

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

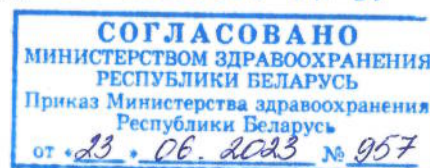
▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛП-№000625-ГП-ВУ

Талзенна, 0,25 мг, капсулы

Талзенна, 1 мг, капсулы



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: талазопариб.

Талзенна, 0,25 мг, капсулы

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

Талзенна, 1 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 1 мг талазопариба (в виде талазопариба тозилата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Талзенна, 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.

Талзенна, 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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Талзенна 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Для лечения препаратом Талзенна 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.

Пациенты с мутациями в генах BRCA должны проходить генетическое консультирование, если применимо с точки зрения локальных рекомендаций.

Режим дозирования

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

Пропуск дозы

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

Коррекция дозы

Для купирования некоторых нежелательных реакций может потребоваться временное прекращение терапии или снижение дозы препарата в зависимости от степени тяжести и клинической картины (см. таблицу 2). Рекомендуемые уровни снижения дозы указаны в таблице 1.

Таблица 1. Коррекция дозы при явлениях токсичности

	Уровень дозы
Рекомендуемая начальная доза	1 мг (одна капсула дозировкой 1 мг) один раз в сутки
Первое снижение дозы	0,75 мг (три капсулы дозировкой 0,25 мг) один раз в сутки
Второе снижение дозы	0,5 мг (две капсулы дозировкой 0,25 мг) один раз в сутки
Третье снижение дозы	0,25 мг (одна капсула дозировкой 0,25 мг) один раз в сутки

Общий анализ крови следует выполнять до начала терапии препаратом Талзенна, а затем ежемесячно и по клиническим показаниям (см. таблицу 2 и раздел 4.4).

Таблица 2. Коррекция дозы и режима лечения

	Приостановить лечение препаратом Талзенна до увеличения показателей до	Возобновить лечение препаратом Талзенна
Гемоглобин <8 г/дл	≥9 г/дл	Возобновить терапию препаратом Талзенна с использованием следующей более низкой дозы
Количество тромбоцитов <50 000/мкл	≥75 000/мкл	
Количество нейтрофилов <1000/мкл	≥1500/мкл	
Негематологические	≤ 1 степени тяжести	Рассмотреть возможность

нежелательные реакции 3-4 степени тяжести		возобновления лечения препаратом Талзенна в следующей более низкой дозе или прекратить лечение полностью
--	--	--

Одновременная терапия ингибиторами Р-гликопротеина (Р-gr)

Сильные ингибиторы Р-gr могут привести к увеличению воздействия талазопариба. Необходимо избегать одновременного применения сильных ингибиторов Р-gr 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-gr, дозу препарата Талзенна следует снизить до следующей более низкой дозы. Когда применение сильного ингибитора Р-gr прекращено, следует повысить дозу препарата Талзенна (по истечении 3–5 периодов полувыведения ингибитора Р-gr) до дозы, которую пациент принимал до начала применения сильного ингибитора Р-gr (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).

Нарушение функции почек

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 Талзенна 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 Талзенна составляет 0,5 мг один раз в сутки. Применение препарата Талзенна 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 Талзенна у детей и подростков в возрасте < 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Талзенна 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

ЛП-№000625-ГП-ВУ



Гиперчувствительность к талазопарибу 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 миелобластный (миелоидный) лейкоз

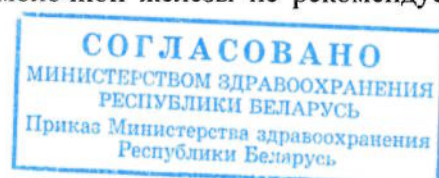
Случаи миелодиспластического синдрома/острого миелобластного (миелоидного) лейкоза (МДС/ОМЛ) регистрировали у пациентов, получавших ингибиторы поли-(аденозиндифосфат [АДФ]-рибоза)-полимеразы (PARP), включая талазопариб. В целом, МДС/ОМЛ был зарегистрирован у $< 1\%$ пациентов с солидными опухолями, получавших лечение талазопарибом в рамках клинических исследований. 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.

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 Талзенна. Тест на беременность следует выполнять всем женщинам с сохраненной репродуктивной функцией до начала лечения.

