

達勝癌膠囊 0.25 毫克，1 毫克 TALZENNA Capsules 0.25 mg, 1 mg

0.25mg:衛部藥輸字第 027801 號

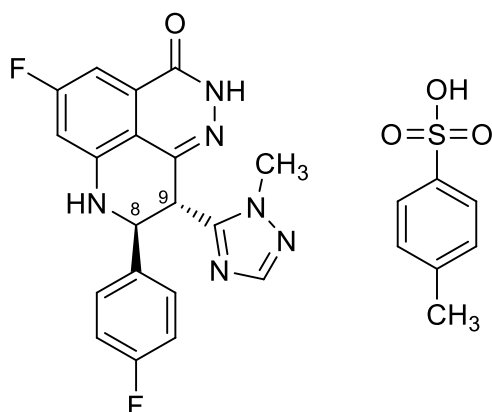
1mg:衛部藥輸字第 027802 號

本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

Talazoparib 為哺乳動物多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (polyadenosine 5'-diphosphoribose polymerase, PARP) 酶抑制劑。talazoparib tosylate 的化學名稱為 (8*S*,9*R*)-5-Fluoro-8-(4-fluorophenyl)-9-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tetrahydro-3*H*-pyrido[4,3,2-*de*]phthalazin-3-one 4-methylbenzenesulfonate (1:1)。talazoparib tosylate 化學式為 $C_{26}H_{22}F_2N_6O_4S$ ，而相對分子質量為 552.56 Dalton。talazoparib tosylate 的化學結構式如下：



Talazoparib tosylate 為白色到黃色固體。TALZENNA 口服用膠囊為 0.25 毫克 hypromellose (HPMC)膠囊，含 0.363 毫克 talazoparib tosylate，相當於 0.25 毫克 talazoparib；或為 1 毫克 HPMC 膠囊，含 1.453 毫克 talazoparib tosylate，相當於 1 毫克 talazoparib。

1.2 賦形劑

非活性成分：silicified microcrystalline cellulose (sMCC)。白色/象牙色及白色/淡紅色不透明膠囊外殼含有 HPMC、yellow iron oxide、red iron oxide 及 titanium dioxide；列印墨水含有 shellac、black iron oxide、potassium hydroxide、ammonium hydroxide 及 propylene glycol。

1.3 劑型

膠囊劑

1.4 藥品外觀

- 0.25 毫克膠囊具有象牙色膠囊蓋 (印有黑色「Pfizer」)，以及白色膠囊身 (印有黑色「TLZ 0.25」)。
- 1 毫克膠囊具有淡紅色膠囊蓋 (印有黑色「Pfizer」)，以及白色膠囊身 (印有黑色「TLZ 1」)。

2. 適應症

TALZENNA 單一療法適用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，或無法接受化療，且具生殖細胞 BRCA 1/2 (germline BRCA 1/2) 突變併 HER-2 陰性之局部晚期或轉移性乳癌成年病人。[請參閱用法用量 (3.1)]

3. 用法及用量

3.1 用法用量

病人選擇

依據是否出現生殖細胞 BRCA 突變，選擇使用 TALZENNA 進行晚期乳癌治療的病人[請參閱適應症(2)、臨床試驗資料(12)]。

建議劑量

TALZENNA 建議劑量為 1 毫克口服每天一次，隨餐或空腹使用。

0.25 毫克的膠囊可用於劑量調降。

病人應接受治療，直到病情惡化或發生無法接受毒性為止。

本硬膠囊應整顆吞服，請勿打開或溶解。如果病人嘔吐或漏服一劑藥物，不應服用額外的劑量。應依正常時間服用下一個處方劑量。

不良反應的劑量調整

如要處置不良反應，考量依據嚴重度及臨床表徵，中斷治療 (搭配或不搭配劑量減少)。建議的劑量調降列於表 1 及表 2。如果需要超過三次的劑量調降，應停止使用 TALZENNA 治療。

表 1. 針對不良反應的劑量減少濃度

劑量濃度	劑量
建議起始劑量	1 毫克 (一顆 1 毫克膠囊) 每天一次
第一次劑量減少	0.75 毫克 (三顆 0.25 毫克膠囊) 每天一次
第二次劑量減少	0.5 毫克 (二顆 0.25 毫克膠囊) 每天一次
第三次劑量減少	0.25 毫克 (一顆 0.25 毫克膠囊) 每天一次

表 2. 劑量調整及處置

每月監測一次全血球計數並依臨床表現增加監測次數[請參閱警語/注意事項 (5.1)]。

不良反應	暫停 TALZENNA，直到程度緩解至	恢復 TALZENNA
血紅素 <8 g/dL	≥9 g/dL	以較低劑量恢復給予 TALZENNA
血小板計數 <50,000/μL	≥75,000/μL	
嗜中性白血球計數 <1,000/μL	≥1500/μL	
非血液性等級 3 或等級 4	≤等級 1	考量以較低劑量恢復 TALZENNA 或停用

