

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Talzenna 0,1 mg kapsułki twarde
Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde
Talzenna 1 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Talzenna 0,1 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera tosyłan talazoparybu w ilości odpowiadającej 0,1 mg talazoparybu.

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera tosyłan talazoparybu w ilości odpowiadającej 0,25 mg talazoparybu.

Talzenna 1 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera tosyłan talazoparybu w ilości odpowiadającej 1 mg talazoparybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Talzenna 0,1 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta kapsułka twarda o wymiarach około 14 mm × 5 mm z wieczkiem koloru białego (z czarnym nadrukiem „Pfizer”) oraz białym korpusem (z czarnym nadrukiem „TLZ 0.1”).

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta kapsułka twarda o wymiarach około 14 mm × 5 mm z wieczkiem koloru kości słoniowej (z czarnym nadrukiem „Pfizer”) oraz białym korpusem (z czarnym nadrukiem „TLZ 0.25”).

Talzenna 1 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta kapsułka twarda o wymiarach około 14 mm × 5 mm z jasnoczerwonym wieczkiem (z czarnym nadrukiem „Pfizer”) oraz białym korpusem (z czarnym nadