

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje tosilát talazoparibu zodpovedajúci 0,25 mg talazoparibu.

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje tosilát talazoparibu zodpovedajúci 1 mg talazoparibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadná tvrdá kapsula s rozmermi približne 14,30 mm x 5,32 mm so slonovinovým uzáverom (vytlačený čierny nápis „Pfizer“) a bielym telom (vytlačený čierny nápis „TLZ 0.25“).

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadná tvrdá kapsula s rozmermi približne 14,30 mm x 5,32 mm so svetločerveným uzáverom (vytlačený čierny nápis „Pfizer“) a bielym telom (vytlačený čierny nápis „TLZ 1“).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Talzenna je indikovaná v monoterapii na liečbu dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka. Pacienti majú byť najprv liečení antracyklínom a/alebo taxánom v (neo)adjuvantnom, lokálne pokročilom alebo metastatickom režime, pokiaľ sú vhodní pre túto liečbu (pozri časť 5.1). Pacienti s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) majú byť liečení najskôr endokrinnou liečbou alebo majú byť považovaní za nevhodných na endokrinnú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Talzennou má začať a má na ňu dozerieť lekár, ktorý má skúsenosti s používaním liekov proti rakovine.

Pacienti majú byť na liečbu karcinómu prsníka Talzennou vyberaní na základe prítomnosti patogénnych alebo potenciálne patogénnych zárodočných mutácií BRCA stanovených skúseným laboratóriom pomocou validovanej testovacej metódy.

Genetické poradenstvo pre pacientov s mutáciami BRCA sa má vykonávať v súlade s miestnymi predpismi podľa potreby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1 mg talazoparibu jedenkrát denne. Pacienti majú byť liečení dovtedy, kým nedôjde k progresii ochorenia alebo neprijateľnej toxicite.

Vynechaná dávka

Ak pacient vyvracia alebo vynechá dávku, nesmie užiť dávku navyše. Nasledujúca predpísaná dávka sa má užiť vo zvyčajnom čase..

Úpravy dávok

Za účelom zvládania nežiaducich reakcií na liek sa má zvážiť prerušenie liečby alebo zníženie dávky na základe závažnosti a klinických prejavov (tabuľka 2). Odporúčané zníženia dávok sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Úpravy dávok z dôvodu toxicít

	Úroveň dávky
Odporúčaná začiatková dávka	1 mg (jedna 1 mg kapsula) jedenkrát denne
Prvé zníženie dávky	0,75 mg (tri 0,25 mg kapsuly) jedenkrát denne
Druhé zníženie dávky	0,5 mg (dve 0,25 mg kapsuly) jedenkrát denne
Tretie zníženie dávky	0,25 mg (jedna 0,25 mg kapsula) jedenkrát denne

Pred začiatkom liečby Talzennou sa má urobiť kompletne vyšetrenie krvného obrazu a má sa pravidelne sledovať každý mesiac ako je klinicky indikované (pozri tabuľku 2 a časť 4.4).

Tabuľka 2. Úpravy dávky a manažment

	Prerušte podávanie Talzenny, kým sa hladiny nevrátia na	Obnovte podávanie Talzenny
Hemoglobín < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Obnovte podávanie Talzenny v nasledujúcej nižšej dávke
Počet trombocytov < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Počet neutrofilov < 1 000/μl	≥ 1 500/μl	
Nehematologická nežiaduca reakcia stupňa 3 alebo 4	≤ stupeň 1	Zvážte obnovenie podávania Talzenny v nasledujúcej nižšej dávke alebo prerušte liečbu

Súbežná liečba inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp)

Silné inhibítory P-gp môžu viesť k zvýšenej expozícii talazoparibu. Počas liečby talazoparibom je potrebné sa vyhýbať súbežnému používaniu silných P-gp inhibítorov. Súbežné podávanie sa má zvážiť len po dôkladnom zhodnotení možných prínosov a rizík. Ak sa súbežnému podávaniu silného P-gp inhibítora nedá vyhnúť, dávka Talzenny sa má znížiť na nasledujúcu nižšiu dávku. Ak sa vysadí silný inhibítor P-gp, má sa zvýšiť dávka Talzenny (po 3 – 5 polčasoch eliminácie inhibítora P-gp) na dávku používanú pred začiatkom podávania silného inhibítora P-gp (pozri časť 4.5).

Špeciálne populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín ≤ 1 × horný limit normálu [ULN] a hladina aspartátaminotransferázy (AST) > ULN alebo celkový bilirubín > 1,0 až 1,5 × ULN a akákoľvek hladina AST) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Talzenna nebola skúmaná u pacientov

so stredne závažnou (celkový bilirubín > 1,5 až 3,0 × ULN a akákoľvek hladina AST) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3,0 × ULN a akákoľvek hladina AST) (pozri časť 5.2). Talzenna sa môže u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene používať len vtedy, keď prínos prevažuje nad možným rizikom. Funkcie pečene a nežiaduce udalosti majú byť u pacientov starostlivo monitorované.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($60 \text{ ml/min} \leq \text{klírens kreatinínu [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) sa odporúča začiatková dávka Talzenny 0,75 mg jedenkrát denne. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) sa odporúča začiatková dávka Talzenny 0,5 mg jedenkrát denne. Talzenna nebola skúmaná u pacientov s $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ alebo u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Talzenny u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Talzenna je určená na perorálne použitie. Aby sa predišlo kontaktu s obsahom kapsuly, kapsuly sa majú prehĺtať celé a nesmú sa otvárať ani rozpúšťať. Môžu sa užívať spolu s jedlom alebo bez neho (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

U pacientov liečených talazoparibom bola hlásená myelosupresia pozostávajúca z anémie, leukopénie/neutropénie a/alebo trombocytopenie (pozri časť 4.8). Talazoparib sa nemá začať podávať, kým sa pacienti nezotavia z hematologickej toxicity spôsobenej predchádzajúcou liečbou (\leq stupeň 1).

U pacientov užívajúcich talazoparib je potrebné vykonať opatrenia spojené s rutinným monitorovaním hematologických parametrov a príznakov a prejavov spojených s anémiou, leukopéniou/neutropéniou a/alebo trombocytopeniou. Ak k takým udalostiam dôjde, odporúčajú sa úpravy dávok (zníženie alebo prerušenie) (pozri časť 4.2). Podľa potreby sa môže použiť podporná starostlivosť s transfúziou krvi a/alebo trombocytov a/alebo podávaním kolónie stimulujúcich faktorov alebo bez nich.

Myelodysplastický syndróm/akútne myeloblastové leukémie

U pacientov užívajúcich inhibítory poly (adenozindifosfáttribózo) polymerázy (PARP) vrátane talazoparibu bol hlásený myelodysplastický syndróm/akútne myeloblastové leukémie (MDS/AML). Celkovo bol MDS/AML hlásený u 2 z 584 (0,3 %) pacientov so solídnym nádorom liečených talazoparibom v klinických štúdiách. Faktory potenciálne prispievajúce k rozvoju MDS/AML zahŕňajú predchádzajúce podanie chemoterapie obsahujúcej platínu, iné látky poškodzujúce DNA alebo rádioterapiu. Na začiatku liečby sa má urobiť kompletne vyšetrenie krvného obrazu a počas liečby sa má mesačne monitorovať kvôli príznakom hematologickej toxicity. Ak sa potvrdí MDS/AML, talazoparib sa má vysadiť.