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全病人的劑量調整

對於中度腎功能不全病人 (CLcr 30 - 59 mL/min)，TALZENNA 建議劑量為 0.75 毫克，每天一次。對於重度腎功能不全病人 (CLcr 15-29 mL/min)，TALZENNA 建議劑量為 0.5 毫克，每天一次。[請參閱特殊族群注意事項 (6.7)、藥物動力學特性 (11)]。

併用 P 糖蛋白 (P-gp) 抑制劑的劑量調整

與特定 P-gp 抑制劑併服時，將 TALZENNA 劑量減少至 0.75 毫克每天一次。對於與 P-gp 抑制劑交互作用的額外資訊，請參閱交互作用 (7) 及藥物動力學特性 (11)。

停止施用 P-gp 抑制劑時，請將 TALZENNA 劑量 (在 P-gp 抑制劑的 3-5 個半衰期過後) 調升至開始使用 P-gp 抑制劑之前使用的劑量[請參閱交互作用 (7)、藥物動力學特性 (11)]。

4. 禁忌

無。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

骨髓造血不良症候群/急性骨髓白血病

接受 TALZENNA 的病人曾經通報發生骨髓造血不良症候群/急性骨髓白血病 (MDS/AML)。整體上，在臨床試驗接受 TALZENNA 治療的 787 名實質腫瘤病人中，曾通報有 3 名(0.4%)的病人發生 MDS/AML (<1%)。這三名病人發生 MDS/AML 之前接受 TALZENNA 治療的持續時間分別為 4 個月、24 個月及 60 個月。這些病人先前均曾接受含鉑化療藥劑和/或其他破壞去氧核糖核酸 (DNA) 的藥物，包括放射治療。

若因先前化療造成血液學毒性，病人尚未從中適當恢復之前，請勿開始 TALZENNA。基準期及之後每月一次監測全血球計數，以了解是否有血球減少情形。對於長期血液學毒性，中斷 TALZENNA 並每週監測血球計數，直到恢復。如果 4 週之後數量尚未恢復，將病人轉介給血液學專家做進一步檢查，包括骨髓分析及血液細胞的細胞遺傳學分析。如果確認發生 MDS/AML，停用 TALZENNA。

骨髓抑制

接受 TALZENNA 治療的病人曾經通報發生骨髓抑制，包括貧血、白血球減少/嗜中性白血球減少和/或血小板減少症 [請參閱副作用/不良反應 (8)]。接受 TALZENNA 的病人分別有 39%、21% 及 15% 通報發生等級≥3 的貧血、嗜中性白血球減少及血小板減少症。分別有 0.7%、0.3% 及 0.3% 病人因為發生貧血、嗜中性白血球減少及血小板減少症而停用。

基準期時及之後每月一次監測全血球計數，以了解是否有血球減少情形。若因先前治療造成血液學毒性，病人尚未從中適當恢復之前，請勿開始 TALZENNA。如果發生此情形，建議進行劑量調整 (給藥中斷，搭配或不搭配劑量減少) [請參閱用法用量-不良反應的劑量調整 (3.1)]。

胚胎-胎兒毒性

依據來自動物資料的作用機轉和發現結果，TALZENNA 對孕婦投藥時，可造成胎兒傷害。在一項動物生殖研究中，針對懷孕大鼠在器官形成期間施用 talazoparib，暴露量為接受建議人體劑量每日 1 毫克的病人的濃度-時間曲線下面積 (AUC) 的 0.24 倍時，造成胎兒畸形及結構性骨骼異常，以及胚胎-胎兒死亡。請告知孕婦及具生育能力女性此藥物對胎兒的潛在風險。建議具有生育能力的女性在治療期間及最後一劑 TALZENNA 後至少 7 個月，要使用有效的避孕措施 [請參閱特殊族群注意事項 (6.1、6.3)、藥理特性 (10.1)]。

依據基因毒性及動物生殖研究的發現結果，建議男性病人若其女性伴侶為有生育能力或正在懷孕，在治療期間及最後一劑 TALZENNA 後至少 4 個月要使用有效的避孕措施[請參閱特殊族群注意事項(6.1、6.3)、藥理特性(10.3)]。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險概要

依據動物試驗的發現及其作用機轉[請參閱藥理特性(10.1)]，TALZENNA 對孕婦投藥可能造成胚胎-胎兒傷害。目前並無 TALZENNA 使用於孕婦的資料，無法得知藥物相關風險。在一項動物生殖研究中，針對懷孕大鼠在器官形成期間施用 talazoparib，母體暴露量為接受建議劑量每日 1 毫克的病人 AUC 的 0.24 倍時，造成胎兒畸形及結構性骨骼異常，以及胚胎-胎兒死亡(請參閱資料)。請告知孕婦及具生育能力女性此藥物對胎兒的潛在風險。

