

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje talazoparibi tosilas odpovídající talazoparibum 0,25 mg.

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje talazoparibi tosilas odpovídající talazoparibum 1 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná tvrdá tobolka o rozměrech přibližně 14,30 mm × 5,32 mm s víčkem slonovinové barvy (potištěným černým nápisem „Pfizer“) a bílým tělem (potištěným černým nápisem „TLZ 0.25“).

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná tvrdá tobolka o rozměrech přibližně 14,30 mm × 5,32 mm se světle červeným víčkem (potištěným černým nápisem „Pfizer“) a bílým tělem (potištěným černým nápisem „TLZ 1“).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Talzenna je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů se zárodečnými mutacemi BRCA1/2, kteří mají HER2-negativní, lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom prsu. Pacienti mají být po předchozí léčbě antracyklinem a/nebo taxanem v (neo)adjuvantním nastavení, pro lokálně pokročilé nebo metastazující onemocnění za předpokladu, že pro ně byla tato léčba vhodná (viz bod 5.1). Pacienti s HR (hormonální receptor)-pozitivním karcinomem prsu mají být po předchozí léčbě na endokrinní bázi, případně mají být považováni za nevhodné pro tento typ léčby.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Talzenna zahajuje a vede pouze lékař se zkušenostmi v používání protinádorových léčivých přípravků.

Pacienti jsou vybíráni k léčbě karcinomu prsu přípravkem Talzenna na základě přítomnosti škodlivých nebo suspektních škodlivých germinálních mutací BRCA stanovených v kvalifikované laboratoři

validovanou testovací metodou.

V souladu s případnými místními předpisy se má pacientům s mutacemi BRCA poskytnout genetické poradenství.

### Dávkování

Doporučená dávka je 1 mg talazoparibu jednou denně. Pacienti se léčí do progresu onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

#### *Vynechání dávky*

Pokud pacient vyzvrací nebo vynechá dávku, náhradní dávka se nemá užívat. Další předepsanou dávku je třeba užít v obvyklém čase.

#### *Úprava dávky*

Jako řešení nežádoucích účinků léčivého přípravku je třeba zvážit přerušeni léčby nebo snížení dávky na základě závažnosti a klinické manifestace (viz tabulka 2). Doporučená snížení dávky jsou uvedena v tabulce 1.

**Tabulka 1. Úpravy dávky při toxicitě**

	<b>Úroveň dávky</b>
Doporučená zahajovací dávka	1 mg (jedna 1mg tobolka) jednou denně
První snížení dávky	0,75 mg (tři 0,25mg tobolky) jednou denně
Druhé snížení dávky	0,5 mg (dvě 0,25mg tobolky) jednou denně
Třetí snížení dávky	0,25 mg (jedna 0,25mg tobolka) jednou denně

Před zahájením léčby přípravkem Talzenna je třeba získat kompletní krevní obraz a dále jej monitorovat každý měsíc a při klinických indikacích (viz tabulka 2 a bod 4.4).

**Tabulka 2. Úpravy dávky a rozhodování o dávce**

	<b>Přerušete podávání přípravku Talzenna, dokud se hladina nevrátí na</b>	<b>Obnovte podávání přípravku Talzenna</b>
Hemoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Obnovte podávání přípravku Talzenna o stupeň nižší dávkou
Počet trombocytů < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Počet neutrofilů < 1 000/μl	≥ 1 500/μl	
Nehematologický nežádoucí účinek stupně 3 nebo 4	≤ stupeň 1	Zvažte obnovení podávání přípravku Talzenna o stupeň nižší dávkou nebo ukončete léčbu

#### *Souběžná léčba s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)*

Silné inhibitory P-gp mohou vést ke zvýšené expozici talazoparibu. Souběžnému používání silných inhibitorů P-gp během léčby talazoparibem je třeba se vyhnout. Souběžné podávání lze zvážit pouze po důkladném vyhodnocení možných přínosů a rizik. Pokud je souběžné podávání silného inhibitoru P-gp nevyhnutelné, dávku přípravku Talzenna je třeba snížit na dávku o stupeň nižší. Pokud je podávání silného inhibitoru P-gp ukončeno, dávku přípravku Talzenna je třeba zvýšit (po 3–5 poločasech inhibitoru P-gp) na dávku použitou před zahájením podávání silného inhibitoru P-gp (viz bod 4.5).

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin ≤ 1 × horní mez normálu [ULN] a aspartátaminotransferáza [AST] > ULN, nebo celkový bilirubin > 1,0 až 1,5 × ULN a jakákoli AST), se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 až 3,0 × ULN a jakákoli AST) ani

s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin  $> 3,0 \times \text{ULN}$  a jakákoli AST) není vyžadována žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{clearance kreatininu [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$ ) není vyžadována žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ) je doporučena zahajovací dávka přípravku Talzenna 0,75 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) je doporučena zahajovací dávka přípravku Talzenna 0,5 mg jednou denně. Přípravek Talzenna nebyl studován u pacientů s  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$  nebo u pacientů vyžadujících hemodialýzu (viz bod 5.2).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů ( $\geq 65$  let) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Talzenna u dětí a dospívajících ve věku  $< 18$  let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Talzenna je určen k perorálnímu podání. Tobolka se nesmí otevírat ani rozpouštět a musí se polykat v celku, aby nedošlo ke kontaktu s jejím obsahem. Tobolky se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Myelosuprese

U pacientů léčených talazoparibem byla hlášena myelosuprese zahrnující anémii, leukopenii/neutropenii a/nebo trombocytopenii (viz bod 4.8). Talazoparib se nemá začít podávat, dokud se pacienti nezotaví z hematologické toxicity způsobené předchozí léčbou ( $\leq$  stupeň 1).

U pacientů dostávajících talazoparib je třeba v rámci preventivních opatření pravidelně monitorovat hematologické parametry a známky a příznaky spojené s anémií, leukopenií/neutropenií a/nebo trombocytopenií. Pokud k takovým příhodám dojde, doporučuje se úprava dávky (snížení nebo přerušení), (viz bod 4.2). Pokud je to vhodné, lze poskytovat podpůrnou péči s nebo bez transfuze krve a/nebo trombocytů a/nebo podání kolonie stimulujících faktorů.

#### Myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukemie

U pacientů dostávajících inhibitory poly(adenozindifosfát-ribózo)-polymerázy (PARP) včetně talazoparibu byl hlášen myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukemie (MDS/AML). Celkem byl MDS/AML hlášen u  $< 1$  % pacientů se solidním nádorem léčených talazoparibem v rámci klinických studií. Mezi faktory potenciálně přispívající k rozvoji MDS/AML patří předchozí chemoterapie obsahující platinu, jiné látky poškozující DNA nebo radioterapie. Ve výchozím stavu je třeba získat kompletní krevní obraz a během léčby jej každý měsíc monitorovat z hlediska známek hematologické toxicity. Pokud je MDS/AML potvrzen, je třeba podávání talazoparibu ukončit.

#### Antikoncepce u žen ve fertilním věku

V testu chromozomálních aberací *in vitro* u lymfocytů z periferní krve člověka a v testu na

mikronukleech kostní dřeni *in vivo* u potkanů měl talazoparib klastogenní účinky, ale v Amesově testu neměl mutagenní účinky (viz bod 5.3), a může při podávání těhotné ženě vyvolat poškození plodu. Těhotné ženy musí být upozorněny na potenciální riziko pro plod (viz bod 4.6). Ženy ve fertilním věku nemají během léčby přípravkem Talzenna otěhotnět a na začátku léčby nemají být těhotné. U všech žen ve fertilním věku je nutné před léčbou provést těhotenský test.

Pacientky musí během léčby přípravkem Talzenna a nejméně 7 měsíců po skončení léčby používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Vzhledem k tomu, že pacientkám s karcinomem prsu se hormonální antikoncepce nedoporučuje, měly by se používat dvě nehormonální a komplementární metody antikoncepce (viz bod 4.6).

Mužští pacienti, jejichž partnerky jsou ve fertilním věku nebo jsou těhotné, musí být upozorněni, aby během léčby přípravkem Talzenna a nejméně 4 měsíce po poslední dávce používali účinnou antikoncepci (i pokud jsou po vasektomii).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Talazoparib je substrátem lékových transportérů P-gp a BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) a je eliminován převážně ledvinami v nezměněné formě.

##### Látky, které mohou mít vliv na plazmatické koncentrace talazoparibu

###### *Inhibitory P-gp*

Údaje ze studie lékových interakcí u pacientů s pokročilými solidními nádory naznačily, že souběžné podávání vícenásobných denních dávek inhibitoru P-gp, itrakonazolu 100 mg dvakrát denně s jednou 0,5mg dávkou talazoparibu zvyšuje celkovou expozici talazoparibu ( $AUC_{inf}$ ) přibližně o 56 % a maximální koncentraci ( $C_{max}$ ) přibližně o 40 % v porovnání s jednou 0,5mg dávkou talazoparibu podávanou samostatně. Populační farmakokinetická (FK) analýza dále ukázala, že souběžným používáním silných inhibitorů P-gp se zvyšuje expozice talazoparibu o 45 % v porovnání se samostatně podávaným talazoparibem.

Je třeba se vyhnout souběžnému používání silných inhibitorů P-gp (včetně mimo jiné amiodaronu, karvedilolu, klarithromycinu, kobicistatu, darunaviru, dronedaronu, erythromycinu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, lapatinibu, lopinaviru, propafenonu, chinidinu, ranolazinu, ritonaviru, sachinaviru, telapreviru, tipranaviru a verapamilu). Pokud je souběžné podávání silného inhibitoru P-gp nevyhnutelné, dávku přípravku Talzenna je třeba snížit (viz bod 4.2).

###### *Induktory P-gp*

Údaje ze studie lékových interakcí u pacientů s pokročilými solidními nádory naznačily, že souběžné podávání jedné 1mg dávky talazoparibu s vícenásobnými denními dávkami induktoru P-gp, rifampinu 600 mg, přičemž rifampin se podával 30 minut před talazoparibem v den podání dávky talazoparibu, zvyšuje  $C_{max}$  talazoparibu přibližně o 37 %, zatímco  $AUC_{inf}$  nebylo ovlivněno v porovnání s jednou 1mg dávkou talazoparibu podávanou samostatně. Toto je pravděpodobně síťový účinek jak P-gp inhibice tak P-gp indukce rifampinu za zkušebních podmínek ve studii lékové interakce. Při souběžném podávání s rifampinem není vyžadována žádná úprava dávky talazoparibu. Účinek jiných induktorů P-gp na expozici talazoparibu však nebyl zkoumán. Jiné induktory P-gp (včetně mimo jiné karbamazepinu, fenytoinu a třezalky tečkované) mohou snižovat expozici talazoparibu.

###### *Inhibitory BCRP*

Účinek inhibitorů BCRP na FK talazoparibu nebyl zkoumán *in vivo*. Souběžné podávání talazoparibu a inhibitorů BCRP může zvyšovat expozici talazoparibu. Je třeba se vyhnout souběžnému používání silných inhibitorů BCRP (včetně mimo jiné kurkuminu a cyklosporinu). Pokud je souběžné podávání silných inhibitorů BCRP nevyhnutelné, pacient má být monitorován z hlediska možných zesílených nežádoucích účinků.

###### *Účinek kyseliny redukujících látek*

Populační FK analýza naznačila, že souběžné podávání kyseliny redukujících látek včetně inhibitorů

protonové pumpy a antagonistů histaminového receptoru 2 (H<sub>2</sub>RA) nebo jiných kyseliny redukujících látek nemá žádný významný účinek na absorpci talazoparibu.

#### *Systémová hormonální antikoncepce*

Studie lékové interakce mezi talazoparibem a perorálními kontraceptivy nebyly prováděny.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku nemají během léčby přípravkem Talzenna otěhotnět a na začátku léčby nemají být těhotné. U všech žen ve fertilním věku je nutné před léčbou provést těhotenský test (viz bod 4.4).

Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby talazoparibem, během léčby a ještě 7 měsíců po ukončení terapie používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.4). Vzhledem k tomu, že pacientkám s karcinomem prsu se hormonální antikoncepce nedoporučuje, měly by se používat dvě nehormonální a komplementární metody antikoncepce. Mužští pacienti, jejichž partnerky jsou ve fertilním věku nebo jsou těhotné, musí být upozorněni, aby během léčby přípravkem Talzenna a nejméně 4 měsíce po poslední dávce používali účinnou antikoncepci (i pokud jsou po vasektomii), (viz bod 4.4).

#### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Talzenna těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Talzenna může mít škodlivé účinky na plod, jestliže je podáván těhotné ženě. Podávání přípravku Talzenna se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### Kojení

Není známo, zda se talazoparib vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit, a proto se kojení během léčby přípravkem Talzenna a nejméně 1 měsíc po poslední dávce nedoporučuje.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace o fertilitě u pacientů. Na základě neklinických nálezů ve varlatech (částečně reverzibilních) a vaječnicích (reverzibilních) může přípravek Talzenna snižovat fertilitu u mužů v reprodukčním věku (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Talzenna může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání talazoparibu se může objevit únava/astenie nebo závrať.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Talzenna vychází ze souhrnných dat od 494 pacientů dostávajících talazoparib v dávce 1 mg denně v rámci klinických studií solidních nádorů, včetně 286 pacientů z randomizované studie fáze 3 s HER2-negativním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím nádorovým onemocněním prsu a se zárodečnou mutací BRCA (gBRCAm) a 83 pacientů z nerandomizované studie fáze 2 u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nádorovým onemocněním prsu a se zárodečnou mutací BRCA.

Mezi nejčastější ( $\geq 25$  %) nežádoucí účinky u pacientů dostávajících talazoparib v těchto klinických studiích patřila únava (57,1 %), anémie (49,6 %), nauzea (44,3 %), neutropenie (30,2 %), trombocytopenie (29,6 %) a bolest hlavy (26,5 %). Nejčastějšími ( $\geq 10$  %) nežádoucími účinky talazoparibu stupně  $\geq 3$  byla anémie (35,2 %), neutropenie (17,4 %) a trombocytopenie (16,8 %).

K úpravě dávky (snížení dávky nebo přerušení léčby) z důvodu jakéhokoli nežádoucího účinku došlo u 62,3 % pacientů dostávajících přípravek Talzenna. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k úpravě dávky byla anémie (33,0 %), neutropenie (15,8 %) a trombocytopenie (13,4 %).

