核准日期：2024 年 10 月 29 日
修改日期：2025 年 07 月 01 日

甲苯磺酸他拉唑帕利胶囊说明书

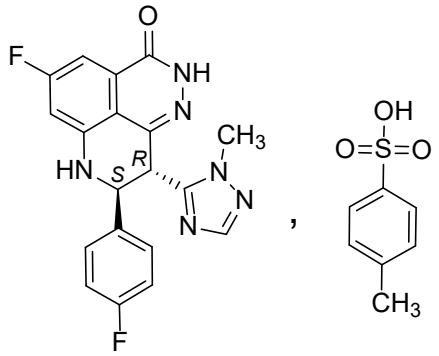
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：甲苯磺酸他拉唑帕利胶囊
商品名称：泰泽纳/TALZENNA
英文名称：Talazoparib Tosylate Capsules
汉语拼音：Jiabenhuangsuan Talazuopali Jiaonang

【成份】

本品活性成份为甲苯磺酸他拉唑帕利。
化学名称：(8*S*,9*R*)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-2,7,8,9-四氢-3*H*-吡啶并[4,3,2-*de*]酞嗪-3-酮 4-甲基苯磺酸盐 (1:1)
化学结构式：



分子式：$C_{26}H_{22}F_2N_6O_4S$
分子量：552.56
辅料：微晶纤维素胶态二氧化硅共处理物、羟丙甲纤维素空心胶囊（Ⅰ）。

【性状】

0.1 mg 规格：本品为白色囊帽和白色囊体组成的不透明硬胶囊，囊帽印有黑色“Pfizer”字样，囊体印有黑色“TLZ 0.1”字样，内容物为白色至类白色粉末。
0.25 mg 规格：本品为乳白色囊帽和白色囊体组成的不透明硬胶囊，囊帽印有黑色“Pfizer”字样，囊体印有黑色“TLZ 0.25”字样，内容物为白色至类白色粉末。
0.35 mg 规格：本品为乳白色囊帽和乳白色囊体组成的不透明硬胶囊，囊帽印有黑色“Pfizer”字样，囊体印有黑色“TLZ 0.35”字样，内容物为白色至类白色粉末。
0.5 mg 规格：本品为浅粉色囊帽和白色囊体组成的不透明硬胶囊，囊帽印有黑色“Pfizer”字样，囊体印有黑色“TLZ 0.5”字样，内容物为白色至类白色粉末。

【适应症】

本品联合恩扎卢胺用于 HRR 基因突变的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 成人患者。

【规格】

按 $C_{19}H_{14}F_2N_6O$ 计：（1）0.1mg （2）0.25mg （3）0.35mg （4）0.5mg

【用法用量】

患者选择

本品用于转移性去势抵抗性前列腺癌之前，必须采用经国家药监局批准或其他经验证的检测方法确认患者存在 HRR 基因突变（*ATM*、*ATR*、*BRCA1*、*BRCA2*、*CDK12*、*CHEK2*、*FANCA*、*MLH1*、*MRE11A*、*NBN*、*PALB2* 或 *RAD51C*）。（参见【适应症】、【临床试验】）。

推荐剂量

本品联合恩扎卢胺使用，推荐剂量为 0.5mg，每日口服一次，直到出现疾病进展或出现不可耐受的毒性。

恩扎卢胺的推荐给药剂量请参阅恩扎卢胺药品说明书。

接受本品和恩扎卢胺治疗的患者还应同时接受促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物治疗或应已接受双侧睾丸切除术。

给药

本品在进餐或空腹时均可服用。

整粒吞服，请勿打开或溶解胶囊。

若患者出现呕吐或漏服一剂本品，应在下一次给药时继续服用推荐剂量。

针对不良反应的剂量调整

为控制不良反应，根据严重程度和临床表现，可考虑减量或中断治疗。剂量减少建议见表 1。如果需要减少剂量三次以上，应停止使用本品治疗。

表 1. 针对不良反应的剂量调整

剂量减少	**剂量水平**
推荐起始剂量	0.5 mg 每日一次
第一次减少剂量	0.35 mg 每日一次
第二次减少剂量	0.25 mg 每日一次
第三次减少剂量	0.1 mg 每日一次

