

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule

Talzenna 1 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,25 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.

Talzenna 1 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 1 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule

Neprozirne tvrde kapsule približnih dimenzija 14,30 mm x 5,32 mm sa kapičom boje bjelokosti (s otisnutim „Pfizer“ u crnoj boji) i bijelim tijelom (s otisnutim „TLZ 0,25“ u crnoj boji).

Talzenna 1 mg tvrde kapsule

Neprozirne tvrde kapsule približnih dimenzija 14,30 mm x 5,32 mm sa svijetlocrvenom kapičom (s otisnutim „Pfizer“ u crnoj boji) i bijelim tijelom (s otisnutim „TLZ 1“ u crnoj boji).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Monoterapija lijekom Talzenna indicirana je za liječenje odraslih bolesnika s mutacijama gena BRCA1/2 u zametnim stanicama koji boluju od lokalno uznapredovalog ili metastatskog HER2-negativnog raka dojke. Bolesnici su prethodno trebali biti liječeni antraciklinom i/ili taksanom u (neo)adjuvantnom, lokalno uznapredovalom ili metastatskom okruženju osim ako ta liječenja nisu bila prikladna za bolesnike (vidjeti dio 5.1). Bolesnici koji boluju od raka dojke s pozitivnim hormonskim receptorima trebali su prethodno primiti terapiju na endokrinoj bazi ili se terapija na endokrinoj bazi smatrala neprikladna za njih.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Talzenna treba započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva u primjeni lijekova protiv raka.

Bolesnici trebaju biti odabrani za liječenje raka dojke lijekom Talzenna na temelju prisutnosti štetnih ili sumnje na štetne mutacije gena BRCA u zametnim stanicama koje je utvrdio iskusni laboratorij primjenom potvrđene metode testiranja.

Genetičko savjetovanje za bolesnike s mutacijama gena BRCA potrebno je provesti sukladno nacionalnim propisima, koliko je primjenjivo.

Doziranje

Preporučena doza je 1 mg talazopariba jednom na dan. Bolesnike je potrebno liječiti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako bolesnik povraća ili propusti dozu, dodatna doza se ne smije uzeti. Sljedeću propisanu dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

Prilagodbe doze

Prilikom liječenja nuspojava potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja ili smanjenje doze na temelju težine i kliničke slike (tablica 2). Preporučena smanjenja doze navedena su u tablici 1.

Tablica 1. Prilagodbe doze zbog toksičnosti

	Razina doze
Preporučena početna doza	1 mg (jedna kapsula od 1 mg) jednom na dan
Prvo smanjenje doze	0,75 mg (tri kapsule od 0,25 mg) jednom na dan
Drugo smanjenje doze	0,5 mg (dvije kapsule od 0,25 mg) jednom na dan
Treće smanjenje doze	0,25 mg (jedna kapsula od 0,25 mg) jednom na dan

Potrebno je pribaviti kompletnu krvnu sliku prije početka terapije lijekom Talzenna te je pratiti mjesečno i prema kliničkoj potrebi (vidjeti tablicu 2 i dio 4.4).

Tablica 2. Promjena doze i liječenje

	Ne uzimajte lijek Talzenna dok se razine ne vrate na	Nastavite uzimati lijek Talzenna
Hemoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Nastavite uzimati sljedeću nižu dozu lijeka Talzenna
Broj trombocita < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Broj neutrofila < 1000/μl	≥ 1500/μl	
Nehematološka nuspojava stupnja 3 ili stupnja 4	≤ Stupanj 1	Razmotrite nastavak primjene sljedeće niže doze lijeka Talzenna ili prekid primjene lijeka Talzenna

Istodobno liječenje inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)

Jaki inhibitori P-gp-a mogu uzrokovati povećanu izloženost talazoparibu. Treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih inhibitora P-gp-a tijekom liječenja talazoparibom. Istodobnu primjenu treba uzeti u obzir samo nakon pažljive procjene mogućih koristi i rizika. Ako se istodobna primjena s jakim inhibitorom P-gp-a ne može izbjeći, potrebno je smanjiti dozu lijeka Talzenna na sljedeću nižu dozu. Kada se prekine primjena jakog inhibitora P-gp-a, treba povećati dozu lijeka Talzenna (nakon 3–5 poluvijekova inhibitora P-gp-a) na dozu koja je korištena prije uvođenja jakog inhibitora P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (ukupni bilirubin $\leq 1 \times$ gornja granica normale [GGN] i aspartat aminotransferaza (AST) $>$ GGN ili ukupni bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i bilo koji AST). Lijek Talzenna nije ispitan u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin $> 1,5$ do $3,0 \times$ GGN i bilo koji AST) ili teškim oštećenjem jetre (ukupni bilirubin $> 3,0 \times$ GGN i bilo koji AST) (vidjeti dio 5.2). Lijek Talzenna smije se primjenjivati u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre samo ako korist nadmašuje mogući rizik, dok je potrebno pažljivo pratiti funkciju jetre i moguću pojavu štetnih događaja u bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega ($60 \text{ ml/min} \leq$ klirens kreatinina [CrCL] $< 90 \text{ ml/min}$). Preporučena početna doza lijeka Talzenna je 0,75 mg jednom na dan za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 60 \text{ ml/min}$). Preporučena početna doza lijeka Talzenna je 0,5 mg jednom na dan za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$). Lijek Talzenna nije ispitan u bolesnika s CrCL $< 15 \text{ ml/min}$ ili u bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba (≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Talzenna u djece i adolescenata < 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Talzenna se primjenjuje peroralno. Kapsule je potrebno progutati cijele te se ne smiju otvarati niti otopiti kako bi se izbjegao kontakt sa sadržajem kapsule. Mogu se uzimati sa hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

U bolesnika liječenih talazoparibom prijavljena je mijelosupresija koja uključuje anemiju, leukopeniju/neutropeniju i/ili trombocitopeniju (vidjeti dio 4.8). Ne smije se započeti s primjenom talazopariba dok se bolesnici ne oporave od hematološke toksičnosti koju je uzrokovala prethodna terapija (\leq stupanj 1).