K trvalému ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u 3,6 % pacientů dostávajících přípravek Talzenna. Medián délky trvání expozice byl 5,4 měsíce (rozsah 0,03–61,1).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 3 uvádí souhrn nežádoucích účinků na základě souboru souhrnných dat a podle třídy orgánových systémů a kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ) a časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 3. Nežádoucí účinky na základě souboru souhrnných dat z 5 studií (n = 494)**

<b>Třídy orgánového systému</b> <b>Frekvence</b> <b>Preferovaný termín</b>	<b>Všechny stupně* n (%)</b>	<b>Stupeň 3 n (%)</b>	<b>Stupeň 4 n (%)</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			
<i>Velmi časté</i>			
Trombocytopenie <sup>a</sup>	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anémie <sup>b</sup>	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropenie <sup>c</sup>	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopenie <sup>d</sup>	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Časté</i>			
Lymfopenie <sup>e</sup>	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
<i>Velmi časté</i>			
Snížená chuť k jídlu	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
<b>Poruchy nervového systému</b>			
<i>Velmi časté</i>			
Závrať	69 (14,0)	1 (0,2)	N/A
Bolest hlavy	131 (26,5)	5 (1,0)	N/A
<i>Časté</i>			
Dysgeuzie	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
<i>Velmi časté</i>			
Zvracení	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Průjem	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Nauzea	219 (44,3)	4 (0,8)	N/A
Bolest břicha <sup>f</sup>	105 (21,3)	8 (1,6)	N/A
<i>Časté</i>			
Stomatitida	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	41 (8,3)	0 (0,0)	N/A

<b>Třídy orgánového systému</b> <b>Frekvence</b> <b>Preferovaný termín</b>	<b>Všechny stupně* n (%)</b>	<b>Stupeň 3 n (%)</b>	<b>Stupeň 4 n (%)</b>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b> <i>Velmi časté</i> Alopecie <sup>g</sup>	110 (22,3)	N/A	N/A
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> <i>Velmi časté</i> Únava <sup>h</sup>	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Zkratky: n = počet pacientů; N/A = nepoužitelné.

\* Nevyskytly se žádné nežádoucí účinky léku stupně 5.

a. Zahrnuje preferované termíny trombocytopenie a snížený počet trombocytů.

b. Zahrnuje preferované termíny anémie, snížený hematokrit a snížený hemoglobin.

c. Zahrnuje preferované termíny neutropenie a snížený počet neutrofilů.

d. Zahrnuje preferované termíny leukopenie a snížený počet leukocytů.

e. Zahrnuje preferované termíny snížený počet lymfocytů a lymfopenie.

f. Zahrnuje preferované termíny bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní diskomfort a bolest dolní poloviny břicha.

<sup>g</sup> Pro talazoparib je stupeň 1 21 % a stupeň 2 2 %.

<sup>h</sup> Zahrnuje preferované termíny únava a astenie.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Myelosuprese*

Nežádoucí účinky související s myelosupresí – anémie, neutropenie a trombocytopenie – byly velmi často hlášeny u pacientů léčených talazoparibem v dávce 1 mg/den. Nežádoucí účinky související s myelosupresí stupně 3 a stupně 4 byly hlášeny pro anémii 34,8 % a 0,4 %, neutropenii 15,6 % a 1,8 % a trombocytopenii 12,8 % a 4,0 %. V souvislosti s nežádoucími účinky souvisejícími s myelosupresí nebyla hlášena žádná úmrtí. Nežádoucí účinky související s myelosupresí a spojené s úpravou dávky byly hlášeny přibližně až u 30 % pacientů ve skupině s dávkou talazoparibu 1 mg/den a nežádoucí účinky spojené s trvalým ukončením hodnocené léčby byly hlášeny u méně než 1 % pacientů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

S předávkováním talazoparibem jsou omezené zkušenosti. U jednoho pacienta, který si sám omylem podal třicet 1mg tobolek talazoparibu v 1. den a kterému byla ihned provedena žaludeční dekontaminace, nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Příznaky předávkování nejsou stanoveny. V případě předávkování je třeba léčbu talazoparibem zastavit a lékař zváží žaludeční dekontaminaci, použije obecná podpůrná opatření a nasadí symptomatickou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XK04

#### Mechanismus účinku

Talazoparib je inhibitor enzymů PARP, PARP1 a PARP2. Enzymy PARP se účastní buněčných signálních drah při odpovědi na poškození DNA, jako je oprava DNA, genová transkripce a buněčná



smrt. Inhibitory PARP (PARPi) mají cytotoxické účinky na nádorové buňky prostřednictvím 2 mechanismů, inhibice katalytické aktivity PARP a PARP „trapping“, při kterém se protein PARP navázaný na PARPi neodděluje ihned od DNA léze, a brání tím opravě, replikaci a transkripci DNA a v konečném důsledku vede k apoptóze a/nebo buněčné smrti. Léčba nádorových buněčných linií, které obsahují defekty v genech pro opravu DNA, talazoparibem v monoterapii vede ke zvýšeným hladinám  $\gamma$ H2AX, což je marker dvouvláknových zlomů v DNA, a následně ke snížené buněčné proliferaci a zvýšené apoptóze. Protinádorová aktivita talazoparibu byla také pozorována v PDX (patient-derived xenograft) modelu BRCA mutantního nádorového onemocnění prsu, kde byl pacient dříve léčen režimem na bázi platiny. V tomto PDX modelu talazoparib snižoval růst nádoru a zvyšoval hladinu  $\gamma$ H2AX a apoptózu v nádoru.

### Srdeční elektrofyziologie

Účinek talazoparibu na srdeční repolarizaci byl vyhodnocen pomocí časově synchronizovaných elektrokardiogramů (EKG) při vyšetřování vztahu mezi změnou v QT intervalu korigovaného na srdeční frekvenci (QTc) oproti výchozímu stavu a odpovídající plazmatické koncentrace talazoparibu u 37 pacientů s pokročilými solidními nádory. Talazoparib neměl klinicky relevantní účinek na prodloužení QTc intervalu při maximální klinické doporučené dávce 1 mg jednou denně.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Randomizovaná studie EMBRACA fáze 3*

EMBRACA byla otevřená randomizovaná multicentrická studie se 2 paralelními rameny srovnávající přípravek Talzena s chemoterapií (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) u pacientů s HER2-negativním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu se zárodečnými mutacemi BRCA, kteří v minulosti nepodstoupili více než 3 cytotoxické chemoterapeutické režimy proti metastazujícímu nebo lokálně pokročilému onemocnění. Bylo vyžadováno, aby pacienti v minulosti podstoupili léčbu antracyklinem a/nebo taxanem (pokud nebyla kontraindikována) v nastavení neoadjuvantním, adjuvantním a/nebo pro metastazující onemocnění. Pacienti s předchozí terapií na bázi platiny proti pokročilému onemocnění nesměli během léčby platinou vykazovat žádné známky progresu onemocnění. Nebyla povolena předchozí léčba žádnými inhibitory PARP.

Ze 431 pacientů randomizovaných ve studii EMBRACA byla u 408 (95 %) v testu klinického hodnocení centrálně potvrzena škodlivá nebo suspektní škodlivá mutace gBRCAm; u 354 (82 %) bylo toto potvrzení provedeno pomocí testu BRACAnalysis CDx<sup>®</sup>. Mutační stav BRCA (gen susceptibility k nádorovému onemocnění prsu 1 [BRCA1] pozitivní nebo gen susceptibility k nádorovému onemocnění prsu 2 [BRCA2] pozitivní) byl podobný u obou léčebných ramen.

Celkem 431 pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 a dostávali tobolky přípravku Talzena 1 mg jednou denně nebo chemoterapii při standardních dávkách až do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Ze 431 pacientů randomizovaných ve studii EMBRACA bylo 287 randomizováno do ramene s přípravkem Talzena a 144 do ramene s chemoterapií. Randomizace byla stratifikována podle předchozího použití chemoterapie proti metastazujícímu onemocnění (0 versus 1, 2, nebo 3), podle triple negativního stavu nádoru (triple negativní karcinom prsu [TNBC] versus non-TNBC) a podle metastáz v centrálním nervovém systému v anamnéze (ano versus ne).

Demografické údaje, výchozí stav a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma rameny obecně podobné (viz tabulka 4).

