

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Talzenna 0,1 mg kemény kapszula
Talzenna 0,25 mg kemény kapszula
Talzenna 1 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Talzenna 0,1 mg kemény kapszula

Kemény kapszulánként 0,1 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

Talzenna 0,25 mg kemény kapszula

Kemény kapszulánként 0,25 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

Talzenna 1 mg kemény kapszula

Kemény kapszulánként 1 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

Talzenna 0,1 mg kemény kapszula

Átlátszatlan, körülbelül 14 mm × 5 mm nagyságú kemény kapszula fehér színű felső résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „Pfizer” szöveg olvasható) és fehér alsó résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „TLZ 0.1” szöveg olvasható).

Talzenna 0,25 mg kemény kapszula

Átlátszatlan, körülbelül 14 mm × 5 mm nagyságú kemény kapszula elefántcsont színű felső résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „Pfizer” szöveg olvasható) és fehér alsó résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „TLZ 0.25” szöveg olvasható).

Talzenna 1 mg kemény kapszula

Átlátszatlan, körülbelül 14 mm × 5 mm nagyságú kemény kapszula világos piros színű felső résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „Pfizer” szöveg olvasható) és fehér alsó résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „TLZ 1” szöveg olvasható).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőrák

A Talzenna monoterápiában alkalmazva olyan csírvonalbeli BRCA1/2-mutációval érintett felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél HER2-negatív lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák áll fenn. A betegek korábban antraciklin- és/vagy taxán-kezelést kellett kapjanak (neo)adjuváns kezelésként, előrehaladott vagy metasztatikus betegségben, kivéve, ha a betegek nem

voltak alkalmasak ezekre a kezelésekre (lásd 5.1 pont). A hormonreceptor- (HR) pozitív emlőrákos betegeket előzőleg endokrin alapú terápiával kell kezelni, kivéve, ha nem voltak alkalmasak az endokrin alapú terápiára.

Prosztatarák

A Talzenna enzalutamiddal kombináltan alkalmazva olyan metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarákban (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a kemoterápia klinikailag nem javallott.

4.2. Adagolás és alkalmazás

A Talzenna-kezelést daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdeni és felügyelni.

A betegek kiválasztása

Emlőrák

A Talzenna azoknál a betegeknél alkalmazható az emlőrák kezelésére, akiknél az erre specializálódott laboratóriumban validált vizsgálati módszerrel igazolták a káros vagy a feltételezhetően káros csíravonal BRCA-mutációk jelenlétét.

A BRCA-mutációval érintett betegeknél a helyi szabályozásnak megfelelően genetikai tanácsadást kell nyújtani, amennyiben van rá lehetőség.

Prosztatarák

Az mCRPC-ben szenvedő betegek Talzenna-kezelésre történő kiválasztásánál nincsenek tumormutációs vizsgálati követelmények.

Adagolás

Talzenna monoterápia (emlőrák)

Az ajánlott dózis naponta egyszer 1 mg talazoparib. A betegeket a betegség progressziójáig vagy a toxicitás tolerálhatóságáig kell kezelni.

Talzenna enzalutamiddal kombináltan (prosztatarák)

Az ajánlott dózis naponta egyszer 0,5 mg talazoparib 160 mg enzalutamiddal kombinálva. A betegeket a betegség progressziójáig vagy a toxicitás tolerálhatóságáig kell kezelni.

A luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) analóggal történő orvosi kasztrálást a kezelés során folytatni kell azon betegeknél, akiknél nem történt műtéti kasztrálás.

Kérjük, az ajánlott adagolásért olvassa el az enzalutamid teljes alkalmazási előírását.

Kimaradó adag

Ha a beteg kihány vagy kihagy egy Talzenna adagot, nem szabad újabb dózist bevennie. A következő előírt adagot a szokásos időpontban kell bevennie.

Az adag módosítása

A mellékhatások kezelése a kezelés megszakítását vagy a dóziscsökkentést jelentheti, ezt a mellékhatás súlyossága és a klinikai kép alapján kell eldönteni (lásd 1. táblázat). Az ajánlott dóziscsökkentési szinteket a talazoparib monoterápia (emlőrák) esetén a 2. táblázat, míg a talazoparib enzalutamiddal kombináltan történő alkalmazása (prosztatarák) esetén a 3. táblázat ismerteti.

A talazoparib-kezelés megkezdése előtt teljes vérkép vizsgálatot kell végezni, amelyet havonta és a klinikai javallat szerint ismételni szükséges (lásd 1. táblázat és 4.4 pont).

1. táblázat Dózismódosítás a mellékhatásoknak megfelelően

	Szüneteltetni kell a Talzenna alkalmazását a következő értékek eléréseig:	A Talzenna-kezelés folytatása
Hemoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	A Talzenna kisebb adagban folytatható
Vérlemezkeszám < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Neutrofilszám < 1 000/μl	≥ 1 500/μl	
3. vagy 4. súlyossági fokú nem hematológiai mellékhatás	≤ 1. súlyossági fok	Megfontolandó a Talzenna folytatása kisebb adagban, vagy a Talzenna szedésének abbahagyása

2. táblázat Dóziscsökkentési szintek a talazoparib monoterápia esetén (emlőrák)

	A talazoparib dózisszintje (emlőrák)
Javasolt kezdőadag	1 mg naponta egyszer
Első dóziscsökkentés	0,75 mg naponta egyszer
Második dóziscsökkentés	0,5 mg naponta egyszer
Harmadik dóziscsökkentés	0,25 mg naponta egyszer

3. táblázat Dóziscsökkentési szintek a talazoparib enzalutamiddal kombináltan történő alkalmazása esetén (prosztatarák)

	A talazoparib dózisszintje (prosztatarák)
Javasolt kezdőadag	0,5 mg naponta egyszer
Első dóziscsökkentés	0,35 mg naponta egyszer
Második dóziscsökkentés	0,25 mg naponta egyszer
Harmadik dóziscsökkentés	0,1 mg naponta egyszer

Kérjük, az enzalutamidhoz kötődő mellékhatásoknak megfelelő dózismódosításokért olvassa el az enzalutamid teljes alkalmazási előírását.

A 0,1 mg-os kapszula javasolt felhasználása a dózismódosítás elősegítése, és egyéb hatáserősítéssel nem felcserélhető.

A P-glikoprotein (P-gp) inhibitoraival egyidejűleg folytatott kezelések

Talzenna monoterápia (emlőrák)

A P-gp erős inhibitorai növelhetik a talazoparib expozícióját. A talazoparib-kezelés ideje alatt kerülendő az erős P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása. Egyidejű alkalmazásra kizárólag a lehetséges előnyök és kockázatok gondos értékelése után kerülhet sor. Amennyiben elkerülhetetlen egy erős P-gp-inhibitor egyidejű alkalmazása, a Talzenna dózist a következő kisebb adagra kell csökkenteni. Az erős P-gp-inhibitor abbahagyásakor a Talzenna dózist vissza kell emelni (a P-gp-inhibitor felezési ideje 3–5-szörösének eltelte után) az erős P-gp-inhibitor alkalmazása előtti adagra (lásd 4.5 pont).

A Talzenna enzalutamiddal kombináltan történő alkalmazása (prosztatarák)

A P-gp-inhibitorok együttes adásának a talazoparib expozíciójára kifejtett hatását a talazoparib enzalutamiddal kombináltan történő alkalmazása esetében nem vizsgálták. A P-gp inhibitorainak alkalmazását a talazoparib-kezelés során kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Nem szükséges a dózis módosítása enyhe májkárosodásban (össz-bilirubin $\leq 1 \times$ a normáltartomány felső határértéke [ULN, upper limit of normal] és a glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT vagy ASAT] $> \text{ULN}$, vagy az össz-bilirubin $> 1,0\text{--}1,5$ -szerese az ULN-nek és bármilyen GOT érték), közepesen súlyos fokú májkárosodásban (össz-bilirubin $> 1,5\text{--}3,0 \times \text{ULN}$ és bármilyen GOT érték) vagy súlyos fokú májkárosodásban (össz-bilirubin $> 3,0 \times \text{ULN}$ és bármilyen GOT érték) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

A Talzenna alkalmazása enzalutamiddal kombináltan nem javasolt súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C osztály), mivel ezen betegek esetén a farmakokinetikát és biztonságosságot nem állapították meg (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Emlőrák

Az enyhe vesekárosodásban ($60 \text{ ml/perc} \leq \text{kreatinin clearance [CrCl]} < 90 \text{ ml/perc}$) szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. A közepesen súlyos vesekárosodásban ($30 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/perc}$) szenvedő betegeknél a Talzenna javasolt kezdőadagja naponta egyszer $0,75 \text{ mg}$. Súlyos vesekárosodásban ($15 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/perc}$) szenvedő betegeknél a Talzenna javasolt kezdőadagja naponta egyszer $0,5 \text{ mg}$. A Talzennát nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/perc}$ és azoknál, akiknél hemodialízisre volt szükség (lásd 5.2 pont).

Prostatarák

Az enyhe vesekárosodásban ($60 \text{ ml/perc} \leq \text{kreatinin clearance [CrCl]} < 90 \text{ ml/perc}$) szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. A közepesen súlyos vesekárosodásban ($30 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/perc}$) szenvedő betegeknél a Talzenna javasolt adagja naponta egyszer $0,35 \text{ mg}$, enzalutamiddal kombináltan szájon át alkalmazva. Súlyos vesekárosodásban ($15 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/perc}$) szenvedő betegeknél a Talzenna javasolt adagja naponta egyszer $0,25 \text{ mg}$, enzalutamiddal kombináltan alkalmazva. A Talzennát nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/perc}$ és azoknál, akiknél hemodialízisre volt szükség (lásd 5.2 pont).

Idősek

Nincs szükség az adag módosítására idős (≥ 65 éves) betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Talzenna biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Talzenna szájon át alkalmazandó. A kapszula tartalmával való érintkezés elkerülése érdekében a kapszulákat egészben kell lenyelni, nem szabad felnyitni vagy feloldani. A kapszula étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Myelosuppressio

A talazoparibbal kezelt betegeknél beszámoltak myelosuppresszióról, ezen belül anaemia, leukopenia/neutropenia és/vagy thrombocytopenia kialakulásáról. (lásd 4.8 pont). A Talazoparibot csak akkor szabad elkezdni, amikor a beteg már felépült a korábbi kezelés okozta hematológiai toxicitásból (≤ 1 . fok).

Gondoskodni kell a hematológiai paraméterek, valamint az anaemiával, leukopeniával/neutropeniával, és/vagy thrombocytopeniával összefüggő jelek és tünetek rutinszerű monitorozásáról a talazoparibbal kezelt betegeknél. Amennyiben valamelyik előfordul, a dózis módosítása (csökkentése vagy az adagolás megszakítása) ajánlott (lásd 4.2 pont). Amennyiben szükséges, támogató kezelés adható vér- és/vagy thrombocyta-transzfúzióval és/vagy kolóniastimuláló faktorok alkalmazásával vagy azok nélkül.

Myelodysplasiás szindróma/Akut myeloid leukaemia

Myelodysplasiás szindrómáról/akut myeloid leukaemiáról (MDS/AML) számoltak be olyan betegeknél, akik poli(adenozin-difoszfát-ribóz)-polimeráz- (PARP-) gátlókat, például talazoparibot kaptak. Összességében a klinikai vizsgálatokban talazoparibbal kezelt szolid tumoros beteg közül $< 1\%$ esetében számoltak be MDS/AML előfordulásáról (lásd 4.8 pont). Az MDS/AML kialakulásához hozzájárulhat a korábbi platinatartalmú kemoterápia, egyéb DNS-károsító hatóanyagok vagy a sugárterápia. Kiinduláskor a teljes vérsejtszám ellenőrzése szükséges, majd azt havonként monitorozni kell a hematológiai toxicitás tekintetében, a kezelés ideje alatt. MDS/AML igazolása esetén abba kell hagyni a talazoparib alkalmazását.