Potrebno je poduzeti mjere kako bi se rutinski pratili hematološki parametri te znakovi i simptomi povezani s anemijom, leukopenijom/neutropenijom i/ili trombocitopenijom u bolesnika koji primaju talazoparib. Ako se pojave takvi događaji, preporučuju se promjene doze (smanjenje ili privremeni prekid) (vidjeti dio 4.2). Prema potrebi se može primijeniti suportivna skrb sa ili bez transfuzija krvi i/ili trombocita i/ili primjena čimbenika stimulacije kolonija.

Mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija

U bolesnika koji su primali inhibitore enzima poli (adenozin difosfat-riboza) polimeraze (PARP), uključujući talazoparib, prijavljeni su mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija (MDS/AML). Ukupno gledano MDS/AML je prijavljen u 2 od 584 (0,3 %) bolesnika koji boluju od solidnih tumora liječenih talazoparibom u kliničkim ispitivanjima. Potencijalni čimbenici koji pridonose razvoju MDS/AML uključuju prethodnu kemoterapiju koja sadrži platinu, druge lijekove koji oštećuju DNK ili radioterapiju. Potrebno je pribaviti kompletnu krvnu sliku na početku ispitivanja i mjesečno je pratiti radi moguće pojave znakova hematološke toksičnosti tijekom liječenja. Ako je potvrđen MDS/AML, treba prekinuti primjenu talazopariba.

Kontracepcija u žena reproduktivne dobi

Talazoparib je bio klastogen u *in vitro* testu aberacije kromosoma u humanim limfocitima periferne krvi i u *in vivo* mikronukleus testu koštane srži u štakora, ali nije bio mutagen u Amesovom testu (vidjeti dio 5.3), te može izazvati oštećenja fetusa kada se daje trudnici. Potrebno je upozoriti trudnice o mogućem riziku za fetus (vidjeti dio 4.6). Žene reproduktivne dobi ne smiju zatrudnjeti dok uzimaju lijek Talzenna i ne smiju biti trudne na početku liječenja. Sve žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću prije liječenja.

Potrebna je visokoučinkovita metoda kontracepcije za bolesnice tijekom liječenja lijekom Talzenna i najmanje 7 mjeseci nakon završetka terapije. Budući da se ne preporučuje upotreba hormonske kontracepcije u bolesnica s rakom dojke, trebale bi se koristiti dvije nehormonalne i komplementarne metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Muške bolesnike koji imaju partnerice reproduktivne dobi ili trudne partnerice treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju (čak i nakon vazektomije) tijekom liječenja lijekom Talzenna te najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Talazoparib je supstrat za prijenosnike lijekova P-gp i protein rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) te se uglavnom izlučuje bubrežnim klirensom kao nepromijenjeni spoj.

Lijekovi koji mogu utjecati na koncentracije talazopariba u plazmi

Inhibitori P-gp-a

Podaci iz ispitivanja interakcije između lijekova u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima pokazali su da je istodobna primjena višekratnih dnevnih doza inhibitora P-gp-a, itrakonazola od 100 mg dva puta dnevno s jednokratnom dozom talazopariba od 0,5 mg, povećala ukupnu izloženost talazoparibu (AUC_{inf}) i vršnu koncentraciju talazopariba (C_{max}) za približno 56 %, odnosno 40 %, u usporedbi s jednokratnom dozom talazopariba od 0,5 mg kada se primjenjuje sam. Analiza populacijske farmakokinetike isto je tako pokazala da je istodobna primjena jakih inhibitora P-gp-a povećala izloženost talazoparibu za 45 %, u usporedbi s talazoparibom kada se primjenjuje sam.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu jakih inhibitora P-gp-a (uključujući, ali ne ograničavajući se na: amiodaron, karvedilol, klaritromicin, kobicistat, darunavir, dronedaron, eritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lapatinib, lopinavir, propafenon, kvinidin, ranolazin, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, tipranavir i verapamil). Ako se istodobna primjena s jakim inhibitorom P-gp-a ne može izbjeći, potrebno je smanjiti dozu lijeka Talzenna (vidjeti dio 4.2).

Induktori P-gp-a

Podaci iz ispitivanja interakcije između lijekova u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima pokazali su da je istodobna primjena jednokratne doze talazopariba od 1 mg s višekratnim dnevnim dozama induktora P-gp-a, rifampina od 600 mg, pri čemu se rifampin istodobno primjenjivao 30 minuta prije talazopariba na dan primjene doze talazopariba, povećala C_{max} talazopariba za približno

37 % dok nije bilo utjecaja na AUC_{inf} , u usporedbi s jednokratnom dozom talazopariba od 1 mg kada se primjenjuje sam. To je vjerovatno neto učinak i indukcije i inhibicije P-gp-a rifampinom pod ispitanim uvjetima u ispitivanju interakcije između lijekova. Prilagodbe doze talazopariba nisu potrebne kada se talazoparib istodobno primjenjuje s rifampinom. Međutim učinak drugih induktora P-gp-a na izloženost talazoparibu nije ispitivana. Drugi induktori P-gp-a (uključujući, ali ne ograničavajući se na karbamazepin, fenitoin i gospinu travu) mogu smanjiti izloženost talazoparibu.

Inhibitori BCRP-a

Učinak inhibitora BCRP-a na farmakokinetiku talazopariba nije ispitivan *in vivo*. Istodobna primjena talazopariba s inhibitorima BCRP-a može povećati izloženost talazoparibu. Treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih inhibitora BCRP-a (uključujući, ali ne ograničavajući se na kurkumin i ciklosporin). Ako se istodobna primjena jakih inhibitora BCRP-a ne može izbjeći, bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave pojačanih nuspojava.

Učinak lijekova koji smanjuju kiselinu

Analiza populacijske farmakokinetike pokazuje da istodobna primjena lijekova koji smanjuju kiselinu, uključujući inhibitore protonske pumpe i antagoniste histaminskih receptora tipa 2 (H₂RA) ili druge lijekove koji smanjuju kiselinu, nije imala značajan utjecaj na apsorpciju talazopariba.