**Tabulka 4. Demografické údaje, výchozí stav a charakteristiky onemocnění – studie EMBRACA**

	<b>Talazoparib (n = 287)</b>	<b>Chemoterapie (n = 144)</b>
Medián věku (y [rozsah])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Věková kategorie (y), n (%)		
< 50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
50 až < 65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥ 65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Pohlaví, n (%)		
Ženy	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Muži	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Rasa, n (%)		
Asiati	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Černoši nebo Afroameričani	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Běloši	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Jiné	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Nehlášeno	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)
Stav výkonnosti podle ECOG, n (%)		
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Chybí	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Stav hormonálního receptoru, n (%)		
HER2-pozitivní	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Triple negativní	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Hormonální receptor-pozitivní (ER-pozitivní nebo PgR-pozitivní)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
BRCA stav podle vyšetření v centrální nebo lokální laboratoři, n (%)		
Pozitivní na mutaci BRCA1	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
Pozitivní na mutaci BRCA2	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
Doba od prvotní diagnózy nádorového onemocnění prsu do diagnózy pokročilého nádorového onemocnění prsu (roky)		
n	286	144
Medián	1,9	2,7
Minimum, maximum	0, 22	0, 24
Kategorie doby od prvotní diagnózy nádorového onemocnění prsu do diagnózy pokročilého nádorového onemocnění prsu		
< 12 měsíců	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 měsíců	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Počet předchozích cytotoxických režimů proti lokálně pokročilému nebo metastazujícímu onemocnění		
Průměr (směr. odch.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Medián	1	1
Minimum, maximum	0, 4	0, 3
Počet pacientů, kteří byli dříve léčeni cytotoxickými režimy proti lokálně pokročilému nebo metastazujícímu onemocnění, 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 %)

**Tabulka 4. Demografické údaje, výchozí stav a charakteristiky onemocnění – studie EMBRACA**

	<b>Talazoparib (n = 287)</b>	<b>Chemoterapie (n = 144)</b>
Počet pacientů, kteří dříve podstoupili následující léčby, n (%)		
Taxan	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
Antracyklin	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Platina	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Zkratky: BRCA = gen susceptibilita k nádorovému onemocnění prsu; ER = estrogenový receptor; HER2 = receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2; N = počet pacientů; n = počet pacientů v kategorii; PgR = progesteronový receptor.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) verze 1.1 na základě zhodnocení zaslepenou nezávislou centrální revizí (BICR). Sekundárními cíli byly výskyt objektivní odpovědi (ORR), celkové přežití (OS), bezpečnost a FK.

Studie prokázala statisticky významné zlepšení v PFS, primárním cílovém ukazateli, s přípravkem Talzenna v porovnání s chemoterapií. V době finální analýzy OS nebyl žádný statisticky významný účinek na OS. Údaje o účinnosti pro studii EMBRACA jsou shrnuty v tabulce 5. Na obrázku 1 jsou znázorněny Kaplan-Meierovy křivky pro PFS a na obrázku 3 pro OS.

**Tabulka 5. Souhrn výsledků vztahujících se k účinnosti – studie EMBRACA\***

	<b>Talazoparib n = 287</b>	<b>Chemoterapie n = 144</b>
PFS podle BICR	n = 287	n = 144
Příhody, počet (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Medián (95% CI), měsíce	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Poměr rizik <sup>a</sup> (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
2stranná p-hodnota <sup>b</sup>	p < 0,0001	
OS (finální analýza) <sup>c</sup>	n = 287	n = 144
Příhody, počet (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Medián (95% CI), měsíce	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Poměr rizik <sup>a</sup> (95% CI)	0,85 (0,67; 1,07) <sup>c</sup>	
2stranná p-hodnota <sup>b</sup>	p = 0,1693	
Objektivní odpověď podle zkoušejícího <sup>d,e</sup>	n = 219	n = 114
ORR, % (95% CI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Poměr šancí (95% CI)	4,99 (2,93; 8,83)	
2stranná p-hodnota <sup>f</sup>	p < 0,0001	
Délka trvání odpovědi podle zkoušejícího <sup>d</sup>	n = 137	n = 31
Medián (IQR), měsíce	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Zkratky: BICR = zaslepená nezávislá centrální revize; CI = interval spolehlivosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = úplná odpověď; IQR = mezikvartilové rozpětí; ITT = Intent-to-Treat; ORR = výskyt objektivní odpovědi; OS = celkové přežití; PARP = poly(adenozindifosfát-ribózo)-polymeráza; PFS = přežití bez progresu; PR = částečná odpověď; RECIST 1.1 = kritéria hodnocení odpovědi u solidních nádorů verze 1.1.

\* PFS, ORR a délka trvání odpovědi jsou založeny na datu ukončení sběru dat 15. září 2017 a mediánu následného sledování pro PFS 13,0 měsíce (95% CI: 11,1; 18,4) v ramenu s talazoparibem a 7,2 měsíce (95% CI: 4,6; 11,1) v ramenu s chemoterapií. OS je založeno na datu ukončení sběru dat 30. září 2019 a mediánu následného sledování 44,9 měsíce (95% CI: 37,9; 47,0) v ramenu s talazoparibem a 36,8 měsíce (95% CI: 34,3; 43,0) v ramenu s chemoterapií.

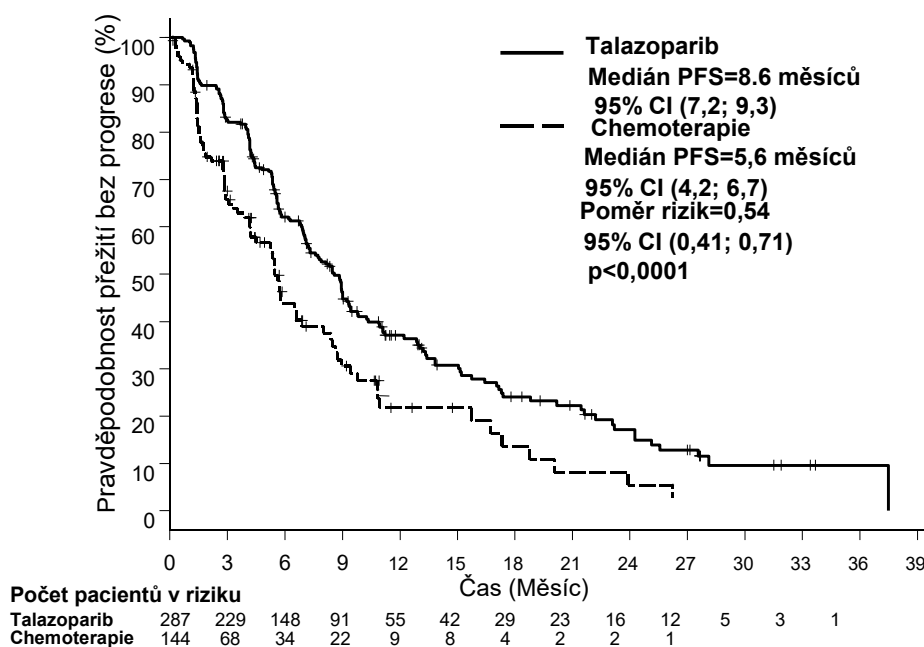
a. Poměr rizik byl založen na stratifikovaném Coxově regresním modelu s léčbou jako jedinou proměnnou (stratifikační faktory: počet předchozích cytotoxických chemoterapeutických režimů, triple negativní stav, metastázy v centrálním nervovém systému v anamnéze) a byl relativní vzhledem k celkové chemoterapii s < 1 ve prospěch talazoparibu.

b. Stratifikovaný log-rank test.

c. V době finální analýzy OS 46,3 % pacientů randomizovaných do ramene s talazoparibem a 41,7 % pacientů randomizovaných do ramene s chemoterapií následně dostávalo terapii na bázi platiny a 4,5 % pacientů randomizovaných do ramene s talazoparibem a 32,6 % pacientů randomizovaných do ramene s chemoterapií následně dostávalo léčbu inhibitory PARP.