Vénás thromboemboliás események

A vénás thromboemboliás események magasabb incidenciáját figyelték meg mCRPC-vel élő betegeknél az enzalutamiddal kombinációban alkalmazott Talzenna esetén, mint az önmagában alkalmazott enzalutamid esetén. A betegeknél monitorozni kell a mélyvénás thrombosis és a tüdőembolia jeleit és tüneteit, és orvosilag megfelelő kezelésben kell részesülniük (lásd 4.8 pont).

Fogamzásgátlás fogamzóképes nőknél

A talazoparib klasztogénnek bizonyult egy humán perifériás vérből származó limfocitákkal végzett *in vitro* kromoszóma-aberrációs vizsgálatban, valamint egy patkányokkal végzett *in vivo* csontvelői micronucleus vizsgálatban, azonban Ames-tesztel nem volt mutagén (lásd 5.3 pont). A hatóanyag terhes nőknél alkalmazva magzati károsodást okozhat. A terhes nők figyelmét fel kell hívni a magzatot fenyegető potenciális kockázatra (lásd 4.6 pont). A fogamzóképes nők ne essenek teherbe a Talzenna alkalmazásának ideje alatt, illetve már a kezelés megkezdésekor sem lehetnek terhesek. A kezelés előtt terhességi tesztet kell végezni minden fogamzóképes nőnél.

A nőbetegeknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Talzenna-kezelés során, valamint a terápia befejezését követően legalább 7 hónapig. Mivel a hormonális fogamzásgátlás nem ajánlott mellrákban szenvedő betegek esetében, két, nem hormonális és kiegészítő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. (lásd 4.6 pont).

Fel kell hívni azon férfi betegek figyelmét, akiknek női partnere fogamzóképes vagy terhes, hogy alkalmazzanak hatásos fogamzásgátlást (még vasectomia után is) a Talzenna-kezelés ideje alatt, valamint az utolsó dózist követően még legalább 4 hónapig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A talazoparib a P-gp és az emlőrák-rezisztencia protein (BRCP, breast cancer resistance protein) gyógyszertranszporterek szubsztrátja, amely elsősorban a vesén keresztül, változatlan formában ürül.

Hatóanyagok, amelyek befolyásolhatják a talazoparib plazmakoncentrációját

P-gp-inhibitorok

Az enzalutamid hatása

A 160 mg enzalutamiddal történő egyidejű alkalmazás körülbelül kétszeresére emeli a talazoparib expozícióját. A naponta 0,5 mg talazoparib enzalutamiddal kombináltan történő alkalmazása nagyjából ugyanazt a mélyponti dinamikus egyensúlyi (steady-state trough [C_{trough}]) koncentrációt éri el mint a naponta 1 mg talazoparib alkalmazása esetén (lásd 5.2 pont). A Talzenna enzalutamiddal kombinált alkalmazásakor a Talzenna kezdőadagja 0,5 mg (lásd 4.2 pont). Az enzalutamid 160 mg-os adagjától eltérő adagjainak talazoparibra gyakorolt hatását nem számszerűsítették.

Az egyéb P-gp-inhibitorok együttes adásának a talazoparib expozíciójára kifejtett hatását a talazoparib enzalutamiddal kombináltan történő alkalmazása esetében nem vizsgálták. Amennyiben a P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, a Talzenna enzalutamiddal történő egyidejű alkalmazásakor a beteget monitorozni kell a mellékhatások fokozódásának lehetősége miatt.

Egyéb P-gp-inhibitorok hatása

Egy előrehaladott szolid tumoros betegekkel végzett gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai azt mutatták, hogy egy P-gp inhibitor (itrakonazol 100 mg naponta kétszer) többszöri napi adagja talazoparib egyszeri 0,5 mg-os dóziséval egyidejűleg alkalmazva hozzávetőlegesen 56%-kal ill. 40%-kal növelte a talazoparib teljes expozícióját (AUC_{inf}) és csúscsökkentő koncentrációját (C_{max}) az önmagában alkalmazott talazoparib 0,5 mg-os dóziséval összehasonlítva. Populációs farmakokinetikai (PK, pharmacokinetic) elemzéssel igazolták, hogy erős P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása 45%-kal növelte a talazoparib expozícióját az önmagában alkalmazott talazoparibhoz képest.

Erős P-gp-inhibitorok (beleértve a teljesség igénye nélkül a következőket: amiodaron, karvediolol, klaritromicin, kobicisztát, darunavir, dronedaron, eritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lapatinib, lopinavir, propafenon, kinidin, ranolazin, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, tipranavir és verapamil) egyidejű alkalmazása kerülendő. Amennyiben elkerülhetetlen egy erős P-gp-inhibitor egyidejű alkalmazása, a Talzenna dózist csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

P-gp-induktorok

Egy előrehaladott szolid tumoros betegekkel végzett gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat adatai azt mutatták, hogy talazoparib egyszeri 1 mg-os dózisa egy P-gp induktor (rifampin 600 mg, a talazoparib bevitelének napján 30 perccel a talazoparib előtt egyidejűleg alkalmazva) többszöri napi adagjával egyidejűleg alkalmazva hozzávetőlegesen 37%-kal növelte a talazoparib C_{max} értékét, míg az AUC_{inf} nem változott az önmagában alkalmazott talazoparib 1 mg-os dóziséval összehasonlítva. Ez valószínűleg a P-gp indukciójának és a rifampin gátlásának nettó hatása a vizsgált körülmények között a gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatban.

Nem kellett módosítani a talazoparib adagját rifampinnal történő együttes adáskor. Azt azonban nem vizsgálták, hogy egyéb P-gp-induktorok milyen hatást fejtenek ki a talazoparib expozíciójára. Egyéb P-gp-induktorok (például a teljesség igénye nélkül: karbamazepin, fenitoin és közönséges orbáncfű) csökkenthetik a talazoparib expozícióját.

BRCP-inhibitorok

A BRCP-inhibitorok talazoparib PK-jára kifejtett hatását nem vizsgálták *in vivo*. A talazoparib BRCP-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása a talazoparib expozíciójának növekedését eredményezheti. Erős BRCP-inhibitorok (például a teljesség igénye nélkül: kurkumin és ciklosporin) egyidejű alkalmazása kerülendő. Amennyiben az erős BRCP-inhibitorok egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, a beteget monitorozni kell a mellékhatások fokozódásának lehetősége miatt.

Savcsökkentő hatóanyagok hatása

Egy populációs PK-elemzés alapján a savcsökkentők, például a protonpumpagátlók és a hisztaminreceptor-2-antagonisták (H_2RA) vagy egyéb savcsökkentők egyidejű alkalmazása nem befolyásolta számottevően a talazoparib felszívódását.

Szisztémás hormonális fogamzásgátlás

A talazoparib és az orális fogamzásgátlók közti gyógyszer-interakciók megállapítására nem végeztek vizsgálatokat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Női és férfi fogamzásgátlás

A fogamzóképes nők ne essenek teherbe a Talzena alkalmazásának ideje alatt, illetve már a kezelés megkezdésekor sem lehetnek terhesek. A kezelés előtt terhességi tesztet kell végezni minden fogamzóképes nőnél (lásd 4.4 pont).

A fogamzóképes nőknek legalább egy nagy hatékonyságú fogamzásgátlási módszert (lásd 4.4 pont) kell alkalmazniuk a talazoparib-kezelés megkezdése előtt, annak során és a talazoparib-kezelés befejezését követően 7 hónapig. Mivel a hormonális fogamzásgátlás alkalmazása mellrákos betegeknek nem javasolt, két nem hormonális és kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazni. Fel kell hívni azon férfi betegek figyelmét, akiknek női partnere fogamzóképes vagy terhes, hogy alkalmazzanak hatásos fogamzásgátlást (még vasectomia után is) a Talzena-kezelés ideje alatt, valamint az utolsó dózist követően még legalább 4 hónapig (lásd 4.4 pont).

Terhesség

A Talzena terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Talzena terhes nőknél alkalmazva magzati károsodást okozhat. A Talzena alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a talazoparib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált gyermekekre nézve a kockázatot nem lehet kizárni, emiatt a szoptatás ellenjavallt (4.3 pont) a Talzena-kezelés során, valamint az utolsó dózist követően legalább 1 hónapig.

Termékenység

A betegek termékenységére vonatkozóan nincsenek információk. A nem klinikai eredmények alapján a Talzena hatása a petefészekben reverzibilis, a herében részben reverzibilis, így károsíthatja a nemzőképes férfiak termékenységét (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Talzena kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Talazoparib alkalmazása után előfordulhat fáradtság/asthenia vagy szédülés.

Ha a Talzennát enzalutamiddal egyidejűleg alkalmazzák, kérjük, olvassa el az enzalutamid teljes alkalmazási előírását az enzalutamidnak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásairól.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Talzena összesített biztonságossági profilja 1 088 beteg összevont adatain alapul, köztük 690 beteggel, akik naponta 1 mg talazoparibot kaptak monoterápiaként klinikai vizsgálatokban szolid tumorok kezelésére és 398 mCRPC-ben szenvedő beteggel, akik 0,5 mg talazoparibot 160 mg enzalutamiddal egyidejűleg kaptak a TALAPRO-2 vizsgálatban.

Ezekben a klinikai vizsgálatokban a talazoparibot kapó betegeknek jelentkező leggyakoribb ($\geq 20\%$) mellékhatások a következők voltak: anaemia (55,6%), fáradtság (52,5%), hányinger (35,8%), neutropenia (30,3%), thrombocytopenia (25,2%) és csökkent étvágy (21,1%). A talazoparib

leggyakoribb ($\geq 10\%$) ≥ 3 . súlyossági fokú mellékhatásai a következők voltak: anaemia (39,2%), neutropenia (16,5%) és thrombocytopenia (11,1%).

Bármilyen mellékhatás miatti dózismódosításra (a dózis csökkentésére vagy az adagolás megszakítására) az 1 mg Talzennát monoterápiában kapó betegek 58,7%-ánál került sor. A leggyakoribb, dózismódosításhoz vezető mellékhatások a következők voltak: anaemia (33,5%), neutropenia (11,7%) és thrombocytopenia (9,9%). A készítmény mellékhatás miatti abbahagyására a Talzennát kapó betegek 2,9%-ánál került sor; a leggyakoribb mellékhatás az anaemia (0,6%) volt. Az expozíció medián időtartama 5,6 hónap volt (tartomány: 0,0–70,2).

A Talzenna adagolásának mellékhatás miatti megszakítására a Talzennát enzalutamiddal kombináltan kapó mCRPC-ben szenvedő betegek 62,1%-ánál került sor; a leggyakoribb mellékhatás az anaemia (44%) volt. A Talzenna dózisának mellékhatás miatti csökkentésére a betegek 52,8%-ánál került sor; a leggyakoribb mellékhatás az anaemia (43,2%) volt. A Talzenna mellékhatás miatti amegszakítása a Talzennát kapó betegek 18,8%-ánál került sor; a leggyakoribb mellékhatás az anaemia (8,3%) volt. Az expozíció medián időtartama 86 hét volt (tartomány: 0,29–186,14).

A nemkívánatos hatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat az összevont adatkészlet alapján, szervrendszeri és gyakorisági besorolás szerint összegzi a mellékhatásokat. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$). Minden gyakorisági csoportban a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek felsorolásra.

