анемия (33,5%), нейтропения (11,7%) и тромбоцитопения (9,9%).

Полная отмена терапии, связанная с развитием нежелательных реакций, потребовалась у 2,9% пациентов, получавших препарат Талценна; наиболее частой нежелательной реакцией была анемия (0,6 %). Медиана продолжительности применения препарата составила 5,6 месяца (диапазон 0,0–70,2).

Временное прекращение приема препарата Талценна из-за развития нежелательных реакций потребовалась у 62,1 % пациентов с мКРРПЖ, получавших препарат Талценна в комбинации с энзалутамидом; наиболее частой нежелательной реакцией была анемия (44 %). Снижение дозы препарата Талценна из-за развития нежелательных реакций потребовалась у 52,8 % пациентов; наиболее частой нежелательной реакцией была анемия (43,2 %). Препарат Талценна был полностью отменен в связи с развитием нежелательных реакций у 18,8 % пациентов; наиболее частой нежелательной реакцией была анемия (8,3 %). Медиана продолжительности применения талазопариба составила 86 недель (диапазон 0,29–186,14).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 4 представлены нежелательные реакции, выявленные по результатам анализа объединенного набора данных и сгруппированные в зависимости от системно-оргannого класса и частоты развития. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) и нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$). В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени серьезности.

Таблица 4. Нежелательные реакции, выявленные по результатам анализа объединенного набора данных из 8 исследований (N=1088)

Системно-органный класс Частота Предпочтительный термин	Все степени тяжести* n (%)	3 степень тяжести n (%)	4 степень тяжести n (%)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) <i>Нечасто</i> Миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз ^a	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>Очень часто</i> Тромбоцитопения ^b Анемия ^b Нейтропения ^г Лейкопения ^д <i>Часто</i> Лимфопения ^е	274 (25,2) 605 (55,6) 330 (30,3) 195 (17,9) 88 (8,1)	88 (8,1) 411 (37,8) 163 (15,0) 52 (4,8) 37 (3,4)	33 (3,0) 16 (1,5) 17 (1,6) 2 (0,2) 4 (0,4)
Нарушения метаболизма и питания <i>Очень часто</i> Снижение аппетита	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Нарушения со стороны нервной системы <i>Очень часто</i> Головокружение Головная боль <i>Часто</i> Дисгевзия	157 (14,4) 207 (19,0) 68 (6,3)	4 (0,4) 8 (0,7) 0 (0,0)	1 (< 0,1) НП 0 (0,0)
Нарушения со стороны сосудов <i>Часто</i> Венозная тромбоэмболия* ^ё	36 (3,3%)	23 (2,1%)	2 (0,2%)
Желудочно-кишечные нарушения <i>Очень часто</i> Рвота Диарея Тошнота Боль в животе ^ж <i>Часто</i> Стоматит Диспепсия	167 (15,3) 205 (18,8) 389 (35,8) 162 (14,9) 54 (5,0) 69 (6,3)	9 (0,8) 4 (0,4) 10 (0,9) 12 (1,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) НП НП 0 (0,0) НП
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей <i>Очень часто</i> Алопеция	189 (17,4)	НП	НП
Общие нарушения и реакции в месте введения <i>Очень часто</i>			

Повышенная утомляемость ³	571 (52,5)	58 (5,3)	НП
--------------------------------------	------------	----------	----

Сокращения: n — число пациентов; НП — не применимо.

* Сообщалось о нежелательных реакциях 5 степени.

а. См. также раздел 4.4.

б. Включает следующие предпочтительные термины: тромбоцитопения и снижение числа тромбоцитов.

в. Включает следующие предпочтительные термины: анемия, снижение гематокрита, снижение уровня гемоглобина и снижение числа эритроцитов.

г. Включает следующие предпочтительные термины: нейтропения и снижение числа нейтрофилов.

д. Включает следующие предпочтительные термины: лейкопения и снижение числа лейкоцитов.

е. Включает следующие предпочтительные термины: снижение числа лимфоцитов и лимфопения.

ё. Включает следующие предпочтительные термины: легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, венозная эмболия и венозный тромбоз. См. также раздел 4.4.

ж. Включает следующие предпочтительные термины: боль в животе, боль вверху живота, дискомфорт в животе и боль внизу живота.

з. Включает следующие предпочтительные термины: повышенная утомляемость и астения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Миелосупрессия

Нежелательные реакции, связанные с миелосупрессией, такие как анемия, нейтропения и тромбоцитопения, очень часто регистрировались у пациентов, получавших талазопариб. Явления 3 и 4 степени тяжести, связанные с миелосупрессией, зарегистрированы со следующей частотой: анемия — у 37,8% и 1,5% пациентов, соответственно, нейтропения — у 15,0% и 1,6%, соответственно, тромбоцитопения — у 8,1% и 3,0%, соответственно. О случаях смерти в связи с нежелательными реакциями, связанными с миелосупрессией, не сообщалось.

В исследованиях монотерапии (в группе талазопариба в дозе 1 мг/сут.) наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с миелосупрессией, которые требовали коррекции дозы, были анемия (33,5 %), нейтропения (11,7 %) и тромбоцитопения (9,9 %), зарегистрированные примерно у 30% пациентов в группе талазопариба в дозе 1 мг/сут, а нежелательным явлением, которое потребовало полного прекращения терапии была анемия, зарегистрированная у 0,6% пациентов.

У пациентов с мКРРПЖ, получавших талазопариб в комбинации с энзалутамидом, анемия привела к временному прекращению приема талазопариба у 44,0 % пациентов, снижению количества нейтрофилов у 13,6 % и снижению количества тромбоцитов у 7,8 %. В целом 42,5% пациентов потребовалась трансфузионная терапия компонентами крови. Чаще всего проводилась трансфузия эритроцитарной массы (39,2%). Отмена препарата из-за развития анемии, нейтропении и тромбоцитопении потребовалась соответственно у 8,3 %, 3,3 % и 0,5 % пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13, (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл.почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Данные о передозировке талазопариба ограничены. У одного пациента, который случайно принял тридцать капсул талазопариба дозировкой 1 мг в 1-й день, и которому сразу было выполнено промывание желудка, нежелательных реакций не было зарегистрировано. Симптомы передозировки не установлены. В случае передозировки лечение талазопарибом следует прекратить, врач должен оценить необходимость промывания желудка и обеспечить проведение общей поддерживающей и симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01XK04

Механизм действия

Талазопариб является ингибитором ферментов PARP - PARP1 ($IC_{50} = 0,7$ нМ) и PARP2 ($IC_{50} = 0,3$ нМ). Ферменты PARP участвуют в сигнальных путях клеточного ответа на повреждение ДНК, таких как репарация ДНК, транскрипция генов и гибель клетки. Ингибиторы PARP (PARPi) оказывают цитотоксическое действие на клетки опухоли посредством 2 механизмов: ингибирование каталитической активности PARP и формирование комплекса PARP-ловушки, в результате чего белок PARP, связанный с PARPi, не отсоединяется от места повреждения ДНК, препятствуя репарации, репликации и транскрипции ДНК и, в конечном счете вызывая апоптоз и (или) гибель клетки. Обработка линий опухолевых клеток с дефектами в генах репарации ДНК талазопарибом в качестве единственного средства вызывает повышение уровня $\gamma H2AX$, который является маркером двухцепочечных разрывов ДНК, приводящих к снижению пролиферации клетки и усилению апоптоза. Противоопухолевая активность талазопариба также наблюдалась на моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациента (PDX — patient-derived xenograft) с раком молочной железы и наличием мутации в генах BRCA, который ранее получал терапию препаратами платины, а также на моделях ксенотрансплантатов рака предстательной железы, положительного по рецептору андрогена (AR — androgen receptor). В этих моделях PDX талазопариб уменьшал рост опухоли, а также повышал уровень $\gamma H2AX$ и апоптоз клеток опухоли.