与恩扎卢胺相关的不良反应的剂量调整，请参阅恩扎卢胺说明书。

每个月以及出现临床指征时应监测全血细胞计数（参见【注意事项】）。

表 2. 针对不良反应的剂量调整和管理

不良反应	**暂停服用本品直至水平恢复至**	**恢复本品给药**
血红蛋白 < 8 g/dL	≥ 9 g/dL	恢复本品给药时需要降低剂量
血小板计数 <50,000/μL	≥75,000/μL	
中性粒细胞计数 <1,000/μL	≥1500/μL	
3 级或 4 级非血液学毒性	≤1 级	恢复本品给药需考虑降低剂量或者停药

肝损害
肝损害患者建议无需调整剂量（参见【临床药理】）。

肾损害
对于中度 (CLcr 30 – 59 mL/min) 和重度 (CLcr 15 – 29 mL/min) 肾损害患者应降低本品推荐剂量。对于重度肾损害患者，应监测不良反应是否增加，并根据建议针对不良反应调整剂量。

对于轻度肾损害 (CLcr 60 – 89 mL/min) 患者，建议无需调整剂量。目前尚未在需要血液透析的患者中进行本品的研究。

肾损害患者的推荐剂量
对于中度肾损害 (CLcr 30 - 59 mL/min) 患者，本品联合恩扎卢胺使用，推荐剂量为 0.35 mg，每日口服一次。

对于重度肾损害 (CLcr 15 - 29 mL/min) 患者，本品联合恩扎卢胺使用，推荐剂量为 0.25 mg，每日口服一次。

儿童及青少年
尚无儿童或青少年人群使用经验。

老年人
老年患者无需调整剂量（参见【老年用药】和【药代动力学】）。

【不良反应】
以下有临床意义的不良反应在说明书的其他部分进行描述：

- 骨髓增生异常综合症/急性髓性白血病（参见【注意事项】）
- 骨髓抑制 （参见【注意事项】）

临床试验经验

由于临床试验在不同的条件下完成，无法直接比较一种药物在临床试验中观察到的不良反应率和其他药物在临床试验中的不良反应率，且试验结果未必反映实际应用中的不良反应率。

在入组 TALAPRO-2 研究的 HRR 基因突变型 mCRPC 患者中评估了本品与恩扎卢胺联合治疗的安全性（参见【临床试验】）。患者被随机分配接受本品 0.5 mg 联合恩扎卢胺 160 mg 每日一次 (n = 197) 或安慰剂联合恩扎卢胺 160 mg 每日一次 (n = 199)，持续用药直至疾病进展或出现不可接受的毒性。在接受本品治疗的患者中，86% 的患者暴露 6 个月或更长，60% 的患者暴露 1 年以上，18% 的患者暴露 2 年以上。

接受本品与恩扎卢胺联合治疗的患者中有 30% 发生严重不良反应。在 > 2% 的患者中报告的严重不良反应包括贫血 (9%) 和骨折 (3%)。1.5% 的患者发生致命不良反应，包括感染性肺炎、COVID 感染和脓毒症（各 1 例患者）。

本品与恩扎卢胺联合治疗组中有 10% 的患者因不良反应而永久停用本品。导致永久停用本品的最常见不良反应为贫血 (4%)、疲劳、骨折、缺血性心脏病和脊髓压迫（各 1%）。

本品与恩扎卢胺联合治疗组中有 58% 的患者因不良反应而中断本品给药。导致本品给药中断的最常见不良反应为贫血 (42%)、中性粒细胞减少症 (15%)、血小板计数降低 (9%) 和疲劳 (5%)。

本品与恩扎卢胺联合治疗组中有 52% 的患者因不良反应而减少本品剂量。导致本品剂量减少的最常见不良反应为贫血 (43%)、中性粒细胞计数降低 (15%)、血小板计数降低 (6%) 和疲劳 (4%)。

在接受本品和恩扎卢胺联合治疗的患者中，最常见 (≥ 10%) 的不良反应（包括实验室检查异常）为血红蛋白减少、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、疲劳、血小板减少、钙含量减少、恶心、食欲减退、钠减少、磷酸盐减少、骨折、镁减少、头晕、胆红素升高、钾减少和味觉倒错。

