

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Talzenna 0,25 mg trde kapsule

Talzenna 1 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Talzenna 0,25 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje talazoparibijev tosilat v količini, ki ustreza 0,25 mg talazopariba.

Talzenna 1 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje talazoparibijev tosilat v količini, ki ustreza 1 mg talazopariba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Talzenna 0,25 mg trde kapsule

Neprozorna trda kapsula, velika približno 14,30 mm × 5,32 mm, s pokrovčkom slonokoščene barve (s črno natisnjeno oznako "Pfizer") in belim telesom (s črno natisnjeno oznako "TLZ 0.25").

Talzenna 1 mg trde kapsule

Neprozorna trda kapsula, velika približno 14,30 mm × 5,32 mm, s svetlo rdečim pokrovčkom (s črno natisnjeno oznako "Pfizer") in belim telesom (s črno natisnjeno oznako "TLZ 1").

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Talzenna je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami genov BRCA1 ali BRCA2, ki imajo lokalno napredovalega ali metastatskega HER2 negativnega raka dojk. Bolniki so se morali predhodno že zdraviti z antraciklinom in/ali taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja lokalno napredovale ali metastatske bolezni, razen če bolniki za to zdravljenje niso bili primerni (glejte poglavje 5.1). Bolniki z rakom dojk, pozitivnim na hormonske receptorje (HR – *hormone receptors*), so se morali predhodno zdraviti z endokrinim zdravljenjem ali pa so morali biti neprimerni za endokrino zdravljenje.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Talzenna mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Bolnike je treba za zdravljenje raka dojke z zdravilom Talzenna izbrati na podlagi prisotnosti škodljivih ali domnevno škodljivih germinalnih mutacij gena BRCA, ki jih z validirano preskusno metodo določi izkušen laboratorij.

Bolnikom z mutacijami gena BRCA je treba zagotoviti genetsko svetovanje v skladu z lokalnimi predpisi in kot je ustrezno.

### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1 mg talazopariba enkrat na dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti.

#### *Izpuščeni odmerek*

Če bolnik bruha ali izpusti odmerek, ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času.

#### *Prilagajanja odmerkov*

Za obvladovanje neželenih učinkov zdravila je treba glede na resnost in klinično sliko razmisliti o prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka (glejte preglednico 2). Priporočena zmanjšanja odmerka so navedena v preglednici 1.

### **Preglednica 1. Prilagajanje odmerkov pri toksičnostih**

	<b>Odmerna raven</b>
priporočeni začetni odmerek	1 mg (ena 1 mg kapsula) enkrat na dan
prvo zmanjšanje odmerka	0,75 mg (tri 0,25 mg kapsule) enkrat na dan
drugo zmanjšanje odmerka	0,5 mg (dve 0,25 mg kapsuli) enkrat na dan
tretje zmanjšanje odmerka	0,25 mg (ena 0,25 mg kapsula) enkrat na dan

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Talzenna je treba pregledati celotno krvno sliko ter jo nato spremljati mesečno in kot je klinično indicirano (glejte preglednico 2 in poglavje 4.4).

### **Preglednica 2. Prilagajanje in uravnavanje odmerkov**

	<b>Prekinite zdravljenje z zdravilom Talzenna, dokler ravni ne dosežejo</b>	<b>Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Talzenna</b>
hemoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Talzenna z naslednjim manjšim odmerkom.
število trombocitov < 50.000/ $\mu$ l	≥ 75.000/ $\mu$ l	
število nevtrofilcev < 1.000/ $\mu$ l	≥ 1.500/ $\mu$ l	
nehematološki neželeni učinek stopnje 3 ali stopnje 4	≤ stopnja 1	Razmislite o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Talzenna z naslednjim manjšim odmerkom ali prekinite zdravljenje.

#### *Sočasno zdravljenje z zaviralci P-glikoproteina (P-gp)*

Močni zaviralci P-gp lahko privedejo do povečane izpostavljenosti talazoparibu. Med zdravljenjem s talazoparibom se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev P-gp. Sočasna uporaba pride v poštev šele po skrbni oceni morebitnih koristi in tveganj. Če se sočasnemu dajanju z močnim zaviralcem P-gp ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Talzenna zmanjšati na naslednji manjši odmerek. Po prekinitvi zdravljenja z močnim zaviralcem P-gp je treba odmerek zdravila Talzenna povečati (po 3-5 razpolovnih časih zaviralca P-gp) na odmerek, ki ste ga uporabljali pred uvedbo močnega zaviralca P-gp (glejte poglavje 4.5).

### Posebne populacije

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin  $\leq 1 \times$  zgornja meja normale [ZMN] in vrednost

aspartat-aminotransferaze (AST) > ZMN ali celokupni bilirubin > 1,0 do 1,5 × ZMN in katerakoli vrednost AST), zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1,5 do 3,0 × ZMN in katerakoli vrednost AST) ali hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3,0 × ZMN in katerakoli vrednost AST) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{očistek kreatinina [CrCl – creatinine clearance]} < 90 \text{ ml/min}$ ) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ) je priporočeni začetni odmerek zdravila Talzenna 0,75 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ( $15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) je priporočeni začetni odmerek zdravila Talzenna 0,5 mg enkrat na dan. Zdravila Talzenna niso preučevali pri bolnikih s  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$  ali bolnikih, ki potrebujejo hemodializo (glejte poglavje 5.2).

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih ( $\geq 65$  let) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Talzenna pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Zdravilo Talzenna je za peroralno uporabo. Da ne pride do stika z vsebino kapsule, moramo kapsulo pogoltniti celo in je ne smemo odpirati ali raztapljati. Kapsule lahko jemljemo s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Mielosupresija

Pri bolnikih, ki so se zdravili s talazoparibom, so poročali o mielosupresiji, ki je zajemala anemijo, levkopenijo/nevtropenijo in/ali trombocitopenijo (glejte poglavje 4.8). Zdravljenja s talazoparibom ne smemo začeti, dokler bolniki ne okreva po hematološki toksičnosti, ki je posledica predhodnega zdravljenja ( $\leq$  stopnja 1).

Pri bolnikih, ki prejemajo talazoparib, je treba sprejeti previdnostne ukrepe za rutinsko spremljanje hematoloških parametrov ter znakov in simptomov, povezanih z anemijo, levkopenijo/nevtropenijo in/ali trombocitopenijo. Če pride do teh pojavov, je priporočljivo prilagajanje odmerka (zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja) (glejte poglavje 4.2). Če je to primerno, lahko uvedemo podporno oskrbo s transfuzijo krvi in/ali trombocitov ali brez nje in/ali uporabo kolonije stimulirajočih faktorjev.

#### Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce poli-(adenozin-difosfat-riboza) polimeraze (PARP), vključno s talazoparibom, so poročali o mielodisplastičnem sindromu/akutni mieloični levkemiji (MDS/AML). Skupaj so o MDS/AML poročali pri < 1 % bolnikov s čvrstimi tumorji, ki so jih v kliničnih študijah zdravili s talazoparibom. Morebitni dejavniki, ki prispevajo k nastanku MDS/AML, vključujejo predhodno zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje platino, zdravljenje z drugimi zdravili, ki poškodujejo DNK, ali obsevanje. Ob izhodišču je treba pregledati celotno krvno sliko in bolnike med zdravljenjem mesečno spremljati glede znakov hematološke toksičnosti. Če potrdimo MDS/AML, je treba zdravljenje s talazoparibom prekiniti.

## Kontracepcija pri ženskah v rodni dobi

V preskusu kromosomskih aberacij *in vitro* na limfocitih iz humane periferne krvi in mikronukleusnem preskusu *in vivo* na kostnem mozgu pri podganah je bil talazoparib klastogen, v Amesovem testu pa ni bil mutagen (glejte poglavje 5.3). Če ga dajemo nosečnicam, lahko škoduje plodu. Nosečnice je treba seznaniti z morebitnim tveganjem za plod (glejte poglavje 4.6). Ženske v rodni dobi med prejetjem zdravila Talzenna ne smejo zanositi in ob začetku zdravljenja ne smejo biti noseče. Pri vseh ženskah v rodni dobi je treba pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti.

Bolnice morajo med zdravljenjem z zdravilom Talzenna in še vsaj 7 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati visokoučinkovito metodo kontracepcije. Ker uporaba hormonske kontracepcije pri bolnicah z rakom dojke ni priporočljiva, je treba uporabiti dve nehormonski in komplementarni metodi kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Bolnikom s partnerkami v rodni dobi ali nosečimi partnerkami je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Talzenna in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo (tudi če so imeli vazektomijo).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Talazoparib je substrat prenašalcev zdravil P-gp in beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – *breast cancer resistance protein*) in se večinoma v nespremenjeni obliki izloča skozi ledvice.

#### Učinkovine, ki lahko vplivajo na koncentracije talazopariba v plazmi

##### *Zaviralci P-gp*

Podatki iz študije medsebojnega delovanja zdravil pri bolnikih z napredovalimi čvrstimi tumorji so pokazali, da je sočasno dajanje večkratnih dnevnih odmerkov zaviralca P-gp, itrakonazola 100 mg dvakrat na dan, z enkratnim odmerkom 0,5 mg talazopariba, povečalo skupno izpostavljenost talazoparibu ( $AUC_{inf}$ ) za približno 56 %, največjo koncentracijo ( $C_{max}$ ) pa za približno 40 % v primerjavi z enkratnim odmerkom 0,5 mg talazopariba, ki so ga dali samostojno. Populacijska farmakokinetična (FK) analiza je pokazala tudi, da je sočasna uporaba močnih zaviralcev P-gp povečala izpostavljenost talazoparibu za 45 % v primerjavi s talazoparibom, ki so ga dali samostojno.

Sočasni uporabi močnih zaviralcev P-gp (med drugim amjodaron, karvedilol, klaritromicina, kobicistat, darunavirja, dronedarona, eritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lapatiniba, lopinavirja, propafenona, kinidina, ranolazina, ritonavirja, sakvinavirja, telaprevirja, tipranavirja in verapamila) se je treba izogibati. Če se sočasnemu dajanju z močnim zaviralcem P-gp ni mogoče izogniti, je treba zmanjšati odmerek zdravila Talzenna (glejte poglavje 4.2).

##### *Induktorji P-gp*

Podatki iz študije medsebojnega delovanja pri bolnikih z napredovalimi čvrstimi tumorji so pokazali, da je sočasno dajanje enkratnega odmerka 1 mg talazopariba z večkratnimi dnevnimi odmerki induktorja P-gp, rifampicina 600 mg, pri čemer so rifampicin dajali 30 minut pred talazoparibom na dan odmerjanja talazopariba, povečalo vrednost  $C_{max}$  talazopariba za približno 37 %, na vrednost  $AUC_{inf}$  pa ni vplivalo glede na enkratni odmerek 1 mg talazopariba, ki so ga dali samostojno. To je verjetno neto učinek indukcije P-gp in inhibicije z rifampicinom pod preskušanimi pogoji v študiji medsebojnega delovanja zdravil. Pri sočasnem dajanju z rifampicinom prilagajanje odmerka talazopariba ni potrebno. Učinka drugih induktorjev P-gp na izpostavljenost talazoparibu niso preučevali. Drugi induktorji P-gp (med drugim karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) lahko zmanjšajo izpostavljenost talazoparibu.

##### *Zaviralci BCRP*

Učinka zaviralcev BCRP na FK talazopariba *in vivo* niso preučevali. Sočasno dajanje talazopariba z zaviralci BCRP lahko poveča izpostavljenost talazoparibu. Sočasni uporabi močnih zaviralcev BCRP (med drugim kurkumina in ciklosporina) se je treba izogibati. Če se sočasnemu dajanju močnih

zaviralcev BCRP ni mogoče izogniti, je treba bolnika spremljati glede morebitnih številnejših neželenih učinkov.

#### *Učinek zdravil za zmanjševanje kisline*

Populacijska FK analiza kaže, da sočasno dajanje zdravil za zmanjševanje kisline, vključno z zaviralci protonске črpalke in antagonisti histaminskih receptorjev H2 ali drugimi zdravili za zmanjševanje kisline, ne vpliva pomembno na absorpcijo talazopariba.

#### *Sistemska hormonska kontracepcija*

Študij medsebojnega delovanja zdravil med talazoparibom in peroralno kontracepcijo niso opravili.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi med prejemanjem zdravila Talzenna ne smejo zanositi in ob začetku zdravljenja ne smejo biti noseče. Pri vseh ženskah v rodni dobi je treba pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti (glejte poglavje 4.4).

Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja s talazoparibom, med zdravljenjem in še 7 mesecev po prekinitvi zdravljenja s talazoparibom uporabljati visoko učinkovite oblike kontracepcije (glejte poglavje 4.4). Ker uporaba hormonske kontracepcije pri bolnicah z rakom dojke ni priporočljiva, je treba uporabiti dve nehormonski in komplementarni metodi kontracepcije. Bolnikom s partnerkami v rodni dobi ali nosečimi partnerkami je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Talzenna in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo (tudi če so imeli vazektomijo) (glejte poglavje 4.4).

### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Talzenna pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale embriofetalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Če zdravilo Talzenna dajemo nosečnicam, lahko škoduje plodu. Zdravila Talzenna ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (poglavje 4.4).

### Dojenje

Ni znano, ali se talazoparib izloča v materino mleko. Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti, zato dojenje med zdravljenjem z zdravilom Talzenna in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku ni priporočljivo.

### Plodnost

Podatkov o plodnosti pri bolnikih ni. Glede na predklinične ugotovitve na modih (delno reverzibilne spremembe) in jajčnikih (reverzibilne spremembe), lahko zdravilo Talzenna oslabi plodnost pri moških s sposobnostjo razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Talzenna ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi talazopariba se lahko pojavita utrujenost/astenija ali omotica.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Celokupen varnostni profil zdravila Talzenna temelji na združenih podatkih 494 bolnikov, ki so v kliničnih študijah pri bolnikih s čvrstimi tumorji prejeli 1 mg talazopariba na dan, vključno z

286 bolniki iz randomizirane študije 3. faze pri bolnikih s HER2-negativnim, lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke z germinalnimi mutacijami gena BRCA (gBRCAm) in 83 bolniki iz nerandomizirane študije 2. faze pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke z germinalnimi mutacijami gena BRCA.

Najpogostejši ( $\geq 25\%$ ) neželeni učinki pri bolnikih, ki so v teh kliničnih študijah prejeli talazoparib, so bili utrujenost (57,1 %), anemija (49,6 %), navzea (44,3 %), nevtropenija (30,2 %), trombocitopenija (29,6 %) in glavobol (26,5 %). Najpogostejši ( $\geq 10\%$ ) neželeni učinki talazopariba stopnje  $\geq 3$  so bili anemija (35,2 %), nevtropenija (17,4 %) in trombocitopenija (16,8 %).

Do prilagajanja odmerka (zmanjšanja odmerka ali prekinitve zdravljenja) zaradi kateregakoli neželenega učinka je prišlo pri 62,3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Talzena. Najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do prilagajanja odmerka, so bili anemija (33,0 %), nevtropenija (15,8 %) in trombocitopenija (13,4 %).

Pri 3,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Talzena, so zaradi neželenega učinka trajno prekinili zdravljenje. Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 5,4 meseca (razpon 0,03-61,1).

#### Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 3 so povzeti neželeni učinki na podlagi združene zbirke podatkov, navedeni pa so po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ) in pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 3. Neželeni učinki na podlagi združene zbirke podatkov iz 5 študij (n = 494)**

<b>Organski sistem</b> <b>Pogostnost</b> <b>Priporočeni izraz</b>	<b>Vse stopnje*</b> <b>n (%)</b>	<b>Stopnja 3</b> <b>n (%)</b>	<b>Stopnja 4</b> <b>n (%)</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
<i>zelo pogosti</i>			
trombocitopenija <sup>a</sup>	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
anemija <sup>b</sup>	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
nevtropenija <sup>c</sup>	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
levkopenija <sup>d</sup>	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>pogosti</i>			
limfopenija <sup>e</sup>	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			
<i>zelo pogosti</i>			
pomanjkanje apetita	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
<b>Bolezni živčevja</b>			
<i>zelo pogosti</i>			
omotica	69 (14,0)	1 (0,2)	N/A
glavobol	131 (26,5)	5 (1,0)	N/A
<i>pogosti</i>			
disgevizija	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Bolezni prebavil</b>			
<i>zelo pogosti</i>			
bruhanje	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
diareja	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
navzea	219 (44,3)	4 (0,8)	N/A
bolečina v trebuhu <sup>f</sup>	105 (21,3)	8 (1,6)	N/A
<i>pogosti</i>			
stomatitis	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
dispepsija	41 (8,3)	0 (0,0)	N/A

<b>Organski sistem</b> <b>Pogostnost</b> <b>Priporočeni izraz</b>	<b>Vse stopnje* n (%)</b>	<b>Stopnja 3 n (%)</b>	<b>Stopnja 4 n (%)</b>
<b>Bolezni kože in podkožja</b> <i>zelo pogosti</i> alopecija <sup>g</sup>	110 (22,3)	N/A	N/A
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> <i>zelo pogosti</i> utrujenost <sup>h</sup>	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Okrajšave: n = število bolnikov; N/A = navedba smiselno ni potrebna (*not applicable*).

\* Neželenih učinkov stopnje 5 ni bilo.

a. Vključuje priporočena izraza trombocitopenija in zmanjšanje števila trombocitov.

b. Vključuje priporočene izraze anemija, zmanjšanje vrednosti hematokrita in zmanjšanje vrednosti hemoglobina.

c. Vključuje priporočena izraza nevtropenija in zmanjšanje števila nevtrofilcev.

d. Vključuje priporočena izraza levkopenija in zmanjšanje števila belih krvnih celic.

e. Vključuje priporočena izraza zmanjšanje števila limfocitov in limfopenija.

f. Vključuje priporočene izraze bolečina v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu in bolečina v spodnjem delu trebuha.

<sup>g</sup>. Delež stopnje 1 pri talazoparibu je 21 %, delež stopnje 2 pa 2 %.

<sup>h</sup>. Vključuje priporočena izraza utrujenost in astenija.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Mielosupresija*

Pri bolnikih, ki so se zdravili s talazoparibom 1 mg/dan, so zelo pogosto poročali o neželenih učinkih, povezanih z mielosupresijo, tj. anemiji, nevtropeniji in trombocitopeniji. Poročali so o z mielosupresijo povezanih učinkih stopnje 3 in stopnje 4, in sicer o anemiji s pogostnostjo 34,8 % oziroma 0,4 %, o nevtropeniji s pogostnostjo 15,6 % oziroma 1,8 % in o trombocitopeniji s pogostnostjo 12,8 % oziroma 4,0 %. O smrtnih izidih kot posledici neželenih učinkov, povezanih z mielosupresijo, niso poročali. O neželenih učinkih, povezanih z mielosupresijo, ki so se pojavili v povezavi s prilagajanjem odmerka, so poročali pri do približno 30 % bolnikov iz populacije, ki je prejela talazoparib 1 mg/dan, o neželenih učinkih, povezanih z mielosupresijo, ki so se pojavili v povezavi s trajno prekinitvijo jemanja preiskovanega zdravila, pa pri manj kot 1 % bolnikov.

##### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem talazopariba so omejene. Pri 1 bolniku, ki je 1. dan pomotoma vzel 30 kapsul talazopariba 1 mg in so ga nemudoma zdravili z izpiranjem želodca, niso poročali o neželenih učinkih. Simptomov prevelikega odmerjanja niso ugotovili. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje s talazoparibom prekiniti, zdravnik pa mora razmisliti o izpiranju želodca, upoštevati splošne podporne ukrepe in bolnika zdraviti simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XK04

#### Mehanizem delovanja

Talazoparib je zaviralec encimov PARP, in sicer PARP1 in PARP2. Encimi PARP sodelujejo v celičnih signalnih poteh odziva na poškodbe DNK, kot so popravilo DNK, transkripcija genov in celična smrt. Zaviralci PARP (PARPi – *PARP inhibitors*) delujejo citotoksično na rakave celice z 2 mehanizmoma, in sicer z zaviranjem katalitske aktivnosti PARP in ujetjem PARP, pri čemer beljakovina PARP, vezana na PARPi, ne disociira zlahka s poškodbe DNK in tako prepreči popravilo, podvojevanje in prepisovanje DNK, kar povzroči apoptozo in/ali celično smrt. Zdravljenje rakavih celičnih linij, ki imajo poškodovane gene za popraviljanje DNK, s talazoparibom kot samostojno učinkovino privede do povečanih ravni  $\gamma$ H2AX, označevalca prelomov dvojnovijačne DNK, ter do zmanjšane celične proliferacije in povečane apoptoze. Protitumorsko aktivnost talazopariba so opazili tudi pri modelu heterolognega presadka raka dojke z mutacijami gena BRCA, ki so ga pridobili od bolnika (PDX – *patient-derived xenograft*), pri katerem so bolnika predhodno zdravili s shemo na osnovi platine. Pri tem modelu PDX je talazoparib zmanjšal rast tumorja in povečal raven  $\gamma$ H2AX ter apoptozo v tumorjih.

#### Elektrofiziologija srca

Učinek talazopariba na repolarizacijo srca so ovrednotili na podlagi časovno usklajenih elektrokardiogramov (EKG) z ocenjevanjem povezave med spremembo intervala QT, korigiranega za srčno frekvenco (QTc), od izhodišča in ustreznimi koncentracijami talazopariba v plazmi pri 37 bolnikih z napredovalimi čvrstimi tumorji. Talazoparib pri največjem klinično priporočenem odmerku 1 mg enkrat na dan ni imel klinično pomembnega učinka na podaljšanje intervala QTc.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Randomizirana študija 3. faze EMBRACA*

Študija EMBRACA je bila odprta, randomizirana, multicentrična študija z 2 vzporednima skupinama, v kateri so zdravilo Talzenna primerjali s kemoterapijo (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) pri bolnikih s HER2-negativnim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke z germinalnimi mutacijami gena BRCA, ki za zdravljenje metastatske ali lokalno napredovale bolezni predhodno niso prejeli več kot 3 sheme citotoksične kemoterapije. Bolniki so se morali predhodno že zdraviti z antraciklinom in/ali taksanom (razen če je bilo to kontraindicirano) v okviru neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja in/ali v okviru zdravljenja metastatske bolezni. Bolniki, ki so zaradi napredovale bolezni predhodno prejeli zdravljenje na osnovi platine, med zdravljenjem s platino niso smeli imeti znakov napredovanja bolezni. Predhodno zdravljenje z zaviralcem PARP ni bilo dovoljeno.

Od 431 randomiziranih bolnikov v študiji EMBRACA, so pri 408 (95 %) z uporabo preskusa za klinično preskušanje centralno potrdili škodljive ali domnevno škodljive mutacije gena BRCA, med katerimi so pri 354 (82 %) mutacije potrdili s preskusom BRCAAnalysis CDx<sup>®</sup>. Status mutacij gena BRCA (pozitivno za gen dovzetnosti za raka dojke 1 [BRCA1 – *breast cancer susceptibility gene 1*] ali pozitivno za gen dovzetnosti za raka dojke 2 [BRCA2]) je bil podoben pri obeh zdravljenih skupinah.

Skupno so na prejetje zdravila Talzenna 1 mg kapsule enkrat na dan ali kemoterapije v standardnih odmerkih do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti v razmerju 2 : 1 randomizirali 431 bolnikov. Od 431 randomiziranih bolnikov v študiji EMBRACA so jih 287 randomizirali v skupino, ki je prejela zdravilo Talzenna, 144 pa v skupino, ki je prejela kemoterapijo. Stratifikacijo ob randomizaciji so opravili glede na predhodno uporabo kemoterapije zaradi metastatske bolezni (0 v primerjavi z 1, 2 ali 3), glede na trojno negativni status bolezni (trojno



negativni rak dojč [TNBC – *triple-negative breast cancer*] v primerjavi z ne-TNBC) in glede na metastaze v osrednjem živčevju v anamnezi (da v primerjavi z ne).

Demografske značilnosti bolnikov, izhodiščne značilnosti in značilnosti bolezni so bile med zdravljenima skupinama na splošno podobne (glejte preglednico 4).

**Preglednica 4. Demografske značilnosti, izhodiščne značilnosti in značilnosti bolezni – študija EMBRACA**

	<b>talazoparib (N = 287)</b>	<b>kemoterapija (N = 144)</b>
Mediana starost (y [razpon])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Starostna kategorija (y), n (%)		
< 50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
od 50 do < 65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥ 65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Spol, n (%)		
ženski	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
moški	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Rasa, n (%)		
Azijci	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
temnopolti ali Afroameričani	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
belci	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
drugo	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
niso navedli	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)
Stanje zmogljivosti po ECOG, n (%)		
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
manjka	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Status hormonskih receptorjev, n (%)		
HER2-pozitiven	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
trojno negativen	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
pozitiven na hormonske receptorje (ER-pozitiven ali PgR-pozitiven)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
Status gena BRCA glede na centralno ali lokalno laboratorijsko oceno, n (%)	287 (100,0 %)	144 (100,0 %)
pozitiven na mutacijo gena BRCA1	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
pozitiven na mutacijo gena BRCA2	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
Čas od začetne diagnoze raka dojč do diagnoze napredovalega raka dojč (leta)		
n	286	144
mediana	1,9	2,7
najmanj, največ	0; 22	0; 24
Kategorije časa od začetne diagnoze raka dojč do diagnoze napredovalega raka dojč		
< 12 mesecev	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 mesecev	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Število predhodnih citotoksičnih shem za lokalno napredovalo ali metastatsko bolezen		
srednja vrednost (st. odkl.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
mediana	1	1
najmanj, največ	0; 4	0; 3
Število bolnikov, ki so prejeli predhodne citotoksične sheme za lokalno napredovalo ali metastatsko bolezen, 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 %)