Sistemska hormonska kontracepcija

Nisu provedena ispitivanja interakcije lijekova između talazopariba i oralnih kontraceptiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi ne smiju zatrudnjeti dok uzimaju lijek Talzenna i ne smiju biti trudne na početku liječenja. Sve žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću prije liječenja (vidjeti dio 4.4).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovite oblike kontracepcije (vidjeti dio 4.4) prije početka liječenja, tijekom liječenja i tijekom 7 mjeseci nakon završetka liječenja talazoparibom. Budući da se ne preporučuje upotreba hormonske kontracepcije u bolesnica s rakom dojke, trebale bi se koristiti dvije nehormonalne i komplementarne metode kontracepcije. Muške bolesnike koji imaju partnerice reproduktivne dobi ili trudne partnerice treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju (čak i nakon vazektomije) tijekom liječenja lijekom Talzenna te najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Talzenna u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su embrio-fetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Lijek Talzenna može izazvati oštećenja fetusa kada se daje trudnici. Ne preporučuje se koristiti lijek Talzenna tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se talazoparib u majčino mlijeko. Rizik za dojenčad ne može se isključiti te se stoga dojenje ne preporučuje tijekom liječenja lijekom Talzenna i tijekom najmanje 1 mjesec nakon zadnje doze.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti u bolesnika. Na temelju nekliničkih nalaza na testisima (djelomično reverzibilni) i jajniku (reverzibilni) lijek Talzenna može smanjiti plodnost u muškaraca reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Talzenna može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor/astenija ili omaglica se mogu pojaviti nakon primjene talazopariba.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni profil sigurnosti primjene lijeka Talzenna temelji se na skupnim podacima 494 bolesnika koji su primali talazoparib u dozi od 1 mg dnevno u kliničkim ispitivanjima solidnih tumora, uključujući 286 bolesnika iz randomiziranog ispitivanja faze 3 s lokalno uznapredovalim ili metastatskim HER2-negativnim rakom dojke s mutiranim BRCA genom u zametnim stanicama (gBRCAm) i 83 bolesnika iz nerandomiziranog ispitivanja faze 2 na bolesnicima s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke s mutiranim BRCA genom u zametnim stanicama.

Najčešće ($\geq 25\%$) nuspojave u bolesnika koji su primali talazoparib u ovim kliničkim ispitivanjima bile su: umor (57,1%), anemija (49,6%), mučnina (44,3%), neutropenija (30,2%), trombocitopenija (29,6%) i glavobolja (26,5%). Najčešće ($\geq 10\%$) nuspojave talazopariba stupnja ≥ 3 bile su anemija (35,2%), neutropenija (17,4%) i trombocitopenija (16,8%).

Promjene doze (smanjenja doze ili privremeni prekidi) zbog bilo koje nuspojave dogodile su se kod 62,3% bolesnika koji su primali lijek Talzenna. Najčešće nuspojave koje su dovele do promjena doze bile su anemija (33,0%), neutropenija (15,8%) i trombocitopenija (13,4%).

Trajni prestanak primjene lijeka zbog nuspojave dogodio se kod 3,6% bolesnika koji su primali lijek Talzenna. Medijan trajanja izlaganja iznosio je 5,4 mjeseci (raspon od 0,03 do 61,1).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave temeljene na objedinjenim nizovima podataka razvrstanim prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti sažete su u tablici 3. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 3. Nuspojave temeljene na objedinjenim nizovima podataka iz 5 ispitivanja (N = 494)

Klasifikacije organskih sustava Učestalost Preporučeni pojam	Svi stupnjevi* n (%)	Stupanj 3 n (%)	Stupanj 4 n (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
<i>Vrlo često</i>			
Trombocitopenija ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anemija ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropenija ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopenija ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Često</i>			
Limfopenija ^e	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Poremećaji metabolizma i prehrane			

Klasifikacije organskih sustava Učestalost Preporučeni pojam	Svi stupnjevi* n (%)	Stupanj 3 n (%)	Stupanj 4 n (%)
<i>Vrlo često</i> Smanjen apetit	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Poremećaji živčanog sustava <i>Vrlo često</i> Omaglica Glavobolja	69 (14,0) 131 (26,5)	1 (0,2) 5 (1,0)	N/P N/P
<i>Često</i> Disgeuzija	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poremećaji probavnog sustava <i>Vrlo često</i> Povraćanje Proljev Mučnina Bol u trbuhu ^f	110 (22,3) 112 (22,7) 219 (44,3) 105 (21,3)	7 (1,4) 3 (0,6) 4 (0,8) 8 (1,6)	0 (0,0) 0 (0,0) N/P N/P
<i>Često</i> Stomatitis Dispepsija	32 (6,5) 41 (8,3)	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) N/P
Poremećaji kože i potkožnog tkiva <i>Vrlo često</i> Alopecija ^g	110 (22,3)	N/P	N/P
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene <i>Vrlo često</i> Umor ^h	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Kratice: n=broj bolesnika; N/P=nije primjenjivo.

* Nisu zabilježene nuspojave stupnja 5.

- a. Uključuje preporučene pojmove: trombocitopenija i smanjen broj trombocita.
- b. Uključuje preporučene pojmove: anemija, smanjen hematokrit i smanjen hemoglobin.
- c. Uključuje preporučene pojmove: neutropenija i smanjen broj neutrofila.
- d. Uključuje preporučene pojmove: leukopenija i smanjen broj bijelih krvnih stanica.
- e. Uključuje preporučene pojmove: smanjen broj limfocita i limfopenija.
- f. Uključuje preporučene pojmove: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu i bol u donjem dijelu abdomena.
- g. Za talazoparib stupanj 1 iznosi 21 %, a stupanj 2 iznosi 2 %.
- h. Uključuje preporučene pojmove: umor i astenija.