針對本族群的重大出生缺陷與流產的背景風險仍屬未知。在一般美國族群中，臨床上確認的重大先天缺陷與流產估計背景風險分別為 2%至 4%與 15%至 20%。

資料

動物資料

在一項胚胎-胎兒發育毒性研究中，懷孕大鼠在器官生成期間接受 talazoparib 口服劑量每日 0.015、0.05 及 0.15 毫克/公斤。Talazoparib 在每日劑量 ≥ 0.015 毫克/公斤時造成胚胎-胎兒死亡(約為病人在建議劑量時的 AUC 之 0.24 倍)。每日劑量 0.015 毫克/公斤時造成胎兒體重下降和胎兒畸形(扁平性凸眼、小眼、胸椎裂開、及頸椎椎弓融合)和結構異常(包括胸椎、顱骨、肋骨及脊椎骨扭曲變形或不完全骨化)的發生率增加。

6.2 哺乳

風險概要

沒有資料顯示關於人體母乳中是否出現 talazoparib，藥物對於母乳分泌的影響、或藥物對哺乳中嬰兒的影響。由於 talazoparib 可能對於哺乳中嬰兒引起嚴重不良反應，建議哺乳女性在 TALZENNA 治療期間和最後一劑後至少 1 個月不應哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

懷孕檢測

有生育能力的女性在開始接受 TALZENNA 治療前建議先進行懷孕檢測。

避孕

女性

TALZENNA 對孕婦投藥可能會引起胚胎胎兒傷害[請參閱特殊族群注意事項(6.1)]。建議具有生育能力的女性在 TALZENNA 治療期間及最後一劑後至少 7 個月，要使用有效的避孕措施。

男性

依據基因毒性及動物生殖研究，建議男性病人若其女性伴侶為有生育能力及正在懷孕，在 TALZENNA 治療期間及最後一劑後至少 4 個月要使用有效的避孕措施[請參閱特殊族群注意事項(6.1)、藥理特性(10.3)]。

不孕

男性

依據動物研究，TALZENNA 可能讓有生育能力的男性產生生育能力障礙[請參閱藥理特性(10.3)]。

6.4 小兒

TALZENNA 於孩童病人的安全性與療效尚未建立。

6.5 老年人

TALZENNA 臨床試驗招募 494 名晚期實質腫瘤病人，每日接受 TALZENNA 1 毫克做為單一療法，85 (17%) 名病人年齡為 ≥ 65 歲，其中包括 19 (4%) 名病人為 ≥ 75 歲。5 名病人 ≥ 85 歲。這些病人與較年輕病人之間的 TALZENNA 安全性或療效未觀察到整體差異，但無法排除部分老年個體的較高敏感性。

6.6 肝功能不全

對於輕度、中度或重度肝功能不全病人，無調整劑量建議 (基於 NCI 標準) [請參閱藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

中度或重度腎功能不全的病人相較於正常腎功能的病人有更高的 TALZENNA 暴露水平。中度腎功能不全病人 (CLcr 30 - 59 mL/min) 和重度腎功能不全病人 (CLcr 15-29 mL/min) 要減少 TALZENNA 的建議劑量。監測重度腎功能不全的病人是否有可能增加潛在的不良反應並視情況調整劑量[請參閱用法及用量(3.2)、藥物動力學特性(11)]。輕度腎功能不全病人 (CLcr 60-89 mL/min) 並不須調整劑量。TALZENNA 尚未在需要進行血液透析的病人進行研究[請參閱藥物動力學特性(11)]。

7. 交互作用

其他藥物對於 TALZENNA 的影響

P-gp 抑制劑的影響

與 P-gp 抑制劑併用可能增加 talazoparib 暴露量。

在晚期實質腫瘤病人中，與 P-gp 抑制劑(itraconazole)併用， talazoparib 血漿暴露量增加了 56%。在臨床試驗中，與 P-gp 抑制劑 (包括 amiodarone、carvedilol、clarithromycin、itraconazole 及 verapamil) 併用時導致 talazoparib 暴露量增加約 45%，以及減少 TALZENNA 劑量的比例增加。如果不可避免 TALZENNA 和這些 P-gp 抑制劑併服，要減少 TALZENNA 劑量 [請參閱用法及用量 (3.2)]。停止施用 P-gp 抑制劑時，請將 TALZENNA 劑量 (在該抑制劑的 3-5 個半衰期過後) 調升至開始使用 P-gp 抑制劑之前所使用的劑量[請參閱用法及用量 (3.2)、藥物動力學特性 (11)]。

TALZENNA 與未列於上面的 P-gp 抑制劑併服時，監測病人是否有可能增加的不良反應[請參閱用法及用量 (3.2)、藥物動力學特性 (11)]。

BCRP 抑制劑的影響

與 BCRP 抑制劑併服可能增加 talazoparib 暴露量。如果無法避免併服，併服時要監測病人是否有可能增加的不良反應[請參閱藥物動力學特性(11)]。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