	<b>talazoparib (N = 287)</b>	<b>kemoterapija (N = 144)</b>
≥ 4	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Število bolnikov, ki so prejeli naslednja predhodna zdravljenja, n (%)		
taksan	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
antraciklin	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
platina	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Okrajšave: BRCA = gen dovzetnosti za raka dojk (*breast cancer susceptibility gene*); ER = estrogenski receptor; HER2 = receptor humanega epidermalnega ravnega dejavnika 2 (*human epidermal growth factor receptor 2*); N = število bolnikov; n = število bolnikov v določeni kategoriji; PgR = progesteronski receptor.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *progression-free survival*), ki so ga ocenjevali s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR – *blinded independent central review*) v skladu z merili za ocenjevanje odziva pri čvrstih tumorjih (RECIST – *response evaluation criteria in solid tumors*), različica 1.1. Sekundarni cilji so bili objektivni odziv na zdravljenje (ORR – *objective response rate*), celokupno preživetje (OS – *overall survival*), varnost in FK.

Študija je pokazala statistično pomembno izboljšanje PFS, primarnega izida učinkovitosti, pri zdravlilu Talzenna v primerjavi s kemoterapijo. V času končne analize OS ni bilo statistično pomembnega učinka na OS. Podatki o učinkovitosti iz študije EMBRACA so povzeti v preglednici 5. Kaplan-Meierjeve krivulje za PFS in OS so prikazane na sliki 1 oziroma sliki 3.

#### **Preglednica 5. Povzetek rezultatov učinkovitosti – študija EMBRACA\***

	<b>talazoparib</b>	<b>kemoterapija</b>
PFS glede na BICR	n = 287	n = 144
dogodki, število (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
mediana (95 % IZ), meseci	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
razmerje ogroženosti <sup>a</sup> (95 % IZ)	0,54 (0,41; 0,71)	
2-stranska vrednost p <sup>b</sup>	p < 0,0001	
OS (končna analiza) <sup>c</sup>	n = 287	n = 144
dogodki, število (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
mediana (95 % IZ), meseci	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
razmerje ogroženosti <sup>a</sup> (95 % IZ)	0,85 (0,67; 1,07) <sup>c</sup>	
2-stranska vrednost p <sup>b</sup>	p = 0,1693	
Objektivni odziv po oceni raziskovalca <sup>d,e</sup>	n = 219	n = 114
ORR, % (95 % IZ)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
razmerje obojev (95 % IZ)	4,99 (2,93; 8,83)	
2-stranska vrednost p <sup>f</sup>	p < 0,0001	
Trajanje odziva po oceni raziskovalca <sup>d</sup>	n = 137	n = 31
mediana (IQR), meseci	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Okrajšave: BICR = slepi neodvisni centralni pregled (*blinded independent central review*); IZ = interval zaupanja; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = popolni odziv (*complete response*); IQR = interkvartilni razpon (*interquartile range*); ITT = populacija z namenom zdravljenja (*intent-to-treat*); ORR = objektivni odziv na zdravljenje (*objective response rate*); OS = celokupno preživetje (*overall survival*); PARP = poli-(adenozin-difosfat-riboza) polimeraza; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (*progression-free survival*); PR = delni odziv (*partial response*); RECIST 1.1 = merila za ocenjevanje odziva pri čvrstih tumorjih, različica 1.1 (*response evaluation criteria in solid tumors*).

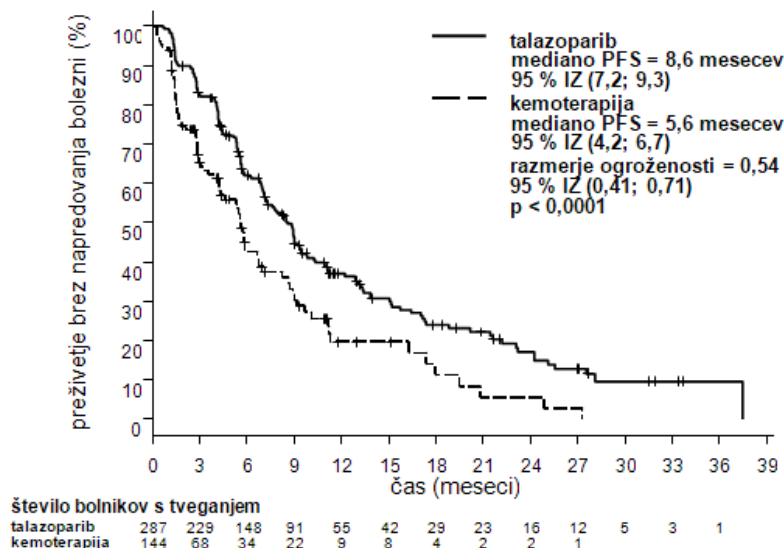
\* PFS, ORR in trajanje odziva temeljijo na datumu zaključka zbiranja podatkov 15. september 2017 ter medianem spremljanju za PFS 13,0 meseca (95 % IZ: 11,1; 18,4) v skupini, ki je prejela talazoparib, in 7,2 meseca (95 % IZ: 4,6; 11,1) v skupini, ki je prejela kemoterapijo. OS temelji na datumu zaključka zbiranja podatkov 30. september 2019 in medianem spremljanju 44,9 meseca (95 % IZ: 37,9; 47,0) v skupini, ki je prejela talazoparib, in 36,8 meseca (95 % IZ: 34,3; 43,0) v skupini, ki je prejela kemoterapijo.

<sup>a</sup>. Razmerje ogroženosti je temeljilo na stratificiranem Coxovem regresijskem modelu z zdravljenjem kot edino sočasno spremenljivko (stratifikacijski dejavniki: število predhodnih shem citotoksične kemoterapije, trojno negativni status, anamneza metastaz v osrednjem živčevju) in so ga primerjali s celotno kemoterapijo, z vrednostjo < 1 v korist talazopariba.

