

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Talzenna 0,1 mg tvrde kapsule
Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule
Talzenna 0,35 mg tvrde kapsule
Talzenna 0,5 mg tvrde kapsule
Talzenna 1 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Talzenna 0,1 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,1 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule

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

Talzenna 0,35 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,35 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.

Talzenna 0,5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,5 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 0,1 mg tvrde kapsule

Neprozirne tvrde kapsule približnih dimenzija 14 mm × 5 mm s kapicom bijele boje (s otisnutim „Pfizer” u crnoj boji) i bijelim tijelom (s otisnutim „TLZ 0.1” u crnoj boji).

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule

Neprozirne tvrde kapsule približnih dimenzija 14 mm × 5 mm s kapicom boje bjelokosti (s otisnutim „Pfizer” u crnoj boji) i bijelim tijelom (s otisnutim „TLZ 0.25” u crnoj boji).

Talzenna 0,35 mg tvrde kapsule

Neprozirne tvrde kapsule približnih dimenzija 14 mm × 5 mm s kapicom boje bjelokosti (s otisnutim „Pfizer” u crnoj boji) i tijelom boje bjelokosti (s otisnutim „TLZ 0.35” u crnoj boji).

Talzenna 0,5 mg tvrde kapsule

Neprozirne tvrde kapsule približnih dimenzija 14 mm × 5 mm sa svijetloružičastom kapicom (s otisnutim „Pfizer” u crnoj boji) i bijelim tijelom (s otisnutim „TLZ 0.5” u crnoj boji).

Talzenna 1 mg tvrde kapsule

Neprozirne tvrde kapsule približnih dimenzija 14 mm × 5 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

Rak dojke

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.

Rak prostate

U kombinaciji s enzalutamidom lijek Talzenna indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) u kojih kemoterapija nije klinički indicirana.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Odabir bolesnika

Rak dojke

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.

Rak prostate

Kod odabira bolesnika s mCRPC-om za liječenje lijekom Talzenna nije potrebno testiranje na mutacije tumora.

Doziranje

Monoterapija lijekom Talzenna (rak dojke)

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

Lijek Talzenna u kombinaciji s enzalutamidom (rak prostate)

Preporučena doza je 0,5 mg talazopariba u kombinaciji sa 160 mg enzalutamida jednom na dan. Bolesnike treba liječiti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Medicinska kastracija analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon mora se nastaviti tijekom liječenja u bolesnika koji nisu kastrirani operativnim zahvatom.

Preporučeno doziranje vidjeti u potpunim informacijama o lijeku za enzalutamid.

Propuštena doza

Ako bolesnik povraća ili propusti dozu lijeka Talzenna, 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 1). Preporučene razine smanjenja doze kod monoterapije talazoparibom (rak dojke) i za talazoparib kada se primjenjuje u kombinaciji s enzalutamidom (rak prostate) navedene su u tablici 2 odnosno 3.

Potrebno je pribaviti kompletnu krvnu sliku prije početka terapije talazoparibom te je pratiti mjesečno i prema kliničkoj potrebi (vidjeti tablicu 1 i dio 4.4).

Tablica 1. Prilagodba doze radi nuspojava

	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

Tablica 2. Razine smanjenja doza za monoterapiju talazoparibom (rak dojke)

	Razina doze talazopariba (rak dojke)
Preporučena početna doza	1 mg jednom na dan
Prvo smanjenje doze	0,75 mg jednom na dan
Drugo smanjenje doze	0,5 mg jednom na dan
Treće smanjenje doze	0,25 mg jednom na dan

Tablica 3. Razine smanjenja doza za talazoparib kada se primjenjuje u kombinaciji s enzalutamidom (rak prostate)

	Razina doze talazopariba (rak prostate)
Preporučena početna doza	0,5 mg jednom na dan
Prvo smanjenje doze	0,35 mg jednom na dan
Drugo smanjenje doze	0,25 mg jednom na dan
Treće smanjenje doze	0,1 mg jednom na dan

Prilagodbu doze radi nuspojava povezanih s primjenom enzalutamida vidjeti u potpunim informacijama o lijeku za enzalutamid.

Predviđena primjena kapsule od 0,1 mg je omogućiti promjene doze te nije zamjenjiva s drugim jačinama.

Istodobno liječenje inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)

Monoterapija lijekom Talzenna (rak dojke)

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).

Lijek Talzenna primijenjen u kombinaciji s enzalutamidom (rak prostate)

Nije ispitan učinak istodobne primjene inhibitora P-gp-a na izloženost talazoparibu kada se talazoparib daje u kombinaciji s enzalutamidom. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu inhibitora P-gp-a tijekom liječenja talazoparibom (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq 1 \times$ gornja granica normale [GGN] i aspartat aminotransferaza (AST) $>$ GGN ili ukupni bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i bilo koji AST), 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) (vidjeti dio 5.2). Talzenna u kombinaciji s enzalutamidom nije preporučena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pughov stadij C), budući da farmakokinetika i sigurnost nisu utvrđeni u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Rak dojke

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

Rak prostate

Nije nužna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ($60 \text{ ml/min} \leq$ klirens kreatinina [CrCL] $< 90 \text{ ml/min}$). Preporučena doza lijeka Talzenna je 0,35 mg jednom na dan za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 60 \text{ ml/min}$) u kombinaciji s peroralnim enzalutamidom jednom na dan. Preporučena doza lijeka Talzenna je 0,25 mg jednom na dan za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) u kombinaciji s enzalutamidom jednom na dan. Lijek Talzenna nije ispitan u bolesnika s CrCL $< 15 \text{ ml/min}$ ili u bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Talzenna se primjenjuje peroralno. Kapsule je potrebno progutati cijele te se ne smiju otvarati niti otopiti kako bi se izbjegao kontakt sa sadržajem kapsule. Mogu se uzimati s 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 (vidjeti dio 4.8). Potencijalni čimbenici koji pridonose razvoju MDS/AML uključuju prethodnu kemoterapiju koja sadrži platinu, druge lijekove koji oštećuju DNA 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.

Venski tromboembolijski događaji

U bolesnika s mCRPC-om zabilježena je veća incidencija venskih tromboembolijskih događaja kod primjene lijeka Talzenna u kombinaciji s enzalutamidom, u usporedbi sa samostalnom primjenom enzalutamida. Bolesnike treba pratiti radi moguće pojave kliničkih znakova i simptoma duboke venske tromboze i plućne embolije te ih liječiti na medicinski prikladan način (vidjeti dio 4.8).

Kontracepcija u žena reproduktivne dobi

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

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

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Lijekovi koji mogu utjecati na koncentracije talazopariba u plazmi

Inhibitori P-gp-a

Učinak enzalutamida

Istodobna primjena sa 160 mg enzalutamida povećava izloženost talazoparibu približno dvostruko. Primjena talazopariba u dozi od 0,5 mg jednom na dan u kombinaciji s enzalutamidom postiže približno istu najnižu koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže (C_{trough}) prijavljenu kod primjene talazopariba u dozi od 1 mg jednom na dan (vidjeti dio 5.2). Kada se lijek Talzenna istodobno primjenjuje s enzalutamidom, početna doza lijeka Talzenna je 0,5 mg (vidjeti dio 4.2). Interakcijski učinak na talazoparib određen je kod primjene 160 mg enzalutamida, ali ne i kod drugih doza.

Nije ispitan učinak istodobne primjene drugih inhibitora P-gp-a na izloženost talazoparibu kada se talazoparib daje u kombinaciji s enzalutamidom. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena inhibitora P-gp-a kada se lijek Talzenna daje s enzalutamidom, bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave pojačanih nuspojava.

Učinak drugih inhibitora 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, itakonazola 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, itakonazol, 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 ispitan *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 je stoga dojenje kontraindicirano (vidjeti dio 4.3) tijekom liječenja lijekom Talzenna i tijekom najmanje 1 mjeseca 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 malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor/astenija ili omaglica mogu se pojaviti nakon primjene talazopariba.