表 3 和表 4 分别汇总了 TALAPRO-2 研究中的最常见不良反应和实验室检查异常。

表 3. TALAPRO-2 研究中接受本品的患者报告的不良反应 [a] (≥ 10%) [组间差异 ≥ 2%]

	本品 + 恩扎卢胺 N = 197			**安慰剂 + 恩扎卢胺 N = 199**		
	1 - 4 级 %	**3 级 %**	**4 级 %**	**1 - 4 级 %**	**3 级 %**	**4 级 %**
疲劳 [b]	49	4	0	40	1	0
恶心	21	2	0	17	1	0.5
食欲减退	20	1	0	14	1	1
骨折 [c]	14	3	0	10	1.5	0
头晕 [d]	13	1.5	0	9	1.5	0
味觉倒错 [e]	10	0	0	4.5	0	0

缩略词：N = 患者人数。

a. 按 NCI CTCAE 4.03 分级。

b. 包括疲劳和虚弱。

c. 骨折包括多个类似术语。

d. 包括头晕、体位性头晕、眩晕。

e. 包括味觉丧失、嗅觉丧失、味觉倒错。

在接受本品和恩扎卢胺联合治疗的患者中，< 10% 的患者发生的临床相关不良反应包括腹痛 (9%)、呕吐 (9%)、脱发 (7%)、消化不良 (4%)、静脉血栓栓塞 (3%) 和口腔黏膜炎 (2%)。

表 4　　TALAPRO-2 研究中接受本品的患者报告的较基线恶化的选定实验室检查异常 (≥ 10%)

实验室检查异常	本品 + 恩扎卢胺 N = 197[a]			安慰剂 + 恩扎卢胺 N = 199[a]		
	1 - 4 级 %	3 级 %	4 级 %	1 - 4 级 %	3 级 %	4 级 %
血红蛋白减少	79	41	0	34	6	0
中性粒细胞减少	60	18	1	18	0	1
淋巴细胞减少	58	13	0	36	7	0
血小板减少	45	6	3	8	0.5	0
钙含量减少	25	0	1	11	0	1
钠减少	22	3	0	20	1.5	0
磷酸盐减少	17	3	1	13	2	0
镁减少	14	0	1	12	0	0.5
胆红素升高	11	0.5	0	7	0	0
钾减少	11	0	1	7	1	0.5

缩略词：N = 患者人数。

[a] 根据有基线值且有至少一个治疗后值的患者人数，安慰剂联合恩扎卢胺治疗组中用于计算比率的分母为 198 或 199 不等。

【禁忌】

对本品成分及辅料有过敏史的患者。

【注意事项】

骨髓增生异常综合症/急性髓性白血病

在接受本品治疗的患者中，曾报告有骨髓增生异常综合症/急性髓性白血病 (MDS/AML) 的情况，其中包括死亡病例。

总体而言，在临床研究中，接受本品单药治疗的实体瘤患者中有 0.4% (3/788) 报告了 MDS/AML。在 TALAPRO-2 研究中，接受本品联合恩扎卢胺治疗的 511 例患者中有 2 例 (0.4%) 出现 MDS/AML，接受安慰剂联合恩扎卢胺治疗的 517 例患者中有 0 例 (0%) 出现 MDS/AML（参见【不良反应】）。出现 MDS/AML 之前，这 5 例患者接受本品治疗的持续时间分别为 0.3、1、2、3 和 5 年。这些患者大多数既往接受过铂类药物化疗和/或其他损伤 DNA 的疗法（包括放射治疗）。

在患者从既往化疗引起的血液学毒性中充分恢复之前，不要开始本品治疗。使用本品治疗期间，每月应监测血细胞计数。如果血液学毒性持续存在，则中断本品给药并且每周监测血细胞计数直至恢复。如果 4 周内血细胞计数水平尚未恢复，则将患者转至血液科医生进行进一步检查，包括骨髓分析和采集血样进行细胞遗传学分析。如果确诊 MDS/AML，则停用本品。

