

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 kapicom 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 kapicom (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 iskusan 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 (vidjeti tablicu 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 ≤ 1 × gornja granica normale [GGN] i aspartat aminotransferaza (AST) > GGN ili ukupni bilirubin > 1,0 do

1,5 × GGN i bilo koji AST), umjerenim oštećenjem jetre (ukupni bilirubin > 1,5 do 3,0 × GGN i bilo koji AST) ili teškim oštećenjem jetre (ukupni bilirubin > 3,0 × GGN i bilo koji AST) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega ($60 \text{ ml/min} \leq \text{klirens kreatinina [CrCL]} < 90 \text{ ml/min}$). 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 ispitivan u bolesnika s $\text{CrCL} < 15 \text{ ml/min}$ 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 < 1 % 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 zatrudnjati 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			
<i>Vrlo često</i>			
Smanjen apetit	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Poremećaji živčanog sustava			
<i>Vrlo često</i>			
Omaglica	69 (14,0)	1 (0,2)	N/P
Glavobolja	131 (26,5)	5 (1,0)	N/P
<i>Često</i>			
Disgeuzija	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poremećaji probavnog sustava			
<i>Vrlo često</i>			
Povraćanje	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Proljev	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Mučnina	219 (44,3)	4 (0,8)	N/P
Bol u trbuhu ^f	105 (21,3)	8 (1,6)	N/P
<i>Često</i>			
Stomatitis	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dispepsija	41 (8,3)	0 (0,0)	N/P

Klasifikacije organskih sustava Učestalost Preporučeni pojam	Svi stupnjevi* n (%)	Stupanj 3 n (%)	Stupanj 4 n (%)
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.

- Uključuje preporučene pojmove: trombocitopenija i smanjen broj trombocita.
 - Uključuje preporučene pojmove: anemija, smanjen hematokrit i smanjen hemoglobin.
 - Uključuje preporučene pojmove: neutropenija i smanjen broj neutrofila.
 - Uključuje preporučene pojmove: leukopenija i smanjen broj bijelih krvnih stanica.
 - Uključuje preporučene pojmove: smanjen broj limfocita i limfopenija.
 - 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: **navedenog u Dodatku V.**

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: L01XK04

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-intervala 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 BRCAAnalysis 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 (%)		
Pozitivan na mutaciju gena BRCA1	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
Pozitivan na mutaciju gena BRCA2	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
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.

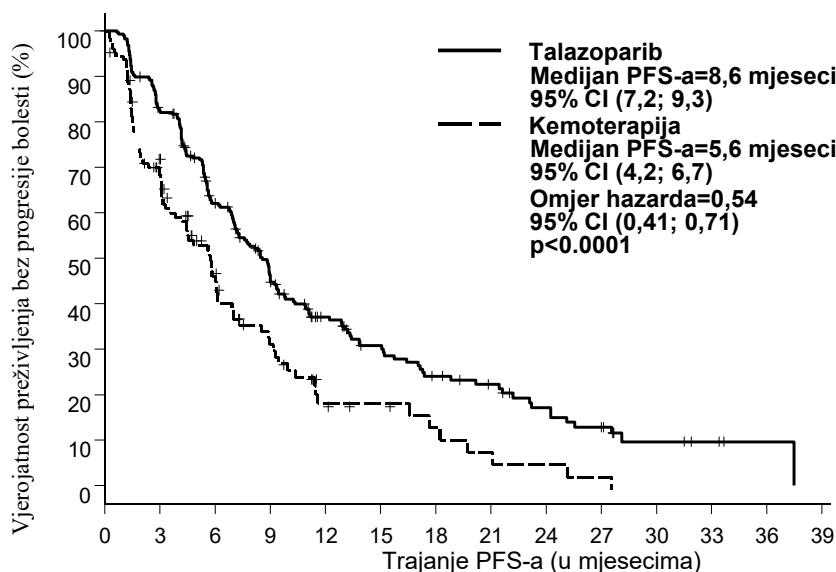
^c. U vrijeme završne analize OS-a, 46,3 % naspram 41,7 % bolesnika randomiziranih u skupine koje su primale talazoparib odnosno kemoterapiju naknadno je primilo terapiju platinom, dok je 4,5 % naspram 32,6 % bolesnika naknadno primilo liječenje inhibitorima enzima poli(adenozin difosfat riboza) polimeraze.