Antikoncepcia u žien vo fertilnom veku

Talazoparib bol v *in vitro* teste chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch z periférnej krvi a v mikrojadrovom *in vivo* teste v kostnej dreni u potkanov klastogénny, ale v Amesovom teste nebol mutagénny (pozri časť 5.3), a pri podávaní gravidným ženám môže spôsobiť poškodenie plodu. Gravidné ženy majú byť oboznámené s možným rizikom pre plod (pozri časť 4.6). Ženy vo fertilnom veku nesmú počas užívania Talzenny otehotnieť a nesmú byť na začiatku liečby gravidné. Pred liečbou sa má všetkým ženám vo fertilnom veku urobiť tehotenský test.

U pacientok ženského pohlavia sa počas liečby Talzennou a aspoň 7 mesiacov po dokončení liečby vyžaduje vysokoúčinná metóda antikoncepcie. Keďže sa u pacientiek s rakovinou prsníka používanie hormonálnej antikoncepcie neodporúča, majú sa použiť dve nehormonálne a doplnkové antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).

Mužskí pacienti so ženskými partnerkami vo fertilnom veku alebo gravidnými partnerkami majú byť poučení, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby Talzennou a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke (aj ak sú po vazektómii).

4.5 Liekové a iné interakcie

Talazoparib je substrát pre liekové prenášače P-gp a proteín spôsobujúci rezistenciu karcinómu prsníka (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein) a je prevažne eliminovaný obličkami ako nezmenená zlúčenina.

Látky, ktoré môžu ovplyvniť koncentrácie talazoparibu v plazme

Inhibitory P-gp

Údaje zo štúdie liekových interakcií u pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi ukazujú, že súbežné podávanie viacerých denných dávok inhibítora P-gp, 100 mg itraconazolu dvakrát denne s jednorazovou 0,5 mg dávkou talazoparibu zvýšilo celkovú expozíciu (AUC_{inf}) o približne 56 % a maximálnu koncentráciu (C_{max}) talazoparibu o 40 %, v porovnaní s jednorazovou 0,5 mg dávkou talazoparibu podanou samostatne. Populačná farmakokinetická (PK) analýza tiež ukázala, že súbežné používanie silných inhibítorov P-gp zvýšilo expozíciu talazoparibu o 45 % v porovnaní s talazoparibom podávaným samostatne.

Je potrebné sa vyhýbať súbežnému používaniu silných inhibítorov P-gp (okrem iného vrátane amiodarónu, karvedilolu, klaritromycínu, kobicistátu, darunaviru, dronedarónu, erytromycínu, indinaviru, itraconazolu, ketokonazolu, lapatinibu, lopinaviru, propafenónu, chinidínu, ranolazínu, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, tipranaviru a verapamilu). Ak sa súbežnému podávaniu silného P-gp inhibítora nedá vyhnúť, dávka Talzenny sa má znížiť (pozri časť 4.2).

Induktory P-gp

Údaje zo štúdie liekových interakcií u pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi ukazujú, že súbežné podávanie jednorazovej 1 mg dávky talazoparibu s viacerými dennými dávkami induktora P-gp, 600 mg rifampínu, pričom sa rifampín podával 30 minút pred talazoparibom v deň podania dávky talazoparibu, zvýšilo C_{max} talazoparibu o približne 37 % oproti jednorazovej 1 mg dávke talazoparibu podávanej samostatne, pričom AUC_{inf} nebolo ovplyvnené. Toto je pravdepodobne čistý účinok oboch, indukcie P-gp aj inhibície rifampínom, za testovacích podmienok v štúdií liekových interakcií. Pri súbežnom podávaní s rifampínom sa nevyžadujú žiadne úpravy dávok talazoparibu. Účinok iných induktorov P-gp na expozíciu talazoparibu však nebol skúmaný. Iné induktory P-gp (okrem iného vrátane karbamazepínu, fenytoínu a ľubovníka bodkovaného) môžu znížiť expozíciu talazoparibu.

Inhibitory BCRP

Účinok inhibítorov BCRP na PK talazoparibu nebol skúmaný *in vivo*. Súbežné podávanie talazoparibu s inhibítormi BCRP môže zvýšiť expozíciu talazoparibu. Je potrebné sa vyhýbať súbežnému používaniu silných inhibítorov BCRP (okrem iného vrátane kurkumínu a cyklosporínu). Ak sa nedá

súbežnému podávaniu silných inhibítorov BCRP vyhnúť, pacienta je potrebné monitorovať ohľadom možného zvýšeného rizika nežiaducich reakcií.

Účinok látok redukujúcich kyseliny

Populačná PK analýza ukazuje, že súbežné podávanie látok redukujúcich kyseliny vrátane inhibítorov protónovej pumpy a antagonistov histamínového receptora 2 (H₂RA) alebo iných látok redukujúcich kyseliny nemá žiaden významný vplyv na absorpciu talazoparibu.

Systémová hormonálna antikoncepcia

Štúdie liekových interakcií medzi talazoparibom a perorálnymi kontraceptívami sa neuskutočnili.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku nesmú počas užívania Talzenny otehotnieť a nesmú byť na začiatku liečby gravidné. Pred liečbou sa má všetkým ženám vo fertilnom veku urobiť tehotenský test (pozri časť 4.4).

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysokoúčinné formy antikoncepcie (pozri časť 4.4) pred začiatkom liečby talazoparibom, počas liečby a 7 mesiacov po ukončení liečby talazoparibom. Keďže sa u pacientiek s rakovinou prsníka používanie hormonálnej antikoncepcie neodporúča, majú sa použiť dve nehormonálne a doplnkové antikoncepčné metódy. Poučte mužských pacientov so ženskými partnerkami vo fertilnom veku alebo gravidnými partnerkami, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby Talzennou a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke (aj ak sú po vazektómii) (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Talzenny u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Talzenna môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Talzenna sa neodporúča užívať počas gravidity alebo u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa talazoparib vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko u dojčiat nemožno vylúčiť, a preto sa počas liečby Talzennou a aspoň 1 mesiac po poslednej dávke dojčenie neodporúča.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o fertilitu u pacientov. Na základe neklinických nálezov na semenníkoch (čiastočne reverzibilných) a vaječníkoch (reverzibilných) môže Talzenna ovplyvniť fertilitu u mužov vo fertilnom veku (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Talzenna môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní talazoparibu sa môže vyskytnúť únava/asténia alebo závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Talzenny je založený na združených údajoch od 494 pacientov, ktorí dostávali talazoparib v dávke 1 mg denne v klinických štúdiách so solidnými nádormi, vrátane 286 pacientov z randomizovanej štúdie fázy 3 s HER-2 negatívnym lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka so zárodočnou mutáciou BRCA (gBRCAm – germline BRCA

mutated) a 83 pacientov z nerandomizovanej štúdie fázy 2 u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka so zárodočnou mutáciou BRCA.

Najčastejšie ($\geq 25\%$) nežiaduce reakcie u pacientov užívajúcich talazoparib v týchto klinických štúdiách boli únava (57,1 %), anémia (49,6 %), nevoľnosť (44,3 %), neutropénia (30,2 %), trombocytopenia (29,6 %) a bolesť hlavy (26,5 %). Najčastejšie ($\geq 10\%$) nežiaduce reakcie stupňa ≥ 3 na talazoparib boli anémia (35,2 %), neutropénia (17,4 %) a trombocytopenia (16,8 %).

K úpravám dávky (zníženiu alebo prerušeniu dávky) kvôli akejkoľvek nežiaducej reakcii došlo u 62,3 % pacientov užívajúcich Talzenu. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k úpravám dávky boli anémia (33,0 %), neutropénia (15,8 %) a trombocytopenia (13,4 %).