骨髓抑制

在接受本品治疗的患者中，已报告有骨髓抑制的情况，包括贫血、中性粒细胞减少症和

/或血小板减少症（参见【不良反应】）。

在接受本品单药治疗的患者中，分别有 39%、21% 和 15% 的患者报告了 ≥3 级的贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症。由于贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症而停药的患者比例分别为 0.7%、0.3% 和 0.3%。

在 TALAPRO-2 研究中接受本品联合恩扎卢胺治疗的患者中，分别有 45%、18% 和 8% 的患者报告了 ≥3 级的贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症。总体而言，39% 的患者 (199/511) 需要红细胞输注，其中 22% (111/511) 需要多次输注。由于贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症而停药的患者比例分别为 7%、3% 和 0.4%。

在患者从既往治疗引起的血液学毒性中充分恢复之前，不要使用本品治疗。使用本品治疗期间，应每月监测血细胞计数。如果血液学毒性未在 28 天内缓解，则停用本品并将患者转至血液科医生进行进一步检查，包括骨髓分析和采集血样进行细胞遗传学分析（参见【用法用量】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

本品目前批准用于男性患者的适应症。
基于动物研究结果及本品作用机制（参见【药理毒理】），妊娠女性服用本品可能会造成胚胎-胎儿伤害。尚无妊娠女性服用本品的数据，因此无法获知与药物相关的风险。

哺乳

本品目前批准用于男性患者的适应症。
目前暂无关于他拉唑帕利是否分泌至人乳中、药物对乳汁生成的影响或药物对母乳喂养儿童的影响的数据。

避孕

本品目前批准用于男性患者的适应症。
根据遗传毒性和动物生殖研究，如果男性患者的女性伴侣有生育能力或已受孕，建议其在本品治疗期间以及末次给药后 4 个月内使用有效的避孕措施（参见【药理毒理】）。

生育力

根据动物研究，本品可能损害男性的生育能力（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 TALAPRO-2 研究中，197 例接受本品治疗的患者中，77% 的患者 ≥65 岁， 30% 的患者≥75 岁。未观察到这些老年患者与年轻患者使用本品的安全性或有效性存在总体差异。

【药物相互作用】

P-gp 抑制剂的影响

尚未研究本品与恩扎卢胺联合用药时同时使用P-gp抑制剂对他拉唑帕利暴露量的影响。本品与强效 P-gp 抑制剂合用时会导致他拉唑帕利暴露量的增加（参见【临床药理】），应避免伴随使用强效 P-gp 抑制剂，包括但不限于胺碘酮、卡维地洛、克拉霉素、考比司他、达芦那韦、决奈达隆、红霉素、茚地那韦、伊曲康唑、酮康唑、拉帕替尼、洛匹那韦、普罗帕酮、奎尼丁、雷诺嗪、利托那韦、沙奎那韦、特拉匹韦、替拉那韦和维拉帕米。当必须与 P-gp 抑制剂同时使用时，应监测患者不良反应是否增加，并根据建议针对不良反应调整剂量（参见【用法用量】）。

P-gp 诱导剂的影响

与利福平合用时，不需要调整他拉唑帕利的剂量（参见【临床药理】）。尚未开展其他 P-gp 诱导剂对他拉唑帕利暴露量影响的研究。其他 P-gp 诱导剂（包括但不限于卡马西平、苯妥英和圣约翰草）可能会降低他拉唑帕利的暴露量。

BCRP 抑制剂的影响

本品与 BCRP 抑制剂同时使用可能会增加他拉唑帕利的暴露量（参见【临床药理】），这可能会增加不良反应的风险。当本品与 BCRP 抑制剂同时使用时，应监测患者不良反应是否增加，并根据建议针对不良反应调整剂量（参见【用法用量】）。

降酸剂的影响

群体 PK 分析表明，与降酸剂（包括质子泵抑制剂、组胺受体 2 拮抗剂[H_2RA]或其他降酸剂）合用时，他拉唑帕利的吸收未受到显著影响。

【药物过量】

没有针对本品药物过量的特定治疗方法，并且尚未确定药物过量的症状。如果用药过量，应停用本品治疗，考虑洗胃，遵循一般支持措施，并对症治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