Opis odabranih nuspojava

Mijelosupresija

Anemija, neutropenija i trombocitopenija, nuspojave povezane s mijelosupresijom, bile su vrlo često zabilježene u bolesnika liječenih talazoparibom u dozi od 1 mg/dan. Događaji stupnja 3 i stupnja 4 povezani s mijelosupresijom zabilježeni su za anemiju (34,8 % i 0,4 %), neutropeniju (15,6 % i 1,8 %) i trombocitopeniju (12,8 % i 4,0 %). Nisu zabilježeni smrtni slučajevi do kojih je došlo zbog nuspojava povezanih s mijelosupresijom. Štetni događaji povezani s mijelosupresijom koji prate promjene doze zabilježeni su u do približno 30 % bolesnika u populaciji liječenoj talazoparibom u dozi od 1 mg/dan, a oni koji prate trajni prekid primjene ispitivanog lijeka zabilježeni su u manje od 1 % bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranje s talazoparibom je ograničeno. Nije zabilježena nijedna nuspojava u jednog bolesnika koji je slučajno uzeo trideset kapsula talazopariba od 1 mg 1. dana i koji je odmah bio podvrgnut dekontaminaciji želuca. Simptomi predoziranja nisu ustanovljeni. U slučaju predoziranja potrebno je zaustaviti liječenje talazoparibom, a liječnici trebaju razmotriti dekontaminaciju želuca, slijediti opće suportivne mjere i provesti simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX60

Mehanizam djelovanja

Talazoparib je inhibitor PARP enzima, PARP1 i PARP2. PARP enzimi su uključeni u signalne puteve odgovora stanice na oštećenje DNK kao što su popravak DNK, transkripcija gena i smrt stanice. Inhibitori PARP-a (PARPi) imaju citotoksične učinke na stanice raka primjenom 2 mehanizma: inhibicije katalitičke aktivnosti PARP-a i hvatanja PARP-a, pri čemu se protein PARP koji je vezan na PARPi ne odvajala lako od DNK lezije, čime se sprječava popravak, replikacija i transkripcija DNK što rezultira apoptozom i/ili smrću stanice. Liječenje staničnih linija raka koje imaju anomalije u genima za popravak DNK samo talazoparibom dovodi do povećanih razina γ H2AX, pokazatelja lomova dvolančane DNK, i uzrokuje smanjenu staničnu proliferaciju i povećanu apoptozu. Antitumorska aktivnost talazopariba zabilježena je i u modelu ksenografta bolesnika s rakom dojke s mutacijom gena BRCA kod kojeg je bolesnik prethodno bio liječen režimom na bazi platine. U ovom je modelu ksenografta bolesnika talazoparib smanjio rast tumora i povećao razinu γ H2AX i apoptozu u tumorima.

Srčana elektrofiziologija

Učinak talazopariba na repolarizaciju srca procijenjen je primjenom s vremenom povezanih promjena EKG-a pri utvrđivanju veze između promjene QT-intervalu korigiranog prema srčanoj frekvenciji (QTc) na početku liječenja i odgovarajućih koncentracija talazopariba u plazmi u 37 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima. Talazoparib nije imao klinički relevantan učinak na produljenje QTc-a pri maksimalnoj klinički preporučenoj dozi od 1 mg jednom na dan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Faza 3 randomiziranog ispitivanja EMBRACA

EMBRACA je bilo otvoreno, randomizirano, paralelno, multicentrično ispitivanje na dvije skupine lijeka Talzenna u odnosu na kemoterapiju (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim HER2-negativnim rakom dojke s mutiranim BRCA genom u zametnim stanicama koji prethodno nisu primili više od 3 režima citotoksične kemoterapije za svoju metastatsku ili lokalno uznapredovalu bolest. Bolesnici su trebali primiti liječenje antraciklinom i/ili taksanom (osim ako je kontraindiciran) u neoadjuvantnom, adjuvantnom i/ili metastatskom okruženju. U bolesnika koji su prethodno primili terapiju na bazi platine za uznapredovalu bolest nisu se smjeli pokazati znakovi progresije bolesti tijekom terapije platinom. Nije bilo dozvoljeno prethodno liječenje inhibitorom PARP-a.

Za 408 (95 %) od 431 bolesnika randomiziranog u ispitivanje EMBRACA bilo je centralno potvrđeno da imaju štetan ili sumnju na štetan gBRCAm primjenom testa kliničkog ispitivanja, dok je za 354 (82 %) njih isto bilo potvrđeno primjenom testa BRACAnalysis CDx[®]. Status mutacije gena BRCA (pozitivan gen 1 sklonosti za rak dojke [BRCA1] ili pozitivan gen 2 sklonosti za rak dojke [BRCA2]) bio je sličan u obje liječene skupine.

Ukupno je 431 bolesnik bio randomiziran u omjeru 2:1 kako bi primao kapsule lijeka Talzenna od 1 mg jednom na dan ili kemoterapiju u standardnim dozama do progresije ili neprihvatljive toksičnosti. Od 431 bolesnika randomiziranog za sudjelovanje u ispitivanju EMBRACA, 287 je bilo randomizirano u skupinu koja je primala lijek Talzenna, a 144 u skupinu koja je primala kemoterapiju. Randomizacija je bila stratificirana prema prethodnoj primjeni kemoterapije za metastatsku bolest (0 naspram 1, 2 ili 3), prema trostruko negativnom statusu bolesti (trostruko negativan rak dojke u odnosu na rak dojke koji nije trostruko negativan) i metastazi u središnjem živčanom sustavu u anamnezi (da naspram ne).

Općenito su demografske karakteristike, početne karakteristike i karakteristike bolesti bolesnika bile slične među liječenim skupinama u ispitivanju (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4. Demografske karakteristike, početne karakteristike i karakteristike bolesti – ispitivanje EMBRACA

	Talazoparib (N=287)	Kemoterapija (N=144)
Medijan dobi (y [raspon])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Kategorija dobi (y), n (%)		
< 50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
50 do < 65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥ 65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Spol, n (%)		
Žene	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Muškarci	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Rasa, n (%)		
Azijska	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Crna ili afričko-američka	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Bijela	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Druga	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Nije zabilježeno	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)
Funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (ECOG), n (%)		
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Nedostaje	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Status hormonskih receptora, n (%)		
HER2-pozitivan	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Trostruko negativan	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Pozitivan na hormonski receptor (ER pozitivan ili PgR pozitivan)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
Status gena BRCA prema procjeni centralnog ili lokalnog laboratorija, n (%)	287 (100,0 %)	144 (100,0 %)
Pozitivan na mutaciju gena BRCA1	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
Pozitivan na mutaciju gena BRCA2	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)