K trvalému vysadeniu kvôli nežiaducej reakcii došlo u 3,6 % pacientov užívajúcich Talzenu. Medián trvania expozície bol 5,4 mesiaca (rozsah 0,03 – 61,1).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 3 zhrňa nežiaduce reakcie na základe združeného súboru údajov uvedené v kategóriách podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie založené na združených súboroch údajov z 5 štúdií (N = 494)

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín	Všetky stupne* n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému			
<i>Veľmi časté</i>			
Trombocytopenia ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anémia ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropénia ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopénia ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Časté</i>			
Lymfopénia ^e	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Poruchy metabolizmu a výživy			
<i>Veľmi časté</i>			
Znížená chuť do jedla	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Poruchy nervového systému			
<i>Veľmi časté</i>			
Závrat	69 (14,0)	1 (0,2)	N/A
Bolesť hlavy	131 (26,5)	5 (1,0)	N/A
<i>Časté</i>			
Dysgeúzia	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
<i>Veľmi časté</i>			
Vracanie	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Hnačka	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Nevoľnosť	219 (44,3)	4 (0,8)	N/A
Bolesť brucha ^f	105 (21,3)	8 (1,6)	N/A
<i>Časté</i>			
Stomatitída	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsia	41 (8,3)	0 (0,0)	N/A

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín	Všetky stupne* n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva <i>Veľmi časté</i> Alopécia ^g	110 (22,3)	N/A	N/A
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania <i>Veľmi časté</i> Únava ^h	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Skratky: n = počet pacientov, N/A = neaplikovateľné.

* Nevyskytli sa žiadne nežiaduce reakcie na liek stupňa 5.

- a. Zahŕňa preferované termíny trombocytopenia a znížený počet krvných doštičiek.
- b. Zahŕňa preferované termíny anémia, znížený hematokrit a znížená hladina hemoglobínu.
- c. Zahŕňa preferované termíny neutropénia a znížený počet neutrofilov.
- d. Zahŕňa preferované termíny leukopénia a znížený počet bielych krviniek.
- e. Zahŕňa preferované termíny znížený počet lymfocytov a lymfopénia.
- f. Zahŕňa preferované termíny bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, nepríjemný pocit v bruchu a bolesť dolnej časti brucha.
- g. Pre talazoparib je stupeň 1 21 % a stupeň 2 2 %.
- h. Zahŕňa preferované termíny únava a asténia.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Myelosupresia

Nežiaduce reakcie spojené s myelosupresiou, ako napríklad anémia, neutropénia a trombocytopenia, boli u pacientov liečených 1 mg talazoparibu denne hlásené veľmi často. Udalosti spojené s myelosupresiou stupňa 3 a 4 boli hlásené nasledovne: anémia 34,8 % a 0,4 %, neutropénia 15,6 % a 1,8 % a trombocytopenia 12,8 a 4,0 %. Neboli hlásené žiadne úmrtia kvôli nežiaducim reakciám spojeným s myelosupresiou. Nežiaduce udalosti spojené s myelosupresiou súvisiace s úpravami dávky boli hlásené až u približne 30 % pacientov v populácii liečenej talazoparibom 1 mg/deň a tie, ktoré súviseli s trvalým vysadením skúšaného lieku, boli hlásené u menej ako 1 % pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním talazoparibom sú obmedzené skúsenosti. U jedného pacienta, ktorý si omylom sám podal tridsať kapsúl talazoparibu 1 mg v 1. deň a bol okamžite ošetrený dekontamináciou žalúdka, neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie. Prejavy predávkovania nie sú stanovené. V prípade predávkovania sa má liečba talazoparibom zastaviť a lekár má zvážiť dekontamináciu žalúdka, postupovať podľa všeobecných podporných opatrení a liečiť symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XX60

Mechanizmus účinku

Talazoparib je inhibítorom enzýmov PARP, PARP1 a PARP2. Enzýmy PARP sú súčasťou signálnych dráh odpovede na poškodenie bunkovej DNA, ako napríklad oprava DNA, génová transkripcia a bunková smrť. Inhibítory PARP (PARPi) uplatňujú cytotoxické účinky na nádorové bunky

2 mechanizmami – inhibíciou katalytickej aktivity PARP a zachytávaním PARP, pričom sa proteín PARP naviazaný na PARPi nedokáže ľahko uvoľniť z lézie na DNA, čím zabraňuje oprave DNA, replikácii a transkripcii, čím vedie k apoptóze a/alebo bunkovej smrti. Liečba línii rakovinových buniek nesúcich defekty v génoch opravy DNA talazoparibom v monoterapii vedie k zvýšeným hladinám γ H2AX (marker dvojreťazcových zlomov v DNA), čoho výsledkom je znížená proliferácia buniek a zvýšená apoptóza. Protinádorová aktivita talazoparibu bola tiež pozorovaná na modeli so xenograftom karcinómu prsníka s mutovaným génom BRCA odvodeným od pacienta (PDX – patient derived xenograft), kedy bol pacient predtým liečený režimom založeným na platine. V tomto PDX modeli znížil talazoparib rast nádoru a zvýšil hladinu γ H2AX aj apoptózu v nádoroch.

Elektrofyziológia srdca

Účinok talazoparibu na srdcovú repolarizáciu bol hodnotený pomocou časovo zladených elektrokardiogramov (EKG) pri hodnotení vzťahu medzi zmenou intervalu QT korigovaného podľa srdcovej frekvencie (QTc) oproti východiskovej hodnote a zodpovedajúcimi koncentraciami talazoparibu v plazme u 37 pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi. Talazoparib nemal klinicky významný účinok na predĺženie intervalu QTc pri maximálnej klinicky odporúčanej dávke 1 mg jedenkrát denne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Randomizovaná štúdia fázy 3, EMBRACA

EMBRACA bola otvorená, randomizovaná, multicentrická štúdia s 2 paralelnými ramenami porovnávajúca Talzenu oproti chemoterapii (kapecitabín, eribulín, gemcitabín, vinorelbín) u pacientov s HER2-negatívnym lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka so zárodočnou mutáciou BRCA, ktorí dostávali nie viac ako 3 predchádzajúce režimy cytotoxickej chemoterapie na ich metastatické alebo lokálne pokročilé ochorenie. U pacientov sa vyžadovalo, aby dostávali liečbu antracyklínom a/alebo taxánom (ak nebola kontraindikovaná) v neoadjuvantnom, adjuvantnom a/alebo metastatickom nastavení. Od pacientov s predchádzajúcou liečbou platinou pri pokročilom ochorení sa vyžadovalo, aby nemali žiaden záznam o progresii ochorenia počas liečby platinou. Nebola povolená žiadna predchádzajúca liečba inhibítorom PARP.

Zo 431 pacientov randomizovaných v štúdiu EMBRACA malo 408 (95 %) centrálnu potvrdenú patogénnu alebo potenciálne patogénnu mutáciu gBRCAm pomocou testu v klinickom skúšaní, z ktorých 354 (82 %) bolo potvrdených testom BRCAAnalysis CDx[®]. Stav mutácie BRCA (pozitívny na gén náchylnosti na karcinóm prsníka 1 [BRCA1] alebo pozitívny na gén náchylnosti na karcinóm prsníka 2 [BRCA2]) bol podobný v oboch ramenách liečby.