4. táblázat Mellékhatások 8 vizsgálat összevont adatkészlete alapján (n=1 088)

Szervrendszer Gyakoriság Preferált kifejezés	Minden súlyosság n (%)	3. súlyossági fok n (%)	4. súlyossági fok n (%)
Benignus, malignus és nem specifikus (például ciszta és polip) neopláziák <i>Nem gyakori</i> Myelodysplasiás szindróma/Akut myeloid leukaemia ^a	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori</i> Thrombocytopenia ^b Anémia ^c Neutropenia ^d Leukopenia ^e <i>Gyakori</i> Lymphopenia ^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)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori</i> Csökkent étvágy	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori</i> Szédülés Fejfájás <i>Gyakori</i> Ízérzékszavar	157 (14,4) 207 (19,0) 68 (6,3)	4 (0,4) 8 (0,7) 0 (0,0)	1 (< 0,1) N/A 0 (0,0)
Érbetegségek és tünetek <i>Gyakori</i> Vénás thromboembolia ^{*g}	36 (3,3%)	23 (2,1%)	2 (0,2%)

Szervrendszer Gyakoriság Preferált kifejezés	Minden súlyosság n (%)	3. súlyossági fok n (%)	4. súlyossági fok n (%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
<i>Nagyon gyakori</i>			
Hányás	167 (15,3)	9 (0,8)	0 (0,0)
Hasmenés	205 (18,8)	4 (0,4)	0 (0,0)
Hányinger	389 (35,8)	10 (0,9)	N/A
Hasi fájdalom ^h	162 (14,9)	12 (1,1)	N/A
<i>Gyakori</i>			
Stomatitis	54 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsia	69 (6,3)	0 (0,0)	(N/A)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
<i>Nagyon gyakori</i>			
Alopecia	189 (17,4)	N/A	N/A
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
<i>Nagyon gyakori</i>			
Kimerültség ⁱ	571 (52,5)	58 (5,3)	N/A

Rövidítések: n=betegszám; N/A=nem alkalmazható.

* 5. súlyossági fokú mellékhatásokat jelentettek.

a. Lásd a 4.4 pontot.

b. Beleértve a következő preferált kifejezéseket: thrombocytopenia és csökkent thrombocytaszám.

c. Beleértve a következő preferált kifejezéseket: anaemia, csökkent haematokritérték, csökkent haemoglobin-érték és csökkent vörösvértestszám.

d. Beleértve a következő preferált kifejezéseket: neutropenia és csökkent neutrofilszám.

e. Beleértve a következő preferált kifejezéseket: leukopenia és csökkent fehérvérsejtszám.

f. Beleértve a következő preferált kifejezéseket: lymphopenia és csökkent lymphocytaszám.

g. Beleértve a következő preferált kifejezéseket: tüdőembolia, mélyvénás thrombosis, vénás embolia és vénás thrombosis. Lásd még 4.4 pont.

h. Beleértve a következő preferált kifejezéseket: hasi fájdalom, gyomortáji fájdalom, abdominális diszkomfort-érzés és alhasi fájdalom.

i. Beleértve a következő preferált kifejezéseket: kimerültség és asthenia.

Bizonyos mellékhatások ismertetése

Myelosuppressio

A myelosuppressióval összefüggő következő mellékhatásokról: anaemia, neutropenia és thrombocytopenia nagyon gyakran számoltak be talazoparibbal kezelt betegeknél. Myelosuppressióval összefüggő 3. és 4. súlyossági fokú eseményeket a következők szerint jelentettek: anaemia a betegek 37,8%-ánál és 1,5%-ánál, neutropenia a betegek 15,0%-ánál és 1,6%-ánál, valamint thrombocytopenia a betegek 8,1%-ánál és 3,0%-ánál. Nem számoltak be myelosuppressióval összefüggő mellékhatások miatti halálesetekről.

Monoterápiás vizsgálatokban (1 mg/nap dózist kapó populáció) a dózis módosításával összefüggő, a myelosuppressióval kapcsolatos leggyakoribb nemkívánatos eseményeket, az anaemiát (33,5%), a neutropeniát (11,7%) és a thrombocytopeniát (9,9%) legfeljebb a betegek 30%-ánál jelentettek a napi 1 mg talazoparibot kapó populációban, a vizsgálati készítmény tartós abbahagyásával kapcsolatos egyetlen nemkívánatos eseményt, az anaemiát pedig a betegek 0,6%-ánál jelentették.

A talazoparib és enzalutamid kombinációjával kezelt mCRPC-ben szenvedő betegeknél az anaemia a betegek 44,0%-ánál vezetett a talazoparib adagolásának megszakításához, 13,6%-uknál csökkent a neutrophilszám és 7,8%-uknál csökkent a thrombocytaszám. Összességében a betegek 42,5%-ánál volt szükség vértranszfúzióra. A leggyakoribb típusú vértranszfúzió a vörösvértest-koncentrátum (39,2%) volt. Anaemia miatt a betegek 8,3%-ánál, neutropenia miatt 3,3%-ánál, thrombocytopenia miatt pedig 0,5%-ánál került sor a kezelés abbahagyására.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A talazoparib túlادagolásáról korlátozottan állnak rendelkezésre tapasztalatok. Nem számoltak be mellékhatásokról egy olyan betegnél, aki véletlenül harminc 1 mg-os kapszula talazoparibot adott be magának az 1. napon és akinél azonnal gastricus decontaminációt végeztek. A túlادagolás tüneteit nem állapították meg. Túlادagolás esetén abba kell hagyni a talazoparib-kezelést, az orvos vegye fontolóra a gastricus decontaminatio elvégzését, tegyen általános támogató intézkedéseket és nyújtson tüneti kezelést.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antineoplasztikus ágensek, egyéb cytostaticumok, ATC kód: L01XK04

Hatásmechanizmus

A talazoparib a PARP enzimek, vagyis a PARP1 ($IC_{50} = 0,7$ nM) és a PARP2 ($IC_{50} = 0,3$ nM) gátlója. A PARP enzimek a DNS-károsodásra adott sejtszintű válasz jelátviteli útvonalaiiban, például a DNS-hibajavításban, a géntranszkripcióban és a sejthalálban játszanak szerepet. A PARP-gátlók (PARPi) citotoxikus hatást fejtenek ki a ráksejteken 2 mechanizmus útján: a PARP katalitikus aktivitásának gátlásával és a PARP „csapdába ejtésével” (trapping), amikor a PARPi-hoz kötődő PARP fehérje nem válik le könnyen a DNS-lézióról, így akadályozva a DNS-javítást, -replikációt és -transzkripciót, amely apoptózishoz és/vagy sejthalálhoz vezet. A DNS-javító gének defektusaival érintett ráksejtvonalak önmagában adott talazoparibbal való kezelésének eredményeként megemelkedik a γ H2AX (a kétszálú DNS-törések egyik markere) szintje, ennek eredményeként pedig lecsökken a sejtprolifерáció és fokozódik az apoptózis. A talazoparib daganatellenes aktivitását egy betegtől származó xenograft- (PDX-) mutáns emlőrákmodellen is megfigyelték, ahol a beteg korábban platinaalapú terápiát kapott, valamint megfigyelték egy androgen receptor (AR)-pozitív prosztatarák xenograft modellen is. Ebben a PDX-modellben a talazoparib csökkentette a daganat növekedését, valamint növelte a γ H2AX szintjét és az apoptózis mértékét a daganatokban.

A PARP- és AR-aktivitás együttes gátlásának daganatellenes hatásai hátterében a következő mechanizmusok állnak: az AR szignalizáció gátlása szuppresszálja a homológ rekombinációs repair (HRR) géneket, köztük a BRCA1-et, ami érzékenyít a PARP-gátlás iránt. Kimutatták, hogy a PARP1-aktivitás szükséges az AR maximális funkciójához, így a PARP gátlásával csökkenhet az AR szignalizáció és fokozódhat az AR szignalizációgátlók iránti szenzitivitás. Az AR blokádról klinikai rezisztencia olykor az RB1 és BRCA2 ko-deléciójával társul, ami pedig a PARP-gátlás iránti szenzitivitással jár.

A szív elektrofiziológiája

A talazoparib szívrepolárizációra kifejtett hatását időhöz illesztett elektrokardiogramokkal (EKG) értékelték. Ennek során a szívfrekvenciával korrigált QT-intervallum (QTc) kiinduláshoz képest bekövetkező változása és a talazoparib plazmakoncentrációja közti összefüggést értékelték 37, előrehaladott szolid tumorról érintett betegnél. A talazoparib nem fejtett ki klinikailag releváns hatást a QTc-megnyúlásra a klinikai körülmények között javasolt maximális, naponta egyszeri 1 mg-os monoterápiás adagban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Csíravonali BRCA-mutációval érintett (gBRCAm), HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák

EMBRACA vizsgálat

Az EMBRACA nyílt elrendezésű, véletlen elrendezésű, párhuzamos, 2 karú multicentrikus vizsgálat volt. Ebben a Talzennát kemoterápiával (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) hasonlították össze olyan csíravonali BRCA-mutációval érintett, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákos betegeknél, akik legfeljebb 3 korábbi citotoxikus kemoterápiás kezelést kaptak metasztatikus vagy lokálisan előrehaladott betegségükre. A betegeknek egy antraciklinnel és/vagy egy taxánnal (kivéve, ha ellenjavallott) végzett kezelést kellett kapniuk neoadjuváns, adjuváns és/vagy áttét elleni kezelésként. Kizárták azokat a betegeket, akiknél korábbi platinaterápia során a betegség progressziója bizonyított volt, továbbá azokat, akik korábban PARPi-kezelést kaptak.

Az EMBRACA vizsgálatba randomizált 431 beteg közül 408 főnél (95%) központilag igazolták a káros vagy feltételezhetően káros gBRCAm jelenlétét klinikai vizsgálati módszer felhasználásával; közülük 354 fő (82%) esetet BRCAAnalysis CDx-szel igazoltak. A BRCA-mutációs státusz (emlőrák iránti fogékonysággal összefüggő gén 1- [BRCA1-, breast cancer susceptibility gene 1] pozitív vagy emlőrák iránti fogékonysággal összefüggő gén 2- [BRCA2-] pozitív) hasonló volt mindkét kezelési karon.

Összesen 431 beteget randomizáltak, akik 2:1 arányban naponta egyszer 1 mg Talzenna kapszulát vagy standard dózisú kemoterápiát kaptak a progresszióig vagy a nem tolerálható toxicitás fellépéséig. Az EMBRACA vizsgálatba randomizált 431 beteg közül 287 főt a Talzennát kapó karra, 144 főt pedig a kemoterápiát kapó karra soroltak be. A randomizálást a következők szerint rétegezték: metasztatikus betegség elleni kemoterápia korábbi alkalmazása (0 ill. 1, 2 vagy 3), háromszorosan negatív betegségstátusz (háromszorosan negatív emlőrák [TNBC, triple-negative breast cancer] a nem TNBC esetek ellenében), valamint központi idegrendszeri áttét kórelőzménye (van vagy nincs).

A betegek demográfiai-, kiindulási- és betegségjellemzői általánosságban hasonlóak voltak a vizsgálat kezelési karjaiban (lásd 5. táblázat).

5. táblázat Demográfiai, kiindulási és betegségjellemzők – az EMBRACA vizsgálat

	Talazoparib (n=287)	Kemoterápia (n=144)
Medián életkor (év [tartomány])	45,0 (27,0, 84,0)	50,0 (24,0, 88,0)
Életkor kategória (év), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
50 – < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Nem, n (%)		
Nő	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Férfi	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Rassz, n (%)		
Ázsiai	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Fekete bőrű vagy afroamerikai	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Fehér bőrű	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Egyéb	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Nem jelentették	47 (16,4%)	18 (12,5%)
ECOG teljesítménystátusz, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Hiányzó	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Hormonreceptor-státusz, n (%)		

5. táblázat Demográfiai, kiindulási és betegségjellemzők – az EMBRACA vizsgálat

	Talazoparib (n=287)	Kemoterápia (n=144)
HER2-pozitív	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Háromszorosan negatív	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Hormonreceptor-pozitív (ER-pozitív vagy PgR-pozitív)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
BRCA-státusz a központi vagy a helyi laboratórium értékelése szerint, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
BRCA1-mutáció pozitív	133 (46,3%)	63 (43,8%)
BRCA2-mutáció pozitív	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Az emlőrák első diagnózisától az előrehaladott emlőrák diagnosztizálásáig eltelt idő (év)		
n	286	144
Medián	1,9	2,7
Minimum, maximum	0, 22	0, 24
Az emlőrák első diagnózisától az előrehaladott emlőrák diagnosztizálásáig eltelt idő kategóriái		
< 12 hónap	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 hónap	178 (62,0%)	102 (70,8%)
A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegségre adott korábbi citotoxikus kezelések száma		
Átlag (szórás)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Medián	1	1
Minimum, maximum	0, 4	0, 3
A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegségre korábban citotoxikus kezeléseket kapott betegek száma, 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%)
Azon betegek száma, akik korábban az alábbi terápiákat kapták, n (%)		
Taxán	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antraciklin	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Platina	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Rövidítések: BRCA=emlőrák iránti fogékonysággal összefüggő gén; ER=ösztrogénreceptor; HER2=humán epidermalis növekedésifaktor-receptor-2; n=betegek száma; n=betegek száma az adott kategóriában; PgR=progeszteronreceptor.