Kada se lijek Talzenna daje u kombinaciji s enzalutamidom, učinak enzalutamida na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima potražite i u potpunim informacijama o lijeku za enzalutamid.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni profil sigurnosti primjene lijeka Talzenna temelji se na skupnim podacima 1088 bolesnika, uključujući 690 bolesnika koji su primali monoterapiju talazoparibom u dozi od 1 mg dnevno u kliničkim ispitivanjima solidnih tumora i 398 bolesnika s mCRPC-om koji su primali talazoparib u dozi od 0,5 mg u kombinaciji s enzalutamidom u dozi od 160 mg tijekom ispitivanja TALAPRO-2.

Najčešće ($\geq 20\%$) nuspojave u bolesnika koji su primali talazoparib u ovim kliničkim ispitivanjima bile su: anemija (55,6 %), umor (52,5 %), mučnina (35,8 %), neutropenija (30,3 %), trombocitopenija (25,2 %) i smanjen apetit (21,1 %). Najčešće ($\geq 10\%$) nuspojave talazopariba stupnja ≥ 3 bile su anemija (39,2 %), neutropenija (16,5 %) i trombocitopenija (11,1 %).

Promjene doze (smanjenja doze ili privremeni prekidi) zbog bilo koje nuspojave dogodile su se kod 58,7 % bolesnika koji su primali monoterapiju lijekom Talzenna u dozi od 1 mg. Najčešće nuspojave koje su dovele do promjena doze bile su anemija (33,5 %), neutropenija (11,7 %) i trombocitopenija (9,9 %). Trajni prestanak primjene lijeka zbog nuspojave dogodio se kod 2,9 % bolesnika koji su primali lijek Talzenna, a najčešća nuspojava bila je anemija (0,6 %). Medijan trajanja izlaganja iznosio je 5,6 mjeseci (raspon od 0,0 do 70,2).

Do privremenih prekida doziranja lijeka Talzenna zbog nuspojave došlo je u 62,1 % bolesnika s mCRPC-om koji su primali lijek Talzenna u kombinaciji s enzalutamidom, a najčešća nuspojava bila je anemija (44 %). Do smanjenja doziranja lijeka Talzenna zbog nuspojave došlo je u 52,8 % bolesnika, a najčešća nuspojava bila je anemija (43,2 %). Trajni prestanak primjene lijeka Talzenna zbog nuspojave dogodio se kod 18,8 % bolesnika, a najčešća nuspojava bila je anemija (8,3 %). Medijan trajanja izloženosti talazoparibu iznosio je 86 tjedana (raspon od 0,29 do 186,14).

Tablični prikaz nuspojave

Nuspojave temeljene na objedinjenim podacima navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti u tablici 4. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 4. Nuspojave temeljene na objedinjenim podacima iz 8 ispitivanja (N = 1088)

Klasifikacija organskih sustava Učestalost Preporučeni pojam	Svi stupnjevi n (%)	Stupanj 3 n (%)	Stupanj 4 n (%)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) <i>Manje često</i> Mijelodisplastični sindrom / akutna mijeloična leukemija ^a	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Poremećaji krvi i limfnog sustava <i>Vrlo često</i> Trombocitopenija ^b Anemija ^c Neutropenija ^d Leukopenija ^e <i>Često</i> Limfopenija ^f	274 (25,2) 605 (55,6) 330 (30,3) 195 (17,9) 88 (8,1)	88 (8,1) 411 (37,8) 163 (15,0) 52 (4,8) 37 (3,4)	33 (3,0) 16 (1,5) 17 (1,6) 2 (0,2) 4 (0,4)

Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Vrlo često</i> Smanjen apetit	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Poremećaji živčanog sustava <i>Vrlo često</i> Omaglica Glavobolja <i>Često</i> Disgeuzija	157 (14,4) 207 (19,0) 68 (6,3)	4 (0,4) 8 (0,7) 0 (0,0)	1 (< 0,1) N/P 0 (0,0)
Krvožilni poremećaji <i>Često</i> Venska tromboembolija* ^g	36 (3,3 %)	23 (2,1 %)	2 (0,2 %)
Poremećaji probavnog sustava <i>Vrlo često</i> Povraćanje Proljev Mučnina Bol u abdomenu ^h <i>Često</i> Stomatitis Dispepsija	167 (15,3) 205 (18,8) 389 (35,8) 162 (14,9) 54 (5,0) 69 (6,3)	9 (0,8) 4 (0,4) 10 (0,9) 12 (1,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) N/P N/P 0 (0,0) N/P
Poremećaji kože i potkožnog tkiva <i>Vrlo često</i> Alopecija	189 (17,4)	N/P	N/P
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene <i>Vrlo često</i> Umor ⁱ	571 (52,5)	58 (5,3)	N/P

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

* Prijavljene su nuspojave stupnja 5.

a. Vidjeti također dio 4.4.

b. Uključuje preporučene pojmove: trombocitopenija i smanjen broj trombocita.

c. Uključuje preporučene pojmove: anemija, smanjen hematokrit, smanjen hemoglobin i smanjen broj crvenih krvnih stanica.

d. Uključuje preporučene pojmove: neutropenija i smanjen broj neutrofila.

e. Uključuje preporučene pojmove: leukopenija i smanjen broj bijelih krvnih stanica.

f. Uključuje preporučene pojmove: smanjen broj limfocita i limfopenija.

g. Uključuje preporučene pojmove: plućna embolija, duboka venska tromboza, venska embolija i venska tromboza. Vidjeti također dio 4.4.

h. Uključuje preporučene pojmove: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu i bol u donjem dijelu abdomena.

i. Uključuje preporučene pojmove: umor i astenija. ⁱ 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. Događaji stupnja 3 i stupnja 4 povezani s mijelosupresijom zabilježeni su za anemiju u 37,8 % i 1,5 % bolesnika, neutropeniju u 15,0 % i 1,6 % bolesnika i trombocitopeniju u 8,1 % i 3,0 % bolesnika. Nisu zabilježeni smrtni slučajevi do kojih je došlo zbog nuspojava povezanih s mijelosupresijom.

U ispitivanjima monoterapije (u populaciji koja je primala dozu od 1 mg/dan), najčešći štetni događaji povezani s mijelosupresijom koji su uzrokovali promjene doze bili su anemija (33,5 %), neutropenija (11,7 %) i trombocitopenija (9,9 %), zabilježeni u do približno 30 % bolesnika u populaciji liječenoj

talazoparibom u dozi od 1 mg/dan, a onaj koji je uzrokovao trajni prekid primjene ispitivanog lijeka bila je anemija zabilježena u 0,6 % bolesnika.

U bolesnika s mCRPC-om liječenih s talazoparibom u kombinaciji s enzalutamidom, anemija je dovela do privremenog prekida doziranja talazopariba u 44,0 % bolesnika, smanjen broj neutrofila u 13,6 %, a smanjen broj trombocita u 7,8 % bolesnika. Ukupno gledano, transfuziju krvi je trebalo 42,5 % bolesnika. Najčešća transfuzija krvi bila je transfuzija koncentrata eritrocita koja je obuhvaćala 39,2 % transfuzija. Trajni prekid doziranja zbog anemije, neutropenije i trombocitopenije dogodio se kod 8,3 %, 3,3 % odnosno 0,5 % 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 predoziranjem 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: antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XK04

Mehanizam djelovanja

Talazoparib je inhibitor PARP enzima, PARP1 ($IC_{50}=0,7$ nM) i PARP2 ($IC_{50}=0,3$ nM). PARP enzimi su uključeni u signalne puteve odgovora stanice na oštećenje DNA kao što su popravak DNA, 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 odvaja lako od DNA lezije, čime se sprječava popravak, replikacija i transkripcija DNA što rezultira apoptozom i/ili smrću stanice. Liječenje staničnih linija raka koje imaju anomalije u genima za popravak DNA samo talazoparibom dovodi do povećanih razina γ H2AX, pokazatelja lomova dvolančane DNA, 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, kao i u modelu ksenografta bolesnika s rakom prostate pozitivnim na androgeni receptor (AR). U ovim je modelima ksenografta bolesnika talazoparib smanjio rast tumora i povećao razinu γ H2AX i apoptozu u tumorima.

