

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Talzenna 0,1 mg tvrdé tobolky
Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky
Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Talzenna 0,1 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 0,1 mg talazoparibu.

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 0,25 mg talazoparibu.

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 1 mg talazoparibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Talzenna 0,1 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná tvrdá tobolka o rozměrech přibližně 14 mm × 5 mm s víčkem bílé barvy (potištěným černým nápisem „Pfizer“) a bílým tělem (potištěným černým nápisem „TLZ 0.1“).

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná tvrdá tobolka o rozměrech přibližně 14 mm × 5 mm s víčkem slonovinové barvy (potištěným černým nápisem „Pfizer“) a bílým tělem (potištěným černým nápisem „TLZ 0.25“).

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná tvrdá tobolka o rozměrech přibližně 14 mm × 5 mm se světle červeným víčkem (potištěným černým nápisem „Pfizer“) a bílým tělem (potištěným černým nápisem „TLZ 1“).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

Přípravek Talzenna je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů se zárodečnými mutacemi BRCA1/2, kteří mají HER2-negativní, lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom prsu.

Pacienti mají být po předchozí léčbě antracyklinem a/nebo taxanem v (neo)adjuvantním nastavení, pro lokálně pokročilé nebo metastazující onemocnění za předpokladu, že pro ně byla tato léčba vhodná (viz bod 5.1). Pacienti s HR (hormonální receptor)-pozitivním karcinomem prsu mají být po předchozí léčbě na endokrinní bázi, případně mají být považováni za nevhodné pro tento typ léčby.

Karcinom prostaty

Přípravek Talzenna je indikován v kombinaci s enzalutamidem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty rezistentním na kastraci (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), u kterých chemoterapie není klinicky indikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Talzenna zahajuje a vede lékař se zkušenostmi v používání protinádorových léčivých přípravků.

Výběr pacientů

Karcinom prsu

Pacienti jsou vybíráni k léčbě karcinomu prsu přípravkem Talzenna na základě přítomnosti škodlivých nebo suspektních škodlivých germinálních mutací BRCA stanovených v kvalifikované laboratoři validovanou testovací metodou.

V souladu s případnými místními předpisy se má pacientům s mutacemi BRCA poskytnout genetické poradenství.

Karcinom prostaty

K výběru pacientů s mCRPC k léčbě přípravkem Talzenna není vyžadováno testování nádorových mutací.

Dávkování

Monoterapie přípravkem Talzenna (karcinom prsu)

Doporučená dávka je 1 mg talazoparibu jednou denně. Pacienti se léčí do progrese onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

Talzenna v kombinaci s enzalutamidem (karcinom prostaty)

Doporučená dávka je 0,5 mg talazoparibu v kombinaci se 160 mg enzalutamidu jednou denně. Pacienti se léčí do progrese onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

U pacientů, kteří nejsou chirurgicky kastrováni, má během léčby pokračovat lékařská kastrace analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (luteinising hormone releasing hormon, LHRH).

Doporučené dávkování naleznete v informaci o přípravku pro enzalutamid.

Vynechání dávky

Pokud pacient vyzvrací nebo vynechá dávku přípravku Talzenna, náhradní dávka se nemá užívat. Další předepsanou dávku je třeba užít v obvyklém čase.

Úprava dávky

Jako řešení nežádoucích účinků léčivého přípravku je třeba zvážit přerušeni léčby nebo snížení dávky na základě závažnosti a klinické manifestace (viz tabulka 1). Doporučené úrovně snížení dávky pro monoterapii talazoparibem (karcinom prsu) jsou uvedeny v tabulce 2 a pro talazoparib při použití v kombinaci s enzalutamidem (karcinom prostaty) jsou uvedeny v tabulce 3.

Před zahájením léčby přípravkem Talzenna je třeba získat kompletní krevní obraz a dále jej monitorovat každý měsíc a při klinických indikacích (viz tabulka 1 a bod 4.4).

Tabulka 1. Úpravy dávky kvůli nežádoucím účinkům

	Přerušete podávání přípravku Talzenna, dokud se hladina nevrátí na	Obnovte podávání přípravku Talzenna
Hemoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Obnovte podávání přípravku Talzenna na nejbližší sníženou úroveň dávky
Počet trombocytů < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Počet neutrofilů < 1 000/μl	≥ 1 500/μl	
Nehematologický nežádoucí účinek stupně 3 nebo 4	≤ stupeň 1	Zvažte obnovení podávání přípravku Talzenna na nejbližší sníženou úroveň dávky nebo ukončete léčbu

Tabulka 2. Úrovně snížení dávky při monoterapii talazoparibem (karcinom prsu)*

	Úroveň dávky talazoparibu (karcinom prsu)
Doporučená zahajovací dávka	1 mg jednou denně
První snížení dávky	0,75 mg jednou denně
Druhé snížení dávky	0,5 mg jednou denně
Třetí snížení dávky	0,25 mg jednou denně

Tabulka 3. Úrovně snížení dávky talazoparibu při použití v kombinaci s enzalutamidem (karcinom prostaty)*

	Úroveň dávky talazoparibu (karcinom prostaty)
Doporučená zahajovací dávka	0,5 mg jednou denně
První snížení dávky	0,35 mg jednou denně
Druhé snížení dávky	0,25 mg jednou denně
Třetí snížení dávky	0,1 mg jednou denně

Úpravu dávky kvůli nežádoucím účinkům spojeným s enzalutamidem naleznete v informacích o přípravku enzalutamid.

* Zamýšleným použitím 0,1 mg tobolky je podpora úpravy dávky a nelze ji zaměňovat s jinými silami.

Souběžná léčba s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)

Monoterapie přípravkem Talzenna (karcinom prsu)

Silné inhibitory P-gp mohou vést ke zvýšené expozici talazoparibu. Souběžnému používání silných inhibitorů P-gp během léčby talazoparibem je třeba se vyhnout. Souběžné podávání lze zvážit pouze po důkladném vyhodnocení možných přínosů a rizik. Pokud je souběžné podávání silného inhibitoru P-gp nevyhnutelné, dávku přípravku Talzenna je třeba snížit na nejbližší sníženou úroveň dávky. Pokud je podávání silného inhibitoru P-gp ukončeno, dávku přípravku Talzenna je třeba zvýšit (po 3–5 poločasech inhibitoru P-gp) na dávku použitou před zahájením podávání silného inhibitoru P-gp (viz bod 4.5).

Přípravek Talzenna při použití v kombinaci s enzalutamidem (karcinom prostaty)

Účinek souběžného podávání inhibitorů P-gp na expozici talazoparibu při podávání talazoparibu v kombinaci s enzalutamidem nebyl studován. Proto je třeba se vyhnout souběžnému používání inhibitorů P-gp během léčby talazoparibem (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin ≤ 1 × horní mez normálu [ULN] a aspartátaminotransferáza [AST] > ULN, nebo celkový bilirubin > 1,0 až 1,5 × ULN a jakákoli AST),

se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5$ až $3,0 \times$ ULN a jakákoli AST) ani s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 3,0 \times$ ULN a jakákoli AST) není vyžadována žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Přípravek Talzenna v kombinaci s enzalutamidem se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (klasifikace C podle Childa a Pugh), jelikož farmakokinetika a bezpečnost u této skupiny nebyla stanovena (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Karcinom prsu

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ($60 \text{ ml/min} \leq$ clearance kreatininu $[\text{CrCl}] < 90 \text{ ml/min}$) není vyžadována žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) je doporučena zahajovací dávka přípravku Talzenna 0,75 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) je doporučena zahajovací dávka přípravku Talzenna 0,5 mg jednou denně. Přípravek Talzenna nebyl studován u pacientů s $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ nebo u pacientů vyžadujících hemodialýzu (viz bod 5.2).

Karcinom prostaty

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ($60 \text{ ml/min} \leq$ clearance kreatininu $[\text{CrCl}] < 90 \text{ ml/min}$) není nutná žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) je doporučena dávka přípravku Talzenna 0,35 mg jednou denně v kombinaci s enzalutamidem perorálně jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) je doporučena dávka přípravku Talzenna 0,25 mg jednou denně v kombinaci s enzalutamidem jednou denně. Přípravek Talzenna nebyl studován u pacientů s $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ nebo u pacientů vyžadujících hemodialýzu (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Talzenna u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Talzenna je určen k perorálnímu podání. Tobolka se nesmí otevírat ani rozpouštět a musí se polykat v celku, aby nedošlo ke kontaktu s jejím obsahem. Tobolky se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

U pacientů léčených talazoparibem byla hlášena myelosuprese zahrnující anémii, leukopenii/neutropenii a/nebo trombocytopenii (viz bod 4.8). Talazoparib se nemá začít podávat, dokud se pacienti nezotaví z hematologické toxicity způsobené předchozí léčbou (\leq stupeň 1).

U pacientů dostávajících talazoparib je třeba v rámci preventivních opatření pravidelně monitorovat hematologické parametry a známky a příznaky spojené s anémií, leukopenií/neutropenií a/nebo trombocytopenií. Pokud k takovým příhodám dojde, doporučuje se úprava dávky (snížení nebo přerušení), (viz bod 4.2). Pokud je to vhodné, lze poskytovat podpůrnou péči s transfuzí nebo bez transfuze krve a/nebo trombocytů a/nebo podání kolonie stimulujících faktorů.

Myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukemie

U pacientů dostávajících inhibitory poly(adenozindifosfát-ribózo)-polymerázy (PARP) včetně talazoparibu byl hlášen myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukemie (MDS/AML). Celkem byl MDS/AML hlášen u < 1 % pacientů se solidním nádorem léčených talazoparibem v rámci klinických studií (viz bod 4.8). Mezi faktory potenciálně přispívající k rozvoji MDS/AML patří předchozí chemoterapie obsahující platinu, jiné látky poškozující DNA nebo radioterapie. Ve výchozím stavu je třeba získat kompletní krevní obraz a během léčby jej každý měsíc monitorovat s ohledem na známky hematologické toxicity. Pokud je MDS/AML potvrzen, je třeba podávání talazoparibu ukončit.

Žilní tromboembolické příhody

U pacientů s mCRPC byla při léčbě přípravkem Talzenna v kombinaci s enzalutamidem v porovnání s enzalutamidem samotným pozorována vyšší incidence žilních tromboembolických příhod. Pacienti mají být monitorováni s ohledem na klinické známky a příznaky hluboké žilní trombózy a plicní embolie a léčeni tak, jak je z lékařského hlediska vhodné (viz bod 4.8).