Az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (PFS, progression-free survival) volt a Válaszértékelési kritériumok szolid daganatoknál (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1. verziója szerint, a vizsgálati készítmény kiosztását nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) értékelése alapján. A másodlagos célok az objektív válaszarány (ORR, objective response rate), a teljes túlélés (OS, overall survival), a biztonságosság és a PK voltak.

A vizsgálat a PFS, az elsődleges hatásossági végpont, statisztikailag szignifikáns javulását igazolta Talzena esetében a kemoterápiával összehasonlítva. A végleges OS-elemzés idején nem volt az OS-re gyakorolt statisztikailag szignifikáns hatás. Az 6. táblázat összesíti az EMBRACA hatásossági adatait. A PFS Kaplan–Meier-görbéi az 1., az OS Kaplan–Meier-görbéi a 3. ábrán láthatók.

6. táblázat A hatásossági eredmények összefoglalása – az EMBRACA vizsgálat*

	Talazoparib	Kemoterápia
PFS a BICR szerint	n=287	n=144
Események, szám (%)	186 (65%)	83 (58%)
Medián (95%-os CI), hónap	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Kockázatarány ^a (95%-os CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
2 oldalú p-érték ^b	p<0,0001	
OS (végleges elemzés) ^c	n=287	n=144
Események, szám (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Medián (95%-os CI), hónap	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Kockázatarány ^a (95%-os CI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
2 oldalú p-érték ^b	p=0,1693	
A vizsgálóorvos szerinti objektív válasz ^{d,e}	n=219	n=114
ORR, % (95%-os CI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Esélyhányados (95%-os CI)	4,99 (2,93; 8,83)	
2 oldalú p-érték ^f	p<0,0001	
A válasz vizsgálóorvos szerinti időtartama ^d	n=137	n=31
Medián (IQR), hónap	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Rövidítések: BICR=a vizsgálati készítmény kiosztását nem ismerő, független központi értékelés;

CI=megbízhatósági tartomány; CMH=Cochran–Mantel–Haenszel; CR=teljes válasz; IQR=interkvartilis

tartomány; ITT=kezelési szándék szerinti; n=betegek száma; ORR=objektív válaszarány; OS=teljes túlélés;

PARP=poli(adenozin-difoszfát-ribóz)-polimeráz, PFS=progressziómentes túlélés, PR=részleges válasz; RECIST

1.1=Válaszéértékelési kritériumok szolid daganatoknál 1.1. verzió.

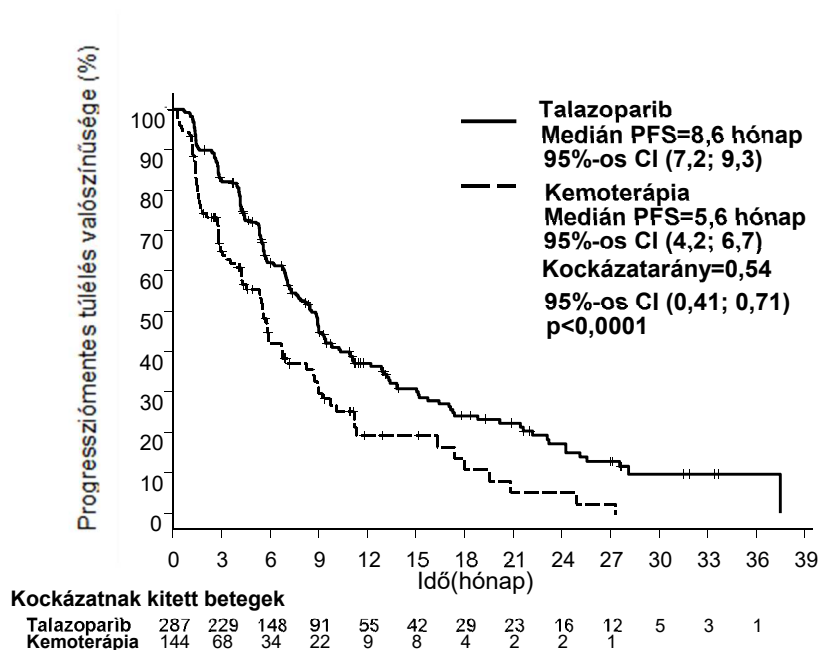
* A PFS, az ORR és a válasz időtartama a 2017. szeptember 15-ig szolgáltatott adatokon, illetve a PFS medián utánkövetési időszakán alapul, amely a talazoparib-karon 13,0 hónap (95%-os CI: 11,1; 18,4), a kemoterápiás karon 7,2 hónap (95%-os CI: 4,6; 11,1) volt. Az OS a 2019. szeptember 30-ig szolgáltatott adatokon, valamint a talazoparib-kar 44,9 hónapos (95%-os CI: 37,9; 47,0) és a kemoterápiás kar 36,8 hónapos (95% CI: 34,3; 43,0) medián utánkövetési időszakán alapul.

^a. A kockázatarány rétegezett Cox-féle regressziós modellen alapult, amelyben a kezelés volt az egyetlen együttjáró változó (rétegezési faktorok: korábbi citotoxikus kemoterápiás kezelések száma, háromszorosan

negatív státusz, központi idegrendszeri kórelőzmény) és az összesített kemoterápiával szemben a talazoparib számára volt kedvezőbb < 1 értékkel.

- b. Stratifikált log-rank próba alapján.
- c. A végleges OS-elemzés idején a talazoparib- és a kemoterápiás karra randomizált betegek 46,3%-a, illetve 41,7%-a azt követően platina terápiában, illetve 4,5%-a és 32,6%-a PARP-inhibitor kezelésben részesült.
- d. A mérhető betegséggel rendelkező, objektív választ adó ITT populációban végezve. A teljes válasz aránya 5,5% volt talazoparibbal, míg 0% volt a kemoterápia karon.
- e. A RECIST 1.1, a CR/PR konfirmálás nem szükséges.
- f. Rétegezett CMH-próba.

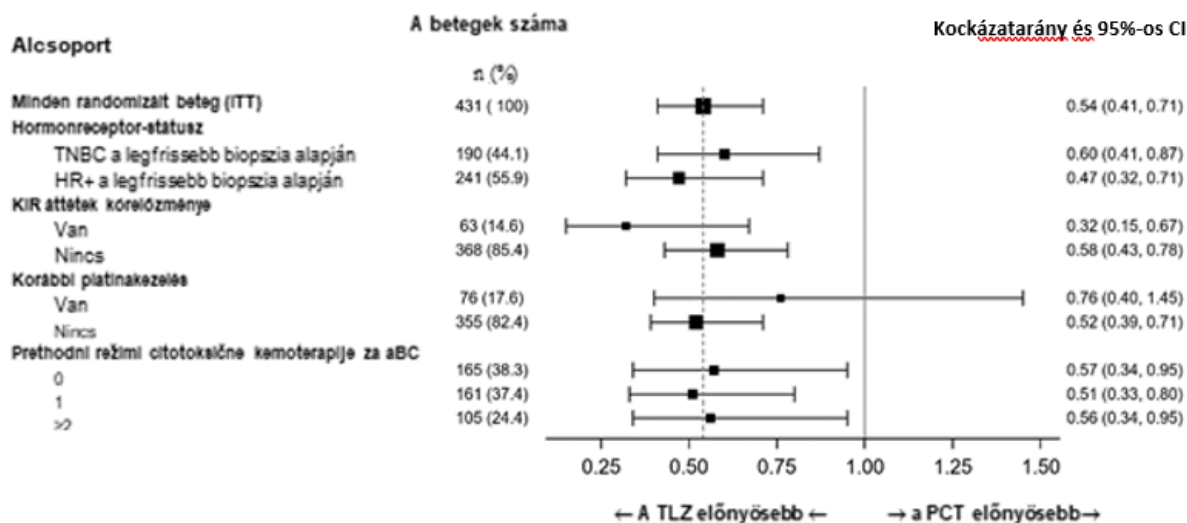
1. ábra A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi – EMBRACA vizsgálat



Rövidítések: CI=megbízhatósági tartomány; PFS=progressziómentes túlélés

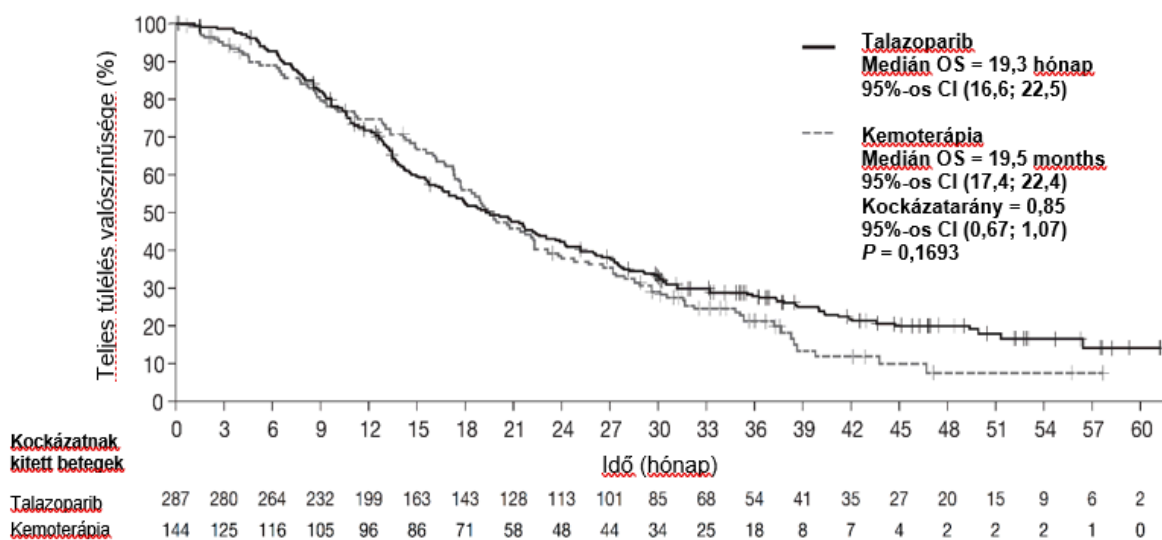
Előre meghatározott alcsoport PFS-elemzések sorozatát végezték a prognosztizáló tényezők és a kiindulási jellemzők alapján a kezelési hatás belső konzisztenciájának feltárásához. Az általános eredményekkel konzisztensen mindegyik egyedi betegalcsoportban a betegségprogresszió vagy a halálozás kockázatának csökkenését figyelték meg a talazoparib kar javára (2. ábra).

2. ábra A kulcsfontosságú alcsoporthoz PFS-elemzéseire vonatkozó fasor-ábra – EMBRACA vizsgálat



Rövidítések: aBC=előrehaladott emlőrák; CI=megbízhatósági tartomány; KIR=központi idegrendszer; HR+=hormonreceptor-pozitív; ITT=kezelési szándék szerinti; PCT=az orvos választása szerinti kezelés (kemoterápia); PFS=progressziómentes túlélés; TLZ=talazoparib; TNBC=háromszorosan negatív emlőrák

3. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi – EMBRACA vizsgálat



Rövidítések: CI=megbízhatósági tartomány; OS=teljes túlélés.
Az elsődleges elemzés p-értéke stratifikált log-rank próbán alapult.

Metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák (mCRPC)

TALAPRO-2 vizsgálat

A TALAPRO-2 vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, amely során mCRPC-ben szenvedő betegeket (n = 805) 1:1 arányban randomizáltak egy naponta egyszer 0,5 mg Talzennát naponta egyszer 160 mg enzalutammal kombináltan kapó karba, illetve egy naponta egyszer 160 mg enzalutammal egyidejűleg alkalmazott placebo kapó komparátor karba. Mindegyik beteg gonadotropin-releasing hormon (GnRH) analógot kapott vagy átesett előzetes kétoldali orchiectomián és előzetes androgén-deprivációs terápia során betegsége progrediált. A metastatikus kasztrációszensztív prosztatarák (mCSPC) kezelésére alkalmazott előzetes abirateron-kezelés vagy taxánalapú kemoterápia volt megengedett.

A randomizálást a következők szerint sztratifikálták: (1) korábbi abirateron-kezelés vagy taxánalapú kemoterápia versus nem volt ilyen előzetes kezelés; és (2) a HRR gén mutációs státusza, melynek prospektív tesztelése a tumorszövet (FoundationOne CDx segítségével) vagy a tumorsejtek keringésben lévő DNS-ének (ctDNS) (FoundationOne Liquid CDx segítségével történő) újgenerációs szekvenálásával történt; tumor HRR génjének mutációival (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 vagy RAD51C) rendelkező betegek versus a tumor HRR génjének mutációival nem rendelkező vagy ismeretlen státuszú betegek.

Mindkét kezelési karon a medián életkor 71 év (tartomány: 36–91) volt; a résztvevők 62%-a fehér bőrű, 31%-a ázsiai és 2%-a fekete bőrű volt. Mindkét karon a résztvevők többségének (66%) ECOG teljesítmény státusza 0 volt. A Talzennával kezelt betegek esetében a RECIST 1.1 verziója szerinti mérhető betegséggel rendelkező betegek aránya kiinduláskor a BICR értékelése alapján 30% volt. A betegek huszonnyolc százaléka (28%) részesült előzetes abirateron-kezelésben vagy taxánalapú kemoterápiában. Húsz százalékuknál (20%) volt jelen a daganat HRR génjének mutációja és 80%-uk esetében a HRR gén mutációja nem állt fenn vagy státusza ismeretlen volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a radiológiai progressziómentes túlélés (rPFS, radiographic progression-free survival) volt a RECIST 1.1. verziója és a Prostatatárakkal kapcsolatos klinikai vizsgálatok munkacsoportjának 3. kritériuma (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group Criteria 3, PCWG3) (a csont kritérium) szerint a BICR értékelése alapján. Az OS egy alfa-kontrollált másodlagos végpont volt.

A BICR által értékelt rPFS-ben bekövetkező statisztikailag szignifikáns javulást a Talzennát enzalutamiddal kombináltan kapó csoport esetében a placebót enzalutamiddal kombináltan kapó csoporttal összehasonlítva mutatták ki. A vizsgálatok által értékelt rPFS szenzitivitásanalízise megfelelt a BICR által értékelt rPFS eredményeinek.

A TALAPRO-2 vizsgálat hatásossági eredményeit a 7. táblázat és a 4. ábra tartalmazza.

7. táblázat A hatásossági eredmények összefoglalása — a TALAPRO-2 vizsgálat (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
rPFS a BICR szerint	n=402	n=403
Események, szám (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Medián hónapok (95%-os CI)	NR (27,5; NR)	21,9 (16,6; 25,1)
Kockázati arány (95%-os CI) ^a p-érték ^b	0,627 (0,506; 0,777) p < 0,0001	
Második időközi OS		
Események, szám (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Medián hónapok (95%-os CI)	NR (37,3; NR)	38,2 (34,1; 43,1)
Kockázati arány (95%-os CI) ^a	0,837 (0,674; 1,040)	

Rövidítések: BICR= a vizsgálati készítmény kiosztását nem ismerő, független központi értékelés; CI=megbízhatósági tartomány; CSPC=kasztrációszenzitív prosztatatarák; HRR=homológ rekombinációs hibajavítás; mCRPC=metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatatarák; n=betegek száma; NHT=új hormonkezelés; NR=nem elért; OS=teljes túlélés; rPFS=radiológiai progressziómentes túlélés.

* Az rPFS a 2022. augusztus 16-ig szolgáltatott adatokon, illetve az rPFS medián utánkövetési időszakán alapul, amely a talazoparib + enzalutamid karon 24,9 hónap (95%-os CI: 24,7; 25,3), a placebo + enzalutamid karon pedig 24,6 hónap (95%-os CI: 22,1; 24,9) volt. A második időközi OS a 2023. március 28-ig szolgáltatott adatokon, valamint a talazoparib + enzalutamid kar 35,8 hónapos (95%-os CI: 33,6; 35,9) és a placebo + enzalutamid kar 34,6 hónapos (95%-os CI: 32,7; 35,9) medián utánkövetési időszakán alapul.

^a A kockázati arány Cox-féle arányos kockázati modellen alapult, amelyben a rétegzést a CSPC-re kapott NHT-vel (abirateron) vagy taxánalapú kemoterápiával történt előzetes kezelés (történt vagy nem történt), valamint a HRR mutációs státusz (érintett vagy nem érintett/nem ismert) szerint végezték, ami a talazoparib számára volt kedvezőbb < 1 értékkel.

^b. A p-értékek (2 oldalú) a CSPC-re kapott NHT-vel (abiteron) vagy taxánalapú kemoterápiával történt előzetes kezelés, valamint a HRR mutációs státusz szerint rétegzett log-rank tesztből származnak.

8. táblázat A hatásossági eredmények összefoglalása az alcsoport-elemzéshez—a TALAPRO-2 vizsgálat (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
HRRm alcsoport-elemzés ^a		
HRRm	n=85	n=82
rPFS a BICR szerint		
Események, szám (%)	37 (43,5)	49 (59.7)
Medián hónapok (95%-os CI)	27,9 (16,8; NR)	13.8 (10.9; 19.5)
Kockázati arány (95%-os CI) ^b	0.424 (0.275; 0.653)	
Második időközi OS		
Események, szám (%)	30 (35,3)	41 (50,0)
Medián hónapok (95%-os CI)	41,9 (36,4; NR)	30,8 (25,6; 38,8)
Kockázati arány (95%-os CI) ^b	0,516 (0,320; 0,831)	
Nem HRRm	n=207	n=219
rPFS a BICR szerint		
Események, szám (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Medián hónapok (95%-os CI)	NR (25,8; NR)	22,4 (16,6; NR)
Kockázati arány (95%-os CI) ^b	0,695 (0,511; 0,944)	
Második időközi OS		
Események, szám (%)	82 (39,6)	96 (43,8)
Medián hónapok (95%-os CI)	NR (33; NR)	38 (33,9; NR)
Kockázati arány (95%-os CI) ^b	0,880 (0,654; 1,182)	
BRCAm alcsoport-elemzés ^a		
BRCAm	n=27	n=32
rPFS a BICR szerint		
Események, szám (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Medián hónapok (95%-os CI)	NR (16,8; NR)	11 (7,4; 24,6)
Kockázati arány (95%-os CI) ^b	0,232 (0,101; 0,529)	
Második időközi OS		
Események, szám (%)	12 (44,4)	18 (56,3)
Medián hónapok (95%-os CI)	41,9 (24,9; NR)	26,1(15,2; NR)
Kockázati arány (95%-os CI) ^b	0,558 (0,263; 1,187)	

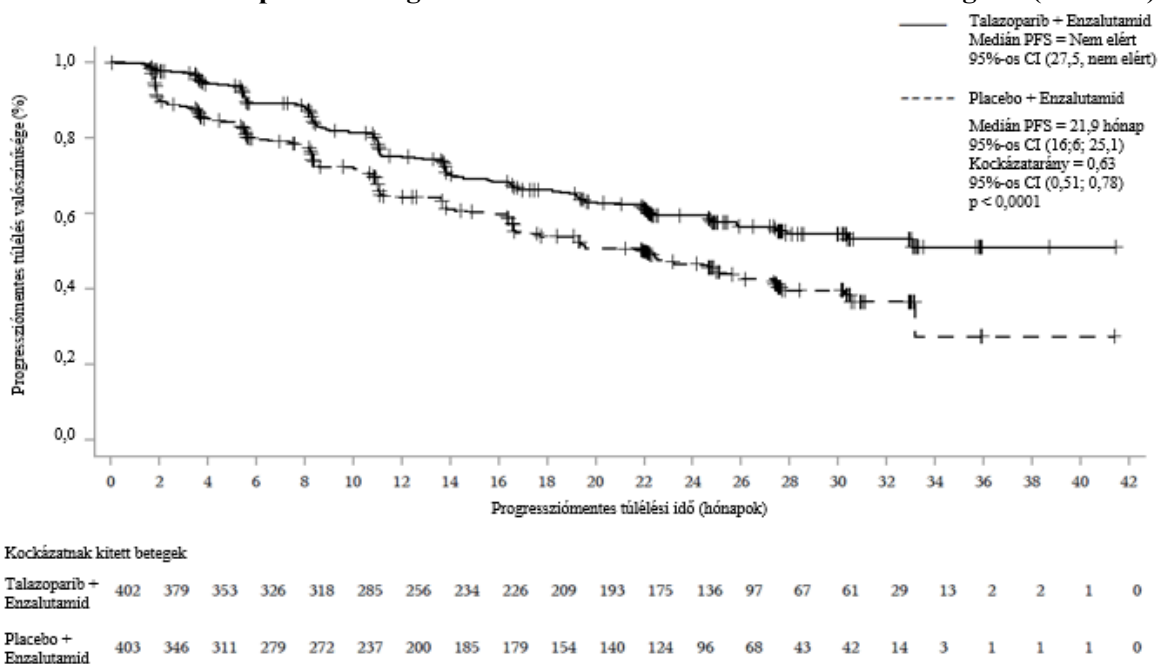
Rövidítések: BICR= a vizsgálati készítmény kiosztását nem ismerő, független központi értékelés; BRCAm= génmutációs emlőrák; CI= megbízhatósági tartomány; CSPS=kasztrációszenzitív prosztatatarák; ctDNS=a daganat keringésben lévő DNS-e; HRRm=homológ rekombinációs hibajavító gén mutációja; mCRPC=metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatatarák; n=betegek száma; NHT=új hormonkezelés; NR=nem elért; OS=teljes túlélés; rPFS=radiológiai progressziómentes túlélés.

* A 2022. augusztus 16-ig szolgáltatott adatokon, illetve az rPFS medián utánkövetési időszakán alapul, amely a talazoparib + enzalutamid karon 24,9 hónap (95%-os CI: 24,7; 25,3), a placebo + enzalutamid karon pedig 24,6 hónap (95%-os CI: 22,1; 24,9) volt. A második időközi OS a 2023. március 28-ig szolgáltatott adatokon, és a talazoparib + enzalutamid karon 35,8 hónap (95%-os CI: 33,6; 35,9), a placebo + enzalutamid karon pedig 34,6 hónap (95%-os CI: 32,7; 35,9) medián utánkövetési időszakon alapul.

^a. Prospektív, tumorszövet alapú eredményekből (a randomizáció előtt ismert eredmények), valamint prospektív, véreredetű ctDNS eredményekből (a randomizáció előtt ismert eredmények) származik.

^b A kockázatarány Cox-féle arányos kockázati modellen alapult, amelyben a rétegzést a CSPC-re kapott NHT-vel (abirateron) vagy taxánalapú kemoterápiával történt előzetes kezelés (történt vagy nem történt) szerint végezték, ami a talazoparib számára volt kedvezőbb < 1 értékkel.