^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



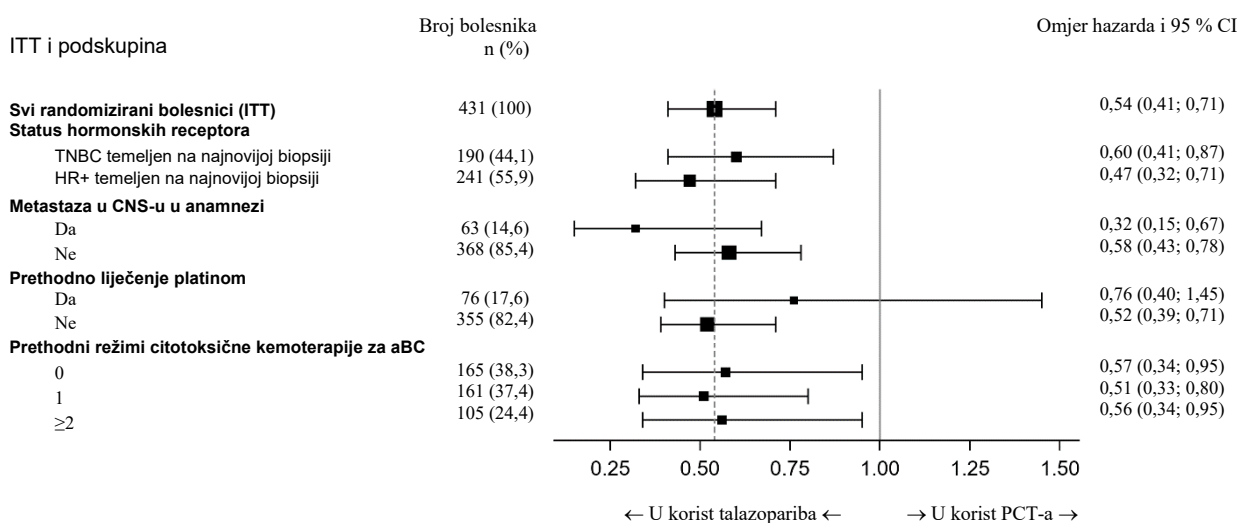
Bolesnici izloženi riziku

Talazoparib	287	229	148	91	55	42	2	23	16	12	5	3	1
Kemoterapija	144	68	34	22	9	8	9	2	2	1			

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

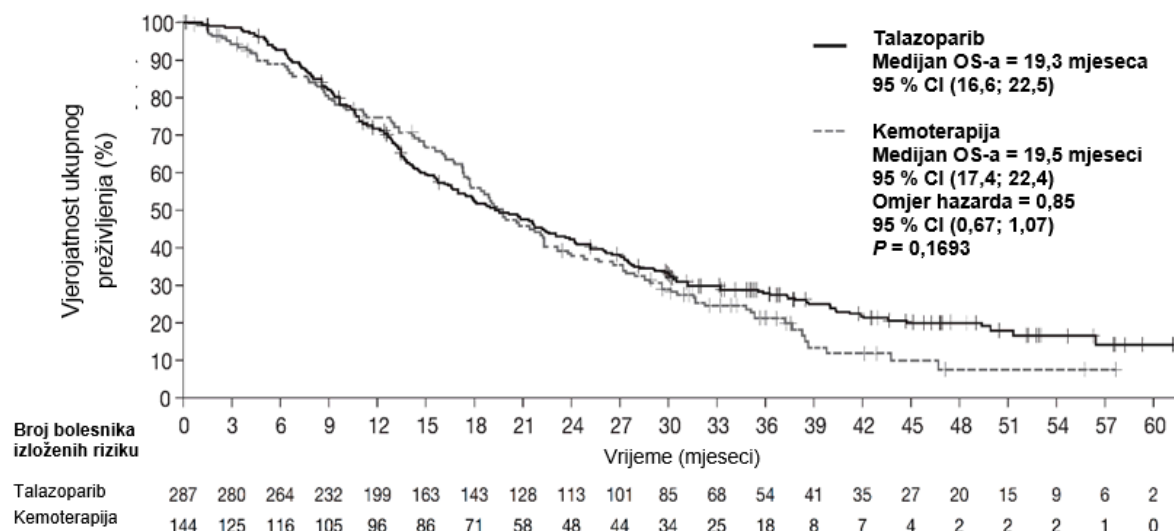
Seriya prethodno određenih analiza PFS-a podskupina provedena je na temelju prognostičkih čimbenika i početnih karakteristika kako bi se ispitala interna konzistencija učinka liječenja. U skladu s ukupnim rezultatima, smanjenje rizika progresije bolesti ili smrti u korist skupine liječene talazoparibom 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 ili jetre 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 ili funkcije jetre.