Antitumorski učinci kombinirane inhibicije aktivnosti PARP-a i AR-a temelje se na sljedećim mehanizmima: inhibicija signalizacije AR-a potiskuje ekspresiju gena za popravak homolognom rekombinacijom, uključujući *BRCA1*, što dovodi do osjetljivosti na inhibiciju PARP-a. Pokazalo se da je potrebna aktivnost PARP1-a za maksimalnu funkciju AR-a te inhibiranje PARP-a može smanjiti signalizaciju AR-a i povećati osjetljivost na inhibitore signalizacije AR-a. Klinička rezistencija na blokadu AR-a ponekad je povezana s kodelecijom *RBI* (engl. *retinoblastoma*) i *BRCA2*, koja je s druge strane povezana s osjetljivošću na inhibiciju PARP-a.

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 monoterapije od 1 mg jednom na dan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Lokalno uznapredovali ili metastatski HER2-negativni rak dojke s mutiranim BRCA genom u zametnim stanicama

Ispitivanje 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 štetnu ili sumnju na štetnu mutaciju gena *BRCA* primjenom testa kliničkog ispitivanja, dok je za 354 (82 %) njih isto bilo potvrđeno primjenom testa BRACAnalysis CDx®. Status mutacije gena *BRCA* (pozitivan gen 1 sklonosti za rak dojke [*BRCA1*] ili pozitivan gen 2 sklonosti za rak dojke [*BRCA2*]) bio je sličan u obje liječene skupine.

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

Općenito su demografske karakteristike, početne karakteristike i karakteristike bolesti bolesnika bile slične među liječenim skupinama u ispitivanju (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5. 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 %)

**Tablica 5. Demografske karakteristike, početne karakteristike i karakteristike bolesti—
ispitivanje EMBRACA**

	Talazoparib (N = 287)	Kemoterapija (N = 144)
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 <i>BRCA</i> prema procjeni centralnog ili lokalnog laboratorija, n (%)	287 (100,0 %)	144 (100,0 %)
Pozitivan na mutaciju gena <i>BRCA1</i>	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
Pozitivan na mutaciju gena <i>BRCA2</i>	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 (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST), verzija 1.1, prema slijepoj neovisnoj centralnoj procjeni (engl. *blinded independent central review*, 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 Talzena 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 6. Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS prikazane su na slici 1 odnosno na slici 3.

Tablica 6. 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*); N = broj bolesnika; ORR = stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*); OS = ukupno preživljenje (engl. *overall survival*); PARP = poli(adenozin difosfat-riboza) polimeraza; PFS = preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*); PR = djelomičan odgovor (engl. *partial response*); RECIST 1.1 = Kriteriji za procjenu odgovora kod solidnih tumora, verzija 1.1. (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

* PFS, ORR i trajanje odgovora temelje se na zaključnom datumu prikupljanja podataka 15. rujna 2017. i medijanu praćenja za PFS od 13,0 mjeseci (95 % CI: 11,1; 18,4) u skupini koja je primala talazoparib odnosno 7,2 mjeseca (95 % CI: 4,6; 11,1) u skupini koja je primala kemoterapiju. OS se temelji na zaključnom datumu prikupljanja podataka 30. rujna 2019. i medijanu praćenja od 44,9 mjeseci (95 % CI: 37,9; 47,0) u skupini koja je primala talazoparib odnosno 36,8 mjeseci (95 % CI: 34,3; 43,0) u skupini koja je primala kemoterapiju.

^a. Omjer hazarda temeljen je na stratificiranom Coxovom regresijskom modelu s liječenjem kao jedinom kovarijablom (čimbenici stratifikacije: broj prethodnih režima citotoksične kemoterapije, trostruko negativan status, metastaza u središnjem živčanom sustavu u anamnezi) i uspoređen s ukupnom kemoterapijom s < 1 u korist talazopariba.

^b. Stratificirani log-rang test.

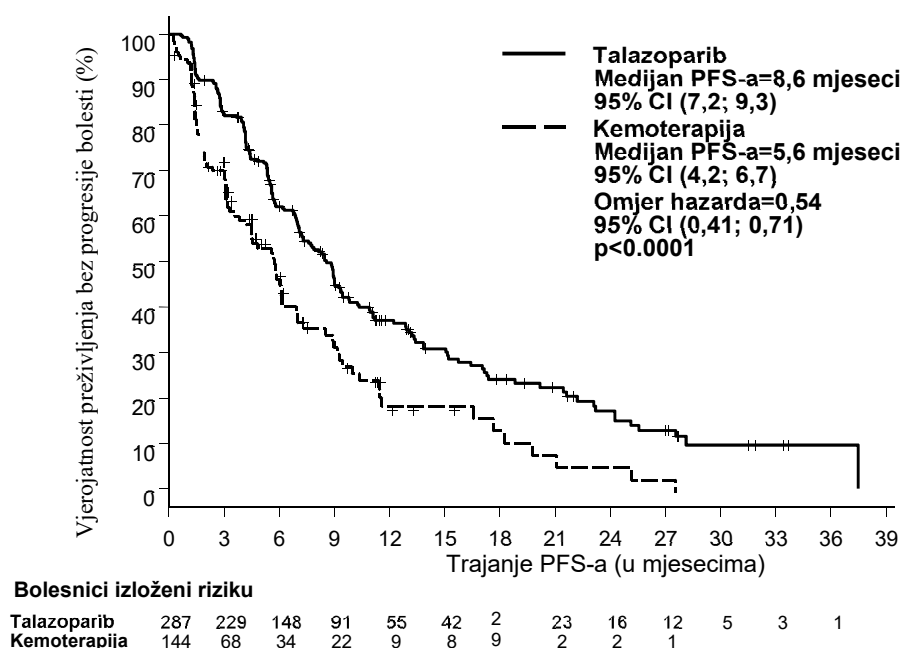
^c. U vrijeme završne analize OS-a, 46,3 % naspram 41,7 % bolesnika randomiziranih u skupine koje su primale talazoparib odnosno kemoterapiju naknadno je primilo terapiju platinom, dok je 4,5 % naspram 32,6 % bolesnika naknadno primilo liječenje inhibitorima enzima poli(adenozin difosfat-riboza) polimeraze.

^d. Provedeno na ITT populaciji s mjerljivom bolešću koja je imala objektivni odgovor. Ukupna stopa odgovora iznosila je 5,5 % za talazoparib u usporedbi s 0 % za skupinu liječenu kemoterapijom.

^e. Potvrda CR/PR nije bila potrebna prema RECIST 1.1.

^f. Stratificirani CMH test.

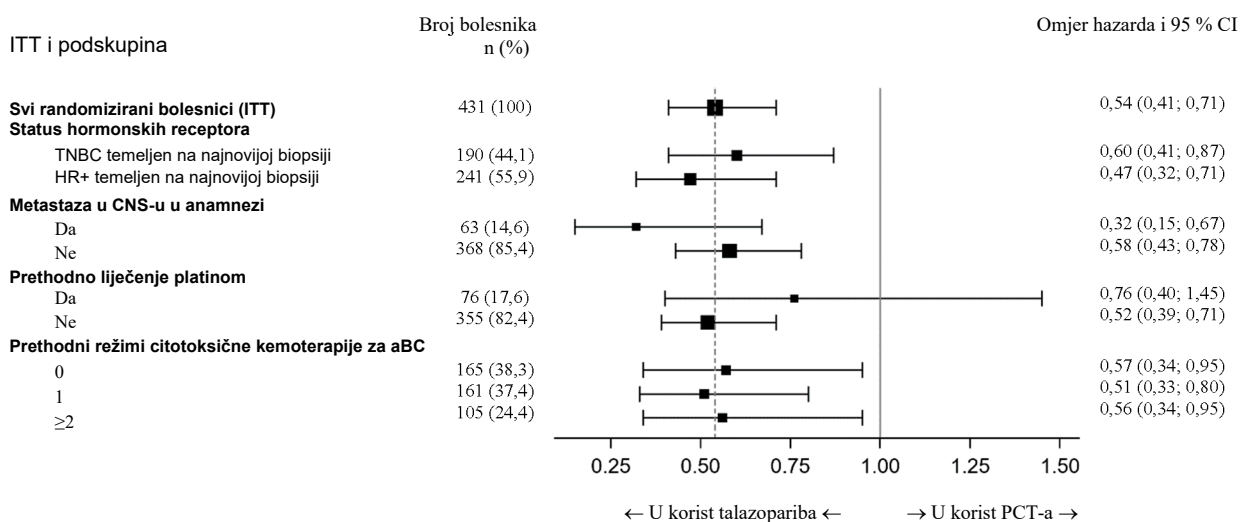
Slika 1. Kaplan-Meierove krivulje PFS-a—ispitivanje EMBRACA