4. ábra Az rPFS Kaplan-Meier görbéi a BICR szerint— a TALAPRO-2 vizsgálat (mCRPC)

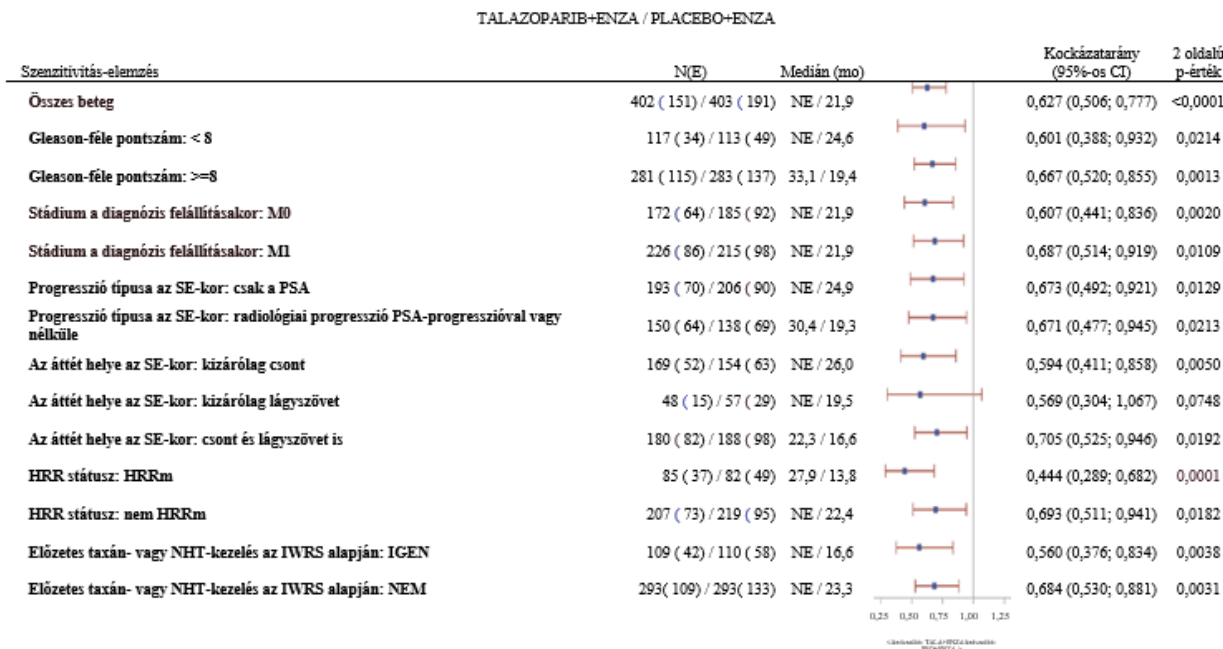


Rövidítések: BICR= a vizsgálati készítmény kiosztását nem ismerő, független központi értékelés;

CI= megbízhatósági tartomány; mCRPC=metasztatikus kasztrációrezisztens prosztaták;

PFS=progressziómentes túlélés; rPFS=radiológiai progressziómentes túlélés.

5. ábra Az előre meghatározott fő alcsoportok rPFS-elemzéseinek fasor-ábrája— a TALAPRO-2 vizsgálat (mCRPC)



Rövidítések: CI= megbízhatósági tartomány; ctDNS=keringő daganatos DNS; ENZA=enzalutamid; HRR=homológ rekombinációs hibajavító; HRRm=homológ rekombinációjavító mutált gén; IWRS=Interaktív Webes Válaszrendszer (Interactive Web Response System); mCRPC= metastatikus kasztrációrezisztens prosztaták; n=betegek száma; NE=nem értékelhető/nem elért; NHT=új hormonkezelés; PBO=placebo; PSA=prosztatascifikus antigén; rPFS= radiológiai progressziómentes túlélés; SE=vizsgálatba való belépés; TALA=talazoparib.

Az betegek kockázati arányát a randomizációs rétegződési tényezőkkel rétegzett Cox-modell alapján határoztuk meg. Valamennyi alcsoport esetében a kockázati arány egy nem rétegzett Cox-modellre épült, amelyben a kezelés volt az egyetlen kovariáns. Az 1-nél kisebb kockázati arány a talazoparibot részesíti előnyben.

A HRR-státusz a prospektív tumorszövet-alapú eredmények és a prospektív véralapú ctDNS-eredmények alapján kerül meghatározásra.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a talazoparib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőrákban és prosztatákban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A talazoparib expozíciója általánosságban a dózissal arányosan emelkedett a 0,025 mg–2 mg közötti tartományban többszöri dózis mindennapos adagolását követően. 1 mg talazoparib monoterápia emlőrákos betegeknek történő ismételt napi adagolását követően a talazoparib plazmakoncentráció-idő görbe alatti területének (AUC, area under the plasma concentration-time curve) és a maximális megfigyelt plazmakoncentrációjának (C_{max}) mértani átlaga (% variációs koefficiens [CV%, coefficient of variation]) dinamikus egyensúlyi állapotban a 126 (107) ng•h/ml és 208 (37) ng•h/ml, illetve a 11 (90) ng/ml és 19 (27) ng/ml tartományban volt. A 0,5 mg talazoparib enzalutamiddal kombinált napi egyszeri, mCRPC-ben szenvedő betegeknek szájon át történő adagolását követően a dinamikus egyensúlyi állapot mélyponti koncentrációjának (C_{trough}) mértani átlaga (CV%) a vizitek között 3,29–3,68 ng/ml (45–48%) volt, ami hasonló volt az 1 mg talazoparib monoterápia emlőrákos betegeknek történő napi adagolása esetén megfigyelt 3,53 (61%) ng/ml értékhez. Ismételt napi adagolást követően a talazoparib plazmakoncentrációja az önmagában való alkalmazása esetén 2-3 hét alatt, enzalutamiddal történő kombinált alkalmazása esetén pedig körülbelül 9 hét alatt érte el a dinamikus egyensúlyi állapotot. Napi egyszer 1 mg talazoparib monoterápia ismételt per os alkalmazását követően a medián akkumulációs arány a 2,3–5,2 tartományban volt. A talazoparib a P-gp és a BCRP-transzporterek szubsztrátja.

Felszívódás

Talazoparib per os alkalmazását követően a C_{max} (T_{max}) eléréséig tartó idő mediánja általában az adagolás utáni 1-2 óra között volt. Az abszolút biohasznosulási vizsgálatot nem embereknél végezték. Mindazonáltal a vizelettel való ürülés adatai alapján az abszolút biohasznosulás legalább 41%, míg a felszívódott hányad legalább 69% (lásd az Elimináció részben). A savcsökkentő hatóanyagok várhatólag nem fejtenek ki jelentős hatást a talazoparib expozíciójára, ugyanis a talazoparib oldhatósága 1 és 6,8 között minden pH-értéken elégséges. A pivotális vizsgálat betegeinek huszonnyolc (28) százaléka szedett savcsökkentő gyógyszereket, elsősorban protonpumpagátlókat.

Az étkezés hatása

Az étkezés csökkentette a talazoparib felszívódásának sebességét, a mértékét azonban nem. Talazoparib magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú (hozzávetőlegesen 827 kalória, 57% zsír) étkezéssel egyidejűleg alkalmazott egyszeri per os adagját követően a talazoparib C_{max} értéke hozzávetőlegesen 46%-kal csökkent, a medián T_{max} 1-4 órával későbbre tolódott, míg az AUC_{inf} nem változott. Ezen eredmények alapján a Talzenna étkezés közben vagy attól függetlenül is alkalmazható (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A talazoparib látszólagos megoszlási térfogatának (V_{ss}/F) átlaga a populációban 420 l volt. *In vitro* a talazoparib hozzávetőlegesen 74%-ban kötődik plazmafehérjékhez. Ez nem koncentrációfüggő a 0,01 mikromol/l és 1 mikromol/l közötti koncentrációtartományban. Úgy tűnik, a vese- vagy májkárosodás nem befolyásolja a talazoparib proteinkötődését, mert nem volt egyértelmű tendencia a humán plazmában *in vivo* mért talazoparib nem kötött gyógyszerfrakciójának (f_u) átlagos értéke, és a rosszabbodó vesefunkció vagy májfunkció között.

Biotranszformáció

Embernél a talazoparib a májban minimális mértékben metabolizálódik. [¹⁴C]talazoparib egyszeri 1 mg-os dózisának embernél történő *per os* alkalmazását követően nem azonosítottak főbb keringő metabolitokat a vérplazmában. A talazoparib volt az egyetlen, a keringésben a hatóanyaggal összefüggésben kimutatott vegyület. A vizeletben vagy a székletben nem azonosítottak olyan metabolitokat, amelyek egyenként a beadott dózis több mint 10%-ának feleltek volna meg.

A talazoparib *in vitro* nem gátolta a citokróm (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A4/5 izoenzimeket, illetve nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimeket klinikailag releváns koncentrációkban.

A talazoparib *in vitro* nem gátolta a jelentős intestinalis, hepaticus vagy renalis membrántranszportereket (P-gp, BCRP, organikus aniontranszporter polipeptid [OATP]1B1, OATP1B3, organikus kationtranszporter [OCT]1, OCT2, organikus aniontranszporter [OAT]1, OAT3, epesavas-só exportpumpa [BSEP], multidrog- és toxin kiválasztó fehérje: [MATE]1 és MATE2-K) klinikailag releváns koncentrációkban.

In vitro a talazoparib az uridin-difoszfát glükuronozil-transzferáz (UGT) jelentős izoformáinak (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 és 2B15) egyikét sem gátolta klinikailag releváns koncentrációkban.

Elimináció

A talazoparib eliminációjának legfontosabb útvonala a hatóanyag változatlan renalis eliminációja (passzív szűrés vagy aktív kiválasztás által). A P-gp valószínűleg szerepet játszik a talazoparib aktív renalis kiválasztásában. A talazoparib terminális felezési idejének átlaga a plazmában ($\pm$ szórás) 90 ($\pm$ 58) óra volt, a látszólagos *per os* clearance (CL/F) populációs átlaga (résztevők közötti variabilitás) 6,5 (31%) l/h volt rákos betegeknél. Hat nőbetegnél, akik a [¹⁴C] talazoparib egyszeri *per os* dózist kapták, a teljes beadott radioaktív dózis átlagosan 69%-át ($\pm$ 8,6%) és 20%-át ($\pm$ 5,5%) határozták meg a vizeletben illetve a székletben. A talazoparib eliminációjának legfontosabb útvonala a változatlan formában, a vizelettel történő kiválasztás volt. Ez a beadott adag 55%-át tette ki, míg a székletből visszanyert változatlan formájú talazoparib 14%-ot tett ki.

Különleges betegcsoportok

Életkor, nem és testtömeg

Populációs PK-elemzést végeztek, amelyhez 490 rákos beteg adatait használták fel, akik napi 1 mg talazoparibot kaptak monoterápiaként. Az elemzés célja annak meghatározása volt, hogy miként befolyásolja az életkor (tartománya: 18–88 év), a nem (53 férfi és 437 nő) és a testtömeg (tartománya: 35,7 kg–162 kg) a talazoparib farmakokinetikáját. Az eredmények azt igazolták, hogy az életkor, a nem és a testtömeg nem fejt ki klinikailag releváns hatást a talazoparib farmakokinetikájára.

Rassz

Egy napi 1 mg talazoparibot monoterápiaként kapó, 490 beteget felölelő populációs farmakokinetikai elemzés alapján – amelyben 41 beteg ázsiai, 449 pedig nem ázsiai volt (361 fehér bőrű, 16 fekete bőrű, 9 egyéb, 63 pedig nem ismert) – a talazoparib CL/F értéke magasabb volt az ázsiai betegeknél, mint a nem ázsiaiaknál, ami 19%-kal alacsonyabb expozíciónak felel meg az ázsiai betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A talazoparib farmakokinetikáját nem értékelték 18 éves kor alatti betegeknél.