有關下列臨床顯著的不良反應的說明，請參閱仿單其他部分：

- 骨髓造血不良症候群/急性骨髓白血病[請參閱警語/注意事項 (5.1)]
- 骨髓抑制[請參閱警語/注意事項 (5.1)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗在多種不同條件下執行，藥品臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法和另一種藥品在臨床試驗中的發生率直接比較，且可能無法反應實務中的發生率。

治療 gBRCAm HER2 陰性局部晚期或轉移性乳癌

EMBRACA

曾在 HER2 陰性局部晚期或轉移性乳癌，且先前針對局部晚期/轉移性疾病的治療，接受未超過 3 線化療的 gBRCAm 病人，評估 TALZENNA 做為單一療法的安全性。

EMBRACA 為一項隨機分配、開放性、多中心試驗，412 名病人曾接受 TALZENNA 1 毫克每天一次 (n=286) 或由健康照護服務提供者選擇的化療藥物 (capecitabine、eribulin、gemcitabine 或 vinorelbine) (n=126)，直到病情惡化或發生無法接受的毒性。接受 TALZENNA 病人的試驗治療持續時間中位數為 6.1 個月，以及接受化療的病人為 3.9 個月。因為發生任何等級的不良反應而中斷給藥者，接受 TALZENNA 的病人有 65%，接受化療的病人有 50%；因為任何原因而劑量減少者，接受 TALZENNA 的病人為 53%，化療病人為 40%。因發生不良反應而永久停藥者，TALZENNA 病人有 5%，化療病人有 6%。

表 3 與表 4 分別彙整了 EMBRACA 試驗中以 TALZENNA 治療或化療之病人的最常見不良反應及實驗室檢驗值異常。

表 3. EMBRACA 中 (接受 TALZENNA 病人中≥20%) 的不良反應 a

不良反應	TALZENNA N=286 (%)			化療 N=126 (%)		
	等級 1-4	等級 3	等級 4	等級 1-4	等級 3	等級 4
血液和淋巴系統疾病						
貧血 ^b	53	38	1	18	4	1
嗜中性白血球減少 ^c	35	18	3	43	20	16
血小板減少症 ^d	27	11	4	7	2	0
代謝與營養疾病						
食慾不振	21	<1	0	22	1	0
神經系統疾病						
頭痛	33	2	0	22	1	0
胃腸道疾病						
噁心	49	<1	0	47	2	0
嘔吐	25	2	0	23	2	0
腹瀉	22	1	0	26	6	0
皮膚與皮下組織疾病						
掉髮 ^e	25	0	0	28	0	0
全身性異常與投藥部位情況						
疲倦 ^f	62	3	0	50	5	0

縮寫：AR=不良反應；CTCAE=不良事件常用術語標準；NCI=美國國家癌症研究院；N=病人數量。

a. 等級根據 NCI CTCAE 4.03。

b. 包括貧血、血球容積比降低、血紅素降低、及紅血球計數降低。

c. 包括發熱性嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球減少及嗜中性白血球計數降低。

d. 包括血小板減少症及血小板計數降低。

e. 對於 TALZENNA，等級 1 為 23%，以及等級 2 為 2%。對於化療組，等級 1 為 20%，以及等級 2 為 8%。

f. 包括疲倦及無力。

接受 TALZENNA 的 286 名病人中，不到 20% 曾發現下列不良反應，因此並未列在表 3：腹痛 (19%)、暈眩 (17%)、白血球減少 (17%)、味覺障礙 (10%)、消化不良 (10%)、口腔炎 (8%) 及淋巴球減少症 (7%)。

表 4 EMBRACA 試驗中≥25% 病人通報的實驗室檢驗值異常

EMBRACA 試驗		
	TALZENNA N ^a =286 (%)	化療 N ^a =126 (%)

參數	等級 1-4	等級 3	等級 4	等級 1-4	等級 3	等級 4
血紅素減少	90	39	0	77	6	0
白血球減少	84	14	0.3	73	22	2
嗜中性白血球減少	68	17	3	70	21	17
淋巴球減少	76	17	0.7	53	8	0.8
血小板減少	55	11	4	29	2	0
葡萄糖增加 ^b	54	2	0	51	2	0
天冬胺酸轉胺酶增加	37	2	0	48	3	0
鹼性磷酸酶增加	36	2	0	34	2	0
丙胺酸轉胺酶增加	33	1	0	37	2	0
鈣減少	28	1	0	16	0	0