Celkom bolo 431 pacientov randomizovaných v pomere 2 : 1 k podávaniu 1 mg kapsúl Talzenny jedenkrát denne alebo chemoterapie v štandardných dávkach, kým nedošlo k progresii alebo neprijateľnej toxicite. Zo 431 pacientov randomizovaných v štúdiu EMBRACA bolo 287 randomizovaných do ramena s Talzenou a 144 do ramena s chemoterapiou. Randomizácia bola stratifikovaná podľa predchádzajúceho použitia chemoterapie na metastatické ochorenie (0 oproti 1, 2 alebo 3), podľa triple negatívneho stavu ochorenia (triple negative breast cancer [TNBC] oproti non-TNBC) a anamnézy metastáz v centrálnej nervovej sústave (áno oproti nie).

Demografické údaje pacientov, východiskové hodnoty a charakteristiky ochorenia boli medzi ramenami liečby v štúdiu vo všeobecnosti podobné (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4. Demografické údaje, východiskové hodnoty a charakteristiky ochorenia – štúdia EMBRACA

	Talazoparib (N = 287)	Chemoterapia (N = 144)
Medián veku (roky, [rozsah])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Veková kategória (roky), n (%)		
< 50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
50 až < 65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)

Tabuľka 4. Demografické údaje, východiskové hodnoty a charakteristiky ochorenia – štúdia EMBRACA

	Talazoparib (N = 287)	Chemoterapia (N = 144)
≥ 65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Pohlavie, n (%)		
Ženy	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Muži	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Rasa, n (%)		
Aziati	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Černosi alebo Afroameričania	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Belosi	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Iné	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Neuvedené	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)
Výkonnostný stav podľa ECOG, n (%)		
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Chýba	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Stav hormónálnych receptorov, n (%)		
HER2-pozitívny	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Triple negatívny	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Pozitívny na hormálne receptory (ER-pozitívny alebo PgR-pozitívny)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
Stav BRCA podľa hodnotenia centrálnym alebo miestnym laboratóriom, n (%)		
Pozitívny na mutáciu BRCA1	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
Pozitívny na mutáciu BRCA2	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
Čas od počiatkovej diagnózy karcinómu prsníka po diagnózu pokročilého karcinómu prsníka (roky)		
n	286	144
Medián	1,9	2,7
Minimum, maximum	0, 22	0, 24
Kategórie pre čas od počiatkovej diagnózy karcinómu prsníka po diagnózu pokročilého karcinómu prsníka		
< 12 mesiacov	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 mesiacov	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Počet predchádzajúcich cytotoxických režimov pre lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie		
Priemer (štandardná odchýlka)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Medián	1	1
Minimum, maximum	0, 4	0, 3
Počet pacientov, ktorí dostali predchádzajúce cytotoxické režimy na lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie, 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 %)
Počet pacientov, ktorí dostali nasledujúce predchádzajúce liečby, n (%)		
Taxán	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
Antracyklín	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Platina	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Skratky: BRCA = gén náchylnosti na karcinóm prsníka, ER = estrogénový receptor, HER2 = receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor 2, N = počet pacientov, n = počet pacientov v kategórii, PgR = progesterónový receptor.

Primárnym cieľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené v súlade s kritériami RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) verziou 1.1, podľa zaslepeného nezávislého centrálneho hodnotenia (BICR). Sekundárnymi cieľmi boli miera objektívna odpovede (ORR), celkové prežívanie (OS), bezpečnosť a PK.

Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS, primárneho cieľa účinnosti, pre Talzennu v porovnaní s chemoterapiou. V čase finálnej analýzy OS nedošlo k žiadnemu štatisticky významnému účinku na OS. Údaje o účinnosti zo štúdie EMBRACA sú zhrnuté v tabuľke 5. Kaplan-Meierove krivky pre PFS a OS sú zobrazené na obrázku 1, respektíve na obrázku 3.

Tabuľka 5. Súhrn výsledkov účinnosti – štúdia EMBRACA*

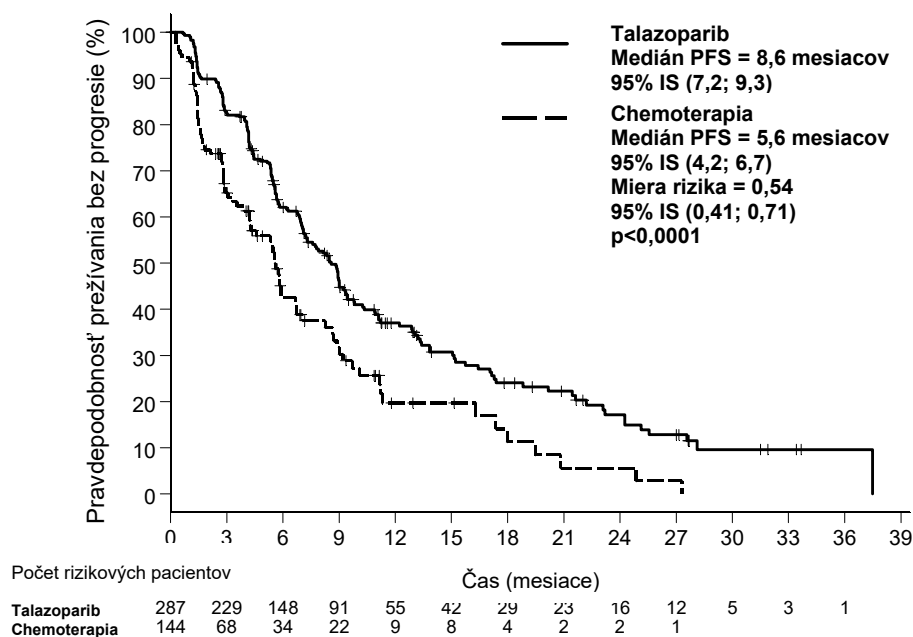
	Talazoparib	Chemoterapia
PFS podľa BICR	N = 287	N = 144
Udalosti, počet (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Medián (95 % IS), mesiace	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Miera rizika ^a (95 % IS)	0,54 (0,41; 0,71)	
2-stranná p-hodnota ^b	p < 0,0001	
OS (finálna analýza) ^c	N = 287	N = 144
Udalosti, počet (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Medián (95 % IS), mesiace	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Miera rizika ^a (95 % IS)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
2-stranná p-hodnota ^b	p = 0,1693	
Objektívna odpoveď podľa skúšajúceho lekára ^{d, e}	N = 219	N = 114
ORR, % (95 % IS)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Pomer šanci (95 % IS)	4,99 (2,93; 8,83)	
2-stranná p-hodnota ^f	p < 0,0001	
Trvanie odpovede podľa skúšajúceho lekára ^d	N = 137	N = 31
Medián (IQR), mesiace	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Skratky: BICR = zaslepené nezávislé centrálne hodnotenie, IS = interval spoľahlivosti, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, CR = kompletná odpoveď, IQR = interkvartilový rozsah, ITT = populácia „s úmyslom liečiť“, ORR = miera objektívnej odpovede, OS = celkové prežívanie, PARP = poly (adenozíndifosfátribózo) polymeráza, PFS = prežívanie bez progresie, PR = parciálna odpoveď, RECIST 1.1 = kritériá hodnotenia odpovede u solídnych nádorov verzia 1.1.

* PFS, ORR a trvanie odpovede sa vzťahujú na dátum ukončenia zberu údajov 15. septembra 2017 a medián následného sledovania pre PFS 13,0 mesiaca (95 % IS: 11,1; 18,4) v talazoparibovom ramene a 7,2 mesiaca (95 % IS: 4,6; 11,1) v chemoterapeutickom ramene. OS sa vzťahuje na dátum ukončenia zberu údajov 30. septembra 2019 a medián následného sledovania 44,9 mesiaca (95 % IS: 37,9; 47,0) v talazoparibovom ramene a 36,8 mesiaca (95 % IS: 34,3; 43,0) v chemoterapeutickom ramene.