- d. Provedeno v ITT s populací s měřitelným onemocněním a objektivní odpovědí. Výskyt úplné odpovědi byla 5,5 % pro talazoparib a 0 % pro rameno s chemoterapií.
- e. Podle RECIST 1.1, potvrzení CR/PR nebylo vyžadováno.
- f. Stratifikovaný test CMH.

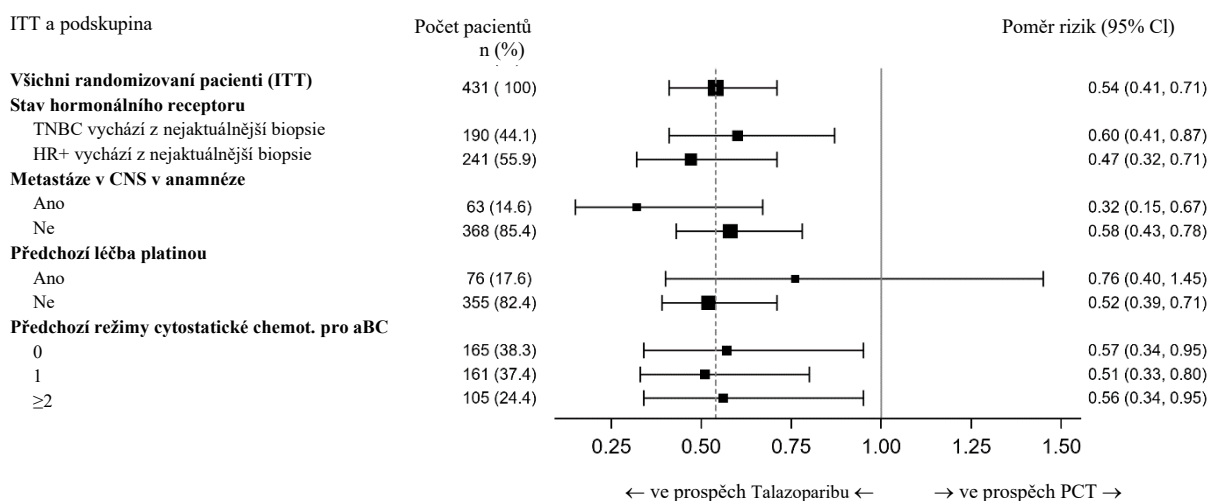
**Obrázek 1. Kaplan-Meierovy křivky PFS – studie EMBRACA**



Zkratky: CI = interval spolehlivosti; PFS = přežití bez progresse.

Byla provedena série analýz PFS u předem specifikovaných podskupin na základě prognostických faktorů a výchozích parametrů s cílem prozkoumat vnitřní konzistenci účinku léčby. V souladu s celkovými výsledky bylo u všech jednotlivých podskupin pacientů pozorováno snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí ve prospěch ramene s talazoparibem (obrázek 2).

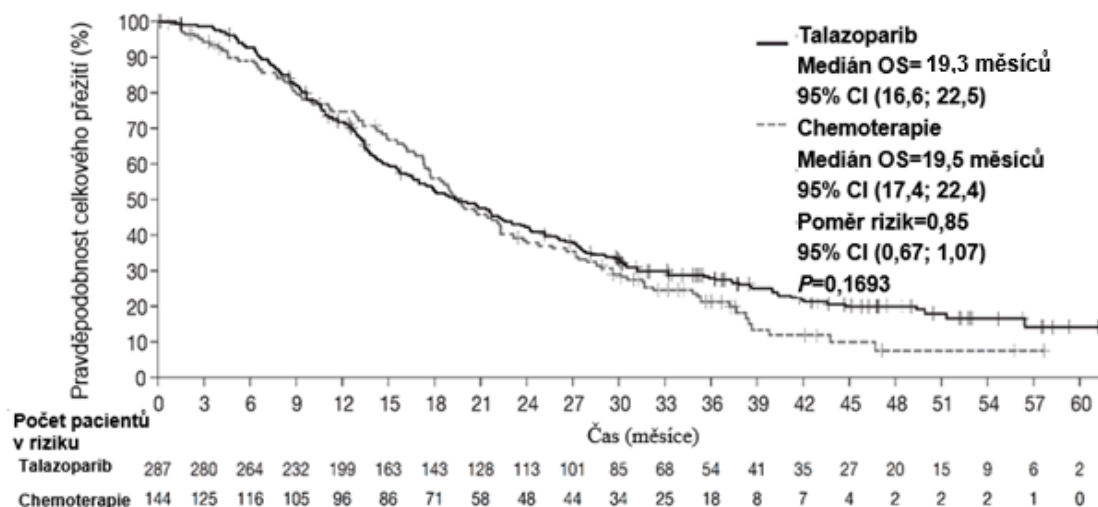
**Obrázek 2. Forest plot PFS analýz u hlavních podskupin – studie EMBRACA**



Zkratky: aBC = pokročilé nádorové onemocnění prsu; BRCA = gen susceptibilitu k nádorovému onemocnění prsu; CI = interval spolehlivosti; CNS = centrální nervový systém; HR+ = hormonální receptor pozitivní;

ITT = Intent-to-Treat; PCT = léčba zvolená lékařem (chemoterapie); PFS = přežití bez progresse; TLZ = talazoparib; TNBC = triple negativní karcinom prsu.

**Obrázek 3. Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití – studie EMBRACA**



Zkratky: CI = interval spolehlivosti; OS = celkové přežití.

V primární analýze byla p-hodnota založena na stratifikovaném log-rank testu.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s talazoparibem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinom prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Expozice talazoparibu se obecně zvyšovala úměrně k dávce v rozsahu 0,025 mg až 2 mg při každodenním podávání vícenásobných dávek. Při opakovaném každodenním podávání 1 mg talazoparibu pacientům byl geometrický průměr (% variační koeficient [CV%]) plochy pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na času (AUC) v ustáleném stavu v rozsahu 126 (107) ng•h/ml až 208 (37) ng•h/ml a maximální pozorovaná plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) talazoparibu v ustáleném stavu byla 11 (90) ng/ml až 19 (27) ng/ml. Při opakovaném každodenním podávání dosáhly plazmatické koncentrace talazoparibu ustáleného stavu do 2 až 3 týdnů. Medián akumulčního poměru talazoparibu po opakovaném perorálním podávání 1 mg jednou denně byl v rozsahu 2,3 až 5,2. Talazoparib je substrátem transportérů P-gp a BCRP.

### Absorpce

Po perorálním podání talazoparibu byl medián doby do dosažení  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) obecně mezi 1 až 2 hodinami po dávce. Studie absolutní biologické dostupnosti u člověka nebyla provedena. Na základě údajů o exkreci močí je absolutní biologická dostupnost nejméně 41 % a absorbovaná frakce je nejméně 69 % (viz Eliminace). Vzhledem k dostatečné rozpustnosti talazoparibu při všech hodnotách pH od 1 do 6,8 se neočekává žádný významný účinek kyseliny redukujících látek na expozici talazoparibu. Dvacet osm procent (28 %) pacientů v pilotní studii užívalo kyseliny redukující látky, zejména inhibitory protonové pumpy.

### Účinek jídla

Příjem jídla snižoval rychlost, ale ne rozsah absorpce talazoparibu. Po jedné perorální dávce talazoparibu podané s jídlem s vysokým obsahem tuku a kalorií (přibližně 827 kalorií, 57 % tuku) se průměrná  $C_{max}$  talazoparibu snížila o přibližně 46 %, medián  $T_{max}$  se prodloužil z 1 na 4 hodiny a  $AUC_{inf}$  zůstalo nezměněno. Na základě těchto výsledků lze přípravek Talzenna podávat s jídlem i bez jídla (viz bod 4.2).