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

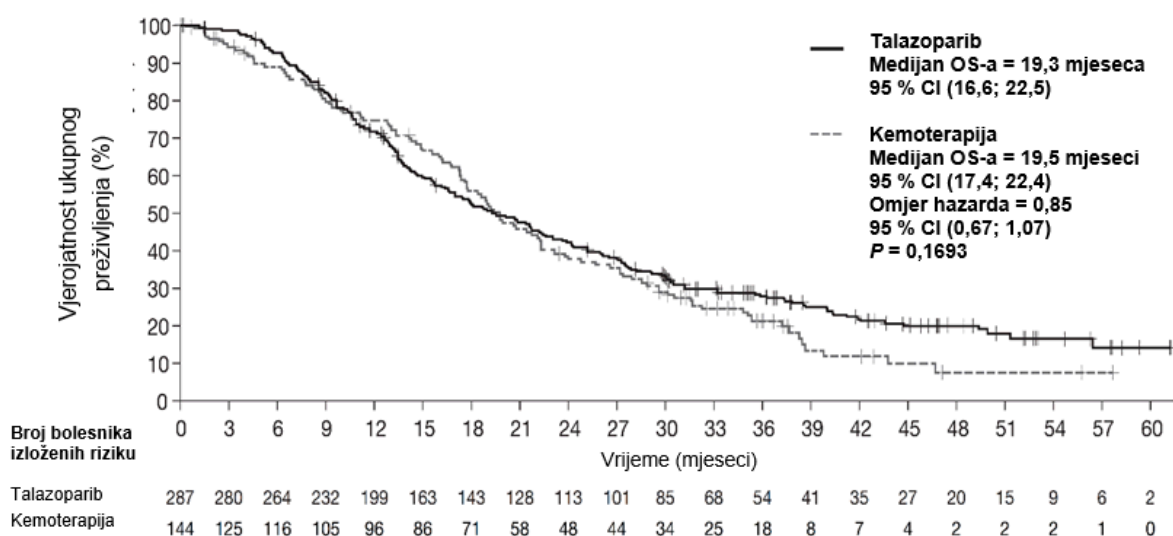
Serijski prethodno određeni analize PFS-a podskupina provedena je na temelju prognostičkih čimbenika i početnih karakteristika kako bi se ispitala interna konzistentnost učinka liječenja. U skladu s ukupnim rezultatima, smanjenje rizika progresije bolesti ili smrti u korist skupine liječene talazoparibom 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.

Metastatski rak prostate rezistentan na kastraciju (mCRPC)

Ispitivanje TALAPRO-2

Ispitivanje TALAPRO-2 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u kojem su bolesnici (N = 805) s mCRPC-om bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali lijek Talzenna u dozi od 0,5 mg jednom na dan u kombinaciji s enzalutamidom u dozi od 160 mg jednom na dan, naspram skupini s usporednim lijekom koja je primala placebo u kombinaciji s enzalutamidom u dozi od 160 mg jednom na dan. Svi su bolesnici primili analog hormona koji oslobađa gonadotropin ili su prethodno bili podvrgnuti obostranoj orhiektomiji te su trebali imati progresiju bolesti uz prethodnu terapiju deprivacijom androgena. Bilo je dozvoljeno prethodno liječenje abirateronom ili kemoterapijom temeljenom na taksanima za metastatski rak prostate osjetljiv na kastraciju (engl. *castration sensitive prostate cancer*, mCSPC).

Randomizacija je bila stratificirana prema (1) prethodnom liječenju abirateronom ili kemoterapijom temeljenom na taksanima naspram izostanka prethodnog liječenja takve vrste te prema (2) statusu mutacije gena za popravak homolognom rekombinacijom koji je prospektivno bio ispitan sekvenciranjem nove generacije tumorskog tkiva primjenom testa FoundationOne® CDx ili cirkulirajuće tumorske DNA (ctDNA) primjenom testa FoundationOne® CDx; bolesnici s mutacijama gena za popravak homolognom rekombinacijom u tumoru (*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2* ili *RAD51C*) naspram bolesnika bez mutacija gena za popravak homolognom rekombinacijom u tumoru ili s nepoznatim statusom.

Medijan dobi bio je 71 godina (u rasponu od 36 do 91) u obje skupine; 62 % ispitanika su bili bijele rase, 31 % su bili azijskog porijekla, dok je 2 % bilo crne rase. Funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (ECOG) većine bolesnika (66 %) u obje skupine iznosio je 0. Prema slijepoj neovisnoj centralnoj procjeni (engl. *blinded independent central review*, BICR) kod bolesnika liječenih lijekom Talzenna je na početku ispitivanja udio bolesnika s mjerljivom bolešću prema Kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST), verzija 1.1., bio 30 %. Dvadeset osam posto (28 %) bolesnika je prethodno primilo abirateron ili kemoterapiju temeljenu na taksanima. Dvadeset posto (20 %) je imalo tumore s mutacijama gena za popravak homolognom rekombinacijom, dok je 80 % imalo tumore koji nisu imali mutacije gena za popravak homolognom rekombinacijom ili su imali nepoznati status.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bilo je radiološki dokazano preživljenje bez progresije bolesti (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS) procijenjeno u skladu s kriterijima RECIST 1.1 i

kriterijima (kosti) Radne skupine 3 za klinička ispitivanja raka prostate (PCWG3), prema procjeni BICR-a. Ukupno preživljenje bilo je mjera sekundarnog ishoda kontrolirana razinom značajnosti α .

Statistički značajno poboljšanje rPFS-a i ukupnog preživljenja prema procjeni BICR-a dokazano je za lijek Talzenna primijenjen u kombinaciji s enzalutamidom, u usporedbi s placebom primijenjenim u kombinaciji s enzalutamidom. Analiza osjetljivosti rPFS-a procijenjenog od strane ispitivača odgovarala je rezultatima rPFS-a prema procjeni BICR-a.

Rezultati djelotvornosti ispitivanja TALAPRO-2 prikazani su u tablicama 7 i 8 i na slikama 4, 5, 6 i 7.

Tablica 7. Sažetak rezultata djelotvornosti—TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid N=402	Placebo + enzalutamid N=403
rPFS prema BICR-u		
Događaji, broj (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Medijan mjeseci (95 %-tni CI)	ND (27,5; ND)	21,9 (16,6; 25,1)
Omjer hazarda (95 %-tni CI) ^a p-vrijednost ^b	0,627 (0,506; 0,777) p<0,0001	
Ukupno preživljenje		
Događaji, broj (%)	211 (52,5)	243 (60,3)
Medijan mjeseci (95 %-tni CI)	45,8 (39,4; 50,8)	37 (34,1; 40,4)
Omjer hazarda (95 %-tni CI) ^a p-vrijednost ^b	0,796 (0,661; 0,958) p=0,0155	

Kratice: BICR = slijepa neovisna centralna procjena (engl. *blinded independent central review*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); CSPC = rak prostate osjetljiv na kastraciju (engl. *castration-sensitive prostate cancer*); HRR = popravak homolognom rekombinacijom (engl. *homologous recombination repair*); mCRPC = metastatski rak prostate rezistentan na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); N = broj bolesnika; NHT = nova hormonska terapija (engl. *novel hormone therapy*); ND = nije dostignuto; OS = ukupno preživljenje (engl. *overall survival*); rPFS = radiološko preživljenje bez progresije bolesti (engl. *radiographic progression-free survival*).