尚未充分表征本品的安全性和有效性的暴露-效应关系和药效学应答的时程。

心脏电生理学

本品在 1 mg 剂量下不会大幅延长 QTc（即> 20 ms）。

药代动力学

患者每日一次口服 1 mg 本品单药之后，他拉唑帕利稳态时的平均[变异系数百分比（CV%）]AUC 和最大观测血浆浓度（C_{max}）分别为 208 (37%) ng.hr/mL 和 16.4 (32%) ng/mL。平均（CV%）稳态 C_{trough} 为 3.53 (61%) ng/mL。

患者联合恩扎卢胺每日一次口服本品 0.5 mg（前列腺癌患者推荐剂量）后，平均（CV%）稳态 C_{trough} 范围为 3.29 至 3.68 ng/mL（45%-48%）。

他拉唑帕利的药代动力学（PK）在 0.025 mg 至 2 mg 范围内呈线性。他拉唑帕利每日一次口服 1 mg 后的中位蓄积比范围介于 2.3 至 5.2 之间。单独用药时，他拉唑帕利血浆浓度在 2 至 3 周内达到稳态，与恩扎卢胺联合用药时在 9 周内达到稳态。

吸收
达到 C_{max} 的中位时间（T_{max}）通常在给药后 1 至 2 小时。

食物影响
在随高脂肪、高热量食物（大约 800 至 1000 卡路里，其中 150、250 和 500 至 600 卡路里分别来自蛋白质、碳水化合物和脂肪）后单次服用 0.5 mg 本品之后，药物平均 C_{max} 降低 46%，中位 T_{max} 从 1 小时延迟至 4 小时，AUC 未发生显著变化。

分布
他拉唑帕利的平均表观分布容积为 420 L。在体外，他拉唑帕利的蛋白结合率为 74%，与他拉唑帕利浓度无关。

清除
本品的平均终末血浆半衰期（±标准差）为 90（±58）小时，平均表观口服清除率（受试者间变异性）为 6.45 L/h (31%)。

代谢
他拉唑帕利在肝脏内的代谢程度极低。已确定的代谢途径包括单氧化、脱氢、单-去氟-他拉唑帕利的半胱氨酸结合反应和葡萄糖苷酸结合反应。

排泄
他拉唑帕利的主要清除途径是经尿液排泄。尿液总放射性给药剂量的他拉唑帕利的回收率约为 68.7%（54.6% 为原型），粪便中的回收率为 19.7%（13.6% 为原型）。

特殊人群
年龄（18 至 88 岁）、性别、种族（361 名白人、41 名亚洲人、16 名黑人、9 名其他种族、63 名未报告种族）、体重（36 kg 至 162 kg）和轻度至重度肝功能损伤对他拉唑帕利的 PK 无临床意义的影响。

肾损害患者
轻度肾损害（ eGFR 60 – 89 mL/min/1.73 m^2）对他拉唑帕利药代动力学无有临床意义的影响。与肾功能正常 (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2) 受试者相比，中度肾损害（eGFR 30 – 59 mL/min/1.73 m^2）受试者的他拉唑帕利稳态总暴露量 (AUC) 增加 43%，重度肾损害（eGFR 15 – 29 mL/min/1.73 m^2）受试者增加 163%。与肾功能正常的受试者相比，中度肾损害受试者的他拉唑帕利稳态峰浓度 (C_{max}) 增加了 32%，重度肾损害受试者增加了 89%。与恩扎卢胺联合给药时，中度和重度肾损害患者中他拉唑帕利 AUC 出现相似的增加。尚未在需要血液透析的患者中进行他拉唑帕利的 PK 研究。没有证据表明他拉唑帕利的蛋白结合与肾功能之间存在关系。

药物间相互作用研究

临床研究

*P-gp 抑制剂的影响：*P-gp 抑制剂（伊曲康唑）与本品 0.5 mg 单次给药合用时，他拉唑帕利的 AUC 和 C_{max} 分别增加约 56%和 40%。与胺碘酮、卡维地洛、克拉霉素、伊曲康唑和维拉帕米这些 P-gp 抑制剂合用时，他拉唑帕利暴露量增加 45%。