Antikoncepce u žen ve fertilním věku

V testu chromozomálních aberací *in vitro* u lymfocytů z periferní krve člověka a v mikronukleovém testu kostní dřeně *in vivo* u potkanů měl talazoparib klastogenní účinky, ale v Amesově testu neměl mutagenní účinky (viz bod 5.3), a může při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Těhotné ženy musí být upozorněny na potenciální riziko pro plod (viz bod 4.6). Ženy ve fertilním věku nemají během léčby přípravkem Talzenna otěhotnět a na začátku léčby nemají být těhotné. U všech žen ve fertilním věku je nutné před léčbou provést těhotenský test.

Pacientky musí během léčby přípravkem Talzenna a nejméně 7 měsíců po skončení léčby používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Vzhledem k tomu, že pacientkám s karcinomem prsu se hormonální antikoncepce nedoporučuje, mají používat dvě nehormonální a komplementární metody antikoncepce (viz bod 4.6).

Pacienti (muži), jejichž partnerky jsou ve fertilním věku nebo jsou těhotné, musí být upozorněni, aby během léčby přípravkem Talzenna a nejméně 4 měsíce po poslední dávce používali účinnou antikoncepci (i pokud jsou po vasektomii).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Talazoparib je substrátem lékových transportérů P-gp a BCRP (breast cancer resistance protein) a je eliminován převážně ledvinami v nezměněné formě.

Látky, které mohou mít vliv na plazmatické koncentrace talazoparibu

Inhibitory P-gp

Účinek enzalutamidu

Souběžné podávání se 160 mg enzalutamidu zvyšuje expozici talazoparibu přibližně 2násobně. Podáváním talazoparibu v dávce 0,5 mg denně v kombinaci s enzalutamidem se dosahuje přibližně stejné minimální koncentrace v ustáleném stavu (C_{trough}) hlášené pro talazoparib v dávce 1 mg denně (viz bod 5.2). Pokud je přípravek Talzenna podáván souběžně s enzalutamidem, zahajovací dávka přípravku Talzenna je 0,5 mg (viz bod 4.2). Interakční účinek jiných dávek než 160 mg enzalutamidu na talazoparib nebyl kvantifikován.

Účinek souběžného podávání jiných inhibitorů P-gp na expozici talazoparibu při podávání talazoparibu v kombinaci s enzalutamidem nebyl studován. Pokud není možné se souběžnému podávání inhibitorů

P-gp vyhnout, v případě že je přípravek Talzenna podáván s enzalutamidem, má být pacient monitorován s ohledem na možné zesílení nežádoucích účinků.

Účinek jiných inhibitorů P-gp

Údaje ze studie lékových interakcí u pacientů s pokročilými solidními nádory naznačily, že souběžné podávání vícenásobných denních dávek inhibitoru P-gp itrakonazolu v dávce 100 mg dvakrát denně s jednou 0,5mg dávkou talazoparibu zvyšuje celkovou expozici talazoparibu (AUC_{inf}) přibližně o 56 % a maximální koncentraci (C_{max}) přibližně o 40 % v porovnání s jednou 0,5mg dávkou talazoparibu podávanou samostatně. Populační farmakokinetická (PK) analýza dále ukázala, že souběžným používáním silných inhibitorů P-gp se zvyšuje expozice talazoparibu o 45 % v porovnání se samostatně podávaným talazoparibem.

Je třeba se vyhnout souběžnému používání silných inhibitorů P-gp (včetně mimo jiné amiodaronu, karvedilolu, klarithromycinu, kobicistatu, darunaviru, dronedaronu, erythromycinu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, lapatinibu, lopinaviru, propafenonu, chinidinu, ranolazinu, ritonaviru, sachinaviru, telapreviru, tipranaviru a verapamilu). Pokud je souběžné podávání silného inhibitoru P-gp nevyhnutelné, dávku přípravku Talzenna je třeba snížit (viz bod 4.2).

Induktory P-gp

Údaje ze studie lékových interakcí u pacientů s pokročilými solidními nádory naznačily, že souběžné podávání jedné 1mg dávky talazoparibu s vícenásobnými denními dávkami induktoru P-gp rifampicinu v dávce 600 mg, přičemž rifampicin se podával 30 minut před talazoparibem v den podání dávky talazoparibu, zvyšuje C_{max} talazoparibu přibližně o 37 %, zatímco AUC_{inf} nebylo ovlivněno v porovnání s jednou 1mg dávkou talazoparibu podávanou samostatně. Toto je pravděpodobně síťový účinek jak P-gp inhibice, tak P-gp indukce rifampicinu za zkušebních podmínek ve studii lékové interakce. Při souběžném podávání s rifampicinem není vyžadována žádná úprava dávky talazoparibu. Účinek jiných induktorů P-gp na expozici talazoparibu však nebyl studován. Jiné induktory P-gp (včetně mimo jiné karbamazepinu, fenytoinu a třezalky tečkované) mohou snižovat expozici talazoparibu.

Inhibitory BCRP

Účinek inhibitorů BCRP na PK talazoparibu nebyl zkoumán *in vivo*. Souběžné podávání talazoparibu a inhibitorů BCRP může zvyšovat expozici talazoparibu. Je třeba se vyhnout souběžnému používání silných inhibitorů BCRP (včetně mimo jiné kurkuminu a cyklosporinu). Pokud je souběžné podávání silných inhibitorů BCRP nevyhnutelné, pacient má být monitorován s ohledem na možné zesílení nežádoucích účinků.

Účinek látek redukujících kyseliny

Populační PK analýza naznačila, že souběžné podávání látek redukujících kyseliny včetně inhibitorů protonové pumpy a antagonistů histaminového receptoru 2 (H_2RA) nebo jiných látek redukujících kyseliny nemá žádný významný účinek na absorpci talazoparibu.

Systémová hormonální antikoncepce

Studie lékové interakce mezi talazoparibem a perorální antikoncepcí nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku nemají během léčby přípravkem Talzenna otěhotnět a na začátku léčby nemají být těhotné. U všech žen ve fertilním věku je nutné před léčbou provést těhotenský test (viz bod 4.4).

Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby talazoparibem, během léčby a ještě 7 měsíců po ukončení terapie používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.4). Vzhledem k tomu, že pacientkám s karcinomem prsu se hormonální antikoncepce nedoporučuje, mají se používat dvě nehormonální a komplementární metody antikoncepce. Pacienti (muži), jejichž partnerky jsou ve fertilním věku nebo jsou těhotné, musí být upozorněni, aby během léčby přípravkem Talzenna

a nejméně 4 měsíce po poslední dávce používali účinnou antikoncepci (i pokud jsou po vasektomii), (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Talzenna těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Talzenna může mít škodlivé účinky na plod, jestliže je podáván těhotné ženě. Podávání přípravku Talzenna se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se talazoparib vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit, a proto se kojení během léčby přípravkem Talzenna a nejméně 1 měsíc po poslední dávce nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace o fertilitě u pacientů. Na základě neklinických nálezů ve varlatech (částečně reverzibilních) a vaječnicích (reverzibilních) může přípravek Talzenna snižovat fertilitu u mužů v reprodukčním věku (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Talzenna může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání talazoparibu se může objevit únava/astenie nebo závrať.

Pokud je přípravek Talzenna podáván v kombinaci s enzalutamidem, přečtěte si také úplné informace o přípravku pro enzalutamid a také o účincích enzalutamidu na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Talzenna vychází ze souhrnných dat od 1 088 pacientů, včetně 690 pacientů, kteří v rámci klinických studií solidních nádorů dostávali talazoparib v monoterapii v dávce 1 mg denně, a 398 pacientů s mCRPC, kteří ve studii TALAPRO-2 dostávali talazoparib v dávce 0,5 mg v kombinaci s enzalutamidem v dávce 160 mg.

Mezi nejčastější (≥ 20 %) nežádoucí účinky u pacientů dostávajících talazoparib v těchto klinických studiích patřila anémie (55,6 %), únava (52,5 %), nauzea (35,8 %), neutropenie (30,3 %), trombocytopenie (25,2 %) a snížená chuť k jídlu (21,1 %). Nejčastějšími (≥ 10 %) nežádoucími účinky talazoparibu stupně ≥ 3 byla anémie (39,2 %), neutropenie (16,5 %) a trombocytopenie (11,1 %).

K úpravě dávky (snížení dávky nebo přerušení léčby) z důvodu jakéhokoli nežádoucího účinku došlo u 58,7 % pacientů dostávajících 1 mg přípravku Talzenna v monoterapii. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k úpravě dávky byla anémie (33,5 %), neutropenie (11,7 %) a trombocytopenie (9,9 %). K trvalému ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u 2,9 % pacientů dostávajících přípravek Talzenna; nejčastější byla anémie (0,6 %). Medián trvání expozice byl 5,6 měsíce (rozsah 0,0 až 70,2).

K přerušení léčby přípravkem Talzenna z důvodu nežádoucích účinků došlo u 62,1 % pacientů s mCRPC dostávajících přípravek Talzenna v kombinaci s enzalutamidem; nejčastější byla anémie (44 %). Ke snížení dávky přípravku Talzenna z důvodu nežádoucích účinků došlo u 52,8 % pacientů; nejčastější byla anémie (43,2 %). K trvalému ukončení léčby přípravkem Talzenna z důvodu

nežádoucích účinků došlo u 18,8 % pacientů; nejčastější byla anémie (8,3 %). Medián trvání expozice talazoparibu byl 86 týdnů (rozsah 0,29 až 186,14).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí souhrn nežádoucích účinků na základě souboru souhrnných dat a podle tříd orgánových systémů a kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4. Nežádoucí účinky na základě souboru souhrnných dat z 8 studií (n = 1 088)

Třídy orgánových systémů Frekvence Preferovaný termín	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cisty a polypy) <i>Méně časté</i> Myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukémie ^a	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Poruchy krve a lymfatického systému <i>Velmi časté</i> Trombocytopenie ^b Anémie ^c Neutropenie ^d Leukopenie ^e <i>Časté</i> Lymfopenie ^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)
Poruchy metabolismu a výživy <i>Velmi časté</i> Snížená chuť k jídlu	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Poruchy nervového systému <i>Velmi časté</i> Závrať Bolest hlavy <i>Časté</i> Dysgeuzie	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)
Cévní poruchy <i>Časté</i> Žilní tromboembolie ^{*g}	36 (3,3 %)	23 (2,1 %)	2 (0,2 %)
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté</i> Zvracení Průjem Nauzea Bolest břicha ^h <i>Časté</i> Stomatitida Dyspepsie	167 (15,3) 205 (18,8) 389 (35,8) 162 (14,9) 54 (5,0) 69 (6,3)	9 (0,8) 4 (0,4) 10 (0,9) 12 (1,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) N/A N/A 0 (0,0) N/A

Třídy orgánových systémů Frekvence Preferovaný termín	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Poruchy kůže a podkožní tkáň <i>Velmi časté</i> Alopecie	189 (17,4)	N/A	N/A
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace <i>Velmi časté</i> Únava ⁱ	571 (52,5)	58 (5,3)	N/A

Zkratky: n = počet pacientů; N/A = neuplatňuje se.