Противоопухолевые эффекты комбинированного ингибирования активности PARP и AR основаны на следующих механизмах: ингибирование передачи сигналов AR подавляет экспрессию генов репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации (РПГР/HRR — homologous recombination repair), включая BRCA1, что приводит к чувствительности к ингибированию PARP. Было показано, что активность PARP1 необходима для максимального функционирования AR, и, таким образом, ингибирование PARP может снизить передачу сигналов AR и повысить чувствительность к ингибиторам передачи сигналов AR. Клиническая резистентность к блокаде AR иногда ассоциирована с совместной делецией RB1 и BRCA2, что, в свою очередь, связано с чувствительностью к ингибированию PARP.

Электрофизиология сердца

Влияние талазопариба на сердечную реполяризацию оценивали с помощью согласованных по времени электрокардиограмм (ЭКГ), оценивая взаимоотношения между изменением интервала QT, скорректированного с учетом частоты сердечных сокращений (QTc), от исходного уровня, и соответствующими концентрациями талазопариба в плазме крови у 37 пациентов с распространенными солидными опухолями. Талазопариб в максимальной рекомендуемой дозе 1 мг один раз в сутки в качестве монотерапии не оказывал клинически значимого влияния на удлинение интервала QTc.

Клиническая эффективность и безопасность

Местнораспространенный или метастатический HER2-негативный рак молочной железы, ассоциированный с герминальными мутациями в генах BRCA (gBRCAm — germline BRCA-mutated)

Исследование EMBRACA

EMBRACA являлось открытым рандомизированным многоцентровым исследованием в 2 параллельных группах по изучению препарата Талценна в сравнении с химиотерапией

(капецитабин, эрибулин, гемцитабин, винорелбин) у пациентов с местнораспространенным или метастатическим HER2-негативным раком молочной железы с наличием герминальных мутаций в генах BRCA, которые ранее получили не более 3 линий цитотоксической химиотерапии по поводу метастатического или местнораспространенного заболевания. Пациенты должны были получить лечение антрациклинами и (или) таксанами (при отсутствии противопоказаний) в режиме неадьювантной, адьювантной терапии и (или) по поводу метастатического заболевания. Пациенты, ранее получавшие терапию препаратами платины по поводу распространенного заболевания, не должны были иметь объективных признаков прогрессирования заболевания во время этой терапии. Не допускалось предшествующее лечение ингибитором PARP.

Из 431 пациента, рандомизированного в исследовании EMBRACA, у 408 (95 %) пациентов по результатам централизованного анализа было подтверждено наличие патологической или предположительно патологической герминальной мутации в генах BRCA; из которых у 354 (82 %) пациентов мутация была подтверждена с помощью теста BRCAAnalysis CDx[®]. Статус по мутации гена BRCA (наличие гена предрасположенности к раку молочной железы типа 1 [BRCA1] или гена предрасположенности к раку молочной железы типа 2 [BRCA2]) был аналогичен в обеих группах лечения.

В общей сложности 431 пациент был рандомизирован в соотношении 2:1 для получения препарата Талценна (капсулы) 1 мг один раз в сутки или химиотерапии в стандартных дозах до прогрессирования заболевания либо развития неприемлемой токсичности. Из 431 пациента, рандомизированного в исследовании EMBRACA, 287 пациентов были рандомизированы в группу препарата Талценна, а 144 пациента — в группу химиотерапии. Была проведена стратификация по предшествующему применению химиотерапии для лечения метастатического заболевания (0 в сравнении с 1, 2 или 3), по трижды негативному статусу (трижды негативный рак молочной железы [ТНРМЖ] в сравнении с не-ТНРМЖ) и по наличию метастазов в центральной нервной системе в анамнезе (да или нет).

Демографические характеристики пациентов, исходные характеристики пациентов и характеристики заболевания были в целом сопоставимы между группами лечения (см. таблицу 5).

Таблица 5. Демографические характеристики пациентов, характеристики на исходном уровне и характеристики заболевания в исследовании EMBRACA

	Талазопариб (N = 287)	Химиотерапия (N = 144)
Медиана возраста (лет [диапазон])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Возраст (лет), n (%)		
< 50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
От 50 до < 65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥ 65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Пол, n (%)		
Женский	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Мужской	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Раса, n (%)		
Монголоидная раса	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Негроидная раса или афроамериканцы	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Европеоидная раса	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Другое	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Не указано	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)
Общее состояние по шкале ECOG, n (%)		

Таблица 5. Демографические характеристики пациентов, характеристики на исходном уровне и характеристики заболевания в исследовании EMBRACA

	Талазопариб (N = 287)	Химиотерапия (N = 144)
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Данные отсутствуют	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Статус по гормональным рецепторам, n (%)		
HER2-положительный	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Тройной негативный статус	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Положительный по гормональным рецепторам (РЭ-положительный или РП-положительный)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
Статус BRCA по оценке централизованной или местной лаборатории, n (%)	287 (100,0 %)	144 (100,0 %)
Положительный статус мутации гена BRCA1	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
Положительный статус мутации гена BRCA2	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
Время от момента первоначальной диагностики рака молочной железы до выявления распространенного рака молочной железы (лет)		
n	286	144
Медиана	1,9	2,7
Минимум, максимум	0, 22	0, 24
Время от момента постановки первоначального диагноза рака молочной железы до выявления распространенного рака молочной железы		
< 12 месяцев	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 месяцев	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Число линий предшествующей цитотоксической терапии по поводу местнораспространенного или метастатического заболевания		
Среднее (СО)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Медиана	1	1
Минимум, максимум	0, 4	0, 3
Число пациентов, получавших линии предшествующей цитотоксической терапии по поводу местнораспространенного или метастатического заболевания, n (%)		
0	111 (38,7 %)	54 (37,5 %)
1	107 (37,3 %)	54 (37,5 %)
2	57 (19,9 %)	28 (19,4 %)
3	11 (3,8 %)	8 (5,6 %)
≥ 4	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Число пациентов, получавших следующие варианты предшествующей терапии, n (%)		
Таксаны	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
Антрациклины	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Препараты платины	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Сокращения: BRCA — ген предрасположенности к РМЖ; РЭ —рецептор эстрогена; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа; N — число пациентов; n — число пациентов в категории; РП —рецептор прогестерона.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования по централизованной оценке независимых экспертов в слепом режиме (согласно критериям RECIST, версия 1.1). Вторичными задачами исследования являлись оценка частоты

объективного ответа (ЧОО), оценка общей выживаемости (ОВ), оценка безопасности и фармакокинетических показателей.

В исследовании было показано статистически значимое улучшение ВБП, первичного критерия эффективности, при применении препарата Талценна по сравнению с химиотерапией. Статистически значимого влияния на ОВ на момент заключительного анализа ОВ не выявлено. Данные по эффективности, полученные в исследовании EMBRACA, обобщены в таблице 6. Графики Каплана-Майера для ВБП и ОВ представлены на рисунке 1 и рисунке 3 соответственно.

Таблица 6. Резюме результатов эффективности — исследование EMBRACA*

	Талазопариб	Химиотерапия
ВБП по BICR	N=287	N=144
События, количество (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Отношение рисков ^a (95 % ДИ)	0,54 (0,41; 0,71)	
2-сторонний р ^b	p < 0,0001	
ОВ (заключительный анализ) ^b	N=287	N=144
События, количество (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Отношение рисков (Hazard Ratio) (95 % ДИ)	0,85 (0,67; 1,07) ^b	
2-стороннее р-значение ^b	p = 0,1693	
Объективный ответ по оценке исследователя ^{г, д}	N=219	N=114
ЧОО, % (95 % ДИ)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Отношение шансов (95 % ДИ)	4,99 (2,93; 8,83)	
2-стороннее р-значение ^е	p<0,0001	