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 ($eGFR\ 30 - < 60\ \text{ml/min}$) i teškim ($eGFR < 30\ \text{ml/min}$) oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega ($eGFR \geq 90\ \text{ml/min}$). 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 ($eGFR\ 60 - < 90\ \text{ml/min}$) 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 ($60\ \text{ml/min} \leq CrCL < 90\ \text{ml/min}$), 33 bolesnika umjereno oštećenje funkcije bubrega ($30\ \text{ml/min} \leq CrCL < 60\ \text{ml/min}$), a 1 bolesnik teško oštećenje funkcije bubrega ($CrCL < 30\ \text{ml/min}$), 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 ($CrCL \geq 90\ \text{ml/min}$). 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. U ispitivanju farmakokinetike ispitivana je farmakokinetika talazopariba u bolesnika s normalnom funkcijom jetre, blagim oštećenjem funkcije jetre, umjerenim oštećenjem funkcije jetre (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). Primjenom podataka iz navedenog ispitivanja farmakokinetike analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da blago, umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre nije imalo značajan utjecaj na farmakokinetiku talazopariba (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički 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 sternalne, srašten luk kralješka vrata) i strukturne varijacije u kostima pri majčinoj sistemske 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

4 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

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
30 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Progutajte ih cijele. Kapsule nemojte otvarati, lomiti niti žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/19/1377/001 (30 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Talzenna 0,25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
30 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta. Progutajte ih cijele.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/19/1377/001 (30 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
30 × 1 kapsula
60 × 1 kapsula
90 × 1 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Progutajte ih cijele. Kapsule nemojte otvarati, lomiti niti žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/19/1377/002 (30 tvrdih kapsula)
EU/1/19/1377/003 (60 tvrdih kapsula)
EU/1/19/1377/004 (90 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Talzenna 0,25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Talzenna 0,25 mg kapsule
talazoparib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Talzenna 1 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 1 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
30 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Progutajte ih cijele. Kapsule nemojte otvarati, lomiti niti žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/19/1377/005 (30 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Talzenna 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA

Talzenna 1 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 1 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
30 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta. Progutajte ih cijele.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/19/1377/005 (30 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Talzenna 1 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 1 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
30 × 1 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Progutajte ih cijele. Kapsule nemojte otvarati, lomiti niti žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/19/1377/006 (30 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Talzenna 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Talzenna 1 mg kapsule
talazoparib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule

Talzenna 1 mg tvrde kapsule

talazoparib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Talzenna i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Talzenna
3. Kako uzimati lijek Talzenna
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Talzenna
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Talzenna i za što se koristi

Što je Talzenna i kako djeluje

Lijek Talzenna sadrži djelatnu tvar talazoparib. To je tip lijeka protiv raka poznat kao „inhibitor PARP-a“ (poli -ADP riboza polimeraza).

Bolesnici s promjenama (mutacijama) u genima poznatim pod nazivom BRCA pod rizikom su od razvoja nekih oblika raka. Talzenna djeluje tako da blokira PARP, enzim koji popravlja oštećenu DNK u određenim stanicama raka. Kao rezultat, stanice raka se ne mogu više popravljati i umiru.

Za što se Talzenna koristi

Talzenna se koristi za liječenje odraslih s tipom raka dojke poznatim kao rak dojke negativan na receptor HER2, koji ima naslijeđeni abnormalni BRCA genom.

Talzenna se koristi kada se rak proširi izvan originalnog tumora ili na druge dijelove tijela.

Zdravstveni radnik će provesti pretrage kako bi bio siguran da je Talzenna primjerena za Vas.

Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi djelovanja lijeka Talzenna ili razloga zašto Vam je ovaj lijek propisan, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Talzenna

Nemojte uzimati lijek Talzenna

- Ako ste alergični na talazoparib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Talzenna i tijekom Vašeg liječenja ako se u Vas pojave znakovi ili simptomi opisani u ovom dijelu.

Nizak broj krvnih stanica

Talzenna smanjuje broj Vaših krvnih stanica, poput broja eritrocita (anemija), leukocita (neutropenija) ili broja trombocita (trombocitopenija). Znakovi i simptomi na koje morate paziti uključuju:

- **anemiju:** nedostatak zraka, osjećaj velikog umora, blijeda koža ili brzi otkucaji srca – to mogu biti znakovi niskog broja eritrocita
- **neutropeniju:** infekcija, ako se u Vas pojavi zimica ili drhtanje, odnosno ako imate vrućicu – to mogu biti znakovi niskog broja leukocita
- **trombocitopeniju:** dobivanje modrica ili krvarenje koje traje duže nego je to uobičajeno kada se ozlijedite – to mogu biti znakovi niskog broja trombocita

Tijekom terapije lijekom Talzenna podvrgnut ćete se redovitim krvnim pretragama kako bi se provjerile Vaše krvne stanice (leukociti, eritrociti i trombociti).