* Byly hlášeny nežádoucí účinky stupně 5.

a. Viz také bod 4.4.

b. Zahrnuje preferované termíny trombocytopenie a snížený počet trombocytů.

c. Zahrnuje preferované termíny anémie, snížený hematokrit, snížený hemoglobin a snížený počet erytrocytů.

d. Zahrnuje preferované termíny neutropenie a snížený počet neutrofilů.

e. Zahrnuje preferované termíny leukopenie a snížený počet leukocytů.

f. Zahrnuje preferované termíny snížený počet lymfocytů a lymfopenie.

g. Zahrnuje preferované termíny plicní embolie, hluboká žilní trombóza, žilní embolizace a žilní trombóza. Viz také bod 4.4.

h. Zahrnuje preferované termíny bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní diskomfort a bolest dolní poloviny břicha.

i. Zahrnuje preferované termíny únava a astenie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myelosuprese

Nežádoucí účinky související s myelosupresí – anémie, neutropenie a trombocytopenie – byly velmi často hlášeny u pacientů léčených talazoparibem. Nežádoucí účinky související s myelosupresí stupně 3 a stupně 4 byly hlášeny pro anémii u 37,8 % a 1,5 % pacientů, pro neutropenii u 15,0 % a 1,6 % a pro trombocytopenii u 8,1 % a 3,0 %. V souvislosti s nežádoucími účinky souvisejícími s myelosupresí nebyla hlášena žádná úmrtí.

Ve studiích monoterapie (populace 1 mg/den) byly nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s myelosupresí a spojenými s úpravou dávky anémie (33,5 %), neutropenie (11,7 %) a trombocytopenie (9,9 %), které byly hlášeny přibližně až u 30 % pacientů v populaci s dávkou talazoparibu 1 mg/den, a nežádoucím účinkem spojeným s trvalým ukončením hodnocené léčby byla anémie, která byla hlášena u 0,6 % pacientů.

U pacientů s mCRPC léčených talazoparibem v kombinaci s enzalutamidem vedla anémie k přerušení léčby talazoparibem u 44,0 % pacientů, k sníženému počtu neutrofilů u 13,6 % a k sníženému počtu trombocytů u 7,8 %. Celkem 42,5 % pacientů vyžadovalo transfuze krve. Nejčastější transfuzí krve byla erymasa u 39,2 % pacientů. K ukončení léčby z důvodu anémie došlo u 8,3 % pacientů, neutropenie u 3,3 % a trombocytopenie u 0,5 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním talazoparibem jsou omezené zkušenosti. U jednoho pacienta, který si sám omylem podal třicet 1mg tobolek talazoparibu 1. den a kterému byla ihned provedena žaludeční dekontaminace, nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Příznaky předávkování nejsou stanoveny.

V případě předávkování je třeba léčbu talazoparibem zastavit a lékař zváží žaludeční dekontaminaci, použije obecná podpůrná opatření a nasadí symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XK04

Mechanismus účinku

Talazoparib je inhibitor enzymů PARP, PARP1 ($IC_{50} = 0,7$ nM) a PARP2 ($IC_{50} = 0,3$ nM). Enzymy PARP se účastní buněčných signálních drah při odpovědi na poškození DNA, jako je oprava DNA, genová transkripce a buněčná smrt. Inhibitory PARP (PARPi) mají cytotoxické účinky na nádorové buňky prostřednictvím 2 mechanismů, inhibice katalytické aktivity PARP a PARP „trapping“, při kterém se protein PARP navázaný na PARPi neoddeluje ihned od DNA léze, a brání tím opravě, replikaci a transkripci DNA a v konečném důsledku vede k apoptóze a/nebo buněčné smrti. Léčba nádorových buněčných linií, které obsahují defekty v genech pro opravu DNA, talazoparibem v monoterapii vede ke zvýšeným hladinám γ H2AX, což je marker dvouvláknových zlomů v DNA, a následně ke snížené buněčné proliferaci a zvýšené apoptóze. Protinádorová aktivita talazoparibu byla také pozorována v PDX (patient-derived xenograft) modelu BRCA mutantního karcinomu prsu, kde byl pacient dříve léčen režimem na bázi platiny, a rovněž i v xenograftovém modelu karcinomu prostaty pozitivního na androgenní receptor (AR). V těchto PDX modelech talazoparib snižoval růst nádoru a zvyšoval hladinu γ H2AX a apoptózu v nádoru.

Protinádorové účinky kombinované inhibice aktivity PARP a AR jsou založeny na následujících mechanismech: Inhibice signalizace AR potlačuje expresi genů pro opravy homologní rekombinací (HRR, homologous recombination repair) včetně BRCA1, což vede k citlivosti na inhibici PARP. Ukázalo se, že aktivita PARP1 je nezbytná pro maximální funkci AR, a tak inhibice PARP může snížit signalizaci AR a zvýšit citlivost na inhibitory signalizace AR. Klinická rezistence vůči blokadě AR je někdy spojena se společnou delecí RB1 a BRCA2, která je zase spojena s citlivostí na inhibici PARP.

Srdeční elektrofyzologie

Účinek talazoparibu na srdeční repolarizaci byl vyhodnocen pomocí časově synchronizovaných elektrokardiogramů (EKG) při vyšetřování vztahu mezi změnou v QT intervalu korigovaného na srdeční frekvenci (QTc) oproti výchozímu stavu a odpovídajícími plazmatickými koncentracemi talazoparibu u 37 pacientů s pokročilými solidními nádory. Talazoparib neměl klinicky relevantní účinek na prodloužení QTc intervalu při maximální klinické doporučené dávce 1 mg jednou denně v monoterapii.

Klinická účinnost a bezpečnost

Germinální BRCA-mutovaný (gBRCAm) HER2-negativní lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom prsu

Studie EMBRACA

EMBRACA byla otevřená randomizovaná multicentrická studie se 2 paralelními rameny srovnávající přípravek Talzenna s chemoterapií (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) u pacientů s HER2-negativním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu se zárodečnými mutacemi BRCA, kteří v minulosti nepodstoupili více než 3 cytotoxické chemoterapeutické režimy kvůli metastazujícímu nebo lokálně pokročilému onemocnění. Bylo vyžadováno, aby pacienti v minulosti podstoupili léčbu antracyklinem a/nebo taxanem (pokud nebyla kontraindikována) v nastavení neoadjuvantním, adjuvantním a/nebo kvůli metastazujícímu onemocnění. Pacienti s předchozí terapií na bázi platiny kvůli pokročilému onemocnění nesměli během léčby platinou

vykazovat žádné známky progresu onemocnění. Nebyla povolena předchozí léčba žádnými inhibitory PARP.

Ze 431 pacientů randomizovaných ve studii EMBRACA byla u 408 (95 %) v testu klinického hodnocení centrálně potvrzena škodlivá nebo suspektní škodlivá mutace gBRCAm; u 354 (82 %) bylo toto potvrzení provedeno pomocí testu BRCAAnalysis CDx[®]. Mutační stav BRCA (gen susceptibilita ke karcinomu prsu 1 [BRCA1] pozitivní nebo gen susceptibilita ke karcinomu prsu 2 [BRCA2] pozitivní) byl podobný u obou léčebných ramen.

Celkem 431 pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 a dostávali tobolky přípravku Talzenna o síle 1 mg jednou denně nebo chemoterapii při standardních dávkách až do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Ze 431 pacientů randomizovaných ve studii EMBRACA bylo 287 randomizováno do ramene s přípravkem Talzenna a 144 do ramene s chemoterapií. Randomizace byla stratifikována podle předchozího použití chemoterapie kvůli metastazujícímu onemocnění (0 versus 1, 2, nebo 3), podle triple negativního stavu nádoru (triple negativní karcinom prsu [TNBC] versus non-TNBC) a podle metastáz v centrálním nervovém systému v anamnéze (ano versus ne).

Demografické údaje, výchozí stav a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma rameny obecně podobné (viz tabulka 5).

Tabulka 5. Demografické údaje, výchozí stav a charakteristiky onemocnění – studie EMBRACA

	Talazoparib (N = 287)	Chemoterapie (N = 144)
Medián věku (y [rozsah])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Věková kategorie (y), n (%)		
< 50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
50 až < 65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥ 65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Pohlaví, n (%)		
Ženy	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Muži	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Rasa, n (%)		
Asijci	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Černoši nebo Afroameričani	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Běloši	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Jiné	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Nehlášeno	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)
Stav výkonnosti podle ECOG, n (%)		
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Chybí	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Stav hormonálního receptoru, n (%)		
HER2-pozitivní	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Triple negativní	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Hormonální receptor-pozitivní (ER-pozitivní nebo PgR-pozitivní)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
BRCA stav podle vyšetření v centrální nebo lokální laboratoři, n (%)		
Pozitivní na mutaci BRCA1	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
Pozitivní na mutaci BRCA2	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
Doba od prvotní diagnózy karcinomu prsu do diagnózy pokročilého karcinomu prsu (roky)		
n	286	144
Medián	1,9	2,7
Minimum, maximum	0, 22	0, 24

Tabulka 5. Demografické údaje, výchozí stav a charakteristiky onemocnění – studie EMBRACA

	Talazoparib (N = 287)	Chemoterapie (N = 144)
Kategorie doby od prvotní diagnózy karcinomu prsu do diagnózy pokročilého karcinomu prsu		
< 12 měsíců	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 měsíců	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Počet předchozích cytotoxických režimů kvůli lokálně pokročilému nebo metastazujícímu onemocnění		
Průměr (směr. odch.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Medián	1	1
Minimum, maximum	0, 4	0, 3
Počet pacientů, kteří byli dříve léčeni cytotoxickými režimy kvůli lokálně pokročilému nebo metastazujícímu onemocnění, n (%)		
0	111 (38,7 %)	54 (37,5 %)
1	107 (37,3 %)	54 (37,5 %)
2	57 (19,9 %)	28 (19,4 %)
3	11 (3,8 %)	8 (5,6 %)
≥ 4	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Počet pacientů, kteří dříve podstoupili následující léčby, n (%)		
Taxan	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
Antracyklin	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Platina	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Zkratky: BRCA = gen susceptibilita ke karcinomu prsu; ER = estrogenový receptor; HER2 = receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2; N = počet pacientů; n = počet pacientů v kategorii; PgR = progesteronový receptor.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS; *progression-free survival*) hodnocené podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) verze 1.1 na základě zhodnocení zaslepenou nezávislou centrální revizí (BICR). Sekundárními cíli byly míra objektivní odpovědi (ORR; *objective response rate*), celkové přežití (OS; *overall survival*), bezpečnost a PK.