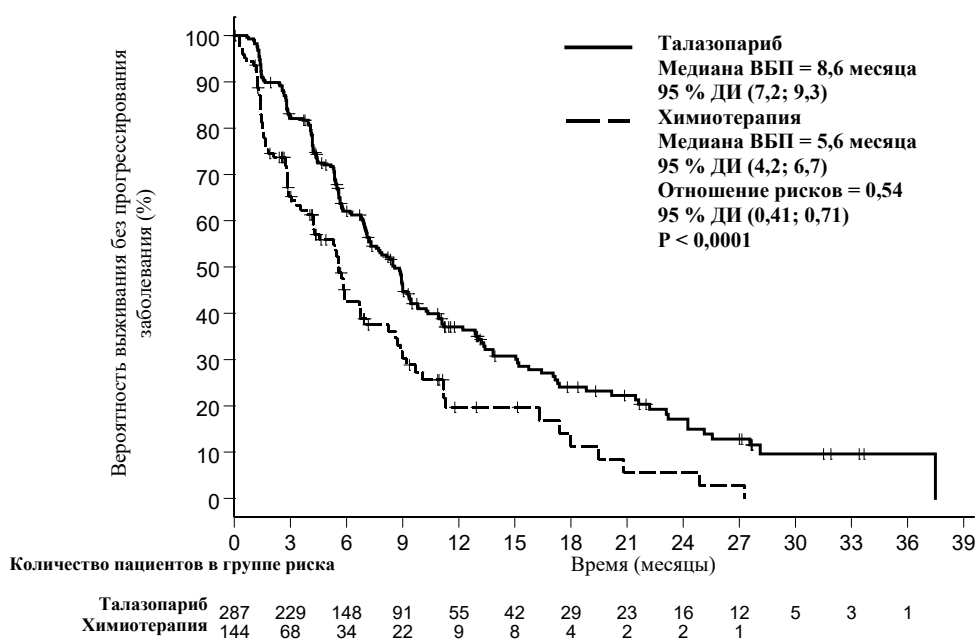
Таблица 6. Резюме результатов эффективности — исследование EMBRACA*

	Талазопариб	Химиотерапия
Длительность ответа по оценке исследователя ^Г	N=137	N=31
Медиана (МКИ), месяцы	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Сокращения: BICR — централизованная оценка независимым экспертом, который не осведомлен о кодах лечения (blinded independent central review); ДИ — доверительный интервал; КМХ — критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля; ПО — полный ответ; МКИ — межквартильный интервал; ИТТ — выборка пациентов, которым назначено лечение (intent-to-treat); N — количество пациентов; ЧОО — частота объективного ответа; ОВ — общая выживаемость; PARP — поли(аденозиндифосфат-рибоза)-полимераза; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ЧО — частичный ответ; RECIST 1.1 — критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1.

- * ВБП, ЧОО и длительность ответа оцениваются на основании даты окончания сбора данных 15 сентября 2017 г. и медианой продолжительности последующего наблюдения для ВБП 13,0 месяцев (95 % ДИ: 11,1; 18,4) в группе талазопариба и 7,2 месяца (95 % ДИ: 4,6; 11,1) в группе химиотерапии. ОВ оценивается на основании даты окончания сбора данных 30 сентября 2019 г. и медианной продолжительности последующего наблюдения 44,9 месяца (95 % ДИ: 37,9; 47,0) в группе талазопариба и 36,8 месяца (95 % ДИ: 34,3; 43,0) в группе химиотерапии.
- ^а Отношение рисков (Hazard Ratio) было рассчитано с помощью стратифицированной регрессионной модели Кокса с лечением в качестве единственной ковариаты (факторы стратификации: количество предшествующих линий цитотоксической химиотерапии, тройной отрицательный статус, метастазы в центральной нервной системе в анамнезе) относительно общей химиотерапии при значении <1, свидетельствующем в пользу талазопариба.
- ^б Стратифицированный логранговый критерий.
- ^в На момент проведения заключительного анализа ОВ 46,3 % пациентов по сравнению с 41,7 % пациентов, рандомизированных в группы талазопариба и химиотерапии соответственно, получали последующую терапию препаратами платины, а 4,5 % по сравнению с 32,6 % получали последующую терапию ингибиторами PARP.
- ^г Проводилось в популяции ИТТ с измеримыми очагами заболевания с наличием объективного ответа. Частота полного ответа составила 5,5 % для талазопариба в сравнении с 0 % для группы химиотерапии.
- ^д Подтверждение ПО/ЧО согласно RECIST 1.1 не требовалось.
- ^е Стратифицированный критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля.

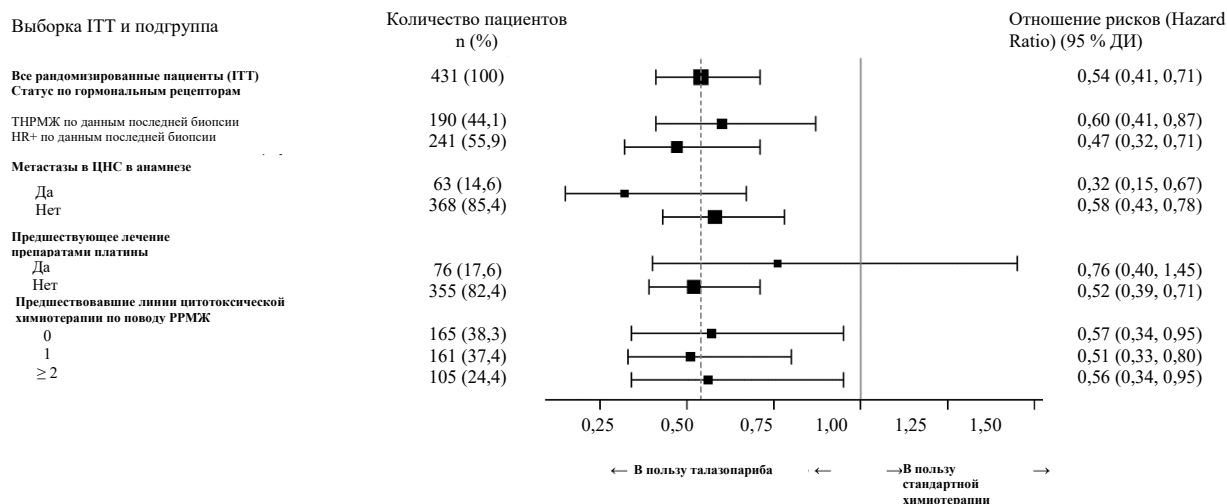
Рисунок 1. Графики Каплана-Майера для ВБП — исследование EMBRACA



Сокращения: ДИ — доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования заболевания.

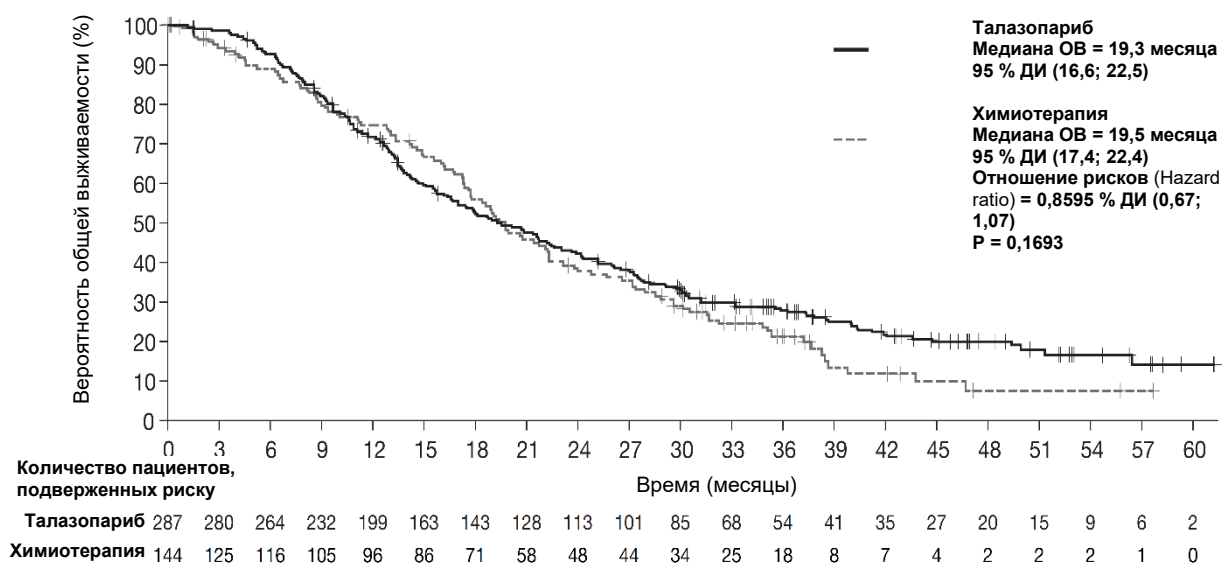
Был проведен ряд предварительно запланированных анализов ВБП в подгруппах на основании прогностических факторов и исходных характеристик для изучения внутренней согласованности полученных результатов по эффективности. Во всех отдельных подгруппах пациентов снижение риска прогрессирования заболевания или смерти было в пользу группы талазопариба, что согласуется с результатами для всей совокупности пациентов в исследовании (рисунок 2).