Женщинам с сохраненной репродуктивной функцией требуется применение высокоэффективного метода контрацепции во время лечения препаратом Талзенна и на протяжении по меньшей мере 7 месяцев после завершения терапии. Поскольку применение гормональной контрацепции у пациентов с раком молочной железы не рекомендуется,

ЛП-№000625-ГП-ВУ



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 Талзенна 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-gr 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-gr

Данные, полученные в рамках исследования взаимодействия лекарственных средств у пациентов с распространенными солидными опухолями, показали, что на фоне совместного многократного ежедневного приема ингибитора P-gr 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-gr повышает экспозицию талазопариба на 45% по сравнению с применением только талазопариба.

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

Индукторы P-gr

Данные, полученные в рамках исследования взаимодействия лекарственных средств у пациентов с распространенными солидными опухолями, показали, что при совместном многократном ежедневном приеме индуктора P-gr 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-gr 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-gr на экспозицию талазопариба не изучено. Другие индукторы P-gr (включая,

ЛП-№000625-ГП-ВУ



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 Талзенна. 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 Талзенна 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 Талзенна 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).

ЛП-№000625-ГП-ВУ



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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Талзенна основан на объединенных данных 494 пациентов, получавших талазопариб в дозе 1 мг в сутки в рамках клинических исследований для лечения солидных опухолей, включая 286 пациентов с местнораспространенным или метастатическим HER2-негативным раком молочной железы с наличием герминальных мутаций в генах BRCA из рандомизированного исследования 3-й фазы и 83 пациента с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы с наличием герминальных мутаций в генах BRCA из нерандомизированного исследования 2-й фазы.

Наиболее частыми ($\geq 25\%$) нежелательными реакциями у пациентов, получавших талазопариб в данных клинических исследованиях, были повышенная утомляемость (57,1%), анемия (49,6%), тошнота (44,3%), нейтропения (30,2%), тромбоцитопения (29,6%) и головная боль (26,5%). Наиболее частыми ($\geq 10\%$) нежелательными реакциями ≥ 3 степени были анемия (35,2%), нейтропения (17,4%) и тромбоцитопения (16,8%).

Коррекция дозы (снижение дозы или временное прекращение приема препарата) по причине какой-либо нежелательной реакции потребовались у 62,3% пациентов, получавших препарат Талзенна. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводящими к коррекции дозы, были анемия (33,0%), нейтропения (15,8%) и тромбоцитопения (13,4%).

Полная отмена терапии, связанная с развитием нежелательных реакций, потребовалась у 3,6% пациентов, получавших препарат Талзенна. Медиана продолжительности применения препарата составила 5,4 месяца (диапазон 0,03–61,1).

Табличное резюме нежелательных реакций



В таблице 3 представлены нежелательные реакции, выявленные по результатам анализа объединенного набора данных и сгруппированные в зависимости от системно-органного класса и частоты развития. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$) и часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$). В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени серьезности.

Таблица 3. Нежелательные реакции, выявленные по результатам анализа объединенного набора данных из 5 исследований (N=494)

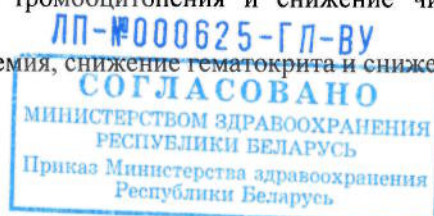
Системно-органный класс Частота Предпочтительный термин	Все степени тяжести* n (%)	3 степень тяжести n (%)	4 степень тяжести n (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
<i>Очень часто</i>			
Тромбоцитопения ^а	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Анемия ^б	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Нейтропения ^в	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Лейкопения ^г	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Часто</i>			
Лимфопения ^д	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Нарушения метаболизма и питания			
<i>Очень часто</i>			
Снижение аппетита	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Нарушения со стороны нервной системы			
<i>Очень часто</i>			
Головокружение	69 (14,0)	1 (0,2)	НП
Головная боль	131 (26,5)	5 (1,0)	НП
<i>Часто</i>			
Дисгевзия	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Желудочно-кишечные нарушения			
<i>Очень часто</i>			
Рвота	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Диарея	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Тошнота	219 (44,3)	4 (0,8)	НП
Боль в животе ^е	105 (21,3)	8 (1,6)	НП
<i>Часто</i>			
Стоматит	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Диспепсия	41 (8,3)	0 (0,0)	НП
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
<i>Очень часто</i>			
Алопеция ^ж	110 (22,3)	НП	НП
Общие нарушения и реакции в месте введения			
<i>Очень часто</i>			
Повышенная утомляемость ^з	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

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

* Нежелательные лекарственные реакции 5 степени отсутствовали.

^а Включает следующие предпочтительные термины: тромбоцитопения и снижение числа тромбоцитов.