Studie prokázala statisticky významné zlepšení v PFS, primárním cílovém ukazateli, u přípravku Talzenna v porovnání s chemoterapií. V době finální analýzy OS nebyl žádný statisticky významný účinek na OS. Údaje o účinnosti pro studii EMBRACA jsou shrnuty v tabulce 6. Na obrázku 1 jsou znázorněny Kaplan-Meierovy křivky pro PFS a na obrázku 3 pro OS.

Tabulka 6. Souhrn výsledků vztahujících se k účinnosti – studie EMBRACA*

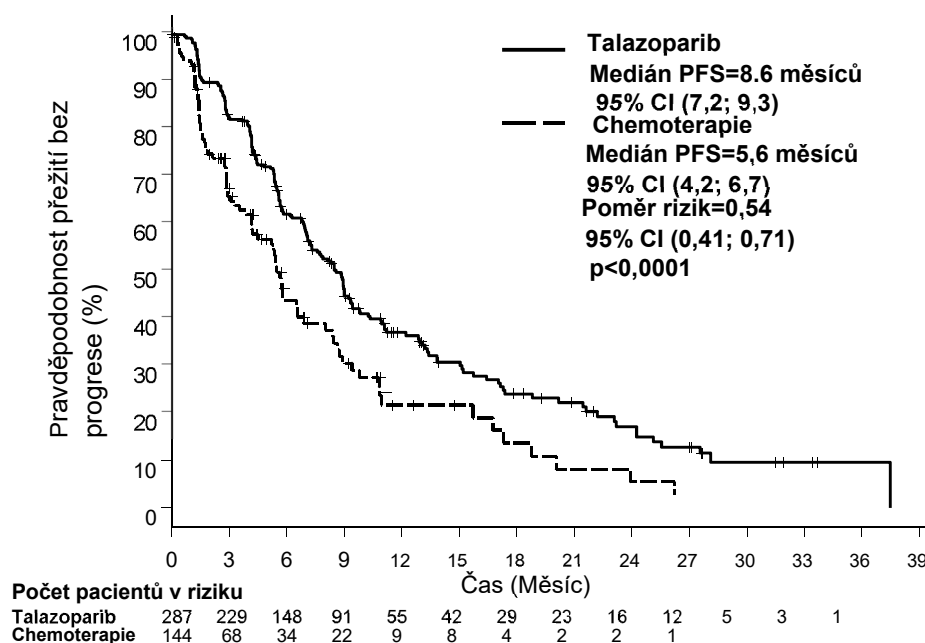
	Talazoparib	Chemoterapie
PFS podle BICR	n = 287	n = 144
Příhody, počet (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Medián (95% CI), měsíce	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Poměr rizik ^a (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
2stranná p-hodnota ^b	p < 0,0001	
OS (finální analýza) ^c	n = 287	n = 144
Příhody, počet (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Medián (95% CI), měsíce	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Poměr rizik ^a (95% CI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
2stranná p-hodnota ^b	p = 0,1693	
Objektivní odpověď podle zkoušejícího ^{d,e}	n = 219	n = 114
ORR, % (95% CI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Poměr šancí (95% CI)	4,99 (2,93; 8,83)	
2stranná p-hodnota ^f	p < 0,0001	
Délka trvání odpovědi podle zkoušejícího ^d	n = 137	n = 31
Medián (IQR), měsíce	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Zkratky: BICR = zaslepená nezávislá centrální revize; CI = interval spolehlivosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = úplná odpověď; IQR = mezikvartilové rozpětí; ITT = intent-to-treat, populace se záměrem léčit; n = počet pacientů; ORR = míra objektivní odpovědi; OS = celkové přežití; PARP = poly(adenozindifosfát-ribózo)-polymeráza; PFS = přežití bez progresce; PR = částečná odpověď; RECIST 1.1 = kritéria hodnocení odpovědi u solidních nádorů verze 1.1.

* PFS, ORR a délka odpovědi jsou založeny na datu ukončení sběru dat 15. září 2017 a mediánu následného sledování pro PFS 13,0 měsíce (95% CI: 11,1; 18,4) v ramenu s talazoparibem a 7,2 měsíce (95% CI: 4,6; 11,1) v ramenu s chemoterapií. OS je založeno na datu ukončení sběru dat 30. září 2019 a mediánu následného sledování 44,9 měsíce (95% CI: 37,9; 47,0) v ramenu s talazoparibem a 36,8 měsíce (95% CI: 34,3; 43,0) v ramenu s chemoterapií.

- Poměr rizik byl založen na stratifikovaném Coxově regresním modelu s léčbou jako jedinou proměnnou (stratifikační faktory: počet předchozích cytotoxických chemoterapeutických režimů, triple negativní stav, metastázy v centrálním nervovém systému v anamnéze) a byl relativní vzhledem k celkové chemoterapii s < 1 ve prospěch talazoparibu.
- Stratifikovaný log-rank test.
- V době finální analýzy OS 46,3 % pacientů randomizovaných do ramene s talazoparibem a 41,7 % pacientů randomizovaných do ramene s chemoterapií následně dostávalo terapii na bázi platiny a 4,5 % pacientů randomizovaných do ramene s talazoparibem a 32,6 % pacientů randomizovaných do ramene s chemoterapií následně dostávalo léčbu inhibitory PARP.
- Provedeno v ITT s populací s měřitelným onemocněním a objektivní odpovědí. Míra úplné odpovědi byla 5,5 % pro talazoparib a 0 % pro rameno s chemoterapií.
- Podle RECIST 1.1, potvrzení CR/PR nebylo vyžadováno.
- Stratifikovaný test CMH.

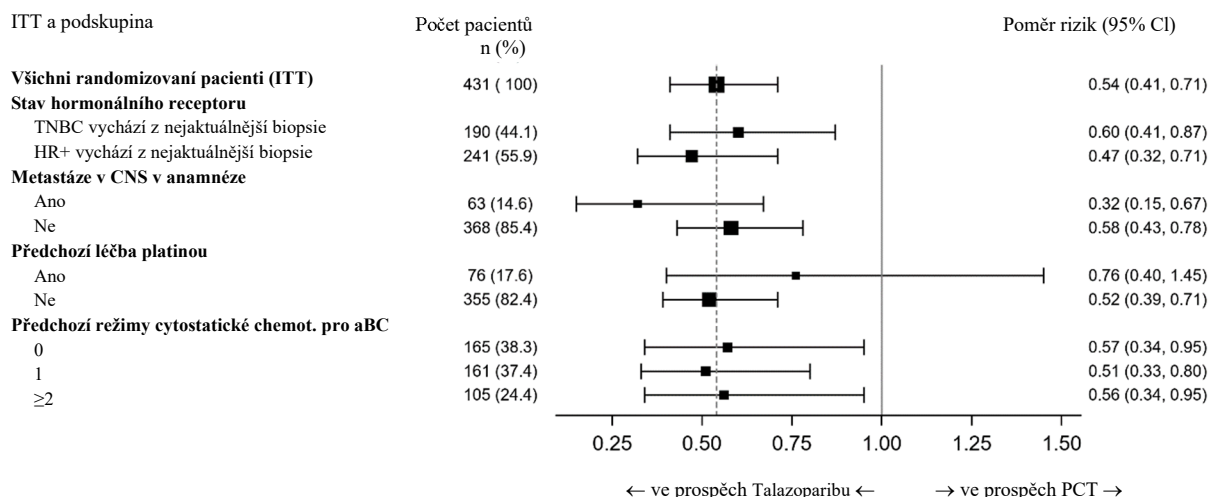
Obrázek 1. Kaplan-Meierovy křivky PFS – studie EMBRACA



Zkratky: CI = interval spolehlivosti; PFS = přežití bez progresce.

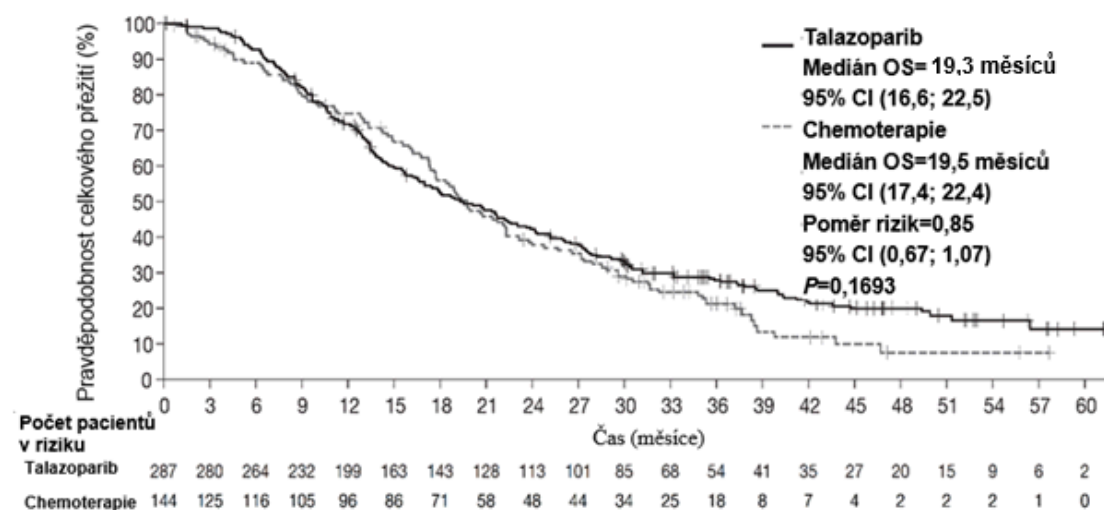
Byla provedena série analýz PFS u předem specifikovaných podskupin na základě prognostických faktorů a výchozích parametrů s cílem prozkoumat vnitřní konzistenci účinku léčby. V souladu s celkovými výsledky bylo u všech jednotlivých podskupin pacientů pozorováno snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí ve prospěch ramene s talazoparibem (obrázek 2).

Obrázek 2. Forest plot PFS analýz u hlavních podskupin – studie EMBRACA



Zkratky: aBC = pokročilý karcinom prsu; CI = interval spolehlivosti; CNS = centrální nervový systém; HR+ = hormonální receptor pozitivní; ITT = populace se záměrem léčit; PCT = léčba zvolená lékařem (chemoterapie); PFS = přežití bez progresu; TNBC = triple negativní karcinom prsu.

Obrázek 3. Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití – studie EMBRACA



Zkratky: CI = interval spolehlivosti; OS = celkové přežití.