<sup>b</sup>. Stratificirani log-rank test.

- c. V času končne analize OS je 46,3 % bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela talazoparib, naknadno prejelo zdravljenje na osnovi platine v primerjavi z 41,7 % bolnikov v skupini, ki je prejela kemoterapijo, zdravljenje z zaviralcem PARP pa je naknadno prejelo 4,5 % oziroma 32,6 % bolnikov.
- d. Oceno so opravili pri populaciji z namenom zdravljenja (ITT – *intent-to-treat*), ki je imela merljivo bolezen in pri kateri je prišlo do objektivnega odziva. Stopnja popolnega odziva je bila 5,5 % v skupini, ki je prejela talazoparib, in 0 % v skupini, ki je prejela kemoterapijo.
- e. V skladu z merili RECIST 1.1 potrditev CR/PR ni bila potrebna.
- f. Stratificirani test CMH.

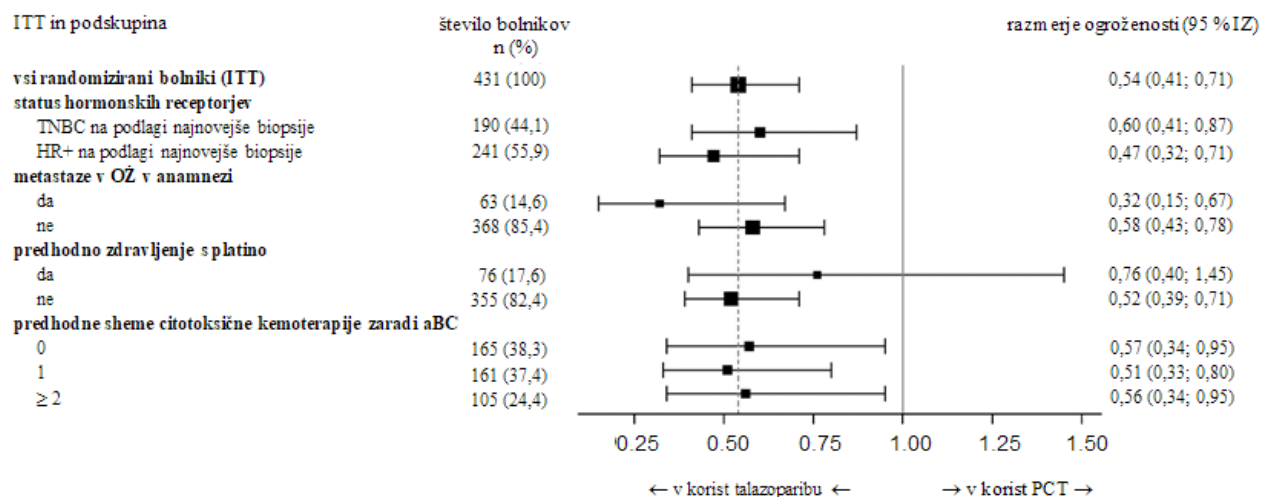
**Slika 1. Kaplan-Meierjevi krivulji PFS – študija EMBRACA**



Okrajšave: IZ = interval zaupanja; PFS = preživetje brez napredovanja bolezn (progression-free survival).

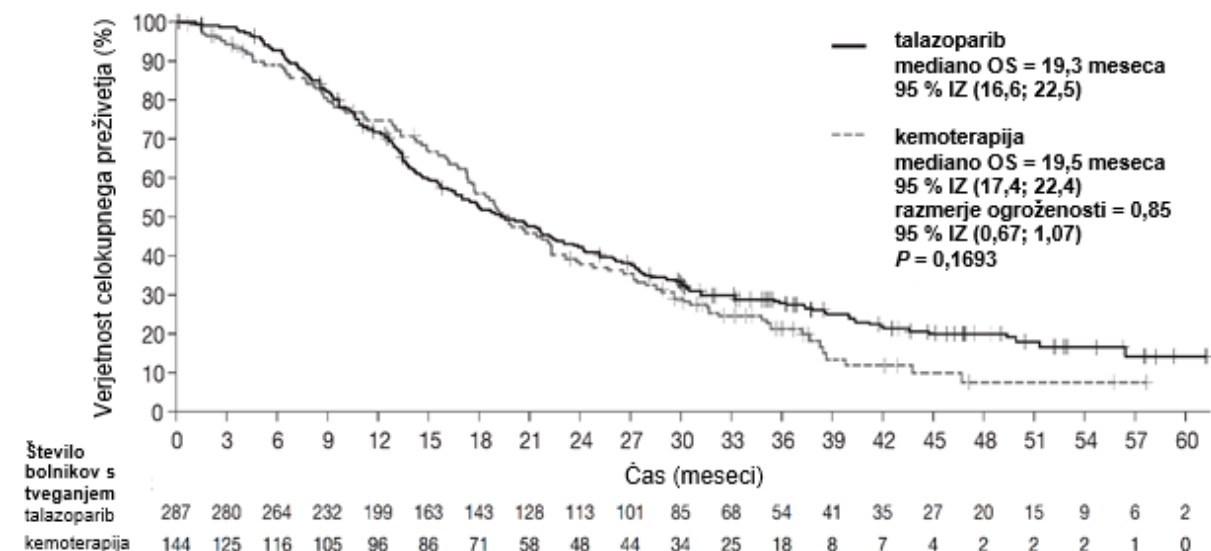
Na osnovi prognostičnih dejavnikov in izhodiščnih lastnosti so opravili vrsto analiz PFS predhodno določenih podskupin za preučitev notranje konsistentnosti učinka zdravljenja. Skladno s celokupnimi rezultati so v vseh posameznih podskupinah bolnikov opazili zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezn ali smrt v korist skupine, ki je prejela talazoparib (slika 2).

**Slika 2. Drevesni diagram analiz PFS pri ključnih podskupinah – študija EMBRACA**



Okrajšave: aBC = napredovali rak dojke (*advanced breast cancer*); IZ = interval zaupanja; OŽ = osrednje živčevje; HR+ = pozitivno na hormonske receptorje; ITT = populacija z namenom zdravljenja (*intent-to-treat*); PCT = zdravljenje po zdravnikovi izbiri (*physician's choice treatment*) (kemoterapija); PFS = preživetje brez napredovanja bolezn (*progression-free survival*); TNBC = trojno negativni rak dojke (*triple-negative breast cancer*).