* rPFS se temelji na zaključnom datumu prikupljanja podataka 16. kolovoza 2022. i medijanu praćenja za rPFS od 24,9 mjeseci (95 %-tni CI: 24,7; 25,3) u skupini koja je primala talazoparib u kombinaciji s enzalutamidom i 24,6 mjeseci (95 %-tni CI: 22,1; 24,9) u skupini koja je primala placebo u kombinaciji s enzalutamidom. Ukupno preživljenje temelji se na zaključnom datumu prikupljanja podataka 3. rujna 2024. i medijanu praćenja za ukupno preživljenje od 52,5 mjeseci (95 %-tni CI: 49,9; 53,4) u skupini koja je primala talazoparib u kombinaciji s enzalutamidom i 53,0 mjeseci (95 %-tni CI: 50,6; 54,0) u skupini koja je primala placebo u kombinaciji s enzalutamidom.

^a Omjer hazarda temelji se na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda stratificiranom prema prethodnom liječenju s NHT-om (abirateron) ili kemoterapijom temeljenom na taksanima za CSPC (da naspram ne) i prema statusu mutacije HRR-a (nepotpun naspram potpun/nepoznat) s < 1 u prilog talazoparibu.

^b p-vrijednosti (dvostrane) iz log-rang testa stratificirane prema prethodnom liječenju s NHT-om (abirateron) ili kemoterapijom temeljenom na taksanima za CSPC i prema statusu mutacije HRR-a.

U vrijeme završne analize ukupnog preživljenja medijan rPFS-a bio je 33,1 mjesec (95 %-tni CI: 27,4; 39,0) za bolesnike koji su primali lijek Talzenna u kombinaciji s enzalutamidom i 19,5 mjeseci (95 %-tni CI: 16,6; 24,7) za bolesnike koji su primali placebo u kombinaciji s enzalutamidom (omjer hazarda=0,667, 95 %-tni CI: 0,551; 0,807).

Tablica 8. Sažetak rezultata djelotvornosti za analizu podskupine—TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
Analize podskupine s <i>HRRm</i> -om ^a		
<i>HRRm</i>	N = 85	N = 82
rPFS prema BICR-u		
Događaji, broj (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Medijan mjeseci (95 %-tni CI)	27,9 (16,8; ND)	13,8 (10,9; 19,5)
Omjer hazarda (95 %-tni CI) ^b	0,424 (0,275; 0,653)	
Ukupno preživljenje		
Događaji, broj (%)	41 (48,2)	55 (67,1)
Medijan mjeseci (95 %-tni CI)	45,8 (36,4; ND)	30,1 (25,6; 38,2)
Omjer hazarda (95 %-tni CI) ^b	0,524 (0,348; 0,787)	
Bez <i>HRRm</i> -a	N = 207	N = 219
rPFS prema BICR-u		
Događaji, broj (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Medijan mjeseci (95 %-tni CI)	ND (25,8; ND)	22,4 (16,6; ND)
Omjer hazarda (95 %-tni CI) ^b	0,695 (0,511; 0,944)	
Ukupno preživljenje		
Događaji, broj (%)	112 (54,1)	133 (60,7)
Medijan mjeseci (95 %-tni CI)	45 (34,7; 53,3)	37,4 (31,8; 41,4)
Omjer hazarda (95 %-tni CI) ^b	0,817 (0,635; 1,053)	
Analize podskupine s <i>BRCa</i> m-om ^a		
<i>BRCa</i> m	N = 27	N = 32
rPFS prema BICR-u		
Događaji, broj (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Medijan mjeseci (95 %-tni CI)	ND (16,8; ND)	11 (7,4; 24,6)
Omjer hazarda (95 %-tni CI) ^b	0,232 (0,101; 0,529)	
Ukupno preživljenje		
Događaji, broj (%)	14 (51,9)	23 (71,9)
Medijan mjeseci (95 %-tni CI)	36,9 (24,9; ND)	26,1 (15,2; 35,4)
Omjer hazarda (95 %-tni CI) ^b	0,556 (0,285; 1,085)	

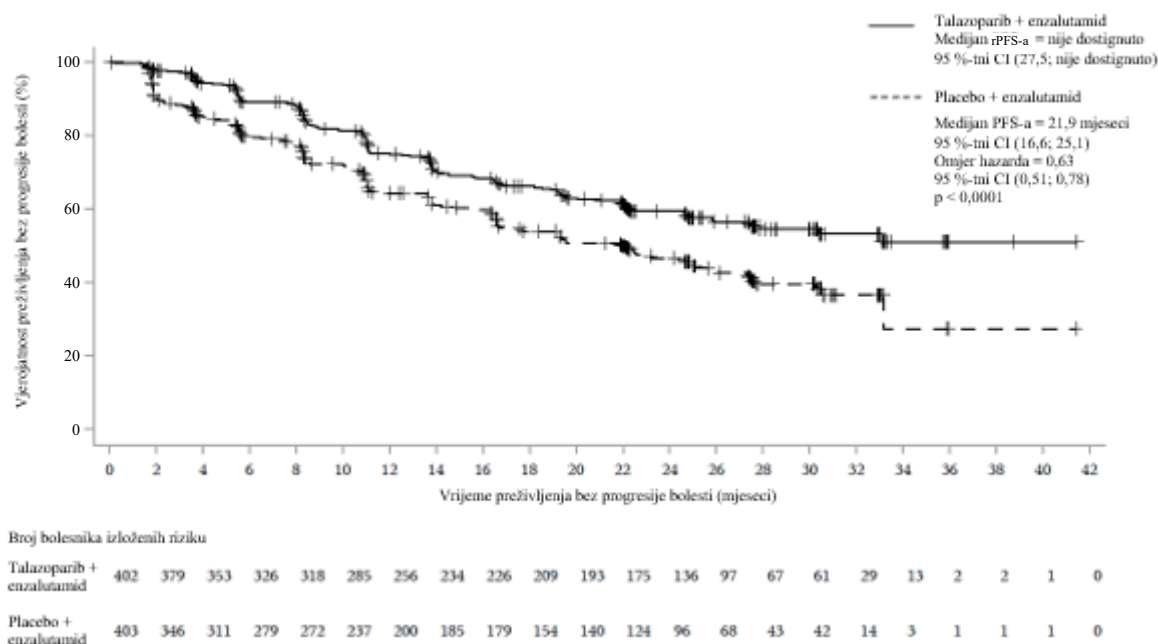
Kratice: BICR = slijepa neovisna centralna procjena (engl. *blinded independent central review*); *BRCAm* = mutirani gen raka dojke (engl. *breast cancer gene mutated*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); CSPA = rak prostate osjetljiv na kastraciju (engl. *castration sensitive prostate cancer*); ctDNA = cirkulirajuća tumorska DNA; *HRRm* = mutirani gen za popravak homolognom rekombinacijom (engl. *homologous recombination repair gene mutated*); mCRPC = metastatski rak prostate rezistentan na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); N = broj bolesnika; NHT = nova hormonska terapija (engl. *novel hormone therapy*); ND = nije dostignuto; OS = ukupno preživljenje (engl. *overall survival*); rPFS = radiološko preživljenje bez progresije bolesti (engl. *radiographic progression-free survival*).

* Temelji se na zaključnom datumu prikupljanja podataka 16. kolovoza 2022. i medijanu praćenja za rPFS od 24,9 mjeseci (95 %-tni CI: 24,7; 25,3) u skupini koja je primala talazoparib u kombinaciji s enzalutamidom i 24,6 mjeseci (95 %-tni CI: 22,1; 24,9) u skupini koja je primala placebo u kombinaciji s enzalutamidom. Ukupno preživljenje temelji se na zaključnom datumu prikupljanja podataka 3. rujna 2024. i medijanu praćenja za ukupno preživljenje od 52,5 mjeseci (95 %-tni CI: 49,9; 53,4) u skupini koja je primala talazoparib u kombinaciji s enzalutamidom i 53,0 mjeseci (95 %-tni: 50,6; 54,0) u skupini koja je primala placebo u kombinaciji s enzalutamidom.