V primární analýze byla p-hodnota založena na stratifikovaném log-rank testu.

Metastazující karcinom prostaty rezistentní na kastraci (mCRPC)

Studie TALAPRO-2

TALAPRO-2 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, ve které byli pacienti (n = 805) s mCRPC randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání přípravku Talzenna v dávce 0,5 mg jednou denně v kombinaci s enzalutamidem v dávce 160 mg jednou denně oproti srovnávacímu rameni placebo v kombinaci s enzalutamidem v dávce 160 mg jednou denně. Všichni pacienti dostávali analog hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH) nebo měli předchozí bilaterální orchiektomii a museli progredovat na předchozí androgen-deprivační terapii. Předchozí léčba abirateronem nebo chemoterapií na bázi taxanu u metastazujícího karcinomu prostaty senzitivního na kastraci (mCSPC) byla povolena.

Randomizace byla stratifikována podle (1) předchozí léčby abirateronem nebo chemoterapií na bázi taxanu oproti žádné takové předchozí léčbě; a podle (2) stavu mutace genů HRR, který byl

prospektivně testován sekvenováním nové generace nádorové tkáně za použití analýzy FoundationOne® CDx nebo cirkulující nádorové DNA (ctDNA) za použití analýzy FoundationOne Liquid® CDx; pacienti s nádorovými mutacemi genů HRR (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 nebo RAD51C) oproti pacientům bez nádorových mutací genů HRR nebo s neznámým stavem.

Medián věku byl 71 let (rozsah 36 až 91 let) v obou ramenech; 62 % byli běloši, 31 % byli Asijci a 2 % byli černoši. Většina účastníků (66 %) v obou ramenech měla stav výkonnosti podle ECOG 0. U pacientů léčených přípravkem Talzenna byl podíl pacientů s onemocněním měřitelným podle RECIST 1.1 ve výchozím stavu dle BICR 30 %. Dvacet osm procent (28 %) pacientů již dříve podstoupilo léčbu abirateronem nebo chemoterapií na bázi taxanu. Dvacet procent (20 %) mělo nádory s mutacemi genů HRR a 80 % mělo nádory, které neměly mutace genů HRR nebo měly neznámý stav.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti bylo přežití bez radiografické progresy (rPFS) hodnocené podle RECIST verze 1.1 a podle kritérií pracovní skupiny 3 klinického hodnocení karcinomu prostaty (PCWG3) (kosti), jak bylo hodnoceno BICR. OS bylo alfa-kontrolovaným sekundárním cílovým parametrem.

Statisticky významné zlepšení rPFS hodnoceného BICR bylo prokázáno u přípravku Talzenna v kombinaci s enzalutamidem ve srovnání s placebem v kombinaci s enzalutamidem. Analýza citlivosti rPFS hodnocené zkoušejícím byla v souladu s výsledky rPFS hodnocenými BICR.

Výsledky účinnosti studie TALAPRO-2 jsou uvedeny v tabulce 7 a na obrázku 4.

Tabulka 7. Souhrn výsledků účinnosti – TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
rPFS podle BICR	n = 402	n = 403
Příhody, počet (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (27,5; NR)	21,9 (16,6; 25,1)
Poměr rizik (95% CI) ^a p-hodnota ^b	0,627 (0,506; 0,777) p < 0,0001	
Druhé průběžné OS		
Příhody, počet (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (37,3; NR)	38,2 (34,1; 43,1)
Poměr rizik (95% CI) ^a	0,837 (0,674; 1,040)	

Zkratky: BICR = zaslepená nezávislá centrální revize; CI = interval spolehlivosti; CSPC = karcinom prostaty senzitivní na kastraci; HRR = oprava homologní rekombinací; mCRPC = metastazující karcinom prostaty rezistentní na kastraci; n = počet pacientů; NHT = nová hormonální terapie; NR = nedosaženo; OS = celkové přežití; rPFS = přežití bez radiografické progresy.

* rPFS je založeno na datu ukončení sběru dat 16. srpna 2022 a mediánu následného sledování pro rPFS 24,9 měsíce (95% CI: 24,7; 25,3) v rameni s talazoparibem a enzalutamidem a 24,6 měsíce (95% CI: 22,1; 24,9) v rameni s placebem a enzalutamidem. Druhé průběžné OS je založeno na datu ukončení sběru dat 28. března 2023 a mediánu následného sledování 35,8 měsíce (95% CI: 33,6; 35,9) v rameni s talazoparibem a enzalutamidem a 34,6 měsíce (95% CI: 32,7; 35,9) v rameni s placebem a enzalutamidem.

^a Poměr rizik založený na Coxově modelu proporcionálních rizik stratifikovaný podle předchozí léčby NHT (abirateronem) nebo chemoterapie na bázi taxanu pro CSPC (ano versus ne) a podle mutačního stavu HRR (deficientní versus nedeficientní/neznámé) s < 1 ve prospěch talazoparibu.

^b p-hodnoty (2stranné) z log-rank testu stratifikované podle předchozí léčby NHT (abirateronem) nebo chemoterapie na bázi taxanu pro CSPC a podle mutačního stavu HRR.

Tabulka 8. Souhrn výsledků účinnosti pro analýzu podskupin – TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
Analýzy podskupiny HRR^a		

HRRm	n = 85	n = 82
rPFS podle BICR		
Příhody, počet (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Medián, měsíce (95% CI)	27,9 (16,8; NR)	13,8 (10,9; 19,5)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,424 (0,275; 0,653)	
Druhé průběžné OS		
Příhody, počet (%)	30 (35,3)	41 (50,0)
Medián, měsíce (95% CI)	41,9 (36,4; NR)	30,8 (25,6; 38,8)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,516 (0,320; 0,831)	
Bez HRRm		
rPFS podle BICR		
Příhody, počet (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (25,8; NR)	22,4 (16,6; NR)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,695 (0,511; 0,944)	
Druhé průběžné OS		
Příhody, počet (%)	82 (39,6)	96 (43,8)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (33; NR)	38 (33,9; NR)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,880 (0,654; 1,182)	
Analýzy podskupiny BRCAm^a		
BRCAm		
	n = 27	n = 32
rPFS podle BICR		
Příhody, počet (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (16,8; NR)	11 (7,4; 24,6)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,232 (0,101; 0,529)	
Druhé průběžné OS		
Příhody, počet (%)	12 (44,4)	18 (56,3)
Medián, měsíce (95% CI)	41,9 (24,9; NR)	26,1 (15,2; NR)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,558 (0,263; 1,187)	

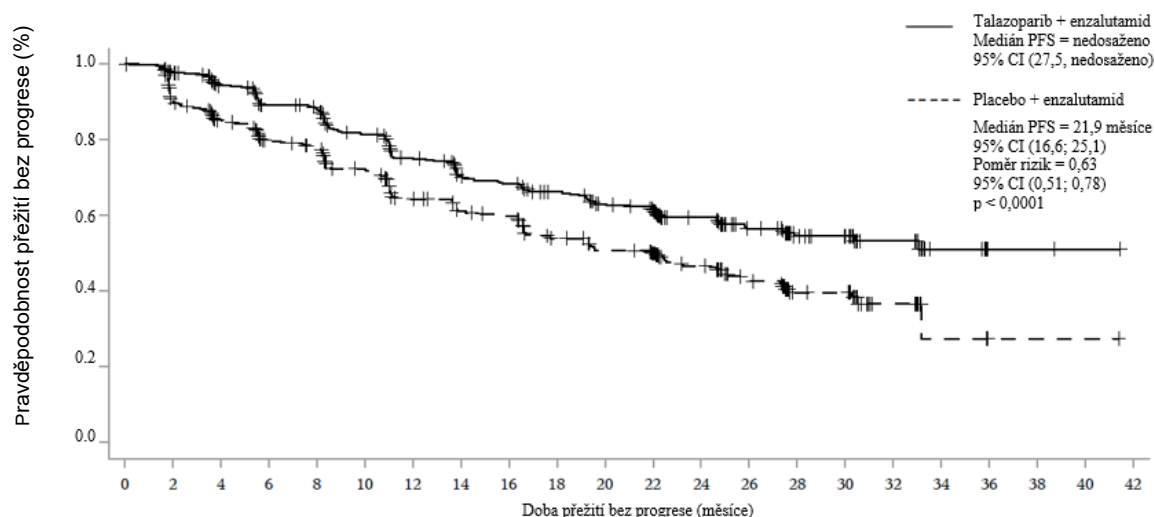
Zkratky: BICR = zaslepená nezávislá centrální revize; BRCAm = mutovaný gen karcinomu prsu; CI = interval spolehlivosti; CSPS = karcinom prostaty senzitivní na kastraci; ctDNA = cirkulující nádorová DNA; HRRm = mutovaný gen pro opravy homologní rekombinace; mCRPC = metastazující karcinom prostaty rezistentní na kastraci; n = počet pacientů; NHT = nová hormonální terapie; NR = nedosaženo; OS = celkové přežití; rPFS = přežití bez radiografické progresse.

* Na základě data ukončení sběru dat 16. srpna 2022 a mediánu následného sledování pro rPFS 24,9 měsíce (95% CI: 24,7; 25,3) v rameni s talazoparibem a enzalutamidem a 24,6 měsíce (95% CI: 22,1; 24,9) v rameni s placebem a enzalutamidem. Druhé průběžné OS je založeno na datu ukončení sběru dat 28. března 2023 a mediánu následného sledování 35,8 měsíce (95% CI: 33,6; 35,9) v rameni s talazoparibem a enzalutamidem a 34,6 měsíce (95% CI: 32,7; 35,9) v rameni s placebem a enzalutamidem.

^a. Odvozeno na základě prospektivních výsledků z nádorové tkáně (výsledky známé před randomizací) a prospektivních výsledků ctDNA z krve (výsledky známé před randomizací).

^b Poměr rizik založený na Coxově modelu proporcionálních rizik stratifikovaný podle předchozí léčby NHT (abirateronem) nebo chemoterapie na bázi taxanu pro CSPC (ano versus ne) s < 1 ve prospěch talazoparibu.