Ozbiljni problemi s koštanom srži

U rijetkim slučajevima nizak broj krvnih stanica može biti znak ozbiljnijih problema s koštanom srži poput mijelodisplastičnog sindroma (MDS) ili akutne mijeloične leukemije (AML). Liječnik će možda htjeti ispitati Vašu koštanu srž kako bi provjerio imate li navedene probleme.

Muška i ženska kontracepcija

Žene koje mogu zatrudnjati i muškarci koji imaju partnerice koje su trudne ili mogu zatrudnjati trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Vidjeti dio „Muška i ženska kontracepcija“ u nastavku.

Djeca i adolescenti

Talzenna se ne smije koristiti u djece ili adolescenata (mlađih od 18 godina).

Drugi lijekovi i Talzenna

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove dobivene bez recepta i biljne lijekove. To je potrebno jer Talzenna može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Također neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Talzenna.

Posebice, sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava s lijekom Talzenna:

- Amiodaron, karvedilol, dronedaron, propafenon, kvinidin, ranolazin i verapamil - uglavnom se koriste za liječenje srčanih problema.
- Antibiotici klaritromicin i eritromicin - koriste se za liječenje bakterijskih infekcija.
- Itrakonazol i ketokonazol - koriste se za liječenje gljivičnih infekcija.
- Kobicistat, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir i tipranavir - koriste se za liječenje HIV infekcija/AIDS-a.
- Ciklosporin - koristi se kod transplantacije organa kako bi se spriječilo odbacivanje.
- Lapatinib - koristi se za liječenje bolesnika s određenim tipovima raka dojke.
- Kurkumin (npr. može se naći u korijenu kurkume) u nekim lijekovima (vidjeti dio Talzenna s hranom i pićem).

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinak lijeka Talzenna:

- Karbamazepin i fenitoin - antiepileptici koji se koriste u liječenju epileptičkih ili drugih napadaja.
- Gospina trava (*Hypericum perforatum*) - biljni lijek koji se koristi u liječenju blage depresije i tjeskobe.

Talzenna s hranom i pićem

Ne uzimajte kurkumin u dodacima prehrani dok uzimate lijek Talzenna jer može pojačati nuspojave

lijeka Talzenna. Kurkumin se može naći u korijenu kurkume te ne biste trebali koristiti velike količine korijena kurkume, ali korištenje začina u hrani vjerovatno neće uzrokovati problem.

Trudnoća

Talzenna može naškoditi nerođenoj bebi. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će zatražiti od Vas da napravite test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Talzenna.

- Ne smijete koristiti lijek Talzenna ako ste trudni.
- Ne smijete zatrudnjati dok uzimate lijek Talzenna.
- Razgovarajte o kontracepciji s Vašim liječnikom ako postoji ikakva mogućnost da Vi ili Vaša partnerica ostanete trudni.

Muška i ženska kontracepcija

Žene koje mogu zatrudnjati moraju koristiti učinkovite metode protiv začeća (kontracepciju) tijekom liječenja lijekom Talzenna te najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Talzenna. Budući se ne preporučuje primjena hormonske kontracepcije ako imate rak dojke, trebate koristiti dvije nehormonalne kontracepcije.

Razgovarajte s Vašim zdravstvenim radnikom o metodama protiv začeća koje mogu biti primjerene za Vas.

Muškarci koji imaju partnerice koje su trudne ili mogu zatrudnjati moraju koristiti učinkovitu metodu protiv začeća (kontracepciju), čak i nakon vazektomije, tijekom liječenja lijekom Talzenna te najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Dojenje

Ne smijete dojit dok uzimate lijek Talzenna i najmanje 1 mjesec nakon zadnje doze. Nije poznato da li lijek Talzenna prelazi u majčino mlijeko.

Plodnost

Talazoparib može smanjiti plodnost u muškaraca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Talzenna može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjećate omaglicu, slabost ili umor (to su vrlo česte nuspojave lijeka Talzenna), ne biste smjeli upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako uzimati lijek Talzenna

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka trebate uzeti

Preporučena doza je jedna kapsula od 1 mg koja se uzima kroz usta jednom dnevno.