- ^a. Miera rizika bola založená na stratifikovanom Coxovom regresnom modeli s liečbou ako jediným kovariátom (stratifikačné faktory: počet predchádzajúcich režimov cytotoxickej chemoterapie, triple negatívny stav, anamnéza metastáz v centrálnej nervovej sústave) a relatívne k chemoterapii všeobecne $s < 1$ favorizoval talazoparib.
- ^b. Stratifikovaný log-rank test.
- ^c. V čase finálnej analýzy OS dostávalo 46,3 % pacientov randomizovaných do talazoparibového ramena a 41,7 % pacientov randomizovaných do chemoterapeutického ramena následne platinovú liečbu a 4,5 % pacientov randomizovaných do talazoparibového ramena a 32,6 % pacientov randomizovaných do chemoterapeutického ramena dostávalo následne liečbu PARP inhibítorom.
- ^d. Vykonávaná v ITT populácii s merateľným ochorením, ktorá mala objektívnu odpoveď. Podiel kompletných odpovedí bol u talazoparibu 5,5 % oproti ramenu s chemoterapiou, kde to bolo 0 %.
- ^e. Podľa kritérií RECIST 1.1, nevyžadovalo sa potvrdenie CR/PR.
- ^f. Stratifikovaný test CMH.

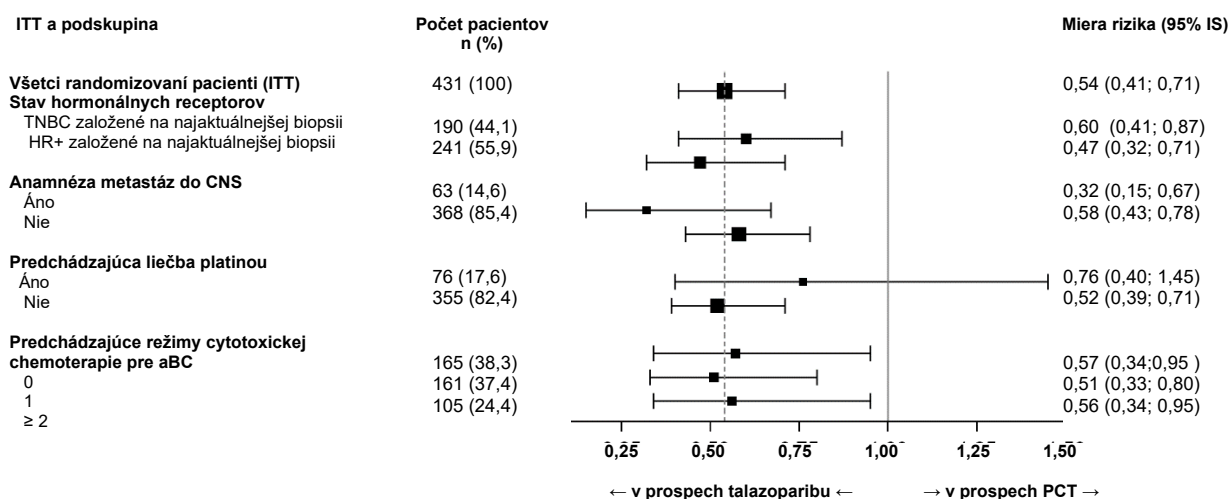
Obrázok 1. Kaplan-Meierove krivky PFS – štúdia EMBRACA



Skratky: IS = interval spoľahlivosti, PFS = prežívanie bez progresie.

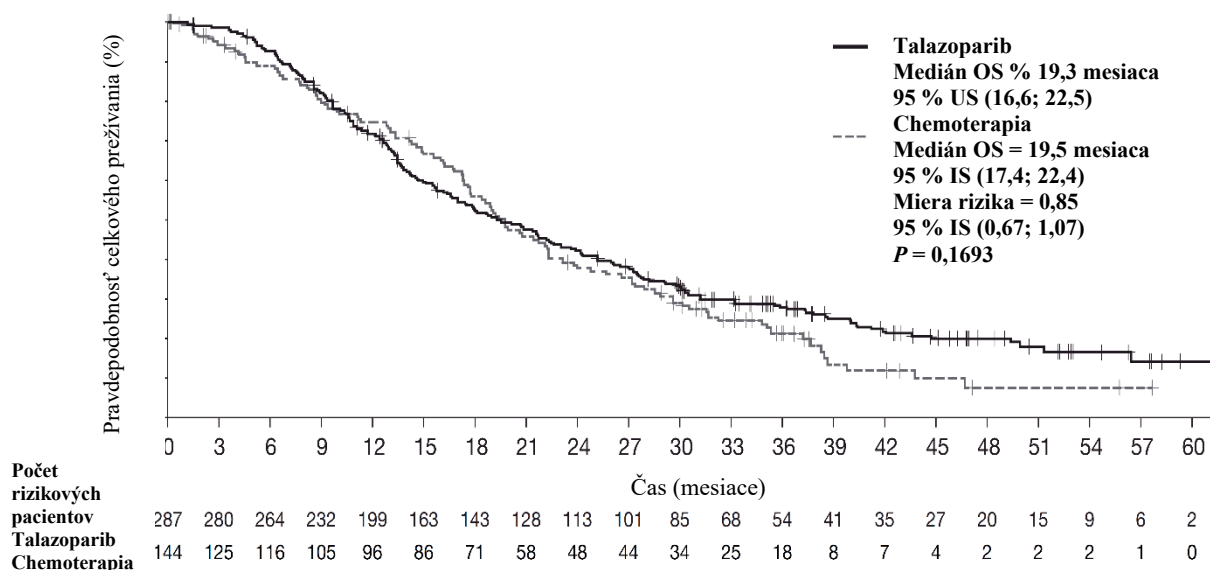
Vykonala sa séria vopred špecifikovaných podskupinových analýz PFS na základe prognostických faktorov a východiskových charakteristík, aby sa preskúmala vnútorná konzistencia liečebného účinku. V súlade s celkovými výsledkami sa pozorovalo zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v prospech ramena talazoparibu vo všetkých samostatných podskupinách pacientov (obrázok 2).

Obrázok 2. „Forest plot“ pre analýzy PFS podľa kľúčových podskupín – štúdia EMBRACA



Skratky: aBC = pokročilý karcinóm prsníka, IS = interval spoľahlivosti, CNS = centrálna nervová sústava, HR+ = pozitívita na hormálne receptory, ITT = populácia „s úmyslom sa liečiť“, PCT = liečba podľa výberu lekára (chemoterapia), PFS = prežívanie bez progresie, TNBC = triple negatívny karcinóm prsníka.

Obrázok 3. Kaplan-Meierove krivky celkového prežívania – štúdia EMBRACA



Skratky: IS = interval spoľahlivosti; OS = celkové prežívanie.