## Distribuce

Populační průměrný zdánlivý distribuční objem ( $V_{ss}/F$ ) talazoparibu byl 420 l. *In vitro* se talazoparib přibližně ze 74 % váže na proteiny plazmy bez závislosti na koncentraci v rozsahu koncentrace 0,01  $\mu\text{M}$  až 1  $\mu\text{M}$ . Nezdá se, že by porucha funkce ledvin nebo jater měla vliv na vazbu talazoparibu na proteiny, protože při zhoršování renálních funkcí nebo hepatálních funkcí nedocházelo k žádné zjevné změně průměrné frakce nevázaného talazoparibu ( $f_u$ ) *in vivo* v lidské plazmě.

## Biotransformace

Talazoparib prochází u člověka jaterním metabolismem minimálně. Po perorálním podání jedné 1mg dávky [ $^{14}\text{C}$ ]talazoparibu lidem nebyly v plazmě detekovány žádné hlavní cirkulující metabolity a talazoparib byl jedinou zjištěnou cirkulující látkou odvozenou od léčivého přípravku. V moči ani ve stolici nebyly nalezeny žádné metabolity, které by samy o sobě představovaly více než 10 % podané dávky.

*In vitro* nebyl talazoparib při klinicky relevantních koncentracích inhibítorem cytochromu (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5 ani není induktorem CYP1A2, CYP2B6 či CYP3A4.

Talazoparib *in vitro* neinhiboval žádný z hlavních membránových transportérů ve střevě, játrech či v ledvinách (P-gp, BCRP, transportní polypeptidy organických aniontů [OATP]1B1, OATP1B3, transportér organických kationtů [OCT]1, OCT2, transportér organických aniontů [OAT]1, OAT3, exportní pumpa žlučových solí [BSEP], protein multilékové a toxinové extruze [MATE]1 a MATE2-K) při klinicky relevantních koncentracích.

Talazoparib *in vitro* neinhiboval žádnou z hlavních izoforem uridin-difosfátglukuronosyltransferázy (UGT), (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 a 2B15) při klinicky relevantních koncentracích.

## Eliminace

Hlavní cestou eliminace talazoparibu je vyloučení nezměněného léku ledvinami (pasivní filtrace a aktivní sekrece). P-gp se pravděpodobně podílí na aktivní renální sekreci talazoparibu. Průměrný ( $\pm$  směrodatná odchylka) terminální plazmatický poločas talazoparibu byl 90 ( $\pm$  58) hodin a populační průměrná (mezisubjektová variabilita) zdánlivá perorální clearance (CL/F) byla u onkologických pacientů 6,5 (31 %) l/h. U 6 pacientek, které dostaly jednu perorální dávku [ $^{14}\text{C}$ ]talazoparibu, bylo v průměru 69 % ( $\pm$  8,6 %) celkové podané radioaktivní dávky zjištěno v moči a 20 % ( $\pm$  5,5 %) ve stolici. Vylučování nezměněného talazoparibu močí představovalo hlavní cestu eliminace; takto bylo vyloučeno 55 % podané dávky, zatímco stolicí bylo vyloučeno 14 % nezměněného talazoparibu.

## Věk, pohlaví a tělesná hmotnost

S využitím údajů od 490 onkologických pacientů byla provedena populační FK analýza k vyhodnocení vlivu věku (v rozsahu 18 až 88 let), pohlaví (53 mužů a 437 žen) a tělesné hmotnosti (v rozsahu 35,7 kg až 162 kg) na FK talazoparibu. Výsledky prokázaly, že věk, pohlaví ani tělesná hmotnost neměly klinicky relevantní vliv na FK talazoparibu.

## Rasa

Na základě populační FK analýzy, která zahrnovala 490 pacientů, přičemž 41 pacientů byli Asiaté a 449 pacientů bylo jiné rasy (361 bělochů, 16 černochů, 9 ostatní rasy a 63 rasu neuvědlo), byl CL/F talazoparibu vyšší u asijských pacientů v porovnání s neasijskými pacienty, což odpovídá o 19 % nižší expozici (AUC) u asijských pacientů.

## Pediatrická populace

Farmakokinetika talazoparibu nebyla u pacientů ve věku < 18 let hodnocena.

## Porucha funkce ledvin

Údaje z farmakokinetické studie u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním s různým stupněm poruchy funkce ledvin ukázaly, že celková expozice talazoparibu ( $AUC_{0-24}$ ) po podání vícenásobných dávek jednou denně vzrostla o 92 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $eGFR\ 30 - < 60\ \text{ml/min}$ ) a o 169 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $eGFR < 30\ \text{ml/min}$ ) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin ( $eGFR \geq 90\ \text{ml/min}$ ).  $C_{max}$  talazoparibu vzrostlo o 90 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 107 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Expozice talazoparibu byla podobná u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $eGFR\ 60 - < 90\ \text{ml/min}$ ) a u těch, kteří měli normální funkci ledvin. Na základě populační FK analýzy zahrnující 490 pacientů, z nichž 132 mělo lehkou poruchu funkce ledvin ( $60\ \text{ml/min} \leq CrCl < 90\ \text{ml/min}$ ), mělo navíc 33 pacientů středně těžkou poruchu funkce ledvin ( $30\ \text{ml/min} \leq CrCl < 60\ \text{ml/min}$ ) a 1 pacient měl těžkou poruchu funkce ledvin ( $CrCl < 30\ \text{ml/min}$ ), byl  $CL/F$  talazoparibu snížen o 14 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, což odpovídá 17% zvýšení v AUC, a o 37 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, což odpovídá 59% zvýšení v AUC, v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin ( $CrCl \geq 90\ \text{ml/min}$ ). FK talazoparibu nebyla zkoumána u pacientů vyžadujících hemodialýzu (viz bod 4.2).

## Porucha funkce jater

Na základě populační FK analýzy, která zahrnovala 490 pacientů, z nichž 118 pacientů mělo lehkou poruchu funkce jater (celkový bilirubin  $\leq 1,0 \times ULN$  a  $AST > ULN$  nebo celkový bilirubin  $> 1,0$  až  $1,5 \times ULN$  a jakákoli  $AST$ ), neměla lehká porucha funkce jater žádný vliv na FK talazoparibu. FK talazoparibu u pacientů s normální funkcí jater, lehkou poruchou funkce jater, středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin  $> 1,5$  až  $3,0 \times ULN$  a jakákoli  $AST$ ) nebo s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin  $> 3,0 \times ULN$  a jakákoli  $AST$ ) byla zkoumána v rámci farmakokinetické studie. Populační FK analýza, která používala údaje z této farmakokinetické studie, ukázala, že lehká, středně těžká ani těžká porucha funkce jater neměla žádný významný vliv na FK talazoparibu (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Kancerogenita

Studie kancerogenity s talazoparibem nebyly provedeny.

### Genotoxicita

Talazoparib nebyl mutagenní v bakteriálním testu reverzních mutací (Amesově testu). Talazoparib byl klastogenní v testu chromozomálních aberací *in vitro* u lymfocytů z periferní krve člověka a v testu na mikronukleech *in vivo* u potkanů při expozicích podobných klinicky relevantním dávkám. Klastogenní účinky jsou ve shodě s genomickou nestabilitou vyplývající z primární farmakologie talazoparibu, což naznačuje potenciální genotoxicitu pro člověka.

### Toxicita po opakovaném podávání

Při studiích toxicity po opakovaném podání u potkanů a psů patřily mezi hlavní nálezy při subterapeutických expozicích hypocelularita kostní dřene s poklesem hematopoetických buněk závislým na dávce, deplece lymfoidní tkáně ve více orgánech a atrofie a/nebo degenerativní změny ve varlatech, nadvarlatech a semenných tubulech. Mezi další nálezy při vyšších expozicích patřil nárůst apoptózy/nekrózy v gastrointestinálním (GI) traktu, játrech a vaječnicích závislý na dávce. Většina histopatologických nálezů byla obecně reverzibilní povahy; nálezy ve varlatech byly částečně reverzibilní po 4 týdnech od ukončení podávání. Tato zjištění o toxicitě jsou ve shodě s farmakologií talazoparibu a jeho distribučním vzorcem ve tkáních.