^б Включает следующие предпочтительные термины: анемия, снижение гематокрита и снижение



уровня гемоглобина.

^в. Включает следующие предпочтительные термины: нейтропения и снижение числа нейтрофилов.

^г. Включает следующие предпочтительные термины: лейкопения и снижение числа лейкоцитов.

^д. Включает следующие предпочтительные термины: снижение числа лимфоцитов и лимфопения.

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

^е. Для талазопариба частота явлений 1 ст. тяжести составляла 21 %, 2 ст. тяжести — 2 %.

^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 в дозе 1 мг/сут. Явления 3-4 степени тяжести, связанные с миелосупрессией, зарегистрированы со следующей частотой: анемия — 34,8% и 0,4%, соответственно, нейтропения — 15,6% и 1,8%, соответственно, тромбоцитопения — 12,8% и 4,0%, соответственно. О случаях смерти в связи с нежелательными реакциями, связанными с миелосупрессией, не сообщалось. В связи с развитием нежелательных реакций по причине миелосупрессии, коррекция дозы потребовалась примерно у 30% пациентов, получавших талазопариб в дозе 1 мг/сут, а полное прекращение терапии было отмечено у менее чем 1% 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 препараты. Прочие противоопухолевые препараты.

Код АТХ: L01XK04

Механизм действия

Талазопариб является ингибитором ферментов PARP - PARP1 и PARP2. 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 γ 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. В модели PDX талазопариб уменьшал рост опухоли, а также повышал уровень γ H2AX и апоптоз клеток опухоли.

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 не оказывал клинически значимого влияния на удлинение интервала QTc.

ЛП-№000625-ГП-ВУ СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Клиническая эффективность и безопасность

Рандомизированное исследование 3-й фазы EMBRACA

EMBRACA являлось открытым рандомизированным многоцентровым исследованием в 2 параллельных группах по изучению препарата Талзенна 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 неоадьювантной, 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 Талзенна (капсулы) 1 мг один раз в сутки или химиотерапии в стандартных дозах до прогрессирования заболевания либо развития неприемлемой токсичности. 287 пациентов были рандомизированы в группу препарата Талзенна, а 144 пациента — в группу химиотерапии. Была проведена стратификация по предшествующему применению химиотерапии для лечения метастатического заболевания (0 или 1-3), по трижды негативному статусу (трижды негативный рак молочной железы [ТНРМЖ] или 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 4).

Таблица 4. 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 (%)		

ЛП-№000625-ГП-ВУ

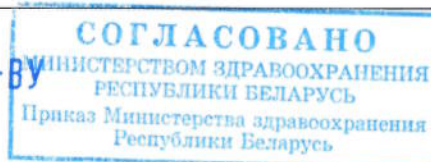


Таблица 4. Демографические характеристики пациентов, характеристики на исходном уровне и характеристики заболевания в исследовании EMBRACA

	Талазопариб (N = 287)	Химиотерапия (N = 144)
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 (%)		
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 (%)		
Положительный по BRCA1	133 (46,3%)	63 (43,8%)
Положительный по 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 до выявления распространенного РМЖ		
< 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 Талзенна 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 5. Графики Каплана-Майера для ВБП и ОВ представлены на рисунке 1 и рисунке 3 соответственно.

Таблица 5. 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	

ЛП-№000625-ГЛ-ВУ

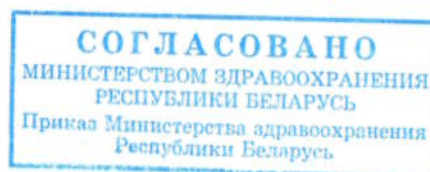


Таблица 5. Резюме результатов эффективности — исследование EMBRACA*

	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); 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.