- a. Izvedeno na temelju prospektivnih rezultata tumora temeljenih na tkivu (rezultati poznati prije randomizacije) i prospektivnih rezultata za ctDNA temeljenih na krvi (rezultati poznati prije randomizacije).
- b. Omjer hazarda temelji se na Coxovom modelu proporcionalnih hazarda stratificiranom prema prethodnom liječenju s NHT-om (abirateron) ili kemoterapijom temeljenom na taksanima za CSPC (da naspram ne) s < 1 u prilog talazoparibu.

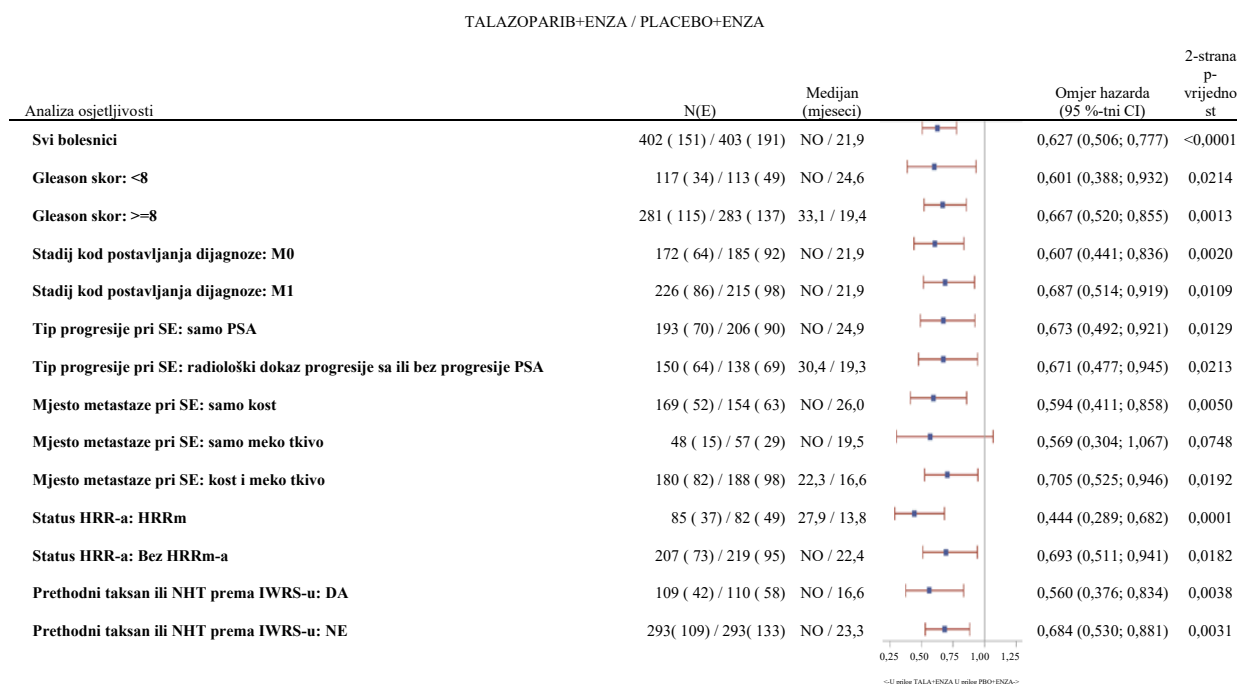
U vrijeme završne analize ukupnog preživljenja u podskupini s HRRm-om medijan rPFS-a bio je 27,7 mjeseci (95 %-tni CI: 19,3; 38,4) za bolesnike koji su primali lijek Talzenna u kombinaciji s enzalutamidom i 13,8 mjeseci (95 %-tni CI: 10,8; 19,3) za bolesnike koji su primali placebo u kombinaciji s enzalutamidom (omjer hazarda=0,454, 95 %-tni CI: 0,305; 0,674). U podskupini bez HRRm-a medijan rPFS-a bio je 33,2 mjeseca (95 %-tni CI: 25,9; 44,2) za bolesnike koji su primali lijek Talzenna u kombinaciji s enzalutamidom i 22,1 mjesec (95 %-tni CI: 16,6; 30,4) za bolesnike koji su primali placebo u kombinaciji s enzalutamidom (omjer hazarda=0,740, 95 %-tni CI: 0,565; 0,969). U podskupini s BRCam-om medijan rPFS-a nije dostignut (95 %-tni CI: 16,8, nije dostignuto) za bolesnike koji su primali lijek Talzenna u kombinaciji s enzalutamidom i 11 mjeseci (95 %-tni CI: 5,9; 13,8) za bolesnike koji su primali placebo u kombinaciji s enzalutamidom (omjer hazarda =0,259, 95 %-tni CI: 0,120; 0,558).

Slika 4. Kaplan-Meierove krivulje za rPFS prema BICR-u—TALAPRO-2 (mCRPC)



Kratice: BICR = slijepa neovisna centralna procjena (engl. *blinded independent central review*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); mCRPC = metastatski rak prostate rezistentan na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); PFS = preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*); rPFS = radiološko preživljenje bez progresije bolesti (engl. *radiographic progression-free survival*).

Slika 5. Grafikon raspona pouzdanosti analiza rPFS-a za ključne prethodno određene podskupine—TALAPRO-2 (mCRPC)

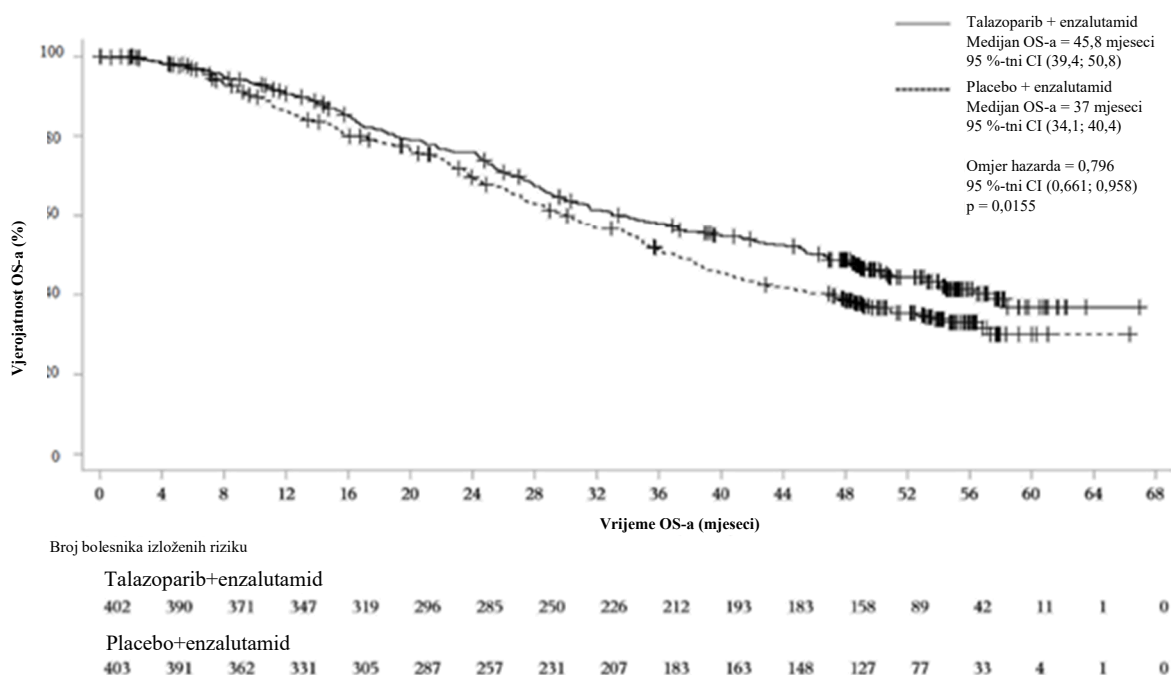


Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); ctDNA = cirkulirajuća tumorska DNA (engl. *circulating tumour DNA*); E=broj događaja; ENZA = enzalutamid; HRR = popravak homolognom rekombinacijom (engl. *homologous recombination repair*); HRRm = popravak homolognom rekombinacijom mutiranog gena (engl. *homologous recombination repair gene mutated*); IWRS = interaktivni sustav mrežnog odgovora (engl. *Interactive Web Response System*); mCRPC = metastatski rak prostate rezistentan na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); N = broj bolesnika; NO = nije ocjenjivo/nije dostignuto; NHT = nova hormonska terapija (engl. *novel hormone therapy*); PBO = placebo; PSA = prostata-specifični antigen; rPFS = radiološko preživljenje bez progresije bolesti (engl. *radiographic progression-free survival*); SE = uključivanje u ispitivanje (engl. *study entry*); TALA = talazoparib.