Tablica 4. Demografske karakteristike, početne karakteristike i karakteristike bolesti – ispitivanje EMBRACA

	Talazoparib (N=287)	Kemoterapija (N=144)
Vrijeme od početne dijagnoze raka dojke do dijagnoze uznapredovalog raka dojke (godine)		
n	286	144
Medijan	1,9	2,7
Minimum, maksimum	0; 22	0; 24
Kategorije za vrijeme od početne dijagnoze raka dojke do dijagnoze uznapredovalog raka dojke		
< 12 mjeseci	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 mjeseci	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Broj prethodnih citotoksičnih režima za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest		
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Medijan	1	1
Minimum, maksimum	0; 4	0; 3
Broj bolesnika koji su prethodno primili citotoksične režime za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest, 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 %)
Broj bolesnika koji su prethodno primili sljedeće terapije, n (%)		
Taksan	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antraciklin	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Platina	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Kratice: BRCA=gen sklonosti za rak dojke (engl. *breast cancer susceptibility gene*); ER=estrogenski receptor; HER2=receptor humanog epidermalnog čimbenika rasta 2; N=broj bolesnika; n= broj bolesnika u kategoriji; PgR=progesteronski receptor.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) procijenjeno u skladu s Kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST), verzija 1.1, prema slijepoj neovisnoj centralnoj procjeni (BICR). Sekundarni ciljevi bili su stopa objektivnog odgovora (ORR), ukupno preživljenje (OS), sigurnost i farmakokinetika.

Ispitivanje je dokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a, primarnog ishoda djelotvornosti za lijek Talzenna u usporedbi s kemoterapijom. Nije bilo statistički značajnog učinka na OS u vrijeme završne analize OS-a. Podaci o djelotvornosti za ispitivanje EMBRACA sažeti su u tablici 5. Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS prikazane su na slici 1 odnosno na slici 3.

Tablica 5. Sažetak rezultata djelotvornosti – ispitivanje EMBRACA*

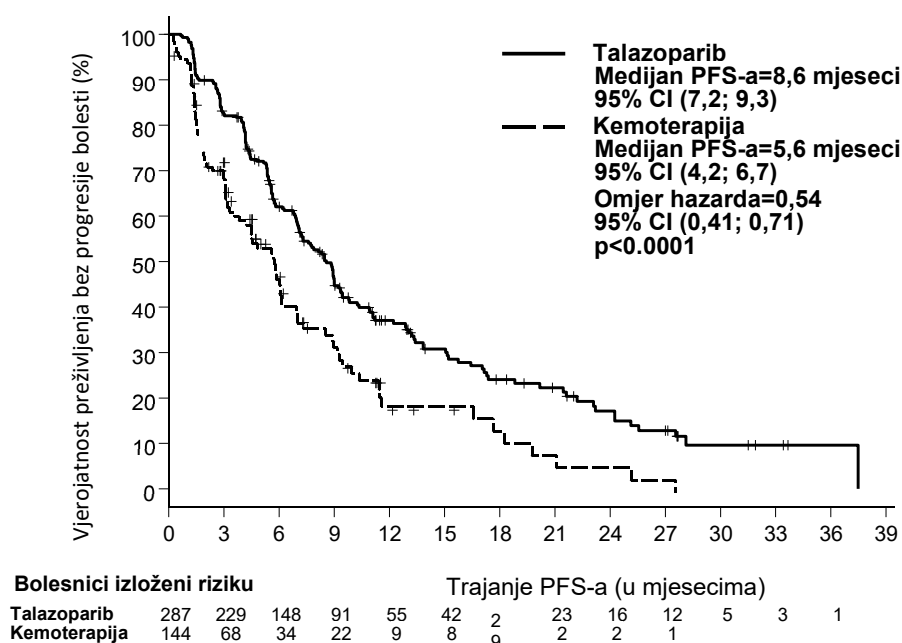
	Talazoparib	Kemoterapija
PFS prema BICR-u	N = 287	N = 144
Događaji, broj (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Medijan (95 % CI), mjeseci	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Omjer hazarda ^a (95 % CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
p-vrijednost dvostranog testa ^b	p < 0,0001	
OS (završna analiza)	N = 287	N = 144
Događaji, broj (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Medijan (95 % CI), mjeseci	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Omjer hazarda ^a (95% CI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
p-vrijednost dvostranog testa ^b	p=0,1693	
Objektivni odgovor prema ispitivaču ^{d,e}	N=219	N=114
ORR, % (95 % CI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)

Omjer izgleda (95 % CI)	4,99 (2,93; 8,83)	
p-vrijednost dvostranog testa ^f	p < 0,0001	
Trajanje odgovora prema ispitivaču ^d	N = 137	N = 31
Medijan (IQR), mjeseci	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Kratice: BICR=slijepa neovisna centralna procjena (engl. *blinded independent central review*); CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CR=potpuni odgovor (engl. *complete response*); IQR=interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*); ITT=populacija predviđena za liječenje (engl. *intent-to-treat*); ORR=stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*); OS=ukupno preživljenje (engl. *overall survival*); PARP=poli(adenozin difosfat riboza) polimeraza; PFS=preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*); PR=djelomičan odgovor (engl. *partial response*); RECIST 1.1=Kriteriji za procjenu odgovora kod solidnih tumora, verzija 1.1. (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