Рисунок 2. Форест-диаграмма для анализа ВБП в ключевых подгруппах — исследование EMBRACA



Сокращения: РРМЖ — распространенный рак молочной железы; ДИ — доверительный интервал; ЦНС — центральная нервная система; HR+ — положительный по гормональным рецепторам; ИТТ — выборка пациентов, которым назначено лечение; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ТНРМЖ — трижды негативный рак молочной железы.

Рисунок 3. Графики Каплана — Майера для общей выживаемости — исследование EMBRACA



Сокращения: ДИ — доверительный интервал; ОВ — общая выживаемость.

Р-значение для первичного анализа было основано на стратифицированном логарифмическом ранговом критерии.

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРПЖ)

Исследование TALAPRO-2

TALAPRO-2 являлось двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в котором пациенты (N = 805) с мКРПЖ были рандомизированы в соотношении 1 : 1 для приема препарата Талценна в дозе 0,5 мг один раз в сутки в комбинации с энзалутамидом в дозе 160 мг один раз в сутки, по сравнению с группой сравнения, получавшей плацебо в комбинации с энзалутамидом в дозе 160 мг один раз в сутки. Все пациенты получали аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) или ранее перенесли двустороннюю орхиэктомию и должны были показать прогрессирование заболевания на фоне предшествующей андрогенной депривационной терапии. Предшествующая терапия абиратероном или химиотерапией на основе таксанов для лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы (мКЧРПЖ) допускалось.

Рандомизация была стратифицирована по (1) предшествующему лечению абиратероном или химиотерапией на основе таксана по сравнению с отсутствием такого предшествующего лечения; и (2) статусу мутации генов HRR, которые были проспективно установлены секвенированием нового поколения опухолевой ткани с использованием теста FoundationOne® CDx или циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) с использованием теста FoundationOne Liquid® CDx; пациенты с мутациями опухолевых генов HRR (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 или RAD51C) по сравнению с пациентами без мутаций опухолевых генов HRR или с неизвестным статусом.

Медиана возраста составила 71 год (от 36 до 91 года) в обеих группах; 62 % были представителями европеоидной расы, 31 % — представителями монголоидной расы и 2 % — представителями негроидной расы. Большинство пациентов (66 %) в обеих группах имели функциональный статус ECOG 0. У пациентов, получавших препарат Талценна, доля пациентов с измеримым заболеванием по RECIST 1.1 на исходном уровне по BICR

составляла 30%. Двадцать восемь процентов (28 %) пациентов ранее получали химиотерапию на основе абиратерона или таксана. У двадцати процентов (20 %) были опухоли с мутациями гена HRR, а у 80 % — опухоли без мутаций гена HRR или с неизвестным статусом.

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании была выживаемость без рентгенографического прогрессирования (рВБП), оцененная в соответствии с RECIST версии 1.1 и критериями 3 Рабочей группы по клиническим испытаниям рака предстательной железы (PCWG3 — Prostate Cancer Clinical Trials Working Group Criteria 3) (для костной ткани), согласно оценке BICR. ОВ была вторичной конечной точкой с контролем уровня альфа.

Статистически значимое улучшение рВБП по оценке BICR и ОВ было продемонстрировано для препарата Талценна в комбинации с энзалутамидом по сравнению с плацебо в комбинации с энзалутамидом. Анализ чувствительности рВБП по оценке исследователя согласовывался с результатами рВБП, оцененного по BICR.

Результаты по эффективности из исследования TALAPRO-2 представлены в таблицах 7 и 8, и на рисунках 4, 5, 6 и 7.

Таблица 7. Резюме результатов эффективности — исследование TALAPRO-2 (мКРПЖ)*

	Талазопариб + энзалутамид N = 402	Плацебо + энзалутамид N = 403
рВБП по BICR		
Явления, число (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	НД (27,5; НД)	21,9 (16,6; 25,1)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^а р-значение ^б	0,627 (0,506, 0,777) p < 0,0001	
ОВ		
Явления, число (%)	211 (52,5)	243 (60,3)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	45,8 (39,4; 50,8)	37 (34,1; 40,4)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^а р-значение ^б	0,796 (0,661; 0,958) p=0,0155	
% выживших к 36 месяцам (95 % ДИ) ^в	57,9 (52,7; 62,7)	51,1 (45,9; 56,0)

Сокращения: BICR — централизованная оценка независимым экспертом, который не осведомлен о кодах лечения; ДИ — доверительный интервал; КЧРПЖ — кастрационно-чувствительный рак предстательной железы; HRR — репарация посредством гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair); мКРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; N — количество пациентов; НГТ — новая гормональная терапия; НД — не достигнуто; ОВ — общая выживаемость; рВБП — выживаемость без рентгенографического прогрессирования.

* рВБП оценивается на основании даты окончания сбора данных 16 августа 2022 г. и медианы продолжительности последующего наблюдения для рВБП, равной 24,9 месяца (95 % ДИ: 24,7; 25,3) в группе талазопариба плюс энзалутамид и 24,6 месяца (95 % ДИ: 22,1; 24,9) в группе плацебо плюс энзалутамид. ОВ оценивается на основании даты окончания сбора данных 3 сентября 2024 г. и медианы продолжительности последующего наблюдения для ОВ 52,5 месяца (95 % ДИ: 49,9; 53,4) в группе талазопариба плюс энзалутамид и 53,0 месяца (95 % ДИ: 50,6; 54,0) в группе, получавшей плацебо плюс энзалутамид.

- ^а Отношение рисков было рассчитано с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с предшествующим лечением НГТ (абиратероном) или химиотерапией на основе таксанов по поводу КЧРПЖ (да или нет) и по мутационному статусу HRR (дефицитный или недефицитный/неизвестный статус) в качестве факторов стратификации, при значении < 1, свидетельствующем в пользу талазопариба.
- ^б Р-значения (двусторонние) из логарифмического рангового критерия, стратифицированного по предшествующему лечению НГТ (абиратероном) или химиотерапией на основе таксанов по поводу КЧРПЖ и по мутационному статусу HRR.
- ^в Рассчитано по методу Каплана-Майера.

На момент проведения окончательного анализа ОВ медиана рВБП составила 33,1 месяца (95 % ДИ: 27,4; 39,0) для пациентов, получавших препарат Талценна в комбинации с энзалутамидом, и 19,5 месяца (95 % ДИ: 16,6; 24,7) для пациентов, получавших плацебо в комбинации с энзалутамидом (отношение рисков=0,667, 95 % ДИ: 0,551; 0,807).