P-hodnota v primárnej analýze bola založená na stratifikovanom log-rank teste.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s talazoparibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri karcinóme prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozícia talazoparibu sa vo všeobecnosti úmerne zvyšovala s dávkou v rozsahu 0,025 mg až 2 mg po dennom podaní viacerých dávok. Po opakovanom dennom podávaní 1 mg talazoparibu pacientom, boli geometrický priemer (% variačného koeficientu [VK %]) plochy pod krivkou (AUC) pre závislosť plazmatickej koncentrácie od času a maximálna pozorovaná koncentrácia v plazme (C_{max}) pre talazoparib v ustálenom stave v rozsahoch 126 (107) ng.h/ml až 208 (37) ng.h/ml a 11 (90) ng/ml až 19 (27) ng/ml. Po opakovanom dennom podávaní dosiahli koncentrácie talazoparibu v plazme ustálený stav po 2 až 3 týždňoch. Medián miery akumulácie talazoparibu po opakovanom perorálnom podaní 1 mg jedenkrát denne bol v rozsahu 2,3 až 5,2. Talazoparib je substrátom transportérov P-gp a BCRP.

Absorpcia

Po perorálnom podaní talazoparibu bol medián času do C_{max} (T_{max}) vo všeobecnosti medzi 1 až 2 hodinami po podaní dávky. Štúdia absolútnej biologickej dostupnosti nebola u ľudí vykonaná. Na základe údajov vylučovania močom je však absolútna biologická dostupnosť minimálne 41 % s absorbovanou frakciou minimálne 69 % (pozri časť Eliminácia). Neočakáva sa žiaden významný účinok látok redukujúcich kyseliny na expozíciu talazoparibu, keďže je rozpustnosť talazoparibu dostatočná pri všetkých pH medzi 1 a 6,8. Dvadsaťosem percent (28 %) pacientov v pivotnej štúdií užívalo látky redukujúce kyseliny, najmä inhibítory protónovej pumpy.

Účinok jedla

Požitie jedla znížilo rýchlosť, ale nie rozsah absorpcie talazoparibu. Po jednorazovej perorálnej dávke talazoparibu s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tukov (približne 827 kalórií, 57 % tuku) sa priemerná C_{max} talazoparibu znížila o približne 46 %, medián T_{max} sa predĺžil z 1 hodiny na

4 hodiny a AUC_{inf} nebola ovplyvnená. Na základe týchto výsledkov sa môže Talzenna podávať s jedlom alebo bez neho (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem (V_{ss}/F) talazoparibu v populácii bol 420 l. *In vitro* sa približne 74 % talazoparibu viaže na plazmatické bielkoviny bez koncentračnej závislosti v rozsahu koncentrácií 0,01 μ M až 1 μ M. Nezdá sa, že by porucha funkcie obličiek mala vplyv na väzbu talazoparibu na bielkoviny, pretože sa *in vivo* nepozoroval pri zhoršovaní funkcie obličiek žiadny zjavný trend v priemernej frakcii talazoparibu vo forme nenaviazaného lieku (f_u) v ľudskej plazme.

Biotransformácia

Talazoparib u ľudí podlieha minimálnemu metabolizmu v pečeni. Po perorálnom podaní jednorazovej 1 mg dávky [14 C]talazoparibu ľuďom neboli v plazme identifikované žiadne hlavné cirkulujúce metabolity a talazoparib bol jedinou identifikovanou cirkulujúcou od lieku odvodenou entitou. Z moču ani stolice sa nezískali žiadne metabolity, ktoré by individuálne zastupovali viac ako 10 % podanej dávky.

In vitro talazoparib v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje cytochrómy (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5 a neindukuje CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

In vitro talazoparib v klinicky relevantných koncentráciách neinhiboval žiadne hlavné črevné, pečenevé ani obličkové membránové prenášače (P-gp, BCRP, polypeptid prenášajúci organické anióny [OATP]1B1, OATP1B3, prenášač organických kationov [OCT]1, OCT2, prenášač organických aniónov [OAT]1, OAT3, exportnú pumpu žľčových solí [BSEP], multiliekové a toxínové extrúzie [MATE]1 a MATE2-K).

In vitro talazoparib v klinicky relevantných koncentráciách neinhiboval žiadne hlavné izoformy uridíndifosfátglukuronosyltransferázy (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 a 2B15).

Eliminácia

Hlavnou cestou eliminácie talazoparibu je renálna eliminácia nezmeneného lieku (pasívna filtrácia a aktívna sekrécia). Na aktívnej renálnej sekrécii talazoparibu sa pravdepodobne podieľa P-gp. Priemer (\pm smerodajná odchýlka) koncového polčasu eliminácie talazoparibu v plazme bol 90 (\pm 58) hodín a priemer zdanlivého perorálneho klírensu (CL/F) v populácii (variabilita medzi účastníkmi) bol 6,5 (31 %) l/h u pacientov s rakovinou. U 6 pacientok, ktorým bola podaná jedna perorálna dávka [14 C]talazoparibu, sa priemerne z moču a stolice získalo 69 % (\pm 8,6 %) a 20 % (\pm 5,5 %), z celkovej podanej rádioaktívnej dávky. Vylučovanie nezmeneného talazoparibu v moči bolo hlavnou cestou eliminácie tvoriac 55 % podanej dávky, pričom nezmenený talazoparib zachytený v stolici tvoril 14 %.

Vek, pohlavie a telesná hmotnosť

Vykonala sa populačná analýza PK s použitím údajov od 490 pacientov s rakovinou za účelom hodnotenia vplyvu veku (od 18 do 88 rokov), pohlavia (53 mužov a 437 žien) a telesnej hmotnosti (od 35,7 kg do 162 kg) na PK talazoparibu. Výsledky ukázali, že vek, pohlavie ani telesná hmotnosť nemajú žiaden klinicky relevantný účinok na PK talazoparibu.

Rasa

Na základe populačnej analýzy PK zahŕňajúcej 490 pacientov, z čoho bolo 41 pacientov aziatov a 449 pacientov neaziatov (361 belochov, 16 černochoch, 9 iných a 63 nehlásených), bol CL/F talazoparibu vyšší u aziatov ako u neaziatov, čo vedie k o 19 % nižšej expozícii (AUC) u aziatov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika talazoparibu nebola hodnotená u pacientov vo veku < 18 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Údaje z PK klinického skúšania u pacientov s pokročilou rakovinou s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek ukázali, že celková expozícia talazoparibu (AUC_{0-24}) po viacerých dávkach talazoparibu jedenkrát denne bola vyššia o 92 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 – < 60 ml/min) a o 169 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (eGFR \geq 90 ml/min). C_{max} talazoparibu sa zvýšila o 90 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a o 107 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Expozícia talazoparibu bola podobná u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60 – < 90 ml/min) a u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Okrem toho, na základe populačnej analýzy PK vykonanej u 490 pacientov, kde malo 132 pacientov miernu poruchu funkcie obličiek ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), 33 pacientov malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) a 1 pacient mal závažnú poruchu funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), sa CL/F talazoparibu znížilo o 14 % u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek zodpovedajúcich 17 % zvýšeniu AUC a o 37 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek zodpovedajúcich 59 % zvýšeniu AUC v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). U pacientov vyžadujúcich hemodialýzu sa neskúmala PK talazoparibu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe populačnej analýzy PK, ktorá zahŕňala 490 pacientov, kde malo 118 pacientov miernu poruchu funkcie pečene (celkový bilirubín $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ a AST $> \text{ULN}$ alebo celkový bilirubín $> 1,0$ až $1,5 \times \text{ULN}$ a akákoľvek AST), nemala mierna porucha funkcie pečene žiadny vplyv na PK talazoparibu. PK talazoparibu nebola skúmaná u pacientov so stredne závažnou (celkový bilirubín $> 1,5$ až $3,0 \times \text{ULN}$ a akákoľvek hladina AST) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $> 3,0 \times \text{ULN}$ a akákoľvek hladina AST) (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity s talazoparibom neboli vykonané.