- *. PFS, ORR i trajanje odgovora temelje se na zaključnom datumu prikupljanja podataka 15. rujna 2017. i medijanu praćenja za PFS od 13,0 mjeseci (95 % CI: 11,1; 18,4) u skupini koja je primala talazoparib odnosno 7,2 mjeseca (95 % CI: 4,6; 11,1) u skupini koja je primala kemoterapiju. OS se temelji na zaključnom datumu prikupljanja podataka 30. rujna 2019. i medijanu praćenja od 44,9 mjeseci (95 % CI: 37,9; 47,0) u skupini koja je primala talazoparib odnosno 36,8 mjeseci (95 % CI: 34,3; 43,0) u skupini koja je primala kemoterapiju.
- a. Omjer hazarda temeljen je na stratificiranom Coxovom regresijskom modelu s liječenjem kao jedinom kovarijablom (čimbenici stratifikacije: broj prethodnih režima citotoksične kemoterapije, trostruko negativan status, metastaza u središnjem živčanom sustavu u anamnezi) i uspoređen s ukupnom kemoterapijom s < 1 u korist talazopariba.
- b. Stratificirani log-rang test.
- c. U vrijeme završne analize OS-a, 46,3 % naspram 41,7 % bolesnika randomiziranih u skupine koje su primale talazoparib odnosno kemoterapiju naknadno je primilo terapiju platinom, dok je 4,5 % naspram 32,6 % bolesnika naknadno primilo liječenje inhibitorima enzima poli(adenozin difosfat riboza) polimeraze.
- d. Provedeno na ITT populaciji s mjerljivom bolešću koja je imala objektivni odgovor. Ukupna stopa odgovora iznosila je 5,5 % za talazoparib u usporedbi s 0 % za skupinu liječenu kemoterapijom.
- e. Potvrda CR/PR nije bila potrebna prema RECIST 1.1.
- f. Stratificirani CMH test.

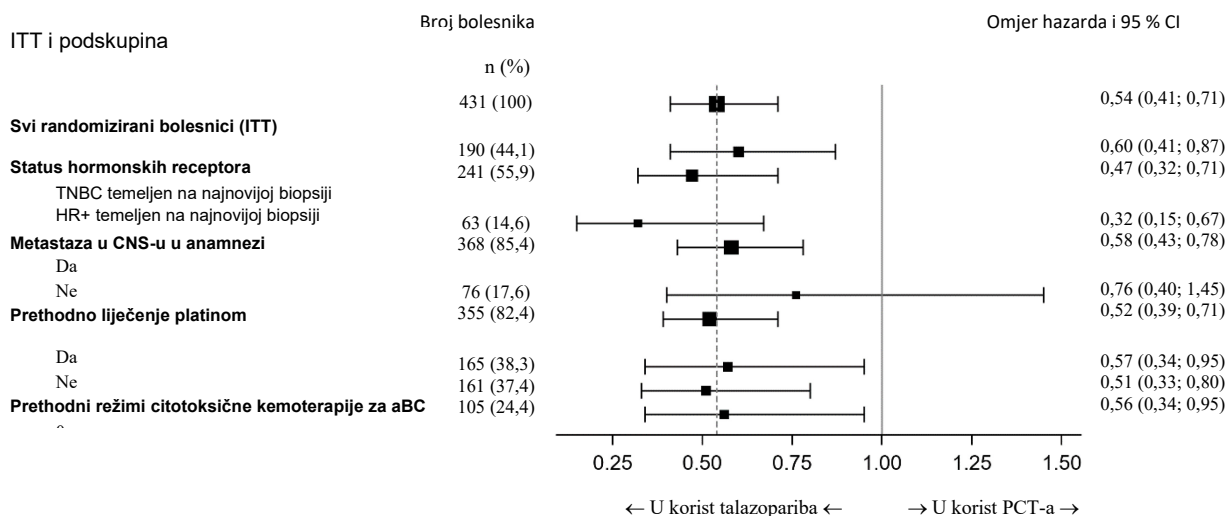
Slika 1. Kaplan-Meierove krivulje PFS-a – ispitivanje EMBRACA



Kratice: CI=interval pouzdanosti; PFS=preživljenje bez progresije bolesti.

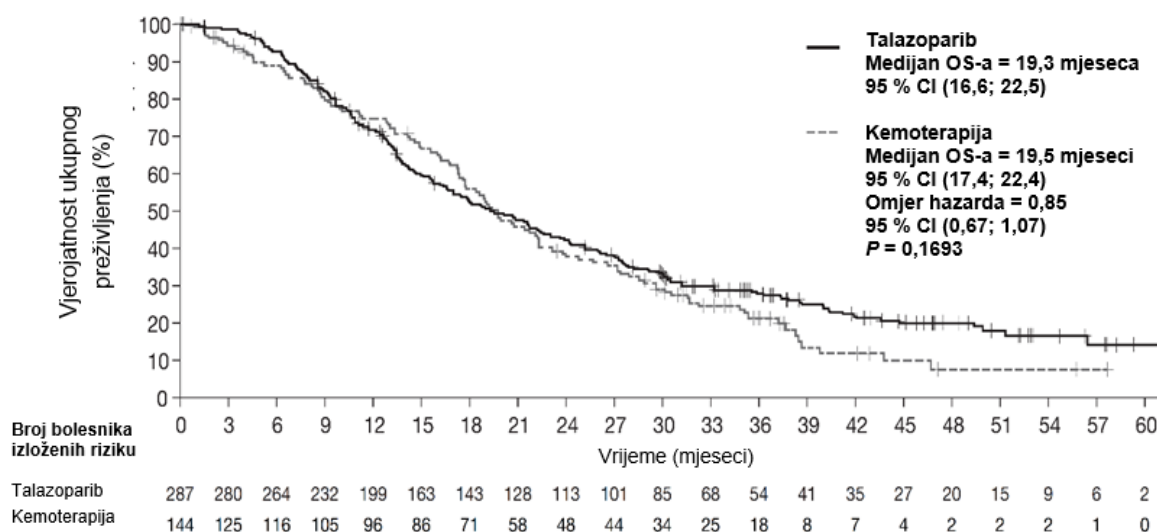
Serijska prethodno određenih analiza PFS-a podskupina provedena je na temelju prognostičkih čimbenika i početnih karakteristika kako bi se ispitala interna konzistencija učinka liječenja. U skladu s ukupnim rezultatima, smanjenje rizika progresije bolesti ili smrti u korist skupine liječene talazoparibom zabilježeno je u svim pojedinačnim podskupinama bolesnika (slika 2).

Slika 2. Grafikon raspona pouzdanosti analiza PFS-a za ključne podskupine – ispitivanje EMBRACA



Kratice: aBC=uznapredovali rak dojke (engl. *advanced breast cancer*); CI=interval pouzdanosti; CNS=središnji živčani sustav (engl. *central nervous system*); HR+=s pozitivnim hormonskim receptorima; ITT=populacija predviđena za liječenje; PCT=liječnikov odabir liječenja (kemoterapija); PFS=preživljenje bez progresije bolesti; TNBC=trostruko negativni rak dojke (engl. *triple-negative breast cancer*).