Таблица 8. Резюме результатов эффективности для анализа подгрупп — исследование TALAPRO-2 (мКРПЖ)*

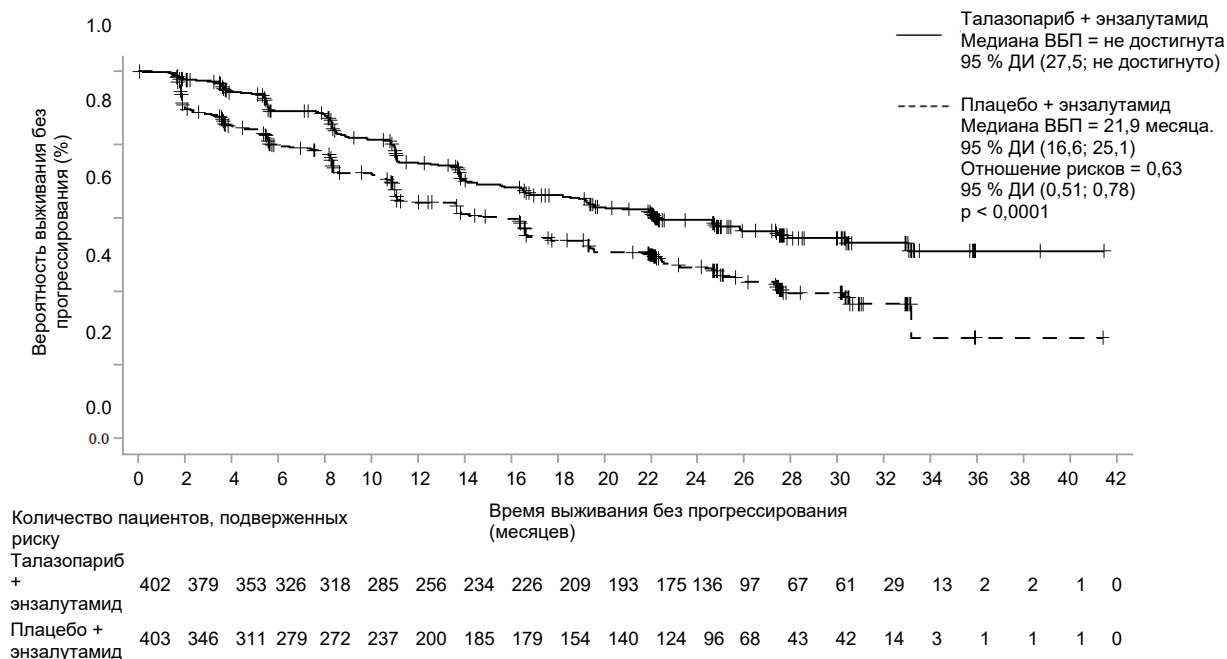
	Талазопариб + энзалутамид	Плацебо + энзалутамид
Анализ в подгруппе HRRm ^a		
HRRm	N = 85	N = 82
рВБП по BICR		
Явления, число (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	27,9 (16,8, НД)	13,8 (10,9, 19,5)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^б	0,424 (0,275, 0,653)	
ОВ		
Явления, число (%)	41 (48,2)	55 (67,1)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	45,8 (36,4; НД)	30,1 (25,6; 38,2)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^б	0,524 (0,348; 0,787)	
Без HRRm	N = 207	N = 219
рВБП по BICR		
Явления, число (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	НД (25,8, НД)	22,4 (16,6, НД)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^б	0,695 (0,511, 0,944)	
ОВ		
Явления, число (%)	112 (54,1)	133 (60,7)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	45 (34,7; 53,3)	37,4 (31,8; 41,4)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^б	0,817 (0,635; 1,053)	
Анализ в подгруппе BRCAm ^a		
BRCAm	N = 27	N = 32
рВБП по BICR		
Явления, число (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Медиана (95% ДИ), месяцы	НД (16,8, НД)	11 (7,4, 24,6)
Отношение рисков (95% ДИ) ^б	0,232 (0,101, 0,529)	
ОВ		
Явления, число (%)	14 (51,9)	23 (71,9)
Медиана (95% ДИ), месяцы	36,9 (24,9; НД)	26,1 (15,2; 35,4)
Отношение рисков (95% ДИ) ^б	0,556 (0,285; 1,085)	

Сокращения: BICR — централизованная оценка независимым экспертом, который не осведомлен о кодах лечения; BRCAm — мутировавший ген рака молочной железы (breast cancer gene mutated); ДИ — доверительный интервал; КЧРПЖ — кастрационно-чувствительный рак предстательной железы; цоДНК — циркулирующая опухолевая ДНК; HRRm — мутировавший ген репарации посредством гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair gene mutated); мКРРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; N — количество пациентов; НГТ — новая гормональная терапия; НД — не достигнуто; ОВ — общая выживаемость; рВБП — выживаемость без рентгенографического прогрессирования.

- * Оценивается на основании даты окончания сбора данных 16 августа 2022 г. и медианы продолжительности последующего наблюдения по рВБП 24,9 месяца (95 % ДИ: 24,7; 25,3) в группе талазопариба плюс энзалутамид и 24,6 месяца (95 % ДИ: 22,1; 24,9) в группе плацебо плюс энзалутамид. ОВ основана на дате окончания сбора данных 3 сентября 2024 г. и медианы продолжительности последующего наблюдения для ОВ 52,5 месяцев (95 % ДИ: 49,9; 53,4) в группе талазопариба плюс энзалутамид и 53,0 месяца (95 % ДИ: 50,6; 54,0) в группе плацебо плюс энзалутамид.
- ^a Получено исходя из проспективных результатов на основании опухолевой ткани (результаты, известные до рандомизации) и проспективных результатов на основании цоДНК в крови (результаты, известные до рандомизации).
- ^б Отношение рисков было рассчитано с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с предшествующим лечением НГТ (абиратероном) или химиотерапией на основе таксанов по поводу КЧРПЖ (да или нет) в качестве факторов стратификации, при значении < 1, свидетельствующем в пользу талазопариба.

На момент проведения окончательного анализа ОВ в подгруппе HRRm медиана рВБП составила 27,7 месяца (95 % ДИ: 19,3; 38,4) для пациентов, получавших препарат Талценна в комбинации с энзалутамидом, и 13,8 месяца (95 % ДИ: 10,8; 19,3) для пациентов, получавших плацебо в комбинации с энзалутамидом (отношение рисков=0,454, 95 % ДИ: 0,305; 0,674); в подгруппе без HRRm медиана рВБП составила 33,2 месяца (95 % ДИ: 25,9; 44,2) для пациентов, получавших препарат Талценна в комбинации с энзалутамидом, и 22,1 месяца (95 % ДИ: 16,6; 30,4) для пациентов, получавших плацебо в комбинации с энзалутамидом (отношение рисков=0,740, 95 % ДИ: 0,565; 0,969); в подгруппе BRCAm медиана рВБП не была достигнута (95 % ДИ: 16,8; Не достигнута) для пациентов, получавших препарат Талценна в комбинации с энзалутамидом, и 11 месяцев (95 % ДИ: 5,9; 13,8) для пациентов, получавших плацебо в комбинации с энзалутамидом (отношение рисков=0,259, 95 % ДИ: 0,120; 0,558).

Рисунок 4. Графики Каплана — Майера для рВБП по BICR — исследование TALAPRO-2 (мКРРПЖ)



Сокращения: BICR — централизованная проверка независимым экспертом, не осведомленным о кодах лечения (blinded independent central review); ДИ — доверительный интервал; мКРРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ВБП — выживаемость без прогрессирования заболевания; рВБП — выживаемость без рентгенографического прогрессирования.