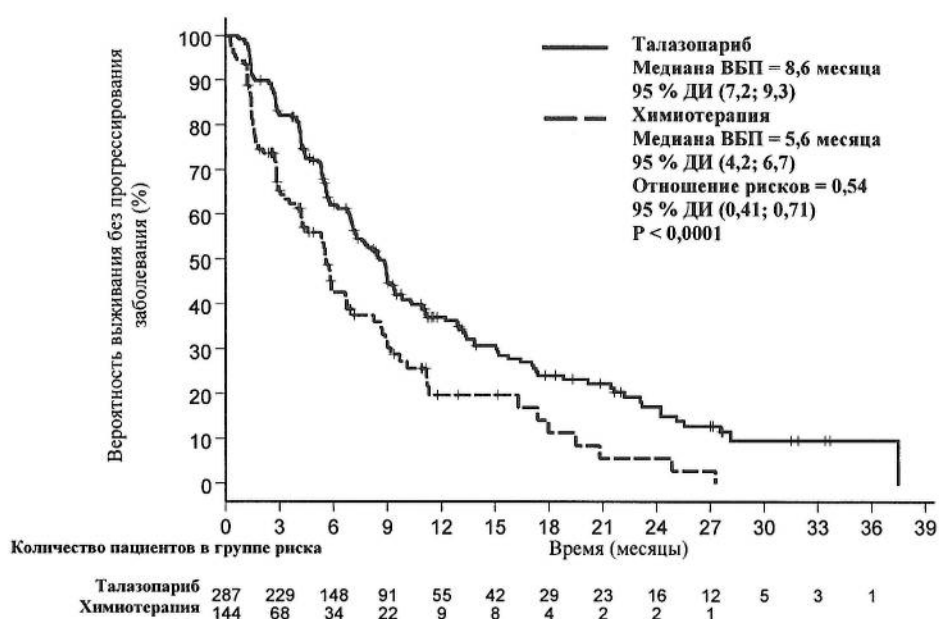
^д Подтверждение ПО/ЧО согласно RECIST 1.1 не требовалось.

^е Стратифицированный критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля.

ЛП-№000625-ГП-ВУ



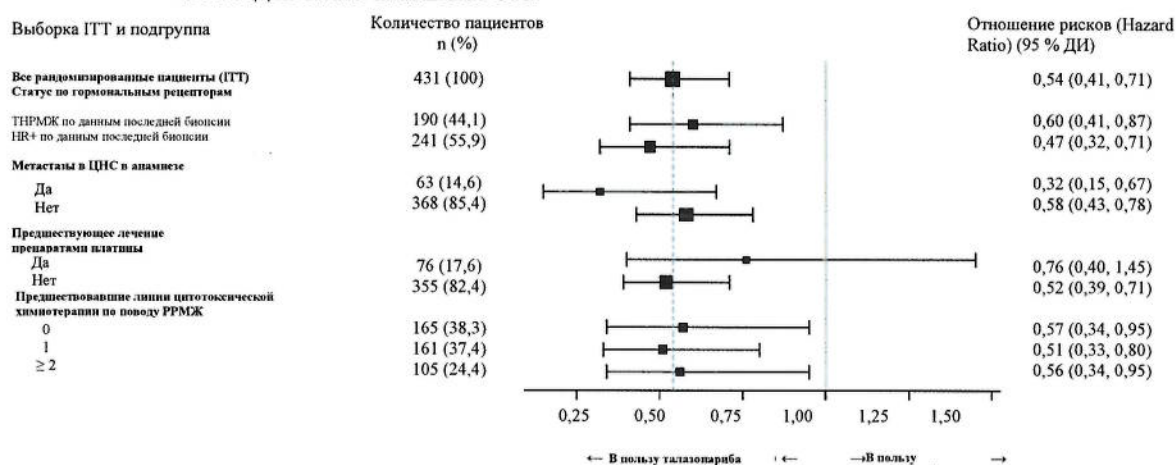
Рисунок 1. Графики Каплана-Майера для ВБП — исследование EMBRACA