Slika 3 Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja – ispitivanje EMBRACA



Kratice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); OS=ukupno preživljenje (engl. *overall survival*). p-vrijednost primarne analize temeljena je na stratificiranom log-rang testu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja talazopariba u svim podskupinama pedijatrijske populacije kod raka dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izlaganje talazoparibu uglavnom se povećavalo proporcionalno s dozom u rasponu od 0,025 mg do 2 mg nakon svakodnevne primjene višekratnih doza. Nakon što je u bolesnika primijenjena ponavljana dnevna doza od 1 mg talazopariba, geometrijska srednja vrijednost (% koeficijent varijacije) područja ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) i maksimalne zabilježene koncentracije talazopariba u plazmi (C_{max}) u stanju dinamičke ravnoteže kretala se u rasponu od 126 (107) ng•h/ml do 208 (37) ng•h/ml, odnosno od 11 (90) ng/ml do 19 (27) ng/ml. Nakon što je primijenjena ponavljana dnevna doza koncentracije talazopariba u plazmi postignule su stanje dinamičke ravnoteže u roku od 2 do 3 tjedna. Medijan omjera akumulacije talazopariba nakon ponavljane peroralne primjene doze od 1 mg jednom na dan bio je u rasponu od 2,3 do 5,2. Talazoparib je supstrat za prijenosnike P-gp i BCRP.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene talazopariba medijan vremena do C_{max} (T_{max}) uglavnom se kretao između 1 do 2 sata nakon doziranja. Ispitivanje apsolutne bioraspodivnosti nije provedeno u ljudi. Međutim, na temelju podataka izlučivanja u urinu apsolutna bioraspodivnost iznosi najmanje 41 % dok apsorbirana frakcija iznosi najmanje 69 % (vidjeti dio „Eliminacija“). Ne očekuje se značajan učinak lijekova za smanjenje kiseline na izloženost talazoparibu s obzirom na dostatnu topljivost talazopariba pri svim pH vrijednostima između 1 i 6,8. Dvadeset i osam posto (28 %) bolesnika u pivotalnom ispitivanju su uzimali lijekove za smanjenje kiseline, uglavnom inhibitore protonske pumpe.

Učinak hrane

Unos hrane smanjio je stopu, ali ne i omjer apsorpcije talazopariba. Nakon jednokratne peroralne doze talazopariba primijenjene s masnom, visokokaloričnom hranom (približno 827 kalorija, 57 % masti), srednja vrijednost C_{max} talazopariba smanjila se za približno 46 %, medijan T_{max} odgođen je s 1 na 4 sata, dok AUC_{inf} nije bio promijenjen. Na temelju tih rezultata lijek Talzenna može se uzimati sa hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije (V_{ss}/F) talazopariba u populaciji iznosio je 420 l. *In vitro* vezanje talazopariba na proteine plazme iznosi približno 74 % bez ovisnosti o koncentraciji kod raspona koncentracije od 0,01 μ M do 1 μ M. Ne čini se da oštećenje funkcije bubrega utječe na vezanje talazopariba na proteine jer nije postojao jasan trend u srednjoj vrijednosti frakcije nevezanog lijeka u ljudskoj plazmi *in vivo* kod pogoršanja funkcije bubrega.

Biotransformacija

Talazoparib podliježe minimalnom jetrenom metabolizmu u ljudi. Nakon peroralne primjene jednokratne doze talazopariba od 1 mg [14 C] u ljudi nije pronađen nijedan glavni cirkulirajući metabolit u plazmi, a talazoparib je bio jedini zabilježeni cirkulirajući entitet dobiven iz lijeka. Nijedan od metabolita koji su zasebno predstavljali više od 10 % primijenjene doze nije bio pronađen u urinu ili stolici.

In vitro, talazoparib nije bio inhibitor citokroma (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4/5 niti induktor CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4 pri klinički značajnim koncentracijama.

In vitro, talazoparib nije inhibirao nijedan od glavnih membranskih prijenosnika za crijeva, jetru ili bubrege (P-gp, BCRP, organski anionski transportni polipeptid [OATP]1B1, OATP1B3, transporter organskog kationa [OCT]1, OCT2, transporter organskog aniona [OAT]1, OAT3, pumpu za izvoz žučnih soli [BSEP], proteine ekstruzije više lijekova i toksina [MATE]1 i MATE2-K) pri klinički značajnim koncentracijama.

In vitro, talazoparib nije inhibirao niti jedan od glavnih izoformi uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 i 2B15) pri klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Bubrežna eliminacija nepromijenjenog lijeka (pasivna filtracija i aktivna sekrecija) je glavni put eliminacije talazopariba. Vjerojatno je da je P-gp uključen u aktivnu bubrežnu sekreciju talazopariba. Srednja vrijednost (\pm standardna devijacija) terminalnog poluvijeka talazopariba u plazmi iznosila je 90 (\pm 58) sati, a srednja vrijednost populacijskog (interindividualna varijabilnost) prividnog peroralnog klirensa iznosila je 6,5 (31 %) l/h u bolesnika koji boluju od raka. U 6 bolesnika koje su primile jednokratnu peroralnu dozu [14 C]talazopariba pronađena je srednja vrijednost od 69 % (\pm 8,6 %), odnosno 20 % (\pm 5,5 %) ukupne primijenjene radioaktivne doze u urinu i stolici. Izlučivanje nepromijenjenog talazopariba u urinu bio je glavni put eliminacije odgovoran za 55 % primijenjene doze, dok je nepromijenjeni talazoparib pronađen u stolici bio odgovoran za 14 %.

Dob, spol i tjelesna težina

Analiza populacijske farmakokinetike provedena je korištenjem podataka od 490 bolesnika koji boluju od raka kako bi procijenila utjecaj dobi (u rasponu od 18 do 88 godina), spola (53 muškarca i 437 žena) i tjelesne težine (u rasponu od 35,7 kg do 162 kg) na farmakokinetiku talazopariba. Rezultati su pokazali da dob, spol i tjelesna težina nisu imali klinički značajan učinak na farmakokinetiku talazopariba.