**Slika 3 Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja – študija EMBRACA**



Okrajšave: IZ = interval zaupanja; OS = celokupno preživetje (*overall survival*).  
Vrednost p primarne analize je temeljila na stratificiranem log-rank testu.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s talazoparibom za vse podskupine pediatrične populacije pri raku dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Izpostavljenost talazoparibu se na splošno zvečuje sorazmerno z odmerkom v razponu od 0,025 mg do 2 mg po vsakodnevem dajanju več odmerkov. Po ponavljajočem se vsakodnevem dajanju 1 mg talazopariba je bila pri bolnikih geometrična sredina (% koeficienta variance [KV%]) površine pod krivuljo koncentracije talazopariba v plazmi v odvisnosti od časa (AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu od 126 (107) ng•hr/ml do 208 (37) ng•hr/ml, največja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) talazopariba v stanju dinamičnega ravnovesja pa v razponu od 11 (90) ng/ml do 19 (27) ng/ml. Po ponavljajočem se vsakodnevem dajanju so koncentracije talazopariba v plazmi dosegle stanje dinamičnega ravnovesja v 2 do 3 tednih. Mediano razmerje kopičenja talazopariba po ponavljajočem se peroralnem dajanju 1 mg enkrat na dan je bilo v razponu od 2,3 do 5,2. Talazoparib je substrat prenašalcev P-gp in BCRP.

### Absorpcija

Po peroralnem dajanju talazopariba je bil mediani čas do  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) na splošno od 1 do 2 uri po odmerjanju. Študije absolutne biološke uporabnosti pri ljudeh niso izvedli. Vendar je na podlagi podatkov o izločanju z urinom absolutna biološka uporabnost vsaj 41 %, pri čemer je faktor absorpcije najmanj 69 % (glejte Izločanje). Pomembnega učinka zdravil za zmanjševanje kisline na izpostavljenost talazoparibu ni pričakovati, saj je talazoparib dovolj topen pri vseh vrednostih pH od 1 do 6,8. V ključni študiji je zdravila za zmanjševanje kisline, večinoma zaviralce protonske črpalke, jemalo osemindvajset odstotkov (28 %) bolnikov.

### Učinek hrane

Vnos hrane je zmanjšal hitrost, ne pa obsega absorpcije talazopariba. Po enkratnem peroralnem odmerku talazopariba, ki so ga dali z visokokalorično hrano z visoko vsebnostjo maščob (približno 827 kalorij, 57 % maščob), se je srednja vrednost  $C_{max}$  talazopariba znižala za približno 46 %, mediani  $t_{max}$  se je podaljšal z 1 na 4 ure, vpliva na vrednost  $AUC_{inf}$  pa ni bilo. Ti rezultati kažejo, da lahko zdravilo Talzena uporabljamo s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

## Porazdelitev

Srednji navidezni volumen porazdelitve talazopariba v populaciji ( $V_{ss}/F$ ) je bil 420 l. *In vitro* se na beljakovine v plazmi veže približno 74 % talazopariba, pri čemer vezava v razponu koncentracij od 0,01  $\mu\text{M}$  do 1  $\mu\text{M}$  ni odvisna od koncentracije. Ne kaže, da bi okvara ledvic ali jeter vplivala na vezavo talazopariba na beljakovine, saj niso opazili očitnega trenda gibanja srednje vrednosti nevezane frakcije ( $f_u$ ) talazopariba v človeški plazmi *in vivo*, povezanega s slabšanjem delovanja ledvic ali delovanja jeter.

## Biotransformacija

Talazoparib se pri ljudeh minimalno presnavlja v jetrih. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 1 mg [ $^{14}\text{C}$ ] talazopariba ljudem niso ugotovili pomembnejših presnovkov v obtoku v plazmi; edina ugotovljena spojina v plazmi, ki izhaja iz zdravila, je bil talazoparib. V urinu ali blatu niso našli presnovkov, ki bi posamično predstavljali več kot 10 % danega odmerka.

*In vitro* talazoparib v klinično pomembnih koncentracijah ni bil niti zaviralec citokromov (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4/5 niti induktor CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

*In vitro* talazoparib v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral pomembnejših membranskih prenašalcev v črevesju, jetrih ali ledvicah (P-gp, BCRP, polipeptidnega prenašalca organskih anionov [OATP – *organic anion transporting polypeptide*]1B1, OATP1B3, prenašalca organskih kationov [OCT – *organic cationic transporter*]1, OCT2, prenašalca organskih anionov [OAT – *organic anion transporter*]1, OAT3, črpalke žolčnih soli [BSEP – *bile salt export pump*] ter beljakovin za ekstruzijo več zdravil in toksinov [MATE – *multidrug and toxin extrusion*]1 in MATE2-K).

*In vitro* talazoparib v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral nobene pomembnejše izooblike uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT – *uridine-diphosphate glucuronosyltransferase*) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 in 2B15).

## Izločanje

Glavna pot izločanja talazopariba je izločanje nespremenjenega zdravila skozi ledvice (pasivna filtracija in aktivna sekrecija). Pri aktivni ledvični sekreciji talazopariba verjetno sodeluje P-gp. Pri bolnikih z rakom je bil srednji ( $\pm$  standardni odklon) končni razpolovni čas talazopariba v plazmi 90 ( $\pm$  58) ur, srednji navidezni peroralni očistek (CL/F) v populaciji (variabilnost med preskušanci) pa 6,5 (31 %) l/h. Pri 6 bolnicah, ki so prejele enkratni peroralni odmerek [ $^{14}\text{C}$ ] talazopariba, so v urinu našli 69 % ( $\pm$  8,6 %), v blatu pa 20 % ( $\pm$  5,5 %) skupnega danega radioaktivnega odmerka. Izločanje nespremenjenega talazopariba v urin je bila glavna pot izločanja, ki je predstavljala 55 % danega odmerka, nespremenjeni talazoparib, ki so ga odkrili v blatu, pa je predstavljal 14 %.

## Starost, spol in telesna masa

Populacijsko FK analizo so opravili s podatki 490 bolnikov z rakom za oceno vpliva starosti (v razponu od 18 do 88 let), spola (53 moških in 437 žensk) in telesne mase (razpon od 35,7 kg do 162 kg) na FK talazopariba. Rezultati so pokazali, da starost, spol in telesna masa nimajo klinično pomembnega učinka na FK talazopariba.