縮寫：N = 病人數量。

a. 此數值代表安全性族群。表中衍生的數值為依據各項實驗室參數的可評估病人總數量。

b. 此數值代表非空腹葡萄糖。

9. 過量

針對 **TALZENNA** 過量，並無特定治療方式，且目前尚未確立任何過量的症狀。如果發生過量，停用 **TALZENNA** 治療，考慮進行腸胃道淨化、依循一般支持性措施，並針對症狀進行治療。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Talazoparib 為多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly [ADP-ribose] polymerase, PARP) 抑制劑，該酶包括 PARP1 和 PARP2，扮演 DNA 修復的角色。使用帶有 DNA 修復基因缺陷 (包括 BRCA 1 和 BRCA 2) 的癌細胞株進行體外試驗，已經顯示 talazoparib 誘發的細胞毒性可能涉及抑制 PARP 酶活性，以及增加形成 PARP-DNA 複合物，導致 DNA 受損、減少細胞增生及導致細胞凋亡。在人類病人-衍生的異種移植乳癌腫瘤模型 (帶有突變的 BRCA 1 或突變的 BRCA 2 或野生型 BRCA 1 和 BRCA 2) 中觀察到 Talazoparib 抗腫瘤活性。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

Talazoparib 對於心臟再極化的影響，曾在 37 名晚期實質腫瘤病人中進行評估。Talazoparib 在建議劑量時沒有大幅度的 QTc 延長 (即 >20 ms)。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、突變性、生育力受損

尚未進行 talazoparib 之致癌性試驗。

Talazoparib 在人類周邊血液淋巴球的體外染色體畸變分析，以及大鼠的活體內骨髓微核分析具有誘裂性。這項誘裂性與 talazoparib 主要藥理學所導致的基因體不穩定情形一致，表示對人類可能有基因毒性。在細菌基因逆向變異 (Ames) 檢測中，talazoparib 並不具致突變性。

目前尚未使用 talazoparib 進行動物生育力研究。在一項最多3個月期間的重複-劑量毒性試驗中，大鼠劑量每日 ≥ 0.04 毫克/公斤及犬隻劑量每日 ≥ 0.01 毫克/公斤時，在睪丸及副睪的 talazoparib 相關發現包括器官重量減少、管狀細胞殘骸、精子減少及退化/萎縮。在大鼠及犬隻的這些劑量分別為建議劑量時人類暴露量 (AUC) 的1.0 倍及 0.2 倍。大鼠 talazoparib 劑量每日 ≥ 1 毫克/公斤，約為病人建議劑量時 AUC 的 9.5 倍，觀察到卵巢的卵泡閉鎖。

11. 藥物動力學特性

病人經口投予建議劑量 1 毫克 TALZENNA 每天一次之後，talazoparib 在穩定狀態的 AUC 和最大觀察血漿濃度 (C_{max}) 的幾何平均數 [變異係數 % (CV%)] 分別為 208 (37%) ng.hr/mL 及 16.4 (32%) ng/mL。Talazoparib 的藥物動力學 (PK) 從 0.025 毫克至 2 毫克 (建議劑量的 2 倍) 呈線性。每天一次重複經口投予 1 毫克之後，talazoparib 累計比率的中位數為範圍 2.3 至 5.2。Talazoparib 血漿濃度在 2 至 3 週內達到穩定狀態。

吸收

經口投予 talazoparib 之後，達到 C_{max} (T_{max}) 時間中位數一般在給藥後 1 至 2 小時之間。

食物影響

單一口服劑量 0.5 毫克 TALZENNA 之後搭配高脂、高卡路里食物 (約 800 至 1000 大卡，其中蛋白質、碳水化合物及脂肪分別為 150、250 及 500 至 600 大卡)，talazoparib 平均 C_{max} 減少達 46%， T_{max} 中位數從 1 小時延遲為 4 小時，而 AUC_{inf} 未受影響。

分佈

Talazoparib 的平均擬似分佈體積為 420 L。體外試驗研究顯示，talazoparib 的蛋白質結合為 74%，與 talazoparib 濃度無關。腎功能不全對於 talazoparib 的蛋白質結合並未顯示具有影響，由於在腎功能不全的體內研究中人類血漿 talazoparib 未結合藥品比例 (fu) 的平均值未見明顯的傾向。

排除

在癌症病人中，talazoparib 的平均終期血漿半衰期($\pm$ 標準差) 為 90 ($\pm$ 58) 小時，平均擬似口服廓清率 (受試者間變異) 為 6.45 L/h (31.1%)。

代謝

Talazoparib 經肝臟代謝比例小。已知的 talazoparib 人體代謝路徑包括單氧化 (mono-oxidation)、去氫作用 (dehydrogenation)、mono-desfluoro-talazoparib 半胱胺酸結合作用，以及葡萄糖醛酸苷結合作用 (glucuronide conjugation)。

排泄

Talazoparib 排泄至尿液為主要的排除途徑。放射性劑量 [14 C]talazoparib 約 68.7% (54.6% 原型態) 在尿液中被發現，以及 19.7% (13.6% 原型態) 在糞便中被發現。

特殊族群

年齡(18 至 88 歲)、性別、種族 (361 名白人、41 名亞裔、16 名黑人、9 名其他，及 63 名未報告)、體重 (36 至 162 公斤)，以及根據 NCI 標準的輕度至重度肝功能不全病人，對於 talazoparib 的 PK，未具臨床相關的影響。