Vesekárosodás

Talazoparib monoterápia

Egy előrehaladott rákbetegeknél végzett PK vizsgálat adatai szerint, ahol a betegek különböző fokú vesekárosodásban szenvedtek, a talazoparib teljes expozíciója (AUC_{0–24}) a több adagban, napi egyszer alkalmazott talazoparib hatására 92%-kal növekedett a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő

(eGFR 30 ml/perc – < 60 ml/perc), illetve 169%-kal növekedett a súlyos vesekárosodásban szenvedő (eGFR < 30 ml/perc) betegekénél az ép vesefunkciójú (eGFR ≥ 90 ml/perc) betegekhez képest. A talazoparib C_{max} értéke 90%-kal növekedett a közepesen súlyos, illetve 107%-kal a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekénél az ép vesefunkciójú betegekhez képest. A talazoparib expozíciója hasonló volt ez enyhe vesekárosodásban szenvedő (eGFR 60 ml/perc – < 90 ml/perc) és az ép vesefunkciójú betegekénél. Emellett egy 490 beteg bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján – amelyben 132 betegnek volt enyhe vesekárosodása (60 ml/perc ≤ CrCl < 90 ml/perc), 33 betegnek volt közepesen súlyos vesekárosodása (30 ml/perc ≤ CrCl < 60 ml/perc), 1 betegnek pedig súlyos vesekárosodása volt (CrCl < 30 ml/perc) – a talazoparib CL/F értéke 14%-kal illetve 37%-kal csökkent az enyhe és a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekénél az ép vesefunkciójú (CrCl ≥ 90 ml/perc) betegekhez képest, és ez megfelelt 17%-os, illetve 59%-os növekedésnek az AUC értékben. A talazoparib farmakokinetikáját nem vizsgálták olyan betegekénél, akiknél hemodialízisre volt szükség (lásd 4.2 pont).

Talazoparib és enzalutamid egyidejű alkalmazása

Egy 412, mCRPC-ben szenvedő, talazoparibot enzalutamiddal együttesen kapó beteg bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján – amelyben 152 betegnek enyhe vesekárosodása (60 ml/perc ≤ CrCl < 90 ml/perc), 72 betegnek közepesen súlyos vesekárosodása (30 ml/perc ≤ CrCl < 60 ml/perc) és 2 betegnek súlyos vesekárosodása (CrCl < 30 ml/perc) volt, a talazoparib CL/F értéke 8,0%-kal, illetve 27%-kal csökkent az enyhe és a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekénél az ép vesefunkciójú betegekhez képest, és ez megfelelt 9%-os, illetve 37%-os AUC-emelkedésnek. A talazoparib farmakokinetikáját nem vizsgálták olyan betegekénél, akiknél hemodialízisre volt szükség (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Talazoparib monoterápia

Egy napi 1 mg talazoparibot monoterápiaként kapó 490 beteg bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján – amelyben 118 betegnek volt enyhe májkárosodása (össz-bilirubin ≤ 1,0 × ULN és GOT > ULN, vagy össz-bilirubin > 1,0–1,5 × ULN és bármely GOT) – az enyhe fokú májkárosodás nem befolyásolta a talazoparib farmakokinetikáját. A talazoparib farmakokinetikáját normál májműködésű, enyhe fokú májkárosodásban, közepesen súlyos fokú májkárosodásban (össz-bilirubin ≤ 1,5–3 × ULN és bármely GOT), vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekénél (össz-bilirubin > 3 × ULN és bármely GOT) vizsgálták egy farmakokinetikai vizsgálatban. A farmakokinetikai vizsgálatból származó adatokon végzett populációs farmakokinetika-analízis azt mutatta, hogy az enyhe, közepesen súlyos fokú vagy súlyos fokú májkárosodásnak nem volt jelentős hatása a talazoparib farmakokinetikájára (lásd 4.2 pont).

Talazoparib és enzalutamid egyidejű alkalmazása

Az enzalutamiddal együttesen alkalmazott talazoparib farmakokinetikáját nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegekénél (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás

Nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat a talazoparibbal.

Genotoxicitás

A talazoparib nem bizonyult mutagénnek bakteriális reverz mutagenitási teszt (Ames-teszt) során. A klinikailag releváns dózishoz hasonló talazoparib-expozíció klasztogénnek bizonyult egy humán perifériás vérből származó limfocitákkal végzett *in vitro* kromoszóma-aberrációs vizsgálatban, valamint egy patkányokkal végzett *in vivo* mikronukleusz vizsgálatban. Ez a klasztogén hatás konzisztens a talazoparib elsődleges farmakológiájából eredő genomikai instabilitással, ami a humán genotoxicitás iránti potenciált jelzi.

Ismételt adagolású dózistoxicitás

Patkánynál és kutyánál végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a legfontosabb eredmények szubterápiás expozíciók mellett a következők voltak: hypocellularis csontvelő a vérképző sejtek számának dóziszfüggő csökkenésével, a limfoid szövet depléciója több szervben, valamint a herét, a mellékherét és a tubuli seminiferit érintő atrófia és/vagy degeneratív elváltozások. Magasabb expozíciók mellett az apoptózis/necrosis dóziszfüggő fokozódását is észlelték a gastrointestinalis (GI) tractusban, a májban és az ovariumban. A kórszövettani vizsgálati eredmények többsége általában reverzibilis volt, míg a heréket érintő elváltozások részlegesen voltak reverzibilisek 4 héttel az adagolás megszüntetését követően. Ezek a toxicitási eredmények konzisztensek a talazoparib farmakológiájával és szöveti eloszlásával.

Fejlődésre ható toxicitás

Egy patkányokkal végzett embryofetalis fejlődési vizsgálatban a talazoparib embryofetalis halálozást, magzati malformációkat (besüllyedt szemgolyó, kis szem, sternebrák hasadása, a cervicalis gerincív fúziója) és csontszerkezeti változásokat eredményezett olyan anyai szisztémás AUC₂₄ expozíció mellett, amely a javasolt adagban történő alkalmazás esetén kialakuló humán expozíció körülbelül 0,09-szeresének felelt meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Szilikátos mikrokristályos cellulóz (mikrokristályos cellulóz és szilícium-dioxid)

A 0,1 mg-os kapszula héja

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)

A 0,25 mg-os kapszula héja

Hipromellóz
Sárga vas-oxid (E172)
Titán-dioxid (E171)

Az 1 mg-os kapszula héja

Hipromellóz
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Titán-dioxid (E171)

A nyomtatáshoz használt tinta

Sellak (E904)
Propilén-glikol (E1520)
Ammónium-hidroxid (E527)
Fekete vas-oxid (E172)
Kálium-hidroxid (E525)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Talzenna 0,1 mg kemény kapszula

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály és polipropilén kupak, hőkezelt záróborítással lezárva.
Kiszerelés: 30 kapszulát tartalmazó HDPE tartály, dobozban.

Talzenna 0,25 mg kemény kapszula

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály és polipropilén kupak, hőkezelt záróborítással lezárva.
Kiszerelés: 30 kapszulát tartalmazó HDPE tartály, dobozban.

Polivinil-klorid/polivinilidén-klorid (PVC/PVdC) adagonként perforált buboréksomagolással, lehúzható alufólia fedőlappal. Kiszerelések: 30 × 1 kapszula, 60 × 1 kapszula vagy 90 × 1 kapszula adagolási egységenként csomagolva, buboréksomagolásban, dobozban.

Talzenna 1 mg kemény kapszula

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály és polipropilén kupak, hőkezelt záróborítással lezárva.
Kiszerelés: 30 db kapszulát tartalmazó HDPE tartály, dobozban.

Polivinil-klorid/polivinilidén-klorid (PVC/PVdC) adagonként perforált buboréksomagolással, lehúzható alufólia fedőlappal. Kiszerelés: 30 × 1 kapszula adagolási egységenként csomagolva, buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

Talzenna 0,1 mg kemény kapszula

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0.25 mg kemény kapszula

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg kemény kapszula

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. június 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. április 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): Az enzalutamiddal együttesen alkalmazott talazoparib hosszú távú hatásosságának további jellemzése érdekében a C3441021 (TALAPRO-2) vizsgálat végső eredményeit, metasztatikus kasztráció-rezisztens prosztaták (mCRPC)-ban szenvedő felnőtt betegeknek kezelésére, akiknél a kemoterápia klinikailag nem indikált, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania, beleértve a végső OS adatelemzéseket a teljes, minden biomarker-alcsoportot (BRCAm és HRRm státusz alapján) magában foglaló betegpopulációra vonatkozóan, beleértve az rPFS és OS KM-görbéket is minden alcsoportra. A klinikai jelentés benyújtásának határideje:	2025. február

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Talzenna 0,1 mg kemény kapszula
talazoparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kapszulánként 0,1 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula
30 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyissa fel, ne törje össze illetve ne rágja szét a kapszulákat, hanem egészben nyelje le azokat.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1377/007 30 db kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Talzenna 0,1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLYCÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Talzenna 0,1 mg kemény kapszula
talazoparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kapszulánként 0,1 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula
30 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra. Egészben nyelje le a kapszút.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1377/007 30 db kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Talzenna 0,25 mg kemény kapszula
talazoparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kapszulánként 0,25 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula
30 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyissa fel, ne törje össze illetve ne rágja szét a kapszulákat, hanem egészben nyelje le azokat.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1377/001 30 db kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Talzenna 0,25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Talzenna 0,25 mg kemény kapszula
talazoparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kapszulánként 0,25 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula
30 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra. Egészben nyelje le a kapszúát.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1377/001 30 db kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Talzenna 0,25 mg kemény kapszula
talazoparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kapszulánként 0,25 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula
30 × 1 db kapszula
60 × 1 db kapszula
90 × 1 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyissa fel, ne törje össze illetve ne rágja szét a kapszulákat, hanem egészben nyelje le azokat.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1377/002	30 db kemény kapszula
EU/1/19/1377/003	60 db kemény kapszula
EU/1/19/1377/004	90 db kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Talzenna 0,25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Talzenna 0,25 mg kapszula
talazoparib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Talzenna 1 mg kemény kapszula
talazoparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kapszulánként 1 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula
30 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyissa fel, ne törje össze illetve ne rágja szét a kapszulákat, hanem egészben nyelje le azokat.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1377/005 30 db kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Talzenna 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Talzenna 1 mg kemény kapszula
talazoparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kapszulánként 1 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula
30 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra. Egészen nyelje le.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1377/005 30 db kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Talzenna 1 mg kemény kapszula
talazoparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kapszulánként 1 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula
30 × 1 db kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyissa fel, ne törje össze illetve ne rágja szét a kapszulákat, hanem egészben nyelje le azokat.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1377/006 30 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Talzenna 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Talzenna 1 mg kapszula
talazoparib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Talzenna 0,1 mg kemény kapszula

Talzenna 0,25 mg kemény kapszula

Talzenna 1 mg kemény kapszula

talazoparib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Talzenna és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Talzenna szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Talzennát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Talzennát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Talzenna és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi a Talzenna és hogyan fejti ki a hatását

A Talzenna hatóanyaga a talazoparib. Ez egy rákellenes gyógyszer, egy úgynevezett PARP- (poli-ADP –ribóz polimeráz) gátló.

A Talzenna gátolja a PARP nevű enzim működését, amely bizonyos ráksejtek károsodott DNS-ét javítja ki. Ennek eredményeként a ráksejtek többé nem képesek kijavítani a károsodott DNS-üket és elpusztulnak.

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Talzennát

A Talzenna egy olyan gyógyszer, amely az alábbiak kezelésére szolgál:

önmagában az úgynevezett HER2-negatív típusú emlőrákban szenvedő felnőttek kezelésére, akik öröklött rendellenes BRCA-génnel rendelkeznek. Kezelőorvosa vizsgálatot fog végezni annak ellenőrzésére, hogy a Talzenna megfelelő-e Önnek.

az enzalutamid nevű gyógyszerrel együtt alkalmazva olyan prosztatákban szenvedő felnőttek kezelésére, akik már nem reagálnak a tesztoszteronszint csökkentésére irányuló hormonkezelésre vagy a műtéti úton történő kezelésre.