Рисунок 5. Форест-диаграмма для анализов рВБП для ключевых подгрупп — исследование TALAPRO-2 (мКРРПЖ)

Анализ чувствительности	ТАЛА+ЭНЗА / ПЛАЦЕБО+ЭНЗА		ТАLAZAPORIB+ENZA / PLACEBO+ENZA		Отношение рисков (95% CI)	2-стороннее р-значение
	N(E)	Медиана (мес.)	N(E)	Median(mo)		
Sensitivity Analysis	N(E)	Median(mo)			Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Все пациенты	402 (151) / 403 (191)	HO / 21,9			0,627 (0,506, 0,777)	<0,0001
Индекс Глисона: < 8	117 (34) / 113 (49)	HO / 24,6			0,601 (0,388, 0,932)	0,0214
Индекс Глисона: ≥ 8	281 (115) / 283 (137)	33,1 / 19,4			0,667 (0,520, 0,855)	0,0013
Стадия на момент диагноза: M0	172 (64) / 185 (92)	HO / 21,9			0,607 (0,441, 0,836)	0,0020
Стадия на момент диагноза: M1	226 (86) / 215 (98)	HO / 21,9			0,687 (0,514, 0,919)	0,0109
Тип прогрессирования при SE: только ПСА	193 (70) / 206 (90)	HO / 24,9			0,673 (0,492, 0,921)	0,0129
Тип прогрессирования при SE: рентгенологическое прогрессирование с ПСА или без него.	150 (64) / 138 (69)	30,4 / 19,3			0,671 (0,477, 0,945)	0,0213
Локализация метастазов при SE: только кости	169 (52) / 154 (63)	HO / 26,0			0,594 (0,411, 0,858)	0,0050
Локализация метастазов при SE: только мягкие ткани	48 (15) / 57 (29)	HO / 19,5			0,569 (0,304, 1,067)	0,0748
Локализация метастазов при SE: кости и мягкие ткани.	180 (82) / 188 (98)	22,3 / 16,6			0,705 (0,525, 0,946)	0,0192
Статус HRR: HRRm	85 (37) / 82 (49)	27,9 / 13,8			0,444 (0,289, 0,682)	0,0001
Статус HRR: Non-HRRm	207 (73) / 219 (95)	HO / 22,4			0,693 (0,511, 0,941)	0,0182
Предшествующий таксан или HГТ по IWRS: ДА	109 (42) / 110 (58)	HO / 16,6			0,560 (0,376, 0,834)	0,0038
Предшествующий таксан или HГТ по IWRS: НЕТ	293 (109) / 293 (133)	HO / 23,3			0,684 (0,530, 0,881)	0,0031

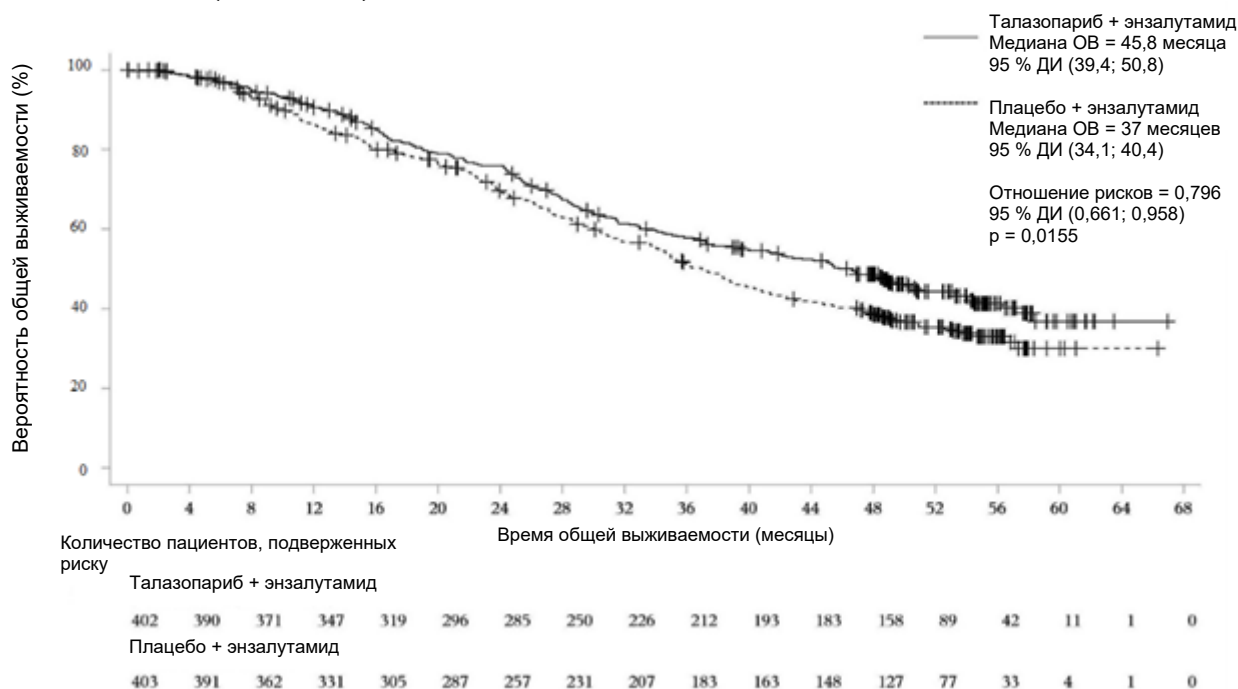
<--В пользу ТАЛА+ЭНЗА В пользу ПБО+ЭНЗА-->

Сокращения: ДИ — доверительный интервал; цоДНК — циркулирующая опухолевая ДНК; E=количество случаев; ЭНЗА — энзалутамид; HRR — репарация посредством гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair); HRRm — мутировавший ген репарации посредством гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair gene mutated); IWRS — Интерактивная система веб-ответа (Interactive Web Response System); мКРППЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; N — количество пациентов; НО — не подлежит оценке /не достигнутый; НГТ — новая гормональная терапия; ПБО — плацебо; ПСА — простатический специфический антиген; рВБП — выживаемость без рентгенографического прогрессирования; SE — включение в исследование (study entry); ТАЛА — талазопариб.

Отношение рисков для всех пациентов было основано на модели Кокса, стратифицированной факторами стратификации рандомизации. Для всех подгрупп отношение рисков было основано на нестратифицированной модели Кокса с лечением в качестве единственной ковариаты. Отношение рисков < 1 говорит в пользу талазопариба.

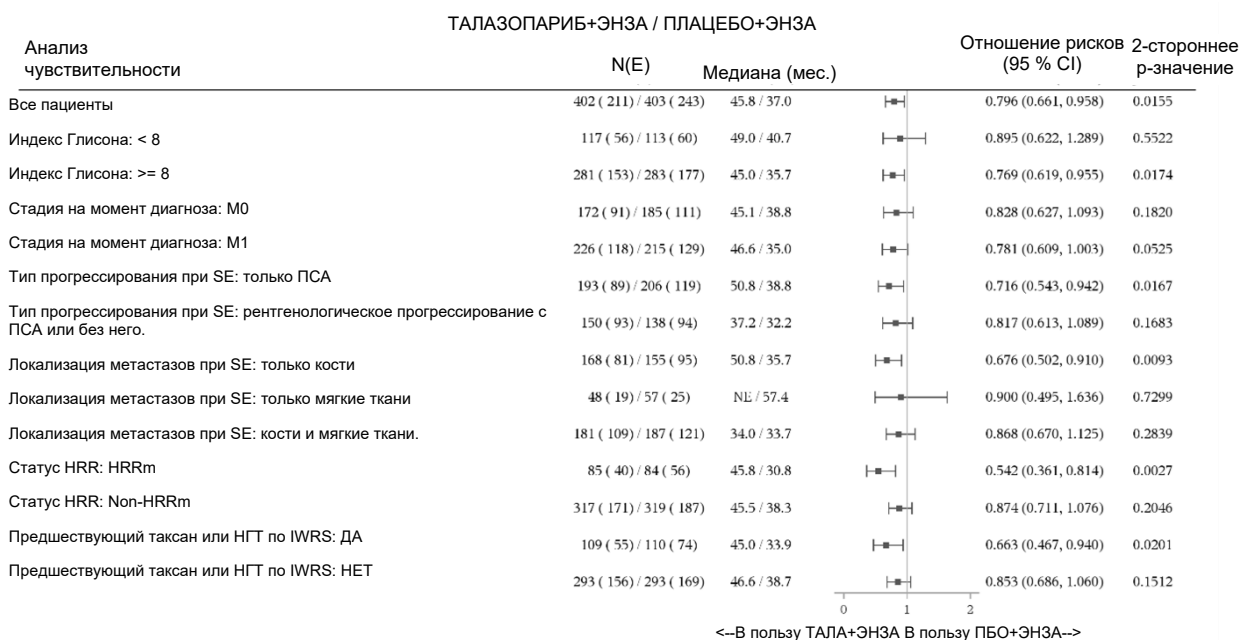
Статус HRR определяется на основе проспективных результатов исследования опухолевой ткани и проспективных результатов анализа ctDNA крови.