兒童病人

Talazoparib 的藥物動力學尚未在年齡 < 18 歲的病人中評估過。

腎功能不全病人

根據一項於不同程度腎功能不全之晚期癌症病人的 PK 試驗資料，在多次口服 talazoparib，相較於正常腎功能的病人($\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)，血漿 talazoparib 穩定狀態的總暴露量(AUC_{0-24})，相較於正常腎功能的病人($\text{CLcr} \geq 90 \text{ mL/min}$)，於輕度($\text{eGFR} 60-89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、中度($\text{eGFR} 30-59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、和重度($\text{eGFR} 15-29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)腎功能不全的病人中分別增加了 12%、43%、和 163%。相較於正常腎功能的病人，Talazoparib 穩定狀態尖峰濃度(C_{max})在輕度、中度和重度腎功能不全病人中分別增加了 11%、32%、和 89%。此外，一項包含 132 位輕度腎功能不全($\text{CLcr} 60-89 \text{ mL/min}$)和 33 位中度腎功能不全($\text{CLcr} 30-59 \text{ mL/min}$)病人的群體 PK 分析結果顯示，talazoparib CL/F 分別於輕度和中度腎功能不全病人相較於正常腎功能的病人($\text{CLcr} \geq 90 \text{ mL/min}$) 降低了 14.4%和 37.1%，且分別伴隨 17%和 59%的 AUC 增加。Talazoparib 的 PK 尚未在需要進行血液透析的病人進行研究。沒有證據顯示 Talazoparib 的蛋白質結合與腎功能之間的關聯性。

藥物交互作用研究

其他藥物對 Talazoparib 的影響

P-gp 抑制劑的影響：根據一項晚期實質腫瘤病人的藥物交互作用試驗資料，併用 P-gp 抑制劑(每天兩次 100 毫克 itraconazole)及每天一次 0.5 毫克 talazoparib，talazoparib AUC_{inf} 和 C_{max} 分別增加了約 56%和 40%。群體 PK 分析結果顯示，與 P-gp 抑制劑 (包括 amiodarone、carvedilol、clarithromycin、itraconazole 及

verapamil) 併用時，增加 talazoparib 暴露量達 45% [請參閱用法用量 (3.2)、交互作用 (7)]。

在臨床試驗中，與 P-gp 抑制劑 (包括 azithromycin、atorvastatin、diltiazem、felodipine、fluvoxamine 及 quercetin) 併用時，talazoparib 暴露量增加達 8% [請參閱用法用量 (3.2)、交互作用 (7)]。

P-gp 誘導劑的影響：根據一項晚期實質腫瘤病人的藥物交互作用試驗資料，併用 P-gp 誘導劑(每天一次 600 毫克 rifampin)及每天一次 1 毫克 talazoparib，talazoparib C_{max} 增加了 37%，對 talazoparib 的暴露量則無影響。

BCRP 抑制劑的影響：BCRP 抑制劑對 talazoparib PK 的影響目前尚未進行研究。與 BCRP 抑制劑併服可能增加 talazoparib 暴露量[請參閱交互作用 (7)]。

制酸劑對 talazoparib 的影響：與制酸劑 (包括質子幫浦抑制劑 [PPI]、組織胺受體 2 拮抗劑 [H₂RA]，或其他制酸劑) 併服時，對於 talazoparib 的吸收沒有影響。

體外試驗

Talazoparib 為 P-gp 及 BCRP 轉運蛋白的受質。

Talazoparib 不是下列的受質：有機陰離子轉運多肽 [organic anion transporting polypeptide, OATP]1B1、OATP1B3、有機陽離子轉運蛋白 [organic cationic transporter, OCT]1、OCT2、有機陰離子轉運蛋白 [organic anion transporter, OAT]1、OAT3、膽鹽輸出幫浦 [bile salt export pump, BSEP]、多種藥物及毒物排除蛋白 [multidrug and toxin extrusion, MATE]1、MATE2-K。

Talazoparib 不是細胞色素 (cytochrome, CYP)1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A4/5 的抑制劑；也不是 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4 的誘導劑。

Talazoparib 不是轉運蛋白的抑制劑，包括 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP、MATE1 及 MATE2-K。

Talazoparib 不是尿核苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酵素 (uridine-diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 異構物 (1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 及 2B15) 的抑制劑。

12. 臨床試驗資料

EMBRACA 試驗 (NCT01945775)

有害或疑似有害的生殖細胞 BRCA 突變(gBRCAm) HER2 陰性局部晚期或轉移性乳癌

EMBRACA (NCT01945775) 是一項開放性-試驗，病人 (N=431) 患有 gBRCAm HER2陰性局部晚期或轉移性乳癌，以 2:1 隨機分配至接受 TALZENNA 1 毫克或由健康照護服務提供者選擇的化療 (capecitabine、eribulin、gemcitabine 或 vinorelbine)，直到病情惡化或發生無法接受毒性。隨機分配的分層為依據先前使用第幾線針對轉移疾病的化療 (0 相較於 1、2 或 3)、三陰性疾病狀態 (三陰性乳癌 [TNBC] 相較於非 TNBC)，以及中樞神經系統 (CNS) 轉移病史 (有相較於無)。