## Vývojová toxikologie

Při studii embryo-fetálního vývoje u potkanů způsoboval talazoparib embryo-fetální úmrtí, fetální malformaci (zapadlé oční bulvy, malé oči, nesrostlé úseky kosti hrudní, fúze krčního páteřního oblouku) a strukturní změny v kostech při mateřské systémové expozici AUC<sub>24</sub> o přibližně 0,09násobku relevantní expozice u člověka při doporučené dávce.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (mikrokrytalická celulóza a oxid křemičitý)

#### Tobolka 0,25mg

Hypromelosa

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

#### Tobolka 1mg

Hypromelosa

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

#### Tiskařský inkoust

Šelak (E 904)

Propylenglykol (E 1520)

Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)

Černý oxid železitý (E 172)

Hydroxid draselný (E 525)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky

Lahvička z vysokodenzitního polyetylenu (HDPE) s víčkem z polypropylenu (PP) a s termoindukční těsnicí fólií. Velikost balení: krabičky po 30 tobolečkách v lahvičce z HDPE.



Perforovaný jednodávkový blistr z polyvinylchloridu/polyvinylidenchloridu (PVC/PVdC) překrytý hliníkovou odlupovací fólií. Velikosti balení: krabičky po 30 x 1 tobolce nebo 60 x 1 tobolce nebo 90 x 1 tobolce v jednodávkových blistrech.

#### Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

Lahvička z vysokodenzitního polyetyleny (HDPE) s víčkem z polypropylenu (PP) a s termoindukční těsnicí fólií. Velikost balení: krabičky po 30 tobolečkách v lahvičce z HDPE.

Perforovaný jednodávkový blistr z polyvinylchloridu/polyvinylidenchloridu (PVC/PVdC) překrytý hliníkovou odlupovací fólií. Velikost balení: krabičky po 30 x 1 tobolce v jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

#### Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky

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

#### Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. června 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Excella GmbH & Co. KG  
Nürnberger Str. 12  
90537 Feucht  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO LAHVIČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky  
talazoparibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje talazoparibi tosilas odpovídající talazoparibum 0,25 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka  
30 tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání  
Polykejte celé. Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nekousejte.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1377/001 (30 tvrdých tobolek)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Talzenna 0,25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky  
talazoparibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje talazoparibi tosilas odpovídající talazoparibum 0,25 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka  
30 tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání. Polykejte celé.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1377/001 (30 tvrdých tobolek)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA PRO BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky  
talazoparibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje talazoparibi tosilas odpovídající talazoparibum 0,25 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka  
30 × 1 tobolka  
60 × 1 tobolka  
90 × 1 tobolka

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Polykejte celé. Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nekousejte.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1377/002 (30 tvrdých tobolek)  
EU/1/19/1377/003 (60 tvrdých tobolek)  
EU/1/19/1377/004 (90 tvrdých tobolek)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Talzenna 0,25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 0,25 mg tobolky  
talazoparibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA PRO LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky  
talazoparibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje talazoparibi tosilas odpovídající talazoparibum 1 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka  
30 tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání  
Polykejte celé. Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nekousejte.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1377/005 (30 tvrdých tobolek)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Talzenna 1 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky  
talazoparibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje talazoparibi tosilas odpovídající talazoparibum 1 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka  
30 tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.  
Polykejte celé.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1377/005 (30 tvrdých tobolek)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA PRO BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky  
talazoparibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje talazoparibi tosilas odpovídající talazoparibum 1 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka  
30 × 1 tobolka

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání  
Polykejte celé. Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nekousejte.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1377/006 (30 tvrdých tobolek)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Talzenna 1 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 1 mg tobolky  
talazoparibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky

### Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

talazoparibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Talzenna a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Talzenna užívat
3. Jak se přípravek Talzenna užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Talzenna uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Talzenna a k čemu se používá

##### **Jak přípravek Talzenna vypadá a jak účinkuje**

Přípravek Talzenna obsahuje léčivou látku talazoparib. Je to typ protinádorového léku známého jako „inhibitor PARP (poly-ADP-ribózo polymerázy)“.

U pacientů se změnami (mutacemi) v genech zvaných BRCA existuje riziko vzniku některých typů nádorového onemocnění. Přípravek Talzenna působí tím, že blokuje PARP, což je enzym, který opravuje poškozenou DNA v určitých nádorových buňkách. V důsledku toho se nádorové buňky nedokáží samy sebe dále opravovat a odumřou.

##### **K čemu se přípravek Talzenna používá**

Přípravek Talzenna se používá k léčbě dospělých s určitým typem nádorového onemocnění prsu známým jako HER2 negativní karcinom prsu, kteří mají abnormální zděděný gen BRCA.

Přípravek Talzenna se používá, pokud se nádor rozšířil z původní oblasti nádoru nebo do dalších částí těla.

Váš lékař provede test, s jehož pomocí ověří, zda je pro Vás přípravek Talzenna vhodný.

Pokud máte otázky k tomu, jak přípravek Talzenna účinkuje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Talzenna užívat

### Neužívejte přípravek Talzenna

- jestliže jste alergický(á) na talazoparib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže kojíte.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Talzenna a během Vaší léčby se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud zaznamenáte známky nebo příznaky popsané v tomto bodě.

#### Nízké počty krevních buněk

Přípravek Talzenna snižuje počty krevních buněk, jako jsou červené krvinky (anémie), bílé krvinky (neutropenie) nebo krevní destičky (trombocytopenie). Známky a příznaky, na které je třeba dávat pozor:

- **Anémie:** dušnost, pocit velké únavy, bledá kůže nebo rychlý srdeční tep – to mohou být známky nízkého počtu červených krvinek
- **Neutropenie:** Infekce, rozvoj třesavky či zimnice nebo horečka – to mohou být známky nízkého počtu bílých krvinek
- **Trombocytopenie:** tvorba modřin nebo krvácení trvající déle než obvykle v případě poranění – to mohou být známky nízkého počtu krevních destiček

Během léčby přípravkem Talzenna budete pravidelně podstupovat krevní testy ke kontrole krevních buněk (bílé krvinky, červené krvinky a krevní destičky).

#### Závažné problémy v kostní dřeni

Ve vzácných případech mohou být nízké počty krevních buněk známkou závažnějších problémů v kostní dřeni, jako jsou „myelodysplastický syndrom“ (MDS) nebo „akutní myeloidní leukemie“ (AML). Váš lékař může provést vyšetření kostní dřene, aby tyto problémy zkontroloval.

#### Antikoncepce u mužů a žen

Ženy, které mohou otěhotnět a muži, jejichž partnerky jsou těhotné nebo, které mohou otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci.

Viz část „Antikoncepce u mužů a žen“ níže.

### Děti a dospívající

Přípravek Talzenna není určen k použití u dětí ani dospívajících (do 18 let).

### Další léčivé přípravky a přípravek Talzenna

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Stejně postupujte v případě léků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků. Přípravek Talzenna totiž může ovlivňovat způsob, jakým účinkují některé další léčivé přípravky. Rovněž některé léčivé přípravky mohou ovlivňovat způsob, jakým účinkuje přípravek Talzenna.