与其他 P-gp 抑制剂（包括阿奇霉素、阿托伐他汀、地尔硫䓬、非洛地平、氟伏沙明和槲皮素）合用时，他拉唑帕利的药代动力学未出现有临床意义的影响。

*P-gp 诱导剂的影响：*P-gp 诱导剂（利福平）与 本品 1 mg 单次给药合用时，他拉唑帕利 C_{max} 增加 37%，但 AUC 不受影响。

*降酸剂的影响：*与降酸剂（包括质子泵抑制剂 [PPI]、组胺受体 2 拮抗剂 [H_2RA] 或其他降酸剂）合用对他拉唑帕利的吸收没有影响。

*恩扎卢胺：*恩扎卢胺与本品联合给药可使他拉唑帕利暴露量增加约 2 倍。

体外研究

*转运体：*他拉唑帕利是 P-gp 和 BCRP 转运体的底物，但不是 OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP、MATE1 或 MATE2-K 的底物。

他拉唑帕利不是 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP、MATE1 或 MATE2-K 的抑制剂。

*CYP 酶：*他拉唑帕利不是 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A4/5 的抑制剂。

他拉唑帕利不是 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4 的诱导剂。

*尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)：*他拉唑帕利不是 UGT 同工酶（1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 和 2B15）的抑制剂。

遗传药理学

未进行该项实验。

【临床试验】

TALAPRO-2 (NCT03395197) 研究是一项评估他拉唑帕利与恩扎卢胺联合治疗的疗效的随机、双盲、安慰剂对照、多队列试验，399 例 HRR 基因突变型 (HRRm) mCRPC 患者以 1:1 的比例随机接受恩扎卢胺 160 mg 每日一次联合他拉唑帕利 0.5 mg 或安慰剂每日一次给药，直至出现不可接受的毒性或疾病进展。所有患者均接受了 GnRH 类似物或既往接受过双侧睾丸切除术，且在既往雄激素剥夺治疗期间出现了进展。可入组既往接受过 CYP17 抑制剂或多西他赛治疗转移性去势敏感性前列腺癌的患者 (mCSPC) 。使用基于实体瘤组织或基于循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的下一代测序技术前瞻性地测定 HRR 基因的突变状态。要求患者至少携带直接或间接涉及 HRR 通路的 12 个基因（*ATM*、*ATR*、

BRCA1、*BRCA2*、*CDK12*、*CHEK2*、*FANCA*、*MLH1*、*MRE11A*、*NBN*、*PALB2* 或 *RAD51C*）中的至少 1 个突变基因。

按既往接受 CYP17 抑制剂或多西他赛治疗（是/否）进行随机化分层。

中位年龄为 70 岁（范围：41 - 90）；100% 为男性；68% 为白人，21% 为亚洲人，2.8% 为黑人，0.8% 为其他，7% 为不详/未报告；12% 为西班牙裔/拉丁美洲裔；基线 ECOG 体力状态为 0 (62%) 或 1 (38%)。39% 的患者仅患有骨疾病；15% 患有内脏性疾病。在 mCSPC 患者中，29% 的患者曾接受过多西他赛治疗，9% 的患者既往接受过 CYP17 抑制剂治疗。最常见发生突变的 HRR 基因 (> 5%)（包括共发生突变）为：*BRCA2* (34%)、*ATM* (22%)、*CDK12* (19%)、*CHEK2* (18%) 和 *BRCA1* (6%)。

主要疗效结果指标为 BICR 根据 RECIST 1.1 版和前列腺癌临床试验工作组 (PCWG3)（骨）标准评估的影像学无进展生存期 (rPFS)。另一个疗效结果指标是 OS。

在预先设定的中期分析中，与安慰剂联合恩扎卢胺治疗相比，随机分配至接受他拉唑帕利联合恩扎卢胺治疗在统计学上显著改善患者 rPFS 。在既往接受或未接受过 CYP17 抑制剂或多西他赛治疗的患者中观察到一致的 rPFS 结果。在 rPFS 分析之时，OS 数据尚未成熟（观察到24%的死亡事件）。表 5 和图 1 提供了疗效结果。