Omjer hazarda za sve bolesnike temeljio se na Coxovom modelu stratificiranom faktorima stratifikacije randomizacije. Za sve podskupine, omjer hazarda zasnovan je na nestratificiranom Coxovom modelu s liječenjem kao jedinom kovarijantom. Omjer hazarda < 1 pogoduje talazoparibu.

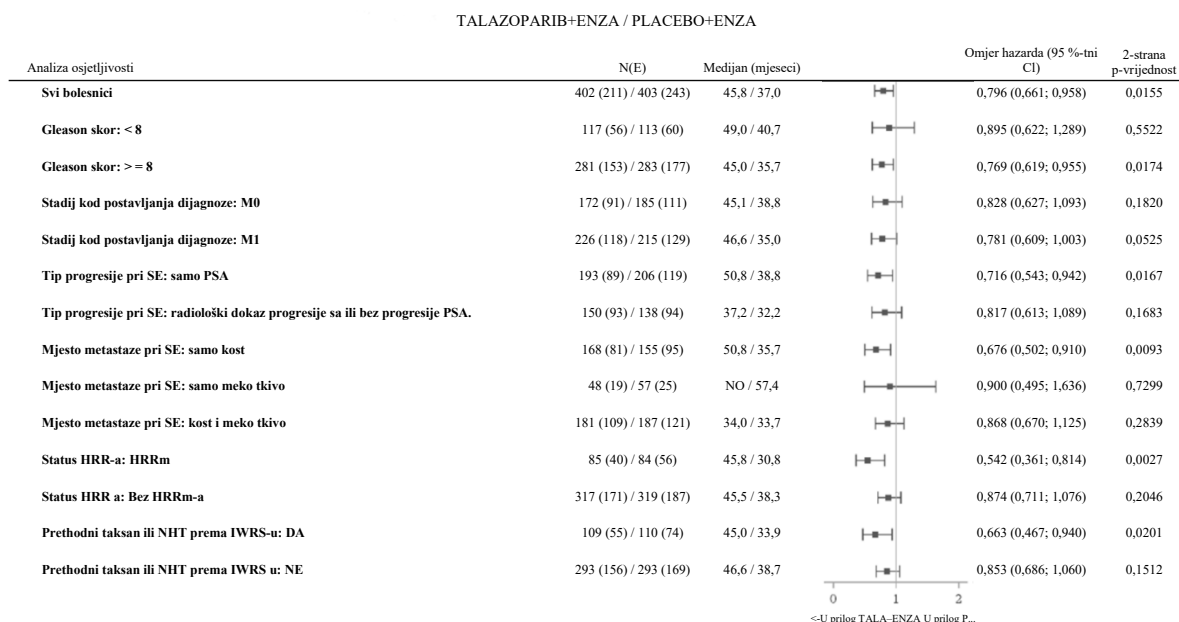
HRR status izveden je na temelju prospektivnih rezultata temeljenih na tumorskom tkivu i prospektivnih rezultata ctDNA utemeljenih na krvi.

Slika 6. Kaplan-Meierove krivulje OS-a—TALAPRO-2 (mCRPC)



Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); mCRPC = metastatski rak prostate rezistentan na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); OS = ukupno preživljenje (engl. *overall survival*).

Slika 7. Grafikon raspona pouzdanosti analiza OS-a za ključne podskupine—TALAPRO-2 (mCRPC)



Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); E = broj događaja; ENZA = enzalutamid; HRR = popravak homolognom rekombinacijom (engl. *homologous recombination repair*); HRRm = popravak homolognom rekombinacijom mutiranog gena (engl. *homologous recombination repair gene mutated*); IWRS = interaktivni sustav mrežnog odgovora (engl. *Interactive Web Response System*); mCRPC = metastatski rak prostate rezistentan na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); N = broj bolesnika; NHT = nova hormonska terapija (engl. *novel hormone therapy*); OS = ukupno preživljenje (engl. *overall survival*); PSA = prostata-specifični antigen; SE = uključivanje u ispitivanje (engl. *study entry*); TALA = talazoparib.

Omjer hazarda za sve bolesnike temeljio se na Coxovom modelu stratificiranom faktorima stratifikacije randomizacije. Za sve podskupine, omjer hazarda zasnovan je na nestratificiranom Coxovom modelu s liječenjem kao jedinom kovarijantom. Izračunati postotci temelje se na N-u, broju bolesnika u potpunom skupu podataka za analizu u svakoj ispitivanoj skupini.

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost talazoparibu uglavnom se povećavala proporcionalno s dozom u rasponu od 0,025 mg do 2 mg nakon svakodnevne primjene višekratnih doza. Nakon što je u bolesnika s rakom dojke primijenjena ponavljana dnevna doza monoterapije 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 peroralne primjene 0,5 mg talazopariba jednom na dan u kombinaciji s enzalutamidom u bolesnika s mCRPC-om geometrijska sredina (CV %) vrijednosti C_{trough} u stanju dinamičke ravnoteže tijekom svih posjeta kretala se u rasponu od 3,29 do 3,68 ng/ml (od 45 do 48 %), što je slično zabilježenim vrijednostima od 3,53 (61 %) ng/ml kada se monoterapija talazoparibom primjenjivala u dozi od 1 mg jednom na dan u bolesnika s rakom dojke. Nakon što je primijenjena ponavljana dnevna doza, koncentracije talazopariba u plazmi postignule su stanje dinamičke ravnoteže u roku od 2 do 3 tjedna kada se primjenjivao sam te približno unutar 9 tjedana kada se primjenjivao istodobno s enzalutamidom. Medijan omjera akumulacije talazopariba nakon ponavljane peroralne primjene doze monoterapije 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 bioraspoloživosti nije provedeno u ljudi. Međutim, na temelju podataka izlučivanja u urinu apsolutna bioraspoloživost 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 %.

Posebne populacije

Dob, spol i tjelesna težina

Analiza populacijske farmakokinetike provedena je korištenjem podataka od 490 bolesnika koji boluju od raka, koji su primali monoterapiju talazoparibom u dozi od 1 mg jednom na dan, 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, koji su primali monoterapiju talazoparibom u dozi od 1 mg jednom na dan, 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

Monoterapija talazoparibom

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).

Istodobna primjena talazopariba s enzalutamidom

Na temelju analize populacijske farmakokinetike koja je uključivala 412 bolesnika s mCRPC-om koji su istodobno primali talazoparib s enzalutamidom, od kojih su 152 bolesnika imala blago oštećenje funkcije bubrega ($60\text{ ml/min} \leq CrCL < 90\text{ ml/min}$), 72 bolesnika umjereno oštećenje funkcije bubrega ($30\text{ ml/min} \leq CrCL < 60\text{ ml/min}$), a 2 bolesnika teško oštećenje funkcije bubrega ($CrCL < 30\text{ ml/min}$), prividni peroralni klirens talazopariba smanjio se za 8 i 27%, što odgovara povećanju vrijednosti AUC od 9 % i 37 % u bolesnika s blagim odnosno umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega. Farmakokinetika talazopariba nije ispitivana u bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Monoterapija talazoparibom

Na temelju analize populacijske farmakokinetike koja je uključivala 490 bolesnika, koji su primali monoterapiju talazoparibom u dozi od 1 mg jednom na dan, 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).