Obrázek 4. Kaplan-Meierovy křivky rPFS podle BICR – TALAPRO-2 (mCRPC)

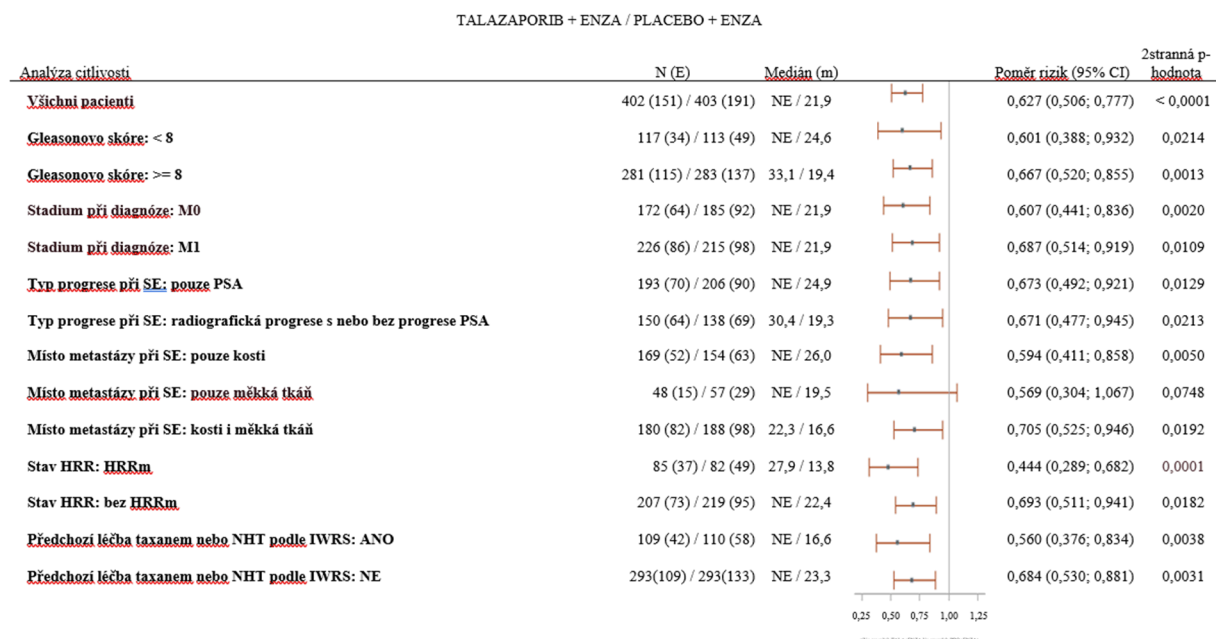


Počet pacientů v riziku

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42
Talazaparib + enzalutamid	402	379	353	326	318	285	256	234	226	209	193	175	136	97	67	61	29	13	2	2	1	0
Placebo + enzalutamid	403	346	311	279	272	237	200	185	179	154	140	124	96	68	43	42	14	3	1	1	1	0

Zkratky: BICR = zaslepená nezávislá centrální revize; CI = interval spolehlivosti; mCRPC = metastazující karcinom prostaty rezistentní na kastraci; PFS = přežití bez progresse; rPFS = přežití bez radiografické progresse.

Obrázek 5. Forest plot analýza rPFS u hlavních podskupin – TALAPRO-2 (mCRPC)



Zkratky: CI = interval spolehlivosti; ctDNA = cirkulující nádorová DNA; ENZA = enzalutamid; HRR = oprava homologní rekombinace; HRRm = mutovaný gen pro opravy homologní rekombinace; IWRS = interaktivní internetový systém odpovědí; mCRPC = metastazující karcinom prostaty rezistentní na kastraci; n = počet účastníků; NE = nehodnotitelné/nedosaženo; NHT = nová hormonální terapie; PBO = placebo; PSA = prostatický specifický antigen; rPFS = přežití bez radiografické progresse; SE = vstup do studie; TALA = talazaparib; w/o = bez.

Poměr rizik byl pro všechny pacienty založený na Coxově modelu stratifikovaném podle randomizačních stratifikačních faktorů. Poměr rizik pro všechny podskupiny byl založen na nestratifikovaném Coxově modelu s léčbou jako jedinou proměnnou. Poměr rizik < 1 hovoří ve prospěch talazaparibu. HRR stav je odvozen na základě prospektivních výsledků z nádorové tkáně a prospektivních výsledků ctDNA z krve.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s talazoparibem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinom prsu a karcinom prostaty (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice talazoparibu se obecně zvyšovala úměrně k dávce v rozsahu 0,025 mg až 2 mg při každodenním podávání vícenásobných dávek. Při opakovaném každodenním podávání 1 mg talazoparibu v monoterapii pacientům s karcinomem prsu byl geometrický průměr (% variační koeficient [CV%]) plochy pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na času (AUC) v ustáleném stavu v rozsahu 126 (107) ng•h/ml až 208 (37) ng•h/ml a maximální pozorovaná plazmatická koncentrace (C_{max}) talazoparibu v ustáleném stavu byla 11 (90) ng/ml až 19 (27) ng/ml. Po perorálním podání 0,5 mg talazoparibu jednou denně v kombinaci s enzalutamidem u pacientů s mCRPC se geometrický průměr (CV%) v ustáleném stavu C_{trough} napříč návštěvami pohyboval od 3,29 do 3,68 ng/ml (45 až 48 %), což je podobné jako pozorované hodnoty 3,53 (61 %) ng/ml při monoterapii talazoparibem v dávce 1 mg jednou denně u pacientů s karcinomem prsu. Při opakovaném každodenním podávání dosáhly plazmatické koncentrace talazoparibu ustáleného stavu do 2 až 3 týdnů, pokud byl podáván samotný, a přibližně do 9 týdnů, když byl podáván souběžně s enzalutamidem. Medián akumulčního poměru talazoparibu po opakovaném perorálním podávání 1 mg jednou denně v monoterapii byl v rozsahu 2,3 až 5,2. Talazoparib je substrátem transportérů P-gp a BCRP.

Absorpce

Po perorálním podání talazoparibu byl medián doby do dosažení C_{max} (T_{max}) obecně mezi 1 až 2 hodinami po dávce. Studie absolutní biologické dostupnosti u člověka nebyla provedena. Na základě údajů o exkreci močí je absolutní biologická dostupnost nejméně 41 % a absorbovaná frakce je nejméně 69 % (viz Eliminace). Vzhledem k dostatečné rozpustnosti talazoparibu při všech hodnotách pH od 1 do 6,8 se neočekává žádný významný účinek látek redukujících kyseliny na expozici talazoparibu. Dvacet osm procent (28 %) pacientů v pilotní studii užívalo látky redukující kyseliny, zejména inhibitory protonové pumpy.

Účinek jídla

Příjem jídla snižoval rychlost, ale ne rozsah absorpce talazoparibu. Po jedné perorální dávce talazoparibu podané s jídlem s vysokým obsahem tuku a kalorií (přibližně 827 kalorií, 57 % tuku) se průměrná C_{max} talazoparibu snížila o přibližně 46 %, medián T_{max} se prodloužil z 1 na 4 hodiny, zatímco AUC_{inf} zůstalo nezměněno. Na základě těchto výsledků lze přípravek Talzena podávat s jídlem i bez jídla (viz bod 4.2).

Distribuce

Populační průměrný zdánlivý distribuční objem (V_{ss}/F) talazoparibu byl 420 l. *In vitro* se talazoparib přibližně ze 74 % váže na proteiny plazmy bez závislosti na koncentraci v rozsahu koncentrace 0,01 μ M až 1 μ M. Nezdá se, že by porucha funkce ledvin nebo jater měla vliv na vazbu talazoparibu na proteiny, protože při zhoršování renálních funkcí nebo hepatálních funkcí nedocházelo k žádné zjevné změně průměrné frakce nevázaného talazoparibu (f_u) *in vivo* v lidské plazmě.

Biotransformace

Talazoparib prochází u člověka jaterním metabolismem minimálně. Po perorálním podání jedné 1mg dávky [14 C]talazoparibu lidem nebyly v plazmě detekovány žádné hlavní cirkulující metabolity a talazoparib byl jedinou zjištěnou cirkulující látkou odvozenou od léčivého přípravku. V moči ani ve stolici nebyly nalezeny žádné metabolity, které by samy o sobě představovaly více než 10 % podané dávky.

In vitro nebyl talazoparib při klinicky relevantních koncentracích inhibítozem cytochromu (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5, ani není induktorem CYP1A2, CYP2B6 či CYP3A4.

Talazoparib *in vitro* neinhiboval žádný z hlavních membránových transportérů ve střevech, játrech či v ledvinách (P-gp, BCRP, transportní polypeptidy organických aniontů [OATP]1B1, OATP1B3, transportér organických kationtů [OCT]1, OCT2, transportér organických aniontů [OAT]1, OAT3, exportní pumpa žlučových solí [BSEP], protein mnohočetné lékové a toxinové extruze [MATE]1 a MATE2-K) při klinicky relevantních koncentracích.

Talazoparib *in vitro* neinhiboval žádnou z hlavních izoform uridin-difosfátglukuronosyltransferázy (UGT), (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 a 2B15) při klinicky relevantních koncentracích.

Eliminace

Hlavní cestou eliminace talazoparibu je vyloučení nezměněného léku ledvinami (pasivní filtrace a aktivní sekrece). P-gp se pravděpodobně podílí na aktivní renální sekreci talazoparibu. Průměrný (\pm směrodatná odchylka) terminální plazmatický poločas talazoparibu byl 90 (\pm 58) hodin a populační průměrná (mezisubjektová variabilita) zdánlivá perorální clearance (Cl/F) byla u onkologických pacientů 6,5 (31 %) l/h. U 6 pacientek, které dostaly jednu perorální dávku [¹⁴C]talazoparibu, bylo v průměru 69 % (\pm 8,6 %) celkové podané radioaktivní dávky zjištěno v moči a 20 % (\pm 5,5 %) ve stolici. Vylučování nezměněného talazoparibu močí představovalo hlavní cestu eliminace; takto bylo vyloučeno 55 % podané dávky, zatímco stolicí bylo vyloučeno 14 % nezměněného talazoparibu.

Zvláštní populace

Věk, pohlaví a tělesná hmotnost

S využitím údajů od 490 onkologických pacientů, kteří dostávali 1 mg talazoparibu denně jako monoterapii, byla provedena populační PK analýza k vyhodnocení vlivu věku (v rozsahu 18 až 88 let), pohlaví (53 mužů a 437 žen) a tělesné hmotnosti (v rozsahu 35,7 kg až 162 kg) na PK talazoparibu. Výsledky prokázaly, že věk, pohlaví ani tělesná hmotnost neměly klinicky relevantní vliv na PK talazoparibu.

Rasa

Na základě populační PK analýzy, která zahrnovala 490 pacientů, kteří dostávali 1 mg talazoparibu denně jako monoterapii, přičemž 41 pacientů byli Asijci a 449 pacientů bylo jiné rasy (361 bělochů, 16 černochů, 9 ostatní rasy a 63 rasu neuvědlo), byl Cl/F talazoparibu vyšší u asijských pacientů v porovnání s neasijskými pacienty, což odpovídá o 19 % nižší expozici (AUC) u asijských pacientů.