病人針對其轉移性或局部晚期疾病，先前接受不超過三種細胞毒性化療療程。病人必須在新輔助性治療、輔助性治療和/或轉移性治療中，已使用 anthracycline和/或 taxane 的治療 (除非有禁忌症)。如果試驗主持人認為對照組的四個化療選項之一可能為病人的適合治療選項，則允許用於晚期或轉移性疾病的第一線治療且先前無輔助性化療。先前針對晚期疾病接受含鉑類藥物治療的病人，必須在含鉑類藥物治療期間沒有病情惡化的證據。不允許先前曾使用 PARP 抑制劑的治療。在 EMBRACA 試驗隨機分配的431 名病人中，408 (95%) 名病人透過臨床試驗測定，經中央確認具有有害或疑似有害的gBRCAm，其中 354 (82%) 名病人使用 BRCAAnalysis CDx[®]進行確認。二個治療組的 BRCA 突變狀態 (乳癌易感性基因 1 [BRCA1] 陽性或乳癌易感性基因 2 [BRCA2] 陽性) 相似。

接受 TALZENNA 治療的病人年齡中位數為 46 歲 (範圍自 28 至 84)，而化療治療的病人為 51 歲 (範圍自 24 至 89)。所有隨機分配病人中，TALZENNA 和化療組中分別含男性 1%和 2%、白人 67%和 75%、亞裔 11%和 11%、及黑人或非裔美國人 4%和 1%。在兩組中，幾乎所有病人 (98%) 皆為美東癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態 0 或 1。約 56% 病人有雌激素受體陽性和/或黃體素受體-陽性疾病；44% 病人有三陰性疾病，且在兩個治療組的比例相當平衡。TALZENNA 組 15%的病人及化療組 14% 的病人有 CNS 轉移病史。在任何情況下，TALZENNA 組 91%的病人先前曾接受 taxane 療法，85%先前曾接受 anthracycline 療法。TALZENNA 組 16%的病人及化療組 21%的病人先前曾在任何情況下接受含鉑類藥物治療。患有晚期乳癌病人先前接受細胞毒性療程數量的中位數為 1；38% 先前未曾接受針對晚期或轉移性疾病的細胞毒性療程；37% 接受 1 項；20% 接受 2 項；以及 5% 先前曾接受 3 項以上細胞毒性療程。

主要療效結果指標為無惡化存活期 (PFS)，依據實質腫瘤反應評估標準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1 版評估，由盲性獨立中央審查 (BICR) 進行。TALZENNA 相較於化療，顯示在 PFS 具統計上顯著改善。試驗主持人評估 PFS 的敏感性分析與 BICR-評估的 PFS 結果一致。在依據試驗分層因子 (先前使用第幾線化療、TNBC 狀態、及 CNS 轉移病史) 界定的所

有病人子群組中，觀察到一致的 PFS 結果。EMBRACA 試驗的療效資料摘要於表 5，PFS 的 Kaplan-Meier 曲線列於圖 1，而最終整體存活期 (OS) 列於圖 2。

表 5. 療效結果摘要— EMBRACA 試驗

	TALZENNA	化療
依據 BICR 的無惡化存活期(PFS)	N=287	N=144
疾病惡化或死亡，人數 (%)	186 (65)	83 (58)
中位數，月 (95% CI)	8.6 (7.2, 9.3)	5.6 (4.2, 6.7)
風險比 (95% CI) ^a	0.54 (0.41, 0.71)	
p 值 ^b	p<0.0001	
依據試驗主持人評估具可測量疾病的病人 ^c	N=219	N=114
客觀反應率 (ORR)，% (95% CI) ^d	50.2 (43.4, 57.0)	18.4 (11.8, 26.8)
治療反應持續時間(DOR) 中位數 ^e 月 (95% CI)	6.4 (5.4, 9.5)	3.9 (3.0, 7.6)
整體存活期 (OS)	N=287	N=144
死亡，人數 (%)	216 (75)	108 (75)
中位數，月 (95% CI)	19.3 (16.6, 22.5)	19.5 (17.4, 22.4)
風險比 (95% CI) ^a	0.85 (0.67, 1.07)	
p 值 ^b	p=0.1693	

縮寫：BICR=盲性獨立中央審查；CI=可信賴區間；DOR=治療反應持續時間；ITT=意圖治療；ORR=客觀反應率；OS=整體存活期；PFS=無惡化存活期。

^a 風險比採用 Cox 比例風險模型計算，分層為依據先前針對轉移性疾病的化療使用情形 (0 相較於 1、2 或 3)、三陰性疾病狀態 (三陰性乳癌 [TNBC] 相較於非 TNBC)，以及中樞神經系統轉移病史 (有相較於無)，相對於整體化療而言，<1 表示有利於 talazoparib。