Рисунок 6. Графики Каплана — Майера для общей выживаемости — исследование TALAPRO-2 (мКРППЖ)



Сокращения: ДИ — доверительный интервал; мКРППЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ОВ — общая выживаемость;

Рисунок 7. Форест-диаграмма для анализа общей выживаемости для ключевых подгрупп — исследование TALAPRO-2 (мКРПЖ)



Сокращения: ДИ — доверительный интервал; E=количество случаев; ЭНЗА — энзалутамид; HRR=репарация посредством гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair); HRRm=мутировавший ген репарации посредством гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair gene mutated); IWRS= интерактивная система веб-ответа (Interactive Web Response System); мКРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; N — количество пациентов; НГТ — новая гормональная терапия; ОВ — общая выживаемость; ПСА — простатический специфический антиген; SE — включение в исследование (study entry); ТАЛА — талазопариб.

Отношение рисков для всех пациентов было основано на модели Кокса, стратифицированной факторами стратификации рандомизации. Для всех подгрупп отношение рисков было основано на нестратифицированной модели Кокса с лечением в качестве единственной ковариаты.

Проценты рассчитаны на основе N - количества пациентов в полном аналитическом наборе в каждой группе лечения.

Дети

См. раздел 4.2 по применению у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Экспозиция талазопариба, как правило, увеличивалась пропорционально дозе в диапазоне от 0,025 мг до 2 мг после ежедневного приема нескольких доз препарата. После многократного ежедневного приема 1 мг талазопариба в качестве монотерапии у пациентов с раком молочной железы среднее геометрическое [% коэффициента вариации (KB%)] площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC) и максимальная концентрация талазопариба, наблюдаемая в плазме крови (C_{max}) в равновесном состоянии, находились в диапазоне от 126 (107) нг•час/мл до 208 (37) нг•час/мл и от 11 (90) нг/мл до 19 (27) нг/мл, соответственно. После перорального приема 0,5 мг талазопариба один раз в сутки в комбинации с энзалутамидом у пациентов с мКРПЖ среднее геометрическое (KB%) равновесной минимальной концентрации C_{trough} по всем визитам варьировалось от 3,29 до 3,68 нг/мл (от 45 до 48 %), что аналогично наблюдаемым значениям 3,53 (61 %) нг/мл при монотерапии талазопарибом в дозе 1 мг один раз в сутки у пациентов с раком молочной железы. После многократного ежедневного

приема концентрации талазопариба в плазме крови достигали равновесного состояния за период от 2 до 3 недель при монотерапии и примерно в течение примерно 9 недель при совместном приеме с энзалутамидом. Медиана коэффициента накопления талазопариба после многократного приема внутрь в дозе 1 мг один раз в сутки в качестве монотерапии находилась в диапазоне от 2,3 до 5,2. Талазопариб является субстратом транспортеров P-gp и BCRP.

Абсорбция

После приема талазопариба внутрь медиана времени до достижения $C_{\max}$ ($T_{\max}$) составляла, как правило, от 1 до 2 часов. Исследование абсолютной биодоступности у человека не проводилось. Однако на основании данных об экскреции через почки абсолютная биодоступность составляет по меньшей мере 41%, при этом абсорбированная фракция составляет не менее 69% (см. подраздел «Элиминация»). Значимого влияния средств, снижающих уровень кислотности, на воздействие талазопариба не ожидается, учитывая достаточную растворимость талазопариба при всех значениях pH от 1 до 6,8. В базовом исследовании 28% пациентов принимали средства, снижающие уровень кислотности, в основном, ингибиторы протонной помпы.

Влияние пищи

Прием пищи снижает скорость, но не степень всасывания талазопариба. После приема одной дозы талазопариба внутрь с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров (приблизительно 827 калорий, 57% жиров) средняя $C_{\max}$ талазопариба снижалась приблизительно на 46%, средняя $T_{\max}$ была отсрочена с 1 ч до 4 ч, при этом $AUC_{\inf}$ не изменялась. Исходя из этих результатов, препарат Талценна можно принимать как с пищей, так и без нее (см. раздел 4.2).

Распределение

Популяционный средний кажущийся объем распределения талазопариба (V_{ss}/F) составлял 420 л. В условиях *in vitro* приблизительно 74% талазопариба связывается с белками плазмы крови независимо от концентрации в диапазоне концентраций от 0,01 мкМ до 1 мкМ. Нарушение функции почек или печени, по-видимому, не оказывает влияния на связывание талазопариба с белками, поскольку явной тенденции относительно средней фракции несвязанного талазопариба (f_u) в плазме крови человека *in vivo* при ухудшении функции почек или функции печени не наблюдалось.

Биотрансформация

Талазопариб у человека подвергается минимальному метаболизму в печени. После приема внутрь одной дозы 1 мг [^{14}C] талазопариба в плазме крови человека не выявлялось основных циркулирующих метаболитов, а талазопариб был единственным обнаруженным циркулирующим производным лекарственного вещества. В моче или фекалиях не было обнаружено метаболитов, на долю каждого из которых приходилось бы более 10% от принятой дозы.

In vitro талазопариб не являлся ингибитором цитохрома (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5 или же индуктором CYP1A2, CYP2B6, или CYP3A4 в клинически значимых концентрациях.

In vitro талазопариб в клинически значимых концентрациях не ингибировал ни один из основных мембранных транспортеров в кишечнике, печени или почках (P-gp, BCRP, транспортный полипептид органических анионов [OATP]1B1, OATP1B3, транспортер органических катионов [OCT]1 OCT2, транспортер органических анионов [OAT]1, OAT3, помпа, экспортирующая соли желчных кислот [BSEP — bile salt export pump], белок, обеспечивающий множественную лекарственную устойчивость и выведение токсинов [MATE]1 и MATE2-K).

In vitro талазопариб не ингибировал ни одну из основных изоформ уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 и 2B15) в клинически значимых концентрациях.

Элиминация

Выведение талазопароба в неизменном виде почками (пассивная фильтрация и активная секреция) является основным путем его элиминации. Вероятно, что P-gp участвует в активной почечной секреции талазопароба. Средний ($\pm$ стандартное отклонение) конечный период полувыведения в плазме у талазопароба составлял 90 ($\pm$ 58) часов, а среднее популяционное значение кажущегося клиренса после перорального применения (CL/F) у пациентов со злокачественными опухолями составляло 6,5 (31%) л/ч. У 6 пациенток с распространенными солидными опухолями, получивших однократную дозу [14 C] талазопароба внутрь, в среднем 69% ($\pm$ 8,6%) и 20% ($\pm$ 5,5) (средние значения) от всей полученной радиоактивной дозы выводилось почками или через кишечник, соответственно. Выведение неизменного талазопароба почками являлось основным путем элиминации и составило 55% полученной дозы, тогда как доля неизменного талазопароба, выделенного через кишечник, составляла 14%.

Особые группы пациентов

Возраст, пол и масса тела

Популяционный фармакокинетический анализ был проведен с использованием данных 490 пациентов со злокачественными опухолями, получавших талазопариб в дозе 1 мг в сутки в качестве монотерапии, для оценки влияния возраста (в диапазоне от 18 до 88 лет), пола (53 мужчины и 437 женщин) и массы тела (в диапазоне от 35,7 кг до 162 кг) на показатели фармакокинетики талазопароба. Возраст, пол и масса тела не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику талазопароба.

Расовая принадлежность

На основании популяционного фармакокинетического анализа, у 490 пациентов, получавших талазопариб в дозе 1 мг в сутки в качестве монотерапии, из которых 41 пациент принадлежал к монголоидной расе и 449 пациентов не принадлежали к монголоидной расе (361 пациент европеоидной расы, 16 пациентов негроидной расы, 9 пациентов другой расовой принадлежности; для 63 пациентов расовая принадлежность не указана), значение CL/F талазопароба было выше у пациентов монголоидной расы по сравнению с пациентами других рас, что обеспечило снижение уровня экспозиции (AUC) талазопароба у пациентов монголоидной расы на 19%.