表 5. TALAPRO-2 研究的疗效结果（HRR 基因突变型 mCRPC）

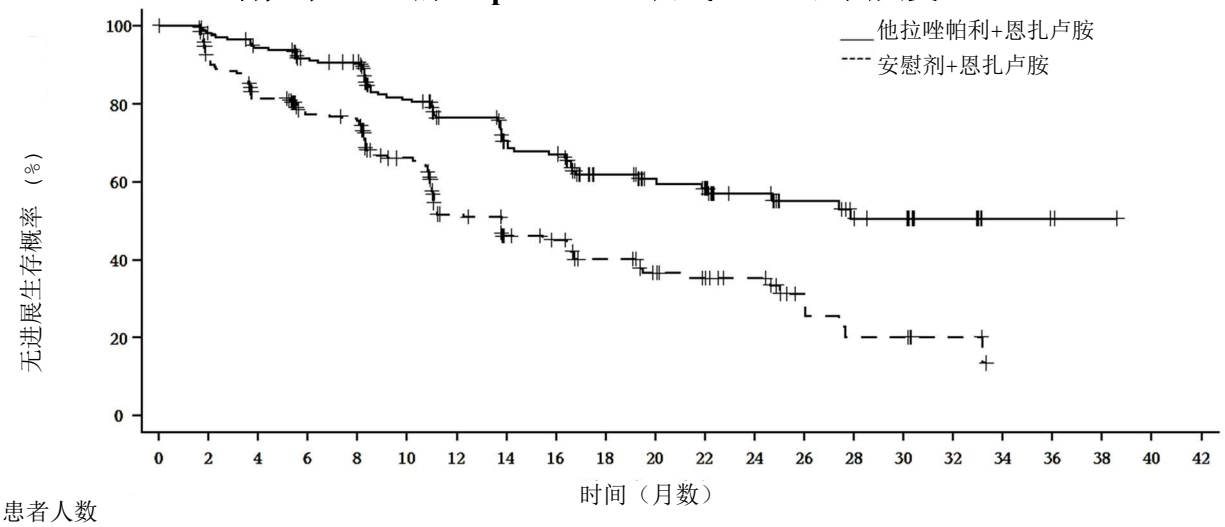
	他拉唑帕利 + 恩扎卢胺 (N = 200)	**安慰剂 + 恩扎卢胺 (N = 199)**
BICR 评估的影像学无进展生存期(rPFS)		
rPFS 事件数量，n (%)	66 (33)	104 (52)
中位月数 (95% CI)	NE (21.9, NE)	13.8 (11.0, 16.7)
风险比 (95% CI)*	0.45 (0.33, 0.61)	
p 值†	< 0.0001	

缩略词：BICR = 盲态独立中心审查；CI = 置信区间；CSPC = 去势敏感性前列腺癌；HRRm = 同源重组修复基因突变型；mCRPC = 转移性去势抵抗性前列腺癌；N = 患者人数；NE = 不可评估。

* 风险比和 CI 基于针对 CSPC 的既往治疗分层的 Cox PH 模型计算。

† p 值是基于针对 CSPC 的既往治疗分层的对数秩检验得出，并与边界值 0.0076 进行比较。

图 1.　　TALAPRO-2研究中 rPFS 的 Kaplan-Meier 曲线（HRR 基因突变型 mCRPC）



有风险的患者人数

他拉唑帕利+恩扎卢胺	200	191	180	168	163	131	107	86	82	60	49	45	34	26	21	19	9	4	2	1	0
安慰剂+恩扎卢胺	199	171	149	131	126	96	67	51	47	38	29	25	21	11	7	7	4	0	0	0	0