Ako dobijete određene nuspojave dok uzimate lijek Talzenna (vidjeti dio 4), liječnik može smanjiti Vašu dozu, odnosno privremeno ili trajno prekinuti liječenje. Doza se može smanjiti na 0,75 mg (uzimaju se tri kapsule od 0,25 mg) jednom na dan ili na 0,5 mg (uzimaju se dvije kapsule od 0,25 mg) jednom na dan ili na 0,25 mg (uzima se jedna kapsula od 0,25 mg) jednom na dan.

Progutajte cijelu kapsulu s čašom vode. Nemojte žvakati ili lomiti kapsule. Možete uzeti lijek Talzenna s hranom ili između obroka. Nemojte otvarati kapsule. Treba izbjeći kontakt sa sadržajem kapsule.

Ako uzmete više lijeka Talzenna nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Talzenna od Vaše normalne doze, odmah se obratite svom liječniku ili otidite

u najbližu bolnicu. Može biti potrebno hitno liječenje.

Uzmite sa sobom kutiju i ovu uputu tako da liječnik zna što uzimate.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Talzenna

Ako propustite dozu ili povraćate, uzmite sljedeću dozu prema rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene kapsule ili kapsule koje ste povratili.

Ako prestanete uzimati lijek Talzenna

Nemojte prestati uzimati lijek Talzenna osim ako Vam liječnik to nije rekao.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate ijedan od sljedećih simptoma koji mogu biti znak ozbiljnih poremećaja krvi:

Vrlo često (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- Nedostatak zraka, osjećaj velikog umora, blijeda koža ili brzi otkucaji srca – to mogu biti znakovi niskog broja eritrocita (anemija).
- Infekcija, pojavljivanje zimica ili drhtanja, ili vrućica ili se osjećate vruće – to mogu biti znakovi niskog broja leukocita (neutropenija).
- Dobivanje modrica ili krvarenje koje traje duže nego je to uobičajeno kada se ozlijedite – to mogu biti znakovi niskog broja trombocita (trombocitopenija).

Ako primijetite bilo koju drugu nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. One mogu uključivati:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Nizak broj leukocita, eritrocita i trombocita
- Smanjen apetit
- Osjećaj vrtoglavice
- Glavobolja
- Mučnina
- Povraćanje
- Proljev
- Bol u trbuhu
- Gubitak kose

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- Promjena okusa (disgeuzija)
- Loša probava
- Upala usne šupljine

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Talzenna

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici ili blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili da pokazuje znakove neovlaštene uporabe.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Talzenna sadrži

- Djelatna tvar je talazoparib. Tvrde kapsule Talzenna isporučuju se u različitim jačinama.
- Tvrde kapsule Talzenna od 0,25 mg: jedna kapsula sadrži 0,25 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.
- Tvrde kapsule Talzenna od 1 mg: jedna kapsula sadrži 1 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.

Drugi sastojci su:

- Sadržaj kapsule: silicifirana mikrokristalična celuloza (sMCC) (mikrokristalična celuloza i silicijev dioksid)
- ovojnica kapsule od 0,25 mg: hipromeloza (HPMC), žuti željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171)
- ovojnica kapsule od 1 mg: hipromeloza (HPMC), žuti željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171) i crveni željezov oksid (E172)

Tinta za označavanje: šelak (E904), propilenglikol (E1520), amonijev hidroksid (E527), crni željezov oksid (E172) i kalijev hidroksid (E525).

Kako Talzenna izgleda i sadržaj pakiranja

Talzenna od 0,25 mg isporučuju se u obliku neprozirne, tvrde kapsule približnih dimenzija 14,30 mm x 5,32 mm sa kapičicom boje bjelokosti (s otisnutim „Pfizer“ u crnoj boji) i bijelim tijelom (s otisnutim „TLZ 0,25“ u crnoj boji).

Talzenna od 1 mg isporučuju se u obliku neprozirne, tvrde kapsule približnih dimenzija 14,30 mm x 5,32 mm sa svijetlocrvenom kapičicom (s otisnutim „Pfizer“ u crnoj boji) i bijelim tijelom (s otisnutim „TLZ 1“ u crnoj boji).

Talzenna od 0,25 mg dostupna je u perforiranim blister pakiranjima s jediničnim dozama, koja sadrže 30, 60 ili 90 tvrdih kapsula, i u plastičnim bočicama s 30 tvrdih kapsula.

Talzenna od 1 mg dostupna je u perforiranim blister pakiranjima s jediničnim dozama, koja sadrže 30 tvrdih kapsula, i u plastičnim bočicama s 30 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 A.E.
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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

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