## Rasa

Na podlagi populacijske FK analize, ki je vključevala 490 bolnikov, med katerimi je bilo 41 Azijcev in 449 neazijcev (361 belopolnih, 16 temnopolnih, 9 druge rase in 63 brez navedbe), je bila vrednost CL/F talazopariba večja pri azijskih bolnikih v primerjavi z neazijskimi bolniki, kar je vodilo v 19 % manjšo izpostavljenosti (AUC) pri azijskih bolnikih.

## Pediatrična populacija

Farmakokinetike talazopariba pri bolnikih, starih < 18 let, niso ovrednotili.

## Okvara ledvic

Podatki iz FK preskušanja pri bolnikih z napredujočim rakom in različnimi stopnjami okvare ledvic so pokazali, da se je skupna izpostavljenost talazoparibu ( $AUC_{0-24}$ ) po večkratnih odmerkih talazopariba enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (eGF 30– < 60 ml/min) povečala za 92 %, pri bolnikih s hudo (eGF < 30 ml/min) okvaro ledvic pa za 169 % v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGF  $\geq$  90 ml/min). Vrednost  $C_{max}$  talazopariba se je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic povečala za 90 %, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa za 107 % v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Izpostavljenost talazoparibu pri bolnikih z blago okvaro ledvic (eGF 60– < 90 ml/min) je bila podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Poleg tega je bila na podlagi populacijske FK analize, ki je vključevala 490 bolnikov, pri čemer je imelo 132 bolnikov blago okvaro ledvic ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$ ), 33 bolnikov zmerno okvaro ledvic ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ) in 1 bolnik hudo okvaro ledvic ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ), vrednost CL/F talazopariba pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic manjša za 14 % oziroma 37 %, kar ustreza 17 % oziroma 59 % povečanju vrednosti AUC, v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). FK talazopariba pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, niso preučevali (glejte poglavje 4.2).

## Okvara jeter

Na podlagi populacijske FK analize, ki je vključevala 490 bolnikov, pri čemer je imelo 118 bolnikov blago okvaro jeter (celokupni bilirubin  $\leq 1,0 \times \text{ZMN}$  in  $\text{AST} > \text{ZMN}$  ali celokupni bilirubin  $> 1,0$  do  $1,5 \times \text{ZMN}$  in katerakoli vrednost AST), blaga okvara jeter ni imela nobenega učinka na FK talazopariba. FK talazopariba pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, blago okvaro jeter, zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin  $> 1,5$  do  $3,0 \times \text{ZMN}$  in katerakoli vrednost AST) ali hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin  $> 3,0 \times \text{ZMN}$  in katerakoli vrednost AST) so preučevali v FK preskušanju. Populacijska FK analiza s podatki iz tega FK preskušanja je pokazala, da blaga, zmerna ali huda okvara jeter nima pomembnega vpliva na FK talazopariba (glejte poglavje 4.2).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Kancerogenost

Študij kancerogenosti s talazoparibom niso izvedli.

### Genotoksičnost

Talazoparib ni bil mutagen v preskusu bakterijskih reverzних mutacij (Amesovem testu). Talazoparib je bil klastogen *in vitro* v preskusu kromosomskih aberacij na limfocitih iz humane periferne krvi in *in vivo* v mikronukleusnem testu pri podganah pri izpostavljenostih, podobnih tistim pri klinično pomembnih odmerkih. Ta klastogenost je skladna z genomsko nestabilnostjo, ki je posledica primarnih farmakoloških lastnosti talazopariba, in kaže na potencial za genotoksičnost pri ljudeh.

### Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih so glavne ugotovitve pri subterapevtskih izpostavljenostih vključevale hipocelularnost kostnega mozga z odmerka odvisnim zmanjšanjem števila krvotvornih celic, izčrpanjem limfatičnega tkiva v več organih ter atrofijo in/ali degenerativne spremembe na testisih, epididimisu in semenskih cevkah. Dodatne ugotovitve pri večjih izpostavljenostih so vključevale od odmerka odvisno povečanje apoptoze/nekroze v prebavilih, jetrih in jajčnikih. Večina histopatoloških sprememb je bila na splošno reverzibilnih, spremembe na testisih pa so bile delno reverzibilne po 4 tednih prekinitve odmerjanja. Te toksikološke ugotovitve so skladne s farmakologijo talazopariba in vzorcem njegove porazdelitve v tkivih.

## Razvojna toksičnost

V študiji razvoja zarodka/ploda pri podganah je talazoparib povzročil smrt zarodka/ploda, malformacije ploda (zmanjšano izbočenje očesa, majhno oko, nezrasla prsnica, zraščen cervikalni vretenčni lok) in strukturne spremembe kosti pri sistemskih izpostavljenostih AUC<sub>24</sub> pri materi, ki so bile približno 0,09-krat večje od ustrezne izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### vsebina kapsule

silificirana mikrokristalna celuloza (sMCC) (mikrokristalna celuloza in silicijev dioksid)

#### ovojnica 0,25 mg kapsule

hipromeloza (HPMC)  
rumeni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)

#### ovojnica 1 mg kapsule

hipromeloza (HPMC)  
rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)

#### tiskarsko črnilo

šelak (E904)  
propilenglikol (E1520)  
amonijev hidroksid (E527)  
črni železov oksid (E172)  
kalijev hidroksid (E525)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Talzenna 0,25 mg trde kapsule

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zaporko iz polipropilena (PP) s toplotno zavarjeno tesnilno oblogo. Velikost pakiranja: škatle s 30 kapsulami v plastenki iz HDPE.

Perforirani pretisni omot za enkratni odmerek iz polivinilklorida/poliviniliden klorida (PVC/PVdC) z odlepno prekrivno aluminijasto folijo. Velikosti pakiranja: škatle s 30 × 1 kapsulo, 60 × 1 kapsulo ali 90 × 1 kapsulo v pretisnih omotih za enkratni odmerek.

#### Talzenna 1 mg trde kapsule

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zaporko iz polipropilena (PP) s toplotno zavarjeno tesnilno oblogo. Velikost pakiranja: škatle s 30 kapsulami v plastenki iz HDPE.

Perforirani pretisni omot za enkratni odmerek iz polivinilklorida/poliviniliden klorida (PVC/PVdC) z odlepno prekrivno aluminijasto folijo. Velikost pakiranja: škatle s 30 × 1 kapsulo v pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

#### Talzenna 0,25 mg trde kapsule

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

#### Talzenna 1 mg trde kapsule

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. junij 2019

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11. november 2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.