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

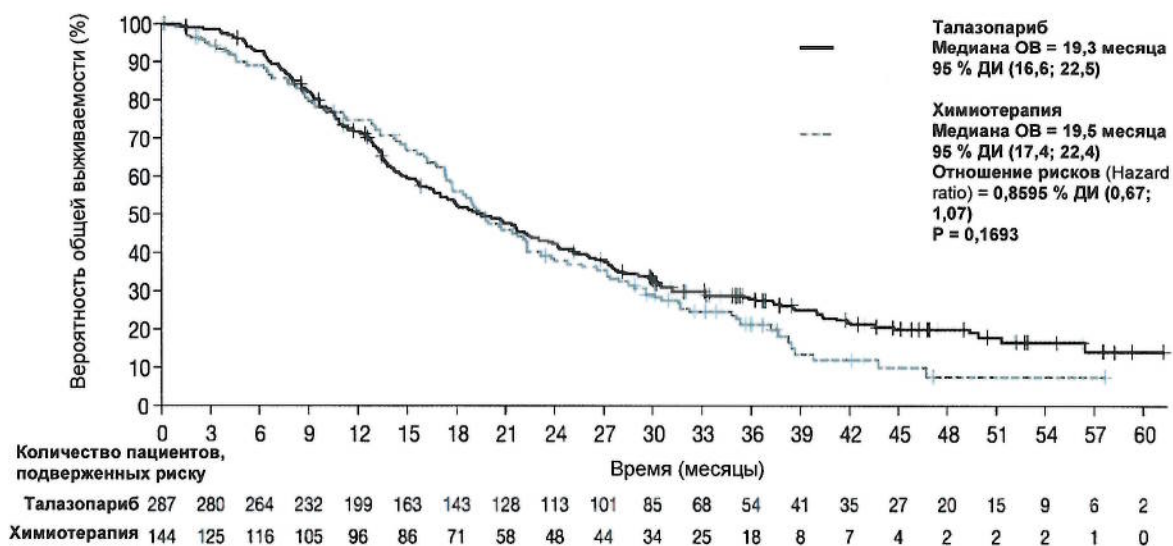


Сокращения: РРМЖ — распространенный рак молочной железы; ДИ — доверительный интервал; ЦНС — центральная нервная система; HR+ — положительный по гормональным рецепторам; ИТТ — выборка пациентов, которым назначено лечение; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ТНRMЖ — трижды негативный рак молочной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

ЛП-№000625-ГП-ВУ

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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



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

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

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 у пациентов среднее геометрическое [% коэффициента вариации (КВ%)] 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 многократного ежедневного приема концентрации талазопариба в плазме крови достигали равновесного состояния за период от 2 до 3 недель. Медиана коэффициента накопления талазопариба после многократного приема внутрь в дозе 1 мг один раз в сутки 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 Талзенна 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-gr, 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 талазопариба в неизмененном виде почками (пассивная фильтрация и активная секреция) является основным путем его элиминации. Вероятно, что P-gr участвует в активной почечной секреции талазопариба. Средний ($\pm$ стандартное отклонение) конечный период полувыведения в плазме у талазопариба составлял 90 ($\pm$ 58) часов, а среднее популяционное значение кажущегося клиренса после перорального применения (CL/F) у

ЛП-№000625-ГП-ВУ

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

пациентов со злокачественными опухолями составляло 6,5 (31%) л/ч. У 6 пациенток с распространенными солидными опухолями, получивших однократную дозу [^{14}C] талазопариба 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 неизмененного талазопариба почками являлось основным путем элиминации и составило 55% полученной дозы, тогда как доля неизмененного талазопариба, выделенного через кишечник, составляла 14%.

Возраст, пол и масса тела

Популяционный фармакокинетический анализ был проведен с использованием данных 490 пациентов со злокачественными опухолями 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 талазопариба. Возраст, пол и масса тела не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику талазопариба.

Расовая принадлежность

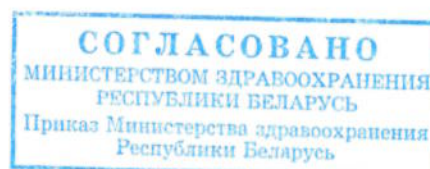
На основании популяционного фармакокинетического анализа, у 490 пациентов, из которых 41 пациент принадлежал к монголоидной расе и 449 пациентов не принадлежали к монголоидной расе (361 пациент европеоидной расы, 16 пациентов негроидной расы, 9 пациентов другой расовой принадлежности; для 63 пациентов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

Нарушение функции почек

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 ($\text{pСКФ } 30 - < 60 \text{ мл/мин}$) и тяжелой степени ($\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин}$) соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек ($\text{pСКФ} \geq 90 \text{ мл/мин}$). 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 ($\text{pСКФ } 60 - < 90 \text{ мл/мин}$) 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 ($60 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 90 \text{ мл/мин}$), у 33 пациентов имело место нарушение функции почек средней степени ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 60 \text{ мл/мин}$), и у 1 пациента имело место нарушение функции почек тяжелой степени ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$), 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 ($\text{КК} \geq 90 \text{ мл/мин}$). У пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, ФК талазопариба не изучалась (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

ЛП-№000625-ГГ-ВУ



На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа, включавшего 490 пациентов, среди которых у 118 пациентов имело место нарушение функции печени легкой степени (общий билирубин $\leq 1,0 \times \text{ВГН}$ и АСТ $> \text{ВГН}$ или общий билирубин от $> 1,0$ до $1,5 \times \text{ВГН}$ 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 $3,0 \times \text{ВГН}$ и при любом уровне АСТ) или нарушением функции печени тяжелой степени (уровень общего билирубина $> 3,0 \times \text{ВГН}$ 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).

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

ЛП-№000625-ГП-ВУ



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

Талзенна, 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)

Талзенна, 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



48 месяцев

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14 марта 2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Примечание.

Торговые наименования 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>.

ЛП-№000625-ГП-ВУ