Pediatrická populace

Farmakokinetika talazoparibu nebyla u pacientů ve věku < 18 let hodnocena.

Porucha funkce ledvin

Monoterapie talazoparibem

Údaje z farmakokinetické studie u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním s různým stupněm poruchy funkce ledvin ukázaly, že celková expozice talazoparibu (AUC₀₋₂₄) po podání vícenásobných dávek jednou denně vzrostla o 92 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30 – < 60 ml/min) a o 169 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (eGFR \geq 90 ml/min). C_{max} talazoparibu vzrostlo o 90 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 107 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Expozice talazoparibu byla podobná u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60 – < 90 ml/min) a u těch, kteří měli normální funkci ledvin. Na základě populační PK analýzy zahrnující 490 pacientů, z nichž 132 mělo lehkou poruchu funkce ledvin (60 ml/min \leq CrCl < 90 ml/min), mělo navíc 33 pacientů středně těžkou poruchu funkce ledvin (30 ml/min \leq CrCl < 60 ml/min) a 1 pacient měl těžkou poruchu funkce ledvin

(CrCl < 30 ml/min), byl Cl/F talazoparibu snížen o 14 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, což odpovídá 17% zvýšení v AUC, a o 37 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, což odpovídá 59% zvýšení v AUC, v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (CrCl ≥ 90 ml/min). PK talazoparibu nebyla zkoumána u pacientů vyžadujících hemodialýzu (viz bod 4.2).

Talazoparib podávaný souběžně s enzalutamidem

Na základě populační PK analýzy, která zahrnovala 412 pacientů s mCRPC, kteří dostávali talazoparib souběžně s enzalutamidem, z nichž 152 pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin ($60 \text{ ml/min} \leq \text{Clcr} < 90 \text{ ml/min}$), 72 pacientů středně těžkou poruchu funkce ledvin ($30 \text{ ml/min} \leq \text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$) a 2 pacienti těžkou poruchu funkce ledvin ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$). Cl/F talazoparibu se snížil o 8,0 % a 27,1 %, což odpovídá zvýšení AUC o 9 % a 37 % u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. PK talazoparibu nebyla studována u pacientů vyžadujících hemodialýzu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Monoterapie talazoparibem

Na základě populační PK analýzy, která zahrnovala 490 pacientů, kteří dostávali 1 mg talazoparibu denně jako monoterapii, z nichž 118 pacientů mělo lehkou poruchu funkce jater (celkový bilirubin $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ a AST > ULN nebo celkový bilirubin > 1,0 až $1,5 \times \text{ULN}$ a jakákoli AST), neměla lehká porucha funkce jater žádný vliv na PK talazoparibu. PK talazoparibu u pacientů s normální funkcí jater, lehkou poruchou funkce jater, středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > $1,5$ až $3,0 \times \text{ULN}$ a jakákoli AST) nebo s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > $3,0 \times \text{ULN}$ a jakákoli AST) byla zkoumána v rámci farmakokinetické studie. Populační PK analýza, která používala údaje z této farmakokinetické studie, ukázala, že lehká, středně těžká ani těžká porucha funkce jater neměla žádný významný vliv na PK talazoparibu (viz bod 4.2).

Talazoparib podávaný souběžně s enzalutamidem

PK talazoparibu v kombinaci s enzalutamidem nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Studie kancerogenity s talazoparibem nebyly provedeny.

Genotoxicita

Talazoparib nebyl mutagení v bakteriálním testu reverzních mutací (Amesově testu). Talazoparib byl klastogenní v testu chromozomálních aberací *in vitro* u lymfocytů z periferní krve člověka a v mikronukleovém testu *in vivo* u potkanů při expozicích podobných klinicky relevantním dávkám. Klastogenní účinky jsou ve shodě s genomickou nestabilitou vyplývající z primární farmakologie talazoparibu, což naznačuje potenciální genotoxicitu pro člověka.

Toxicita po opakovaném podávání

Při studiích toxicity po opakovaném podání u potkanů a psů patřily mezi hlavní nálezy při subterapeutických expozicích hypocelularita kostní dřene s poklesem hematopoetických buněk závislým na dávce, deplece lymfoidní tkáně ve více orgánech a atrofie a/nebo degenerativní změny ve varlatech, nadvarlatech a semenných tubulech. Mezi další nálezy při vyšších expozicích patřil nárůst apoptózy/nekrózy v gastrointestinálním (GI) traktu, játrech a vaječnicích závislý na dávce. Většina histopatologických nálezů byla obecně reverzibilní povahy; nálezy ve varlatech byly částečně reverzibilní po 4 týdnech od ukončení podávání. Tato zjištění o toxicitě jsou ve shodě s farmakologií talazoparibu a jeho distribučním vzorcem ve tkáních.

Vývojová toxikologie

Při studii embryofetálního vývoje u potkanů způsoboval talazoparib embryofetální úmrtí, fetální malformaci (zapadlé oční bulvy, malé oči, nesrostlé úseky kosti hrudní, fúze krčního páteřního oblouku) a strukturní změny v kostech při mateřské systémové expozici AUC₂₄ o přibližně 0,09násobku relevantní expozice u člověka při doporučené dávce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (mikrokrytalická celulóza a oxid křemičitý)

Tobolka 0,1 mg

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)

Tobolka 0,25 mg

Hypromelosa
Žlutý oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)

Tobolka 1 mg

Hypromelosa
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)

Tiskařský inkoust

Šelak (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)
Černý oxid železitý (E 172)
Hydroxid draselný (E 525)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Tobolky 0,1 mg

3 roky.

Tobolky 0,25 mg a 1 mg

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Talzenna 0,1 mg tvrdé tobolky

Lahvička z vysokohustotního polyetyleny (HDPE) s víčkem z polypropylenu (PP) a s termoindukční těsnicí fólií. Velikost balení: krabičky po 30 tobolek v lahvičce z HDPE.

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky

Lahvička z vysokodenzitního polyetyleny (HDPE) s víčkem z polypropylenu (PP) a s termoindukční těsnicí fólií. Velikost balení: krabičky po 30 tobolek v lahvičce z HDPE.

Perforovaný jednodávkový blistr z polyvinylchloridu/polyvinylidenchloridu (PVC/PVdC) překrytý hliníkovou odlupovací fólií. Velikosti balení: krabičky po 30 x 1 tobolece nebo 60 x 1 tobolece nebo 90 x 1 tobolece v jednodávkových blistrech.

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

Lahvička z vysokodenzitního polyetyleny (HDPE) s víčkem z polypropylenu (PP) a s termoindukční těsnicí fólií. Velikost balení: krabičky po 30 tobolek v lahvičce z HDPE.

Perforovaný jednodávkový blistr z polyvinylchloridu/polyvinylidenchloridu (PVC/PVdC) překrytý hliníkovou odlupovací fólií. Velikost balení: krabičky po 30 x 1 tobolece v jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Talzenna 0,1 mg tvrdé tobolky

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Z důvodu podrobnějšího popisu dlouhodobé účinnosti talazoparibu v kombinaci s enzalutamidem u dospělých pacientů s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), u nichž není chemoterapie klinicky indikována, má držitel rozhodnutí o registraci předložit konečné výsledky studie C3441021 (TALAPRO-2) včetně konečných analýz dat týkajících se OS v celkové	

populaci pacientů a ve všech podskupinách podle biomarkerů (podle stavu BRCAm a HRRm), včetně KM křivek rPFS a OS pro všechny podskupiny.	Listopadu 2024
Zpráva z klinické studie má být předložena do:	

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Talzenna 0,1 mg tvrdé tobolky
talazoparib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 0,1 mg talazoparibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka
30 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Polykejte celé. Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1377/007 (30 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Talzenna 0,1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 0,1 mg tvrdé tobolky
talazoparib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 0,1 mg talazoparibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka
30 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání. Polykejte celé.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1377/007 (30 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky
talazoparib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 0,25 mg talazoparibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka
30 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Polykejte celé. Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1377/001 (30 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Talzenna 0,25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky
talazoparib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 0,25 mg talazoparibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka
30 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání. Polykejte celé.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1377/001 (30 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky
talazoparib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 0,25 mg talazoparibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka
30 × 1 tobolka
60 × 1 tobolka
90 × 1 tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Polykejte celé. Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Talzenna 0,25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Talzenna 0,25 mg tobolky
talazoparib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky
talazoparib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 1 mg talazoparibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka
30 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Polykejte celé. Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1377/005 (30 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Talzenna 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky
talazoparib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 1 mg talazoparibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka
30 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Polykejte celé.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1377/005 (30 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA PRO BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky
talazoparib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 1 mg talazoparibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka
30 × 1 tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Polykejte celé. Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1377/006 (30 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Talzenna 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Talzenna 1 mg tobolky
talazoparib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Talzenna 0,1 mg tvrdé tobolky

Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky

Talzenna 1 mg tvrdé tobolky

talazoparib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Talzenna a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Talzenna užívat
3. Jak se přípravek Talzenna užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Talzenna uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Talzenna a k čemu se používá

Jak přípravek Talzenna vypadá a jak účinkuje

Přípravek Talzenna obsahuje léčivou látku talazoparib. Je to druh protinádorového léku známého jako „inhibitor PARP (poly-ADP-ribózo polymerázy)“.

Přípravek Talzenna působí tím, že blokuje PARP, což je enzym, který opravuje poškozenou DNA v určitých nádorových buňkách. V důsledku toho nádorové buňky nedokáží samy sebe dále opravovat a umřou.

K čemu se přípravek Talzenna používá

Přípravek Talzenna je lék, který se používá

- samotný k léčbě dospělých s určitým typem nádorového onemocnění prsu známým jako HER2 negativní karcinom prsu, kteří mají abnormální zděděný gen BRCA. Lékař provede test, s jehož pomocí ověří, zda je pro Vás přípravek Talzenna vhodný.
- v kombinaci s lékem zvaným enzalutamid k léčbě dospělých s nádorovým onemocněním prostaty, kteří již nereagují na hormonální léčbu nebo chirurgickou léčbu ke snížení testosteronu.

Přípravek Talzenna se používá, pokud se nádor rozšířil z původní oblasti nádoru nebo do dalších částí těla.

Pokud máte otázky, jak přípravek Talzenna účinkuje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Talzenna užívat

Neužívejte přípravek Talzenna

- jestliže jste alergický(á) na talazoparib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Talzenna a během léčby se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud zaznamenáte známky nebo příznaky popsané v tomto bodě.