Genotoxicita

Talazoparib nebol mutagénny v bakteriálnom teste reverzných mutácií (Amesov test). Talazoparib bol klastogénny v *in vitro* teste chromozómových aberácií v lymfocytoch z ľudskej periférnej krvi a *in vivo* mikrojadrovom teste u potkanov pri expozíciách podobných klinicky relevantným dávkam. Táto klastogenita je konzistentná s genómovou nestabilitou vyplývajúcou z primárnej farmakológie talazoparibu, čo naznačuje možnú genotoxicitu pre ľudí.

Toxicita po opakovanom podaní

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní u potkanov a psov zahŕňali hlavné nálezy pri subterapeutických expozíciách hypocelularitu kostnej drene s poklesom hematopoetických buniek závislým od dávky, spotrebovanie lymfoidného tkaniva vo viacerých orgánoch a atrofiu a/alebo degeneratívne zmeny v semenníkoch, nadsemenníkoch a semenotvorných tubuloch. Ďalšie nálezy pri vyšších expozíciách zahŕňali nárast v apoptóze/nekróze závislý od dávky v gastrointestinálnom trakte (GI), pečeni a vaječníkoch. Väčšina histopatologických nálezov bola vo všeobecnosti reverzibilná, pričom nálezy na semenníkoch boli čiastočne reverzibilné po 4 týždňoch od prerušenia dávkovania.

Tieto nálezy týkajúce sa toxicity sú konzistentné s farmakológiou talazoparibu a jeho spôsobom distribúcie v tkanivách.

Vývojová toxikológia

V štúdií embryo-fetálneho vývoja u potkanov viedol talazoparib k embryo-fetálnemu úmrtiu, malformácii plodu (zasunutým očiam, malým očiam, oddeleniu častí hrudnej kosti, spojeniu oblúka cervikálnych stavcov) a štruktúrnym variáciám kostí pri systémovej expozícii samíc AUC₂₄ približne 0,09-násobnej z relevantnej expozície u ľudí pri odporúčanej dávke.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (SMCC) (mikrokryštalická celulóza a oxid kremičitý)

Obal 0,25 mg kapsuly

Hypromelóza (HPMC)
Žltý oxid železa (E172)
Oxid titaničitý (E171)

Obal 1 mg kapsuly

Hypromelóza (HPMC)
Červený oxid železa (E172)
Žltý oxid železa (E172)
Oxid titaničitý (E171)

Tlačiarenský atrament

Šelak (E904)
Propylénglykol (E1520)
Hydroxid amónny (E527)
Čierny oxid železa (E172)
Hydroxid draselný (E525)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) uzáverom s tesniacou

vložkou. Veľkosť balenia: škatule s 30 kapsulami vo fľaši z HDPE.

Polyvinylchlorid/polyvinylidénchloridový (PVC/PVdC) perforovaný blister s jednotlivými dávkami prekrytý hliníkovou odlupovacou fóliou. Veľkosti balenia: škatule 30 x 1 kapsula, 60 x 1 kapsula alebo 90 x 1 kapsula v blistroch s jednotlivými dávkami.

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) uzáverom s tesniacou vložkou. Veľkosť balenia: škatule s 30 kapsulami vo fľaši z HDPE.

Polyvinylchlorid/polyvinylidénchloridový (PVC/PVdC) perforovaný blister s jednotlivými dávkami prekrytý hliníkovou odlupovacou fóliou. Veľkosť balenia: škatule 30 x 1 kapsula v blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. jún 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA FEAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje tosilát talazoparibu zodpovedajúci 0,25 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
30 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie
Prehltnite celé. Neotvárajte, nelámte ani nežujte kapsuly.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/001 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Talzenna 0,25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje tosilát talazoparibu zodpovedajúci 0,25 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
30 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie. Prehltnite celé.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/001 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje tosilát talazoparibu zodpovedajúci 0,25 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
30 × 1 kapsula
60 × 1 kapsula
90 × 1 kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Prehltnite celé. Neotvárajte, nelámte ani nežujte kapsuly.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Talzenna 0,25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 0,25 mg kapsuly
talazoparib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA FEAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje tosilát talazoparibu zodpovedajúci 1 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
30 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Prehltnite celé. Neotvárajte, nelámte ani nežujte kapsuly.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/005 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Talzenna 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje tosilát talazoparibu zodpovedajúci 1 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
30 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie. Prehltajte celé.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/005 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje tosilát talazoparibu zodpovedajúci 1 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
30 × 1 kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Prehltnite celé. Neotvárajte, nelámate ani nežujte kapsuly.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/006 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Talzenna 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 1 mg kapsuly
talazoparib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly talazoparib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Talzenna a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Talzennu
3. Ako užívať Talzennu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Talzennu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Talzenna a na čo sa používa

Čo je Talzenna a ako funguje

Talzenna obsahuje liečivo talazoparib. Je to typ protinádorového lieku známy ako „inhibitor PARP“ (poly-ADP ribózo polymerázy).

U pacientov so zmenami (mutáciami) v génoch nazývaných BRCA existuje riziko rozvoja niektorých foriem rakoviny. Talzenna pôsobí tak, že blokuje PARP, čo je enzým obnovujúci poškodenú DNA v určitých rakovinových bunkách. Výsledok tohto pôsobenia je taký, že rakovinové bunky sa už nedokážu samostatne obnovovať a zomierajú.

Na čo sa Talzenna používa

Talzenna sa používa na liečbu dospelých s karcinómom prsníka typu známeho ako HER2-negatívny karcinóm prsníka, ktorí majú zdedený abnormálny gén BRCA.

Talzenna sa použije vtedy, keď sa rakovina rozšíri z pôvodného nádoru alebo do iných častí tela.

Váš lekár urobí test, aby sa uistil, že je pre vás Talzenna vhodná.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa pôsobenia Talzenny alebo dôvodu, prečo vám bol tento liek predpísaný, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Talzennu

Neužívajte Talzennu

- Ak ste alergický na talazoparib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Talzennu a počas liečby týmto liekom, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky alebo prejavy popísané v tejto časti.

Nízke počty krviniek

Talzenna znižuje počty vašich krviniek, ako napríklad počet červených krviniek (anémia), počet bielych krviniek (neutropénia) alebo počet krvných doštičiek (trombocytopenia). Príznaky a prejavy, ktoré musíte sledovať, zahŕňajú nasledujúce:

- **Anémia:** dýchavičnosť, pocit veľkej únavy, bledá pokožka alebo rýchly tep – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu červených krviniek.
- **Neutropénia:** infekcia, rozvíjajúca sa zimnica alebo triaška, alebo horúčka – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu bielych krviniek.
- **Trombocytopenia:** tvorba modrín alebo krvácanie trvajúce dlhšie ako zvyčajne po tom, čo sa zraníte – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek.

Počas liečby Talzennou budete podstupovať pravidelné krvné testy, na kontrolu vašich krvných buniek (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky).

Závažné problémy s kostnou dreňou

Zriedkavo môžu byť nízke počty krviniek príznakom závažnejších problémov s kostnou dreňou, ako napríklad myelodysplastický syndróm (MDS) alebo akútna myeloblastová leukémia (AML). Váš lekár vám možno bude chcieť otestovať kostnú dreň kvôli týmto problémom.

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť a muži s partnerkami, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť musia používať účinnú antikoncepciu.

Pozri časť „Antikoncepcia u mužov a žien“ nižšie.

Deti a dospievajúci

Talzenna sa nesmie používať u detí a dospievajúcich (mladších ako 18 rokov).