A Talzennát akkor alkalmazzák, amikor a rák szétterjedt a kiindulási daganatból vagy a szervezet más pontjain is megjelent.

Amennyiben kérdései merülnek fel arra vonatkozóan, hogy a Talzenna hogyan fejti ki hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók a Talzenna szedése előtt

Ne szedje a Talzennát

- ha allergiás a talazoparibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Talzenna szedése előtt és a kezelés ideje alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, amennyiben az ebben a fejezetben ismertetett jeleket és tüneteket tapasztalja.

Alacsony vérsejtszám

A Talzenna csökkenti a vérsejtek számát. Ezek: csökkent vörösvértestszám (vérszegénység: anémia), csökkent fehérvérsejtszám (neutropénia), és csökkent vérlemezkeszám (trombocitopénia). A következő jelekre és tünetekre figyeljen oda:

- **Vérszegénység:** Légszomj, erős fáradtság, sápadt bőr vagy szapora szívverés – ezek az alacsony vörösvértestszám jelei lehetnek.
- **Neutropénia:** Fertőzése alakul ki, hidegrázása van vagy remegés jelentkezik, vagy belázasodik – ezek az alacsony fehérvérsejtszám jelei lehetnek.
- **Trombocitopénia:** Sérülés esetén a szokásosnál tovább tartó véralfutás vagy vérzés – ezek az alacsony vérlemezkeszám jelei lehetnek.

A Talzenna kezelés ideje alatt rendszeresen végeznek Önnél vérvizsgálatokat vérsejtjeinek ellenőrzésére (fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkek).

Súlyos csontvelőproblémák

Ritkán előfordulhat, hogy az alacsony vérsejtszám súlyosabb csontvelői problémákat, például mielodiszpláziás szindrómát (MDS) vagy akut mieloid leukémiát (AML) jelez. Lehetséges, hogy kezelőorvosa megvizsgálja az Ön csontvelőjét, nem alakultak-e ki Önnél ezek a problémák.

Vérrögök

A Talzenna vérrögződést okozhat a vénákban. Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a vénákban jelentkező vérrögösödés jeleit vagy tüneteit tapasztalja, ilyenek például a fájdalom vagy merevség, duzzanat és bőrpír az érintett lábszár esetében (vagy a kar esetében), a mellkasi fájdalom, a légszomj vagy a szédelés.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek és azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes partnerük van, hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Lásd a „Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél” c. részt alább.

Gyermekek és serdülők

A Talzenna nem alkalmazható gyermekeknél vagy serdülőknél (18 éves kor alatt).

Egyéb gyógyszerek és a Talzenna

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe bele kell érteni a vény nélkül kapható, illetve növényi eredetű készítményeket is. Ennek oka, hogy a Talzenna befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Néhány egyéb gyógyszer pedig a Talzenna hatását befolyásolhatja.

Különösen a következők növelhetik a mellékhatások kockázatát Talzenna alkalmazásakor:

- Amiodaron, karvediolol, dronedaron, propafenon, kinidin, ranolazin és verapamil – ezeket általában szívproblémák kezelésére használják.
- Klaritromicin és eritromicin – ezek antibiotikumok, amelyeket bakteriális fertőzések kezelésére használnak.
- Itrakonazol és ketokonazol, melyeket gombás fertőzések kezelésére használnak.

- Kobicisztát, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, szakvinavir, telaprevir és tipranavir – ezeket HIV-fertőzés/AIDS kezelésére használják.
- Ciklosporinok, amelyeket szervátültetésnél alkalmaznak a kilökődés megakadályozására.
- Lapatinib, amelyet az emlőrák bizonyos típusaiban szenvedő betegek kezelésére használnak.
- Kurkumin (pl. a kurkuma gyökerében megtalálható anyag) egyéb gyógyszerekben (lásd A Talzenna egyidejű bevétele étellel és itallal bekezdést lentebb).

A következő gyógyszerek csökkenthetik a Talzenna hatásosságát:

- Karbamazepin és fenitoin (görcsrohamok kezelésére szolgáló, epilepszia elleni gyógyszerek).
- Közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), amely az enyhe depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott növényi készítmény.

Az étel és az ital hatása a Talzennára

A Talzenna szedése során ne használjon kurkumint tartalmazó étrend-kiegészítőket, a kurkumin ugyanis fokozhatja a Talzenna mellékhatásait. A kurkumin a kurkumagyökérben található, ezért ne fogyasszon nagy mennyiségű kurkumagyökeret, de a fűszerek használata az ételekben nem valószínű, hogy problémát okoz.

Terhesség

A Talzenna károsíthatja a magzatot. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa terhességi tesztet végez el Önnél a Talzenna megkezdése előtt.

- Nem szedheti a Talzennát, ha terhes, hacsak kezelőorvosa nem ítéli szükségesnek.
- A Talzenna szedése során nem eshet teherbe.
- Amennyiben fennáll annak bármekkora esélye, hogy Ön vagy partnere teherbe essen, beszélje meg kezelőorvosával a fogamzásgátlást.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes **nőknek** hatásos születésszabályozást (fogamzásgátlást) kell alkalmazniuk a Talzenna-kezelés közben, valamint a Talzenna utolsó adagját követően még legalább 7 hónapig. Abban az esetben, ha Önnek emlőrákja van, a hormonális fogamzásgátlás nem javasolt, ezért két nem hormonális fogamzásgátló módszert kell használnia. Beszélje meg egészségügyi szakemberrel, milyen születésszabályozási módszerek lehetnek megfelelőek Önnek.

Azoknak a **férfiaknak**, akiknek a női partnere terhes vagy fogamzóképes, hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (még akkor is, ha elköötték az ondóvezetéküket) a Talzenna-kezelés közben, valamint a Talzenna utolsó adagját követően még legalább 4 hónapig.

Szoptatás

A Talzenna szedése során tilos szoptatni legalább 1 hónapig az utolsó adag bevétele után. Nem ismert, hogy a Talzenna kiválasztódik-e az anyatejbe.

Termékenység

A talazoparib csökkentheti a férfiak nemzőképességét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Talzenna kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Amennyiben szédül, gyengének vagy fáradtnak érzi magát (ezek a Talzenna nagyon gyakori mellékhatásai), ne vezessen vagy kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Talzennát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi gyógyszert kell bevenni

A Talzennát szájon át kell szedni naponta egyszer. A javasolt adag:

- emlőrák esetén: egy darab 1 mg-os Talzenna kapszula.
- prosztatatarák esetén: a Talzennát az enzalutamid nevű gyógyszerrel együtt kell bevenni. A Talzenna szokásos adagja 0,5 mg (két darab 0,25 mg-os kapszula).

Amennyiben az önmagában vagy enzalutamiddal együttesen alkalmazott Talzenna szedése során bizonyos mellékhatások jelennek meg (lásd 4. pont), kezelőorvosa csökkentheti az adagját vagy leállíthatja a Talzenna-kezelést akár átmenetileg, akár véglegesen. A Talzennát és az enzalutamidot pontosan az orvosa utasításainak megfelelően szedje.

A Talzennát beveheti étkezés közben, vagy az étkezések között. A kapszulát egészben, egy pohár vízzel nyelje le. Ne rágja szét és ne törje össze a kapszulákat. Ne nyissa fel a kapszulákat. Ne érjen a kapszula tartalmához.

Ha az előírtnál több Talzennát vett be

Ha a szokásos adagot meghaladó mennyiségű Talzennát vett be, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Lehetséges, hogy sürgősen kezelést kell kapnia.

Vigye magával a gyógyszer dobozát és ezt a tájékoztatót, hogy kezelőorvosa tudja, mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Talzennát

Ha kihagy vagy kihány egy adagot, a szokásos időpontban vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott vagy kihányt kapszulák pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Talzenna szedését

Ne hagyja abba a Talzenna szedését mindaddig, amíg kezelőorvosa arra nem utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő tünetek bármelyikét észleli, ezek ugyanis egy súlyos, a vérrel összefüggő rendellenesség jelei lehetnek:

Nagyon gyakori (10 -ből több mint 1 beteget érinthet)

- Légszomj, erős fáradtság, sápadt bőr vagy szapora szívverés – ezek az alacsony vörösvértestszám (vérszegénység) jelei lehetnek.
- Fertőzése alakul ki, hidegrázása van, vagy remegés jelentkezik, melegséget érez vagy belázasodik – ezek az alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia) jelei lehetnek.
- Sérülés esetén a szokásosnál tovább tartó vérálfutás vagy vérzés – ezek az alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia) jelei lehetnek.

Szóljon kezelőorvosának, ha bármilyen egyéb mellékhatás jelentkezik Önnél. Ezek a következők lehetnek:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Alacsony fehérvérsejt-, vörösvértest- és vérlemezkeszám.
- Csökkent étvágy
- Szédülésérzet
- Fejfájás
- Rosszullét (hányinger)
- Hányás
- Hasmenés
- Hasi fájdalom
- Hajhullás

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Az ízérzékelés megváltozása (ízérzékszavar)
- Fájdalmasan duzzadt lábszár, mellkasi fájdalom, légszomj, gyors légvétel vagy gyors szívverés, mivel ezek a vénákban kialakuló vérrögök jelei lehetnek.
- Emésztési zavar
- A száj gyulladása

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Súlyos csontvelő-rendellenesség miatti kóros vérsejtszám (mielodiszpláziás szindróma vagy akut mieloid leukémia). Lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”, 2. pont.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Talzennát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérült vagy láthatólag megbontották.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Talzena?

A készítmény hatóanyaga a talazoparib. A Talzenna kemény kapszula különböző hatáserősségekben érhető el.

- Talzenna 0,1 mg kemény kapszula: kapszulánként 0,1 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.
- Talzenna 0,25 mg kemény kapszula: kapszulánként 0,25 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.
- Talzenna 1 mg kemény kapszula: kapszulánként 1 mg talazoparibnak megfelelő talazoparib-tozilátot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- A kapszula tartalma: szilikátos mikrokristályos cellulóz (mikrokristályos cellulóz és szilícium-dioxid).
- 0,1 mg-os kapszulahéj: hipromellóz és titán-dioxid (E171).
- 0,25 mg-os kapszulahéj: hipromellóz, sárga vas-oxid (E172) és titán-dioxid (E171).
- 1 mg-os kapszulahéj: hipromellóz, sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171) és vörös vas-oxid (E172).
- A nyomtatáshoz használt tinta: sellak (E904), propilén-glikol (E1520), ammónium-hidroxid (E527), fekete vas-oxid (E172) és kálium-hidroxid (E525).

Milyen a Talzenna külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Talzenna 0,1 mg átlátszatlan, körülbelül 14 mm × 5 mm nagyságú kemény kapszula fehér színű felső résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „Pfizer” szöveg olvasható) és fehér alsó résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „TLZ 0.1” szöveg olvasható).

A Talzenna 0,25 mg átlátszatlan, körülbelül 14 mm × 5 mm nagyságú kemény kapszula elefántcsont színű felső résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „Pfizer” szöveg olvasható) és fehér alsó résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „TLZ 0.25” szöveg olvasható).

A Talzenna 1 mg átlátszatlan, körülbelül 14 mm × 5 mm nagyságú kemény kapszula világos piros színű felső résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „Pfizer” szöveg olvasható) és fehér alsó résszel (amelyen a fekete színnel nyomott „TLZ 1” szöveg olvasható).

A Talzenna 0,1 mg készítmény 30 db kemény kapszulát tartalmazó műanyag tartályban kerül forgalomba.

A Talzenna 0,25 mg készítmény 30 × 1 db, vagy 60 × 1 db, vagy 90 × 1 db kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban és 30 db kemény kapszulát tartalmazó műanyag tartályban kerül forgalomba.

A Talzenna 1 mg készítmény 30 db kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban és 30 db kemény kapszulát tartalmazó műanyag tartályban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap.**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.