Нарушение функции почек

Монотерапия талазопарибом

Данные, полученные из исследования ФК у пациентов с распространенным раком и нарушением функции почек различной степени тяжести, показали, что общее воздействие талазопариба (AUC_{0-24}) после многократного ежедневного приема препарата увеличивалось на 92 и 169 % у пациентов с нарушением функции почек средней степени ($рСКФ\ 30 - < 60$ мл/мин) и тяжелой степени ($рСКФ < 30$ мл/мин) соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек ($рСКФ \geq 90$ мл/мин). C_{max} талазопариба увеличивалась на 90 и 107 % у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Воздействие талазопариба было аналогичным у пациентов с нарушением функции почек легкой степени ($рСКФ\ 60 - < 90$ мл/мин) и пациентов с нормальной функцией почек. Кроме того, по данным популяционного фармакокинетического анализа, в который было включено 490 пациентов, из которых у 132 пациентов имелось нарушение функции почек легкой степени ($60\text{ мл/мин} \leq КК < 90\text{ мл/мин}$), у 33 пациентов имело место нарушение функции почек средней степени ($30\text{ мл/мин} \leq КК < 60\text{ мл/мин}$), и у 1 пациента имело место нарушение функции почек тяжелой степени ($КК < 30\text{ мл/мин}$), CL/F талазопариба был снижен на 14% и 37% у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени, что соответствует увеличению AUC на 17 и 59 %, в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек ($КК \geq 90\text{ мл/мин}$). У пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, ФК талазопариба не изучалась (см. раздел 4.2).

Талазопариб при совместном применении с энзалутамидом

На основании популяционного фармакокинетического анализа, включавшего 412 пациентов с мКРРПЖ, получавших талазопариб совместно с энзалутамидом, из которых у 152 пациентов имелось нарушение функции почек легкой степени ($60\text{ мл/мин} \leq КК < 90\text{ мл/мин}$), у 72 пациентов было нарушение функции почек средней степени ($30\text{ мл/мин} \leq КК < 60\text{ мл/мин}$), и у 2 пациентов было нарушение функции почек тяжелой степени ($КК < 30\text{ мл/мин}$), CL/F талазопариба был снижен на 8% и 27%, что соответствует увеличению AUC на 9% и 37% у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени, соответственно, в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов, которые нуждаются в проведении гемодиализа, фармакокинетика талазопариба, не изучалась (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

Монотерапия талазопарибом

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа, включавшего 490 пациентов, получавших талазопариб в дозе 1 мг в сутки в качестве монотерапии, среди которых у 118 пациентов имело место нарушение функции печени легкой степени (общий билирубин $\leq 1,0 \times ВГН$ и $АСТ > ВГН$ или общий билирубин от $> 1,0$ до $1,5 \times ВГН$ при любом уровне $АСТ$), нарушение функции печени легкой степени не оказывало влияния на ФК талазопариба. ФК талазопариба у пациентов с нормальной функцией печени, нарушением функции печени легкой степени, нарушением функции печени средней степени (уровень общего билирубина от $> 1,5$ до $3,0 \times ВГН$ и при любом уровне $АСТ$) или нарушением функции печени тяжелой степени (уровень общего билирубина $> 3,0 \times ВГН$ при любом уровне $АСТ$) изучалась в исследовании ФК. Популяционный анализ ФК, выполненный с использованием данных, полученных в этом исследовании ФК, показал, что нарушение функции печени легкой, средней или тяжелой степени не влияет существенно на ФК талазопариба (см. раздел 4.2).

Талазопариб при одновременном применении с энзалутамидом

ФК талазопариба в комбинации с энзалутамидом не изучалась у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Дети

Фармакокинетику талазопариба у пациентов в возрасте <18 лет не оценивали.

5.3 Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследования канцерогенности талазопариба не проводились.

Генотоксичность

Талазопариб не демонстрировал мутагенных свойств в тесте на обратные мутации у бактерий (тест Эймса). Талазопариб проявлял кластогенный эффект в анализе на хромосомные aberrации *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека и в микроядерном тесте *in vivo* на крысах при уровнях воздействия, сопоставимых с клинически значимыми дозами. Эта кластогенность согласуется с нестабильностью генома, которая может быть обусловлена первичной фармакологией талазопариба, что указывает на возможность генотоксичности у человека.

Токсичность при многократном введении

В исследованиях токсичности при многократном введении на крысах и собаках основными изменениями при субтерапевтических уровнях воздействия были снижение числа клеток костного мозга, в том числе дозозависимое снижение гемопоэтических клеток, истощение лимфоидной ткани в нескольких органах и атрофия и (или) дегенеративные изменения в яичках, придатках яичек и семенных канальцах. Дополнительными изменениями при более высоких уровнях воздействия были дозозависимое увеличение апоптоза/некроза в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), печени и яичниках. Большинство патогистологических изменений были в основном обратимыми, при этом изменения в яичках были частично обратимыми через 4 недели после прекращения применения препарата. Эти изменения согласуются с фармакологией талазопариба и особенностями его распределения в тканях.

Репродуктивная токсикология

В исследованиях эмбриофетального развития на крысах талазопариб приводил к гибели эмбриона или плода, порокам развития плода (уплощение глаз, уменьшение размера глаз, расщепление грудины, слияние дуг шейных позвонков) и структурным отклонениям в костях при системном воздействии у матери, соответствующем приблизительно 0,09-кратному уровню AUC₂₄ у человека при применении препарата в рекомендуемой дозе.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Талценна, 0,1 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

целлюлоза микрокристаллическая силифицированная 50 (Prosolv[®] 50), целлюлоза микрокристаллическая силифицированная 90 (Prosolv[®] 90).

Корпус капсулы:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Крышечка капсулы:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Чернила:

Чернила черные (TekPrint® SW-9008 Black):

Шеллак (E904)

Пропиленгликоль (E1520)

Аммиака раствор концентрированный (E527)

Краситель железа оксид черный (E172)

Калия гидроксид (E525)

Талценна, 0,25 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

целлюлоза микрокристаллическая силифицированная 50 (Prosolv® 50), целлюлоза микрокристаллическая силифицированная 90 (Prosolv® 90).

Корпус капсулы:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Крышечка капсулы:

Гипромеллоза

Краситель железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Чернила:

Чернила черные (TekPrint® SW-9008 Black):

Шеллак (E904)

Пропиленгликоль (E1520)

Аммиака раствор концентрированный (E527)

Краситель железа оксид черный (E172)

Калия гидроксид (E525)

Талценна, 1 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

целлюлоза микрокристаллическая силифицированная 50 (Prosolv® 50), целлюлоза микрокристаллическая силифицированная 90 (Prosolv® 90).

Корпус капсулы:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Крышечка капсулы:

Гипромеллоза

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Чернила:

Чернила черные (TekPrint® SW-9008 Black):

Шеллак (E904)

Пропиленгликоль (E1520)

Аммиака раствор концентрированный (E527)

Краситель железа оксид черный (E172)

Калия гидроксид (E525).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

4 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С в оригинальной упаковке (флакон) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Капсулы 0,1 мг

По 30 капсул во флаконе из ПЭВП (полиэтилена высокой плотности) с полипропиленовой крышкой с термозапечатаваемой мембраной.

1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

Капсулы 0,25 мг

По 30 капсул во флаконе из ПЭВП (полиэтилена высокой плотности) с полипропиленовой крышкой с термозапечатаваемой мембраной.

1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

Капсулы 1 мг

По 30 капсул во флаконе из ПЭВП (полиэтилена высокой плотности) с полипропиленовой крышкой с термозапечатаваемой мембраной.

1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Инк., США

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017

Тел.: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл.почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Эл.почта: belarusro@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000625)-(РГ-RU) – Российская Федерация

ЛП-№000625-ГП-BY – Республика Беларусь

ЛП-№000625-ГП-KZ – Республика Казахстан

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14 марта 2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Примечание.

Торговые названия препарата в странах ЕАЭС:

Талценна – Российская Федерация

Талзенна – Республика Казахстан

Талзенна – Республика Беларусь

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