Iné lieky a Talzenna

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Týka sa to aj voľnopredajných liekov a bylinkových prípravkov. Je to kvôli tomu, že Talzenna môže ovplyvniť spôsob, ktorým fungujú niektoré iné lieky. Niektoré lieky tiež môžu ovplyvniť spôsob, ktorým funguje Talzenna.

Hlavne nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov Talzenny:

- amiodarón, karvedilol, dronedarón, propafenón, chinidín, ranolazín a verapamil – vo všeobecnosti používané na liečbu problémov so srdcom,
- klaritromycín a erytromycín – antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií,
- itraconazol a ketokonazol – používané na liečbu hubových infekcií,
- kobicistát, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir a tipranavir – používané na liečbu infekcií HIV/AIDS,
- cyklosporín – používaný pri transplantáciách orgánov na prevenciu odmietnutia transplantátu,
- lapatinib – používaný na liečbu pacientov s určitými typmi karcinómu prsníka,
- kurkumín (nachádza sa napríklad v koreni kurkumy) v niektorých liekoch (pozri tiež časť Talzenna a jedlo a nápoje nižšie).

Nasledujúce lieky môžu znižovať účinok Talzenny:

- karbamazepín a fenytoín – antiepileptiká používané na liečbu záchvatov alebo kŕčov
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – prírodný produkt používaný na liečbu miernej depresie a úzkosti.

Talzenna a jedlo a nápoje

Počas užívania Talzenny neužívajte kurkumín v doplnkoch stravy, pretože môže zhoršiť vedľajšie účinky Talzenny. Kurkumín sa nachádza v koreni kurkumy. Nesmiete požívať veľké množstvá koreňa kurkumy, ale je nepravdepodobné, že by požívanie korenia v jedle spôsobilo problém.

Tehotenstvo

Talzenna môže poškodiť ešte nenarodené dieťa. Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár vám pred začiatkom užívania Talzenny urobí tehotenský test.

- Ak ste tehotná, nesmiete užívať Talzennu.
- Počas užívania Talzenny nesmiete otehotnieť.
- Ak existuje nejaká šanca, že otehotníte vy alebo vaša partnerka, poraďte sa so svojim lekárom ohľadom antikoncepcie.

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Talzennou a aspoň 7 mesiacov po poslednej dávke Talzenny. Keďže sa v prípade rakoviny prsníka používanie hormonálnej antikoncepcie neodporúča, použite dve nehormonálne antikoncepčné metódy.

Ohľadom vhodných metód antikoncepcie pre vás sa poraďte so svojim lekárom.

Muži s partnerkami, ktoré sú tehotné alebo plodné, musia počas liečby Talzennou a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu, dokonca aj ak sú po vazektómii.

Dojčenie

Počas užívania Talzenny a aspoň 1 mesiac po poslednej dávke nesmiete dojčiť. Nie je známe, či Talzenna prechádza do materského mlieka.

Plodnosť

Talazoparib môže znižovať plodnosť mužov.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Talzenna môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak cítite závrat, slabosť alebo únavu (ide o veľmi časté vedľajšie účinky Talzenny), nesmiete viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Talzennu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku užiť

Odporúčaná dávka je jedna 1 mg kapsula užívaná cez ústa jedenkrát denne.

Ak sa u vás počas užívania Talzenny objavia nejaké vedľajšie účinky (pozri časť 4), váš lekár môže znížiť vašu dávku alebo zastaviť liečbu buď dočasne alebo natrvalo. Dávka môže byť znížená na 0,75 mg (užívaná ako tri 0,25 mg kapsuly) jedenkrát denne alebo 0,5 mg (dve 0,25 mg kapsuly) jedenkrát denne alebo 0,25 mg (jedna 0,25 mg kapsula) jedenkrát denne.

Prehltnite kapsulu vcelku a zapite pohárom vody. Kapsuly nežujte ani nedrvte. Talzennu môžete užiť s jedlom alebo medzi jedlami. Kapsuly neotvárajte. Je potrebné sa vyhnúť kontaktu s obsahom kapsuly.

Ak užíjete viac Talzenny, ako máte

Ak užíjete viac Talzenny ako je vaša normálna dávka, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu. Môže byť potrebné urgentné ošetrovanie.

Vezmite so sebou škatuľku a túto písomnú informáciu, aby lekár vedel, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Talzennu

Ak zabudnete užiť dávku alebo vraciate, užite ďalšiu dávku podľa harmonogramu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané alebo vyvrátené kapsuly.

Ak prestanete užívať Talzennu

Neprestávajúce užívať Talzennu, kým vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak si všimnete akýkoľvek z nasledujúcich prejavov, ktoré môžu byť príznakom závažnej poruchy krvi, okamžite sa obráťte na svojho lekára:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- dýchavičnosť, pocit veľkej únavy, bledá pokožka alebo rýchly tep – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu červených krviniek (anémia),
- infekcia, rozvíjajúca sa zimnica alebo triaška, alebo horúčka alebo pocit horúčavy – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu bielych krviniek (neutropénia),
- tvorba modrín alebo krvácanie trvajúce dlhšie ako zvyčajne po tom, čo sa zraníte – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopenia).

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek iné vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára. Tieto môžu zahŕňať:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nízky počet bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek,
- znížená chuť do jedla,
- pocit závratov,
- bolesť hlavy,
- nevoľnosť (nauzea),
- vracanie,
- hnačka,
- bolesť brucha,
- vypadávanie vlasov.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- zmena chuti (dysgeúzia),
- problémy s trávením,
- zápal úst.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Talzennu

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak je obal poškodený alebo vykazuje známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Talzenna obsahuje

- Liečivo je talazoparib. Tvrdé kapsuly Talzenny sú dostupné v rôznych silách.
- Talzenna 0,25 mg, tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje tosilát talazoparibu zodpovedajúci 0,25 mg talazoparibu.
- Talzenna 1 mg, tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje tosilát talazoparibu zodpovedajúci 1 mg talazoparibu.

Ďalšie zložky sú:

- Obsah kapsuly: silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (SMCC) (mikrokryštalická celulóza a oxid kremičitý)
- obal 0,25 mg kapsuly: hypromelóza (HPMC), žltý oxid železa (E172) a oxid titaničitý (E171)
- obal 1 mg kapsuly: hypromelóza (HPMC), žltý oxid železa (E172), oxid titaničitý (E171) a červený oxid železa (E172)

Tlačiarský atrament: šelak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid amónny (E527), čierny oxid železa (E172) a hydroxid draselný (E525).

Ako vyzerá Talzenna a obsah balenia

Talzenna 0,25 mg sa dodáva ako nepriehľadná tvrdá kapsula s rozmermi približne 14,30 mm x 5,32 mm so slonovinovým uzáverom (vytlačení čierny nápis „Pfizer“) a bielym telom (vytlačení čierny nápis „TLZ 0.25“).

Talzenna 1 mg sa dodáva ako nepriehľadná tvrdá kapsula s rozmermi približne 14,30 mm x 5,32 mm so svetločerveným uzáverom (vytlačení čierny nápis „Pfizer“) a bielym telom (vytlačení čierny nápis „TLZ 1“).

Talzenna 0,25 mg je dostupná v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami po 30, 60 alebo 90 tvrdých kapsulách a v plastových fľašiach s obsahom 30 tvrdých kapsúl.

Talzenna 1 mg je dostupná v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami po 30 tvrdých kapsulách a v plastových fľašiach s obsahom 30 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel. +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

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

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.