Rasa

Na temelju analize populacijske farmakokinetike koja je uključivala 490 bolesnika, od kojih je 41 bolesnik bio azijskog porijekla, a 449 bolesnika nisu bili azijskog porijekla (361 pripadnik bijele rase, 16 pripadnika crne rase, 9 ostalih, dok 63 bolesnika nisu prijavila rasu), prividni peroralni klirens talazopariba bio je veći u bolesnika azijskog porijekla, u usporedbi s bolesnicima koji nisu bili azijskog porijekla, što vodi 19 % nižoj izloženosti (AUC) u bolesnika azijskog porijekla.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika talazopariba nije procijenjena u bolesnika u dobi od < 18 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci dobiveni iz ispitivanja farmakokinetike u bolesnika s uznapredovalim rakom s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega pokazali su da se ukupna izloženost talazoparibu (AUC_{0-24}) nakon višekratnih doza talazopariba primijenjenih jednom na dan povećala za 92 % odnosno 169 % u bolesnika s umjerenim (eGFR 30 – < 60 ml/min) i teškim (eGFR < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (eGFR \geq 90 ml/min). C_{max} talazopariba povećao se za 90 % odnosno 107 % u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Izloženost talazoparibu bila je slična u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60 – < 90 ml/min) i bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Osim toga, na temelju analize populacijske farmakokinetike koja je uključivala 490 bolesnika, od kojih su 132 bolesnika imala blago oštećenje funkcije bubrega (60 ml/min \leq CrCL < 90 ml/min), 33 bolesnika umjerenom oštećenje funkcije bubrega (30 ml/min \leq CrCL < 60 ml/min), a 1 bolesnik teško oštećenje funkcije bubrega (CrCL < 30 ml/min), prividni peroralni klirens talazopariba smanjio se za 14 %, odnosno 37 % u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, što odgovara povećanju vrijednosti AUC-a od 17 % odnosno 59 %, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (CrCL \geq 90 ml/min).

Farmakokinetika talazopariba nije ispitivana u bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju analize populacijske farmakokinetike koja je uključivala 490 bolesnika, od kojih je 118 bolesnika imalo blago oštećenje funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq 1,0 \times$ GGN i AST $>$ GGN ili ukupni bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i bilo koji AST), blago oštećenje funkcije jetre nije imalo učinka na farmakokinetiku talazopariba. Farmakokinetika talazopariba nije ispitivana u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin $> 1,5$ do $3,0 \times$ GGN i bilo koji AST) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $> 3,0 \times$ GGN i bilo koji AST) (vidjeti dio 4.2).

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s talazoparibom.

Genotoksičnost

Talazoparib nije bio mutagen u bakterijskom testu reverzne mutacije (Ames). Talazoparib je bio klastogen u *in vitro* testu aberacije kromosoma u humanim limfocitima periferne krvi i u *in vivo* mikronukleus testu u štakora pri izloženostima sličnim klinički značajnim dozama. Ova klastogenost je u skladu s genomskom nestabilnošću koja proizlazi iz primarne farmakologije talazopariba i ukazuje na potencijal genotoksičnosti u ljudi.

Toksičnost ponovljene doze

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u štakora i pasa glavni rezultati pri subterapijskim izloženostima uključivali su hipocelularnost koštane srži sa smanjenjem u hematopoetskim stanicama ovisnim o dozi, depleciju limfatičkog tkiva u više organa i atrofiju i/ili degenerativne promjene u testisima, epididimisu i seminiferim tubulama. Dodatni rezultati dobiveni pri većim izloženostima uključivali su o dozi ovisno povećanje apoptoze/nekroze u gastrointestinalnom traktu, jetri i jajniku. Većina histopatoloških rezultata bila je uglavnom reverzibilna dok su rezultati testisa bili djelomično reverzibilni nakon 4 tjedna prekida doziranja. Ovi rezultati toksičnosti u skladu su s farmakologijom talazopariba i njegovim obrascem distribucije po tkivima.

Razvojna toksikologija

U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja u štakora talazoparib je doveo do embrio-fetalne smrti, malformacija fetusa (uvučena očna jabučica, malo oko, razdvojene sternebre, srašten luk kralješka vrata) i strukturne varijacije u kostima pri majčinoj sistemskoj izloženosti AUC₂₄ približno 0,09 puta većoj od značajne izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Silicifirana mikrokristalična celuloza (mikrokristalična celuloza i silicijev dioksid)

Ovojnica kapsule od 0,25 mg

hipromeloza (HPMC)
žuti željezov oksid (E172)
titanijev dioksid (E171)

Ovojnica kapsule od 1 mg

hipromeloza (HPMC)
crveni željezov oksid (E172)
žuti željezov oksid (E172)
titanijev dioksid (E171)

Tinta

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
amonijev hidroksid (E527)
crni željezov oksid (E172)
kalijev hidroksid (E525)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa polipropilenskim (PP) zatvaračem, zatvorena zaštitnom folijom. Veličina pakiranja: kutije s 30 kapsula po HDPE bočici.

Polivinilkloridni/poliviniliden kloridni (PVC/PVdC) perforirani blister s jediničnim dozama zatvoren s aluminijskom folijom na otvoru koja se može odlijepiti. Veličine pakiranja: kutije s 30 × 1 kapsulom ili 60 × 1 kapsulom ili 90 × 1 kapsulom u blisterima s jediničnim dozama.

Talzenna 1 mg tvrde kapsule

Bočica (HDPE) sa (PP) zatvaračem, zatvorena zaštitnom folijom. Veličina pakiranja: kutije s 30 kapsula po HDPE bočici.

Polivinilkloridni/poliviniliden kloridni (PVC/PVdC) perforirani blister s jediničnim dozama zatvoren s aluminijskom folijom na otvoru koja se može odlijepiti. Veličina pakiranja: kutije s 30 × 1 kapsula u blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule

EU/1/19/1377/001
EU/1/19/1377/002
EU/1/19/1377/003
EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg tvrde kapsule

EU/1/19/1377/005
EU/1/19/1377/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA: 09/2020.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.