Nízké počty krevních buněk

Přípravek Talzenna snižuje počty krevních buněk, jako jsou červené krvinky (anémie), bílé krvinky (neutropenie) nebo krevní destičky (trombocytopenie). Znamky a příznaky, na které je třeba dávat pozor:

- **Anémie:** dušnost, pocit velké únavy, bledá kůže nebo rychlý srdeční tep – to mohou být známky nízkého počtu červených krvinek.
- **Neutropenie:** Infekce, rozvoj zimnice či třes nebo horečka – to mohou být známky nízkého počtu bílých krvinek.
- **Trombocytopenie:** tvorba modřin nebo krvácení, které v případě poranění trvá déle než obvykle – to mohou být známky nízkého počtu krevních destiček.

Během léčby přípravkem Talzenna budete pravidelně podstupovat krevní testy ke kontrole krevních buněk (bílé krvinky, červené krvinky a krevní destičky).

Závažné problémy s kostní dření

Ve vzácných případech mohou být nízké počty krevních buněk známkou závažnějších problémů s kostní dření, jako jsou „myelodysplastický syndrom“ (MDS) nebo „akutní myeloidní leukemie“ (AML). Lékař může provést vyšetření kostní dřeně, aby tyto problémy zkontroloval.

Krevní sraženiny

Přípravek Talzenna může způsobovat krevní sraženiny v žilách. Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte známky nebo příznaky krevních sraženin v žilách, jako jsou bolest nebo ztuhlost, otok a zarudnutí postižené dolní končetiny (nebo horní končetiny), bolest na hrudi, dušnost nebo točení hlavy.

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy, které mohou otěhotnět a muži, jejichž partnerky jsou těhotné nebo, které mohou otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci.

Viz část „Antikoncepce u mužů a žen“ níže.

Děti a dospívající

Přípravek Talzenna není určen k použití u dětí nebo dospívajících (do 18 let).

Další léčivé přípravky a přípravek Talzenna

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Stejně postupujte v případě léků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků. Přípravek Talzenna totiž může ovlivňovat způsob, jakým účinkují některé další léčivé přípravky. Rovněž některé léčivé přípravky mohou ovlivňovat způsob, jakým účinkuje přípravek Talzenna.

Riziko nežádoucích účinků přípravku Talzenna mohou zvyšovat především následující přípravky:

- Amiodaron, karvedilol, dronedaron, propafenon, chinidin, ranolazin a verapamil - obecně používané k léčbě problémů se srdcem.
- Antibiotika klarithromycin a erythromycin - používaná k léčbě bakteriálních infekcí.

- Itrakonazol a ketokonazol - používané k léčbě plísňových infekcí.
- Kobicistat, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir a tipranavir - používané k léčbě infekcí HIV/AIDS.
- Cyklosporin - používaný při transplantaci orgánů jako prevence jejich odmítnutí.
- Lapatinib - používaný u pacientů k léčbě určitých typů nádorového onemocnění prsu.
- Kurkumin (nacházející se např. v kořenu kurkumy) v některých léčivých přípravcích (viz také níže odstavce Přípravek Talzenna s jídlem a pitím).

Následující léčivé přípravky mohou snižovat účinnost přípravku Talzenna:

- Karbamazepin a fenytoin - antiepileptika používaná k léčbě epileptických záchvatů.
- Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) - rostlinný přípravek používaný k léčbě lehké deprese a úzkosti.

Přípravek Talzenna s jídlem a pitím

Během užívání přípravku Talzenna nepoužívejte kurkumin v doplňcích stravy, protože může zvyšovat výskyt nežádoucích účinků přípravku Talzenna. Kurkumin se nachází v kořenu kurkumy a neměl(a) byste používat velké množství kořene kurkumy, ale používání kurkumy jako koření pravděpodobně nezpůsobí problém.

Těhotenství

Přípravek Talzenna může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Před zahájením léčby přípravkem Talzenna Vám lékař provede těhotenský test.

- Pokud jste těhotná, neužívejte přípravek Talzenna.
- Během užívání přípravku Talzenna byste neměla otěhotnět.
- Pokud existuje možnost, že byste Vy nebo Vaše partnerka mohla otěhotnět, proberte se svým lékařem otázku antikoncepce.

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Talzenna a nejméně 7 měsíců po poslední dávce přípravku Talzenna používat účinnou metodu ochrany proti početí (antikoncepci). Vzhledem k tomu, že se hormonální antikoncepce nedoporučuje, pokud máte karcinom prsu, měla byste používat dvě nehormonální metody antikoncepce. Poradte se se svým lékařem, která metoda antikoncepce je pro Vás vhodná.

Muži s partnerkami, které jsou těhotné nebo ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Talzenna a nejméně 4 měsíce po poslední dávce používat účinnou metodu ochrany proti početí (antikoncepci), i pokud jsou po vasektomii.

Kojení

Během užívání přípravku Talzenna a nejméně 1 měsíc po poslední dávce nesmíte kojit. Není známo, zda přípravek Talzenna přechází do mateřského mléka.

Plodnost

Talazoparib může snížit plodnost mužů.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Talzenna může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud cítíte závrať, slabost nebo únavu (jedná se o velmi časté nežádoucí účinky přípravku Talzenna), neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Talzenna užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaká dávka se užívá

Přípravek Talzenna se užívá ústy jednou denně. Doporučená dávka přípravku je:

- u nádorového onemocnění prsu: jedna 1mg tobolka přípravku Talzenna.
- u nádorového onemocnění prostaty: přípravek Talzenna se užívá s lékem zvaným enzalutamid. Obvyklá dávka přípravku Talzenna je 0,5 mg (dvě tobolky po 0,25 mg).

Pokud během užívání přípravku Talzenna samotného nebo v kombinaci s enzalutamidem zaznamenáte určité nežádoucí účinky (viz bod 4), lékař Vám může snížit dávku nebo zastavit léčbu, a to buď dočasně, nebo trvale. Užívejte přípravek Talzenna a enzalutamid přesně podle pokynů svého lékaře.

Polykejte tobolky v celku a zapijte je sklenicí vody. Tobolky nežvýkejte ani nedrťte. Přípravek Talzenna můžete užívat s jídlem nebo mezi jídly. Tobolky neotevírejte. Vyhněte se kontaktu s obsahem tobolky.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Talzenna, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Talzenna, než je Vaše běžná dávka, ihned se obraťte na svého lékaře nebo nejbližší nemocnici. Může být nutná akutní léčba.

Vezměte s sebou krabičku a tuto příbalovou informaci, aby lékař věděl, co užíváte.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Talzenna

Jestliže jste vynechal(a) dávku nebo jste ji vyzvracel(a), užijte další dávku dle plánu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechané nebo vyzvracené tobolky.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Talzenna

Nepřestávejte přípravek Talzenna užívat, pokud Vám to neřekne lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud si všimnete některého z následujících příznaků, které by mohly být známkou závažné krevní poruchy, ihned informujte svého lékaře:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Dušnost, pocit velké únavy, bledá kůže nebo rychlý srdeční tep – to mohou být známky nízkého počtu červených krvinek (anémie).
- Infekce, rozvoj zimnice či třes nebo horečka nebo pocit tepla – to mohou být známky nízkého počtu bílých krvinek (neutropenie).
- Tvorba modřin nebo krvácení, které v případě poranění trvá déle než obvykle – to mohou být známky nízkého počtu krevních destiček (trombocytopenie).

Pokud se u Vás objeví jakékoli jiné nežádoucí účinky, informujte svého lékaře. Patří mezi ně:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Nízký počet bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček
- Snížená chuť k jídlu
- Závrať
- Bolest hlavy

- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Průjem
- Bolest břicha
- Vypadávání vlasů

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Změna vnímání chuti (dysgeuzie)
- Bolestivá oteklá dolní končetina, bolest na hrudi, dušnost, rychlé dýchání nebo rychlý srdeční tep, protože se může jednat o známky krevních sraženin v žilách
- Porucha trávení
- Zánět úst

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Abnormální počet krvinek v důsledku závažných problémů s kostní dřeví (myelodysplastický syndrom nebo akutní myeloidní leukémie). Viz Upozornění a opatření v bodě 2.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Talzenna uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce nebo na blistru za „Použitelné do:“ / „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je obal poškozen nebo jeví známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Talzenna obsahuje

Léčivou látkou je talazoparib. Přípravek Talzenna tvrdé tobolky se dodává v různých silách.

- Talzenna 0,1 mg tvrdé tobolky: jedna tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 0,1 mg talazoparibu.
- Talzenna 0,25 mg tvrdé tobolky: jedna tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 0,25 mg talazoparibu.
- Talzenna 1 mg tvrdé tobolky: jedna tobolka obsahuje talazoparib-tosilát odpovídající 1 mg talazoparibu.

Dalšími složkami jsou:

- Obsah tobolky: silicifikovaná mikrokrystalická celulóza, (mikrokrystalická celulóza a oxid křemičitý).
- Tobolka 0,1 mg: hypromelóza a oxid titaničitý (E 171).
- Tobolka 0,25 mg: hypromelóza, žlutý oxid železitý (E 172) a oxid titaničitý (E 171).

- Tobolka 1 mg: hypromelóza, žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171) a červený oxid železitý (E 172).

Potiskový inkoust: šelak (E 904), propylenglykol (E 1520), koncentrovaný roztok amoniaku (E 527), černý oxid železitý (E 172) a hydroxid draselný (E 525).

Jak přípravek Talzenna vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Talzenna 0,1 mg se dodává jako neprůhledná tvrdá tobolka o rozměrech přibližně 14 mm × 5 mm s víčkem bílé barvy (potištěným černým nápisem „Pfizer“) a bílým tělem (potištěným černým nápisem „TLZ 0.1“).

Přípravek Talzenna 0,25 mg se dodává jako neprůhledná tvrdá tobolka o rozměrech přibližně 14 mm × 5 mm s víčkem slonovinové barvy (potištěným černým nápisem „Pfizer“) a bílým tělem (potištěným černým nápisem „TLZ 0.25“).

Přípravek Talzenna 1 mg se dodává jako neprůhledná tvrdá tobolka o rozměrech přibližně 14 mm × 5 mm se světle červeným víčkem (potištěným černým nápisem „Pfizer“) a bílým tělem (potištěným černým nápisem „TLZ 1“).

Přípravek Talzenna 0,1 mg je k dispozici v plastových lahvičkách s 30 tvrdými tobolkami.

Přípravek Talzenna 0,25 mg je k dispozici v baleních obsahujících perforované jednodávkové blistry s 30 nebo 60 nebo 90 tvrdými tobolkami a v plastových lahvičkách s 30 tvrdými tobolkami.

Přípravek Talzenna 1 mg je k dispozici v baleních obsahujících perforované jednodávkové blistry s 30 tvrdými tobolkami a v plastových lahvičkách s 30 tvrdými tobolkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.