缩略词：HRRm＝同源重组修复基因突变型；mCRPC＝转移性去势抵抗性前列腺癌；rPFS＝影像学无进展生存期。

BRCA 突变型 (*BRCA*m) 和非 *BRCA*m HRRm 患者的 rPFS 探索性亚组分析见表6。

表 6.　　TALAPRO-2 研究中按 *BRCA*m 状态进行的探索性 rPFS 亚组分析（HRR 基因突变型 mCRPC）

	***BRCA*m**		**非 *BRCA*m HRRm***	
	他拉唑帕利+恩扎卢胺 N = 71	**安慰剂 + 恩扎卢胺 N = 84**	**他拉唑帕利 + 恩扎卢胺 N = 129**	**安慰剂 + 恩扎卢胺 N = 115**
rPFS				
事件数量，n (%)	15 (21)	54 (64)	51 (40)	50 (43)
中位月数 (95% CI)	NE (NE, NE)	11.0 (8.3, 11.1)	24.7 (16.4, NE)	16.7 (13.8, 27.7)
风险比 (95% CI)	0.20 (0.11, 0.36)		0.72 (0.49, 1.07)	

缩略词：*BRCA*m＝乳腺癌易感基因突变型；CI＝置信区间；HRRm＝同源重组修复基因突变型；NE＝不可评估；rPFS＝影像学无进展生存期。

*　包括 4 例非 HRR 基因突变型但被错误随机分配至 HRRm 分层的患者。

【药理毒理】

药理作用

他拉唑帕利是一种聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP，包括 PARP1 和 PARP2）抑制剂，该酶在 DNA 修复中发挥作用。携带 DNA 修复基因（包括 *BRCA 1* 和 *BRCA 2*）缺陷的癌细胞系的体外试验显示，他拉唑帕利诱导的细胞毒性可能涉及抑制 PARP 酶活性和增加 PARP-DNA 复合物的形成，从而导致 DNA 损伤、细胞增殖减少和细胞凋亡。他拉唑帕利在携带突变 *BRCA 1* 和 *BRCA 2* 或野生型 *BRCA 1* 和 *BRCA 2* 的患者来源的乳腺癌异

种移植瘤模型中可见抗肿瘤活性。

毒理研究

遗传毒性

他拉唑帕利 Ames 试验结果为阴性。他拉唑帕利人外周血淋巴细胞体外染色体畸变试验和大鼠体内骨髓微核试验结果均为阳性。这种致染色体断裂性与他拉唑帕利的主要药理作用导致的基因组不稳定性一致，提示其对人具有潜在的遗传毒性。

生殖毒性

他拉唑帕利尚未进行生育力试验。在长达 3 个月的重复给药毒性试验中，大鼠在≥0.04 mg/kg/天和犬在≥0.01 mg/kg/天剂量下（分别约为临床推荐剂量 1mg/天暴露量 AUC 的 1.0 倍和 0.2 倍）可见给药相关的睾丸和附睾毒性，包括器官重量降低、管腔内细胞碎片、精子减少和变性/萎缩。大鼠在≥1 mg/kg/天剂量下（约为临床推荐剂量 1mg/天 AUC 的 9.5 倍）可见卵巢卵泡闭锁。

在胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠在器官发生期经口给予他拉唑帕利 0.015、0.05 和 0.15 mg/kg/天。他拉唑帕利在≥0.015 mg/kg/天剂量下（约为临床推荐剂量 1mg/天 AUC 的 0.24 倍）可导致胚胎-胎仔死亡。0.015 mg/kg/天剂量下可见胎仔体重降低、胎仔畸形（眼球凹陷、小眼、胸骨裂开和颈椎弓融合）和结构变异（包括胸骨节、头骨、肋骨和椎骨的畸形或不完全骨化）发生率增加。

致癌性

他拉唑帕利尚未进行致癌性研究。

【贮藏】

密封，不超过 30°C 保存。
请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

高密度聚乙烯瓶装。
30 粒/瓶，1 瓶/盒。

【有效期】

48 个月。

【执行标准】

JX20240111

【批准文号】

0.1mg：国药准字 HJ20240121
0.25mg：国药准字 HJ20240122
0.35mg：国药准字 HJ20240123
0.5mg：国药准字 HJ20240124

【上市许可持有人】

名　　称：Pfizer Europe MA EEIG

注册地址：Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

【生产企业】
企业名称：Excella GmbH & Co. KG
生产地址：Nürnberger Strasse 12 90537 Feucht Germany

【境内责任人】
名　　称：辉瑞投资有限公司
地　　址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层
联系方式：400 910 0055