Istodobna primjena talazopariba s enzalutamidom

Nije ispitana farmakokinetika talazopariba kada se primjenjivao u kombinaciji s enzalutamidom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (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

celuloza, mikrokristalična, silicificirana (mikrokristalična celuloza i silicijev dioksid)

Ovojnica kapsule od 0,1 mg

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)

Ovojnica kapsule od 0,25 mg

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

Ovojnica kapsule od 0,35 mg

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

Ovojnica kapsule od 0,5 mg

hipromeloza
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)

Ovojnica kapsule od 1 mg

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

Tinta

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
amonijev hidroksid (E527)
željezov oksid, crni (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 0,1 mg tvrde kapsule

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

Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s 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 0,35 mg tvrde kapsule

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

Talzenna 0,5 mg tvrde kapsule

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

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 0,1 mg tvrde kapsule

EU/1/19/1377/007

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 0,35 mg tvrde kapsule

EU/1/19/1377/008

Talzenna 0,5 mg tvrde kapsule

EU/1/19/1377/009

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.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. travnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://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 ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi 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 0,1 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,1 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 ni 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/1/19/1377/007 (30 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

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

Talzenna 0,1 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 0,1 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,1 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/1/19/1377/007 (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 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 ni 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 ni 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 0,35 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,35 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 ni 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/1/19/1377/008 (30 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

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

Talzenna 0,35 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 0,35 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,35 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/1/19/1377/008 (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 BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Talzenna 0,5 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 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 ni 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/1/19/1377/009 (30 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

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

Talzenna 0,5 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 0,5 mg tvrde kapsule
talazoparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 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/1/19/1377/009 (30 tvrde kapsule)

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 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 ni 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 ni 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 0,1 mg tvrde kapsule
Talzenna 0,25 mg tvrde kapsule
Talzenna 0,35 mg tvrde kapsule
Talzenna 0,5 mg tvrde kapsule
Talzenna 1 mg tvrde kapsule
talazoparib

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).

Talzenna djeluje tako da blokira PARP, enzim koji popravljaju oštećenu DNA u određenim stanicama raka. Kao rezultat, stanice raka se ne mogu više popravljati i umiru.

Za što se Talzenna koristi

Talzenna je lijek koji se koristi

- sam za liječenje odraslih s tipom raka dojke poznatim kao rak dojke negativan na receptor HER2, koji ima naslijeđeni abnormalni *BRCA* gen. Zdravstveni radnik će provesti pretrage kako bi bio siguran da je Talzenna primjerena za Vas.
- u kombinaciji s lijekom koji se zove enzalutamid, za liječenje odraslih osoba s rakom prostate koji više nemaju odgovor na hormonsku terapiju ili kirurško liječenje s ciljem snižavanja razine testosterona.

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

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.

Krvni ugrušci

Lijek Talzenna može uzrokovati nastanak krvnih ugrušaka u venama. Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite znakove ili simptome krvnih ugrušaka u venama, kao što su bol ili ukočenost, oticanje i crvenilo na zahvaćenoj nozi (ili ruci), bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili ošamućenost.

Muška i ženska kontracepcija

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

Pogledajte 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 (pogledajte dio „Talzenna s hranom i pićem“ u nastavku).

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 vjerojatno 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 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, osim ako Vaš liječnik ne smatra da je to neophodno.
- Ne smijete zatrudnjeti 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 zatrudnjeti 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 zatrudnjeti 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

Talzenna se uzima kroz usta jednom na dan. Preporučena doza:

- kod raka dojke: jedna kapsula lijeka Talzenna od 1 mg.
- kod raka prostate: lijek Talzenna se uzima s lijekom koji se zove enzalutamid. Uobičajena doza lijeka Talzenna je 0,5 mg.

Ako dobijete određene nuspojave dok uzimate lijek Talzenna sam ili u kombinaciji s enzalutamidom (pogledajte dio 4.), liječnik može smanjiti Vašu dozu, odnosno privremeno ili trajno prekinuti liječenje. Uzmite lijek Talzenna i enzalutamid točno onako kako Vam je liječnik rekao.

Možete uzeti lijek Talzenna s hranom ili između obroka. Progutajte cijelu kapsulu s čašom vode. Nemojte žvakati ni lomiti kapsule. 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 u 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)

- Bolna, otečena noga, bol u prsnom košu, nedostatak zraka, brzo disanje ili brzi srčani otkucaji, jer to mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u veni
- Loša probava
- Upala usne šupljine

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Poremećen broj krvnih stanica zbog ozbiljnih problema s koštanom srži (mijelodisplastični sindrom ili akutna mijeloična leukemija). Pogledajte „Upozorenja i mjere opreza” u dijelu 2.

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. Prijavlivanjem 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 bacati 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. Tvrdе kapsule Talzenna isporučuju se u različitim jačinama.

- Tvrdе kapsule Talzenna od 0,1 mg: jedna kapsula sadrži 0,1 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.
- Tvrdе kapsule Talzenna od 0,25 mg: jedna kapsula sadrži 0,25 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.
- Tvrdе kapsule Talzenna od 0,35 mg: jedna kapsula sadrži 0,35 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.
- Tvrdе kapsule Talzenna od 0,5 mg: jedna kapsula sadrži 0,5 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.
- Tvrdе kapsule Talzenna od 1 mg: jedna kapsula sadrži 1 mg talazopariba u obliku talazoparibtosilata.

Drugi sastojci su:

- Sadržaj kapsule: silicificirana mikrokristalična celuloza (mikrokristalična celuloza i silicijev dioksid)
- ovojnica kapsule od 0,1 mg: hipromeloza i titanijev dioksid (E171)
- ovojnica kapsule od 0,25 mg: hipromeloza, žuti željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171)
- ovojnica kapsule od 0,35 mg: hipromeloza, žuti željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171)
- ovojnica kapsule od 0,5 mg: hipromeloza, crveni željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171)

- ovojnica kapsule od 1 mg: hipromeloza, 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 0,1 mg isporučuju se u obliku neprozirne, tvrde kapsule približnih dimenzija 14 mm × 5 mm s bijelom kapicom (s otisnutim „Pfizer” u crnoj boji) i bijelim tijelom (s otisnutim „TLZ 0.1” u crnoj boji).

Talzenna od 0,25 mg isporučuju se u obliku neprozirne, tvrde kapsule približnih dimenzija 14 mm × 5 mm s kapicom boje bjelokosti (s otisnutim „Pfizer” u crnoj boji) i bijelim tijelom (s otisnutim „TLZ 0.25” u crnoj boji).

Talzenna od 0,35 mg isporučuju se u obliku neprozirne, tvrde kapsule približnih dimenzija 14 mm × 5 mm s kapicom boje bjelokosti (s otisnutim „Pfizer” u crnoj boji) i tijelom boje bjelokosti (s otisnutim „TLZ 0.35” u crnoj boji).

Talzenna od 0,5 mg isporučuju se u obliku neprozirne, tvrde kapsule približnih dimenzija 14 mm × 5 mm sa svijetloružičastom kapicom (s otisnutim „Pfizer” u crnoj boji) i bijelim tijelom (s otisnutim „TLZ 0.5” u crnoj boji).

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

Talzenna od 0,1 mg dostupna je u plastičnim bočicama s 30 tvrdih kapsula.

Talzenna od 0,25 mg dostupna je u perforiranim blister pakiranjima s jediničnim dozama, koja sadrže 30 × 1, 60 × 1 ili 90 × 1 tvrdih kapsula, i u plastičnim bočicama s 30 tvrdih kapsula.

Talzenna od 0,35 mg dostupna je u plastičnim bočicama s 30 tvrdih kapsula.

Talzenna od 0,5 mg dostupna je 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
Nürnberg 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

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

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

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

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)800 63 34 636

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 Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

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: <https://www.ema.europa.eu>.