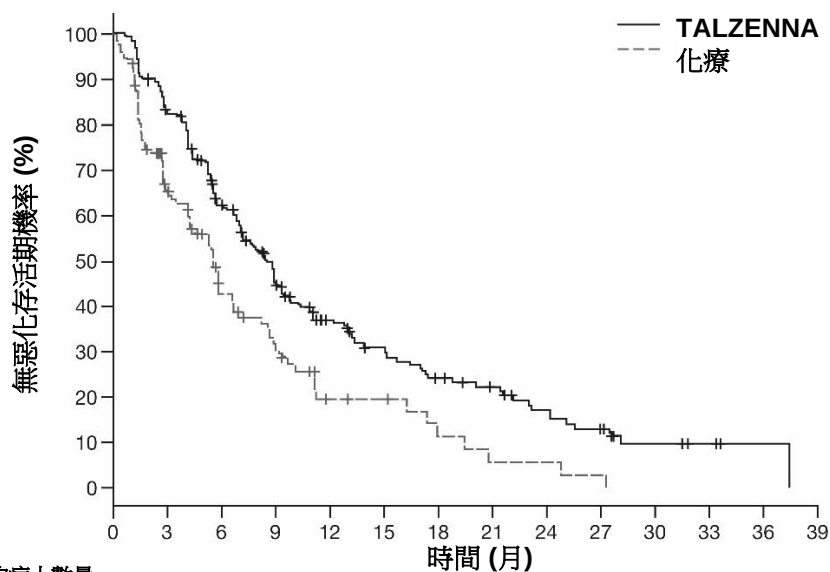
^b P 值 (雙尾) 來自對數秩檢定，分層依據為先前細胞毒性化療療程的次數、三陰性狀態，以及中樞神經系統轉移病史。

^c 在有基準期可測量疾病的意圖治療 (ITT) 族群進行。

^d 依據確認反應的反應比例。

^e 中位數從 Kaplan-Meier 機率中計算。

圖 1. PFS 的 Kaplan-Meier 曲線— EMBRACA 試驗

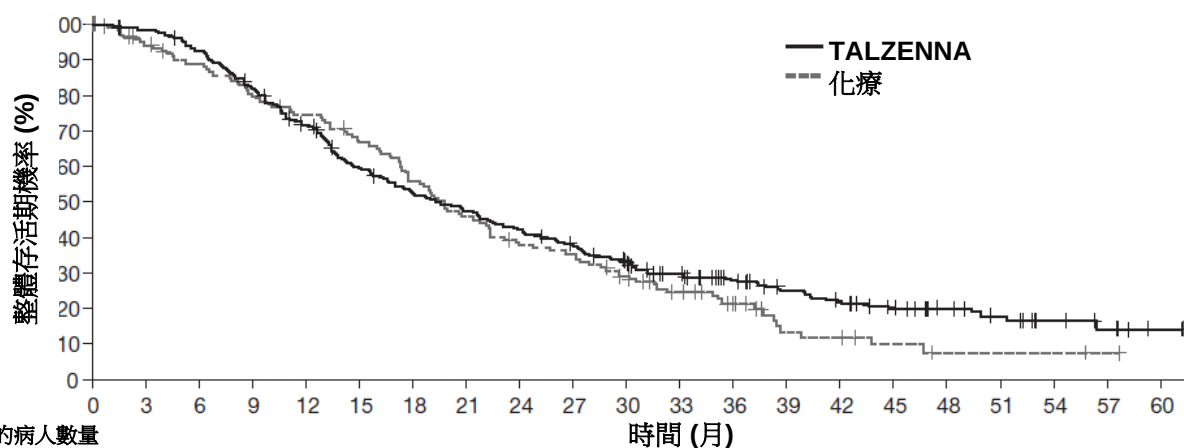


有風險的病人數量

TALZENNA	287	229	148	91	55	42	29	23	16	12	5	3	1
化療	144	68	34	22	9	8	4	2	2	1			

縮寫：PFS=無惡化存活期。

圖 2. OS 的 Kaplan-Meier 曲線- EMBRACA 試驗 (ITT 族群)



有風險的病人數量

TALZENNA	287	280	264	232	199	163	143	128	113	101	85	68	54	41	35	27	20	15	9	6	2
化療	144	125	116	105	96	86	71	58	48	44	34	25	18	8	7	4	2	2	2	1	0

縮寫：OS=整體存活期。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔盒裝、30 顆塑膠瓶裝。

13.2 效期

效期請參照外盒標示。

13.3 儲存條件

儲存於 30°C 以下。

15. 其他

版本：USPI 202109-2

製造廠：Excella GmbH & Co. KG

廠址：Nürnberg Strasse 12, 90537 Feucht, Germany

藥商：美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