Riziko nežádoucích účinků přípravku Talzenna mohou zvyšovat především následující přípravky:

- Amiodaron, karvedilol, dronedaron, propafenon, chinidin, ranolazin a verapamil obecně používané k léčbě problémů se srdcem.
- Antibiotika klarithromycin a erythromycin používaná k léčbě bakteriálních infekcí.
- Itrakonazol a ketokonazol používané k léčbě plísňových infekcí.
- Kobicistat, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir a tipranavir používané k léčbě infekcí HIV / AIDS.
- Cyklosporin používaný při transplantaci orgánů jako prevence jejich odmítnutí.
- Lapatinib používaný u pacientů k léčbě určitých typů nádorového onemocnění prsu.
- Kurkumin (nacházející se např. v kořenu kurkumy) v některých léčivých přípravcích (viz také níže bod Přípravek Talzenna s jídlem a pitím).

Následující léčivé přípravky mohou snižovat účinnost přípravku Talzenna:

- Karbamazepin a fenytoin, antiepileptika používaná k léčbě epileptických záchvatů.
- Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě mírné deprese a úzkosti.

### **Přípravek Talzenna s jídlem a pitím**

Během užívání přípravku Talzenna nepoužívejte kurkumin v doplňcích stravy, protože může zvyšovat výskyt nežádoucích účinků přípravku Talzenna. Kurkumin se nachází v kořenu kurkumy a neměl(a) byste používat velké množství kořene kurkumy, ale používání kurkumy jako koření pravděpodobně nezpůsobí problém.

### **Těhotenství**

Přípravek Talzenna by mohl poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař provede před zahájením léčby přípravkem Talzenna těhotenský test.

- Pokud jste těhotná, nemáte přípravek Talzenna používat.
- Během užívání přípravku Talzenna nemáte otěhotnět.
- Pokud existuje možnost, že byste Vy nebo Vaše partnerka mohla otěhotnět, proberte se svým lékařem otázku antikoncepce.

### **Antikoncepce u mužů a žen**

**Ženy** v plodném věku musí během léčby přípravkem Talzenna a nejméně 7 měsíců po poslední dávce přípravku Talzenna používat účinnou metodu ochrany proti početí (antikoncepci). Vzhledem k tomu, že hormonální antikoncepce se nedoporučuje, pokud máte karcinom prsu, měla byste používat dvě nehormonální metody antikoncepce.

Poradte se se svým lékařem o tom, která metoda antikoncepce je pro Vás vhodná.

**Muži** s partnerkami, které jsou těhotné nebo v plodném věku, musí během léčby přípravkem Talzenna a nejméně 4 měsíců po poslední dávce používat účinnou metodu ochrany proti početí (antikoncepci), i pokud jsou po vasektomii.

### **Kojení**

Během užívání přípravku Talzenna a nejméně 1 měsíc po poslední dávce nesmíte kojit. Není známo, zda přípravek Talzenna přechází do mateřského mléka.

### **Plodnost**

Talazoparib může snížit plodnost mužů.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Talzenna může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud cítíte závrať, slabost nebo únavu (jedná se o velmi časté nežádoucí účinky přípravku Talzenna), nemáte řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje.

## **3. Jak se přípravek Talzenna užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Jaká dávka se užívá**

Doporučená dávka přípravku je jedna 1mg tobolka užívaná ústy jednou denně.

Pokud během užívání přípravku Talzenna zaznamenáte určité nežádoucí účinky (viz bod 4), lékař Vám může snížit dávku nebo zastavit léčbu, a to buď dočasně, nebo trvale. Dávku lze snížit na

0,75 mg (užívané jako tři 0,25mg tobolky) jednou denně nebo na 0,5 mg (užívané jako dvě 0,25mg tobolky) jednou denně nebo na 0,25 mg (užívané jako jedna 0,25mg tobolka) jednou denně.

Polykejte tobolky v celku a zapijte sklenicí vody. Přípravek Talzenna můžete užívat s jídlem nebo mezi jídly. Tobolky nežvýkejte ani nedrťte. Tobolky neotevírejte. Vyhněte se kontaktu s obsahem tobolky.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Talzenna, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více přípravku Talzenna, než je Vaše běžná dávka, ihned se obraťte na svého lékaře nebo nejbližší nemocnici. Může být nutná akutní léčba.

Veďte s sebou krabičku a tuto příbalovou informaci, aby lékař věděl, co užíváte.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Talzenna**

Jestliže jste vynechal(a) dávku nebo jste ji vyzvracel(a), užijte další dávku dle plánu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou nebo vyzvracenou tobolku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Talzenna**

Nepřestávejte přípravek Talzenna užívat, pokud Vám to neřekne lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Pokud si u sebe povšimnete některého z následujících příznaků, které by mohly být známkou závažné krevní poruchy, ihned informujte svého lékaře:**

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Dušnost, pocit velké únavy, bledá kůže nebo rychlý srdeční tep – to mohou být známky nízkého počtu červených krvinek (anémie).
- Infekce, rozvoj třesavky či zimnice nebo horečka nebo pocit teploty – to mohou být známky nízkého počtu bílých krvinek (neutropenie).
- Tvorba modřin nebo krvácení trvající déle než obvykle v případě poranění – to mohou být známky nízkého počtu krevních destiček (trombocytopenie).

**Pokud se u Vás objeví jakékoli jiné nežádoucí účinky, informujte svého lékaře. Patří mezi ně:**

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Nízký počet bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček
- Snížená chuť k jídlu
- Závrať
- Bolest hlavy
- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zvracení
- Průjem
- Bolest břicha
- Vypadávání vlasů

**Časté** (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Změna vnímání chuti (dysgeuzie)
- Porucha trávení
- Zánět úst



### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Talzenna uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce nebo na blistru za „Použitelné do:“ / „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je obal poškozen nebo jeví známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Talzenna obsahuje**

- Léčivou látkou je talazoparibum. Přípravek Talzenna tvrdé tobolky se dodává v různých silách.
- Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky: jedna tobolka obsahuje talazoparibi tosilas odpovídající talazoparibum 0,25 mg.
- Talzenna 1 mg tvrdé tobolky: jedna tobolka obsahuje talazoparibi tosilas odpovídající talazoparibum 1 mg.

Dalšími složkami jsou:

- Obsah tobolky: silicifikovaná mikrokrystalická celulóza, (mikrokrystalická celulóza a oxid křemičitý).
- Tobolka 0,25mg: hypromelóza, žlutý oxid železitý (E 172) a oxid titaničitý (E 171).
- Tobolka 1mg: hypromelóza, žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171) a červený oxid železitý (E 172).

Tiskařský inkoust: šelak (E 904), propylenglykol (E 1520), koncentrovaný roztok amoniaku (E 527), černý oxid železitý (E 172) a hydroxid draselný (E 525).

### **Jak přípravek Talzenna vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Talzenna 0,25 mg se dodává jako neprůhledná tvrdá tobolka o rozměrech přibližně 14,30 mm × 5,32 mm s víčkem slonovinové barvy (potištěným černým nápisem „Pfizer“) a bílým tělem (potištěným černým nápisem „TLZ 0.25“).

Přípravek Talzenna 1 mg se dodává jako neprůhledná tvrdá tobolka o rozměrech přibližně 14,30 mm × 5,32 mm se světle červeným víčkem (potištěným černým nápisem „Pfizer“) a bílým tělem (potištěným černým nápisem „TLZ 1“).

Přípravek Talzenna 0,25 mg je k dispozici v baleních obsahujících perforované jednodávkové blistry s 30 nebo 60 nebo 90 tvrdými tobolkami a v plastových lahvičkách s 30 tvrdými tobolkami.

Přípravek Talzenna 1 mg je k dispozici v baleních obsahujících perforované jednodávkové blistry s 30 tvrdými tobolkami a v plastových lahvičkách s 30 tvrdými tobolkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

Excella GmbH & Co. KG  
Nürnberger Strasse 12  
90537 Feucht  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: +36-1-488-37-00

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd  
Tel.: +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**  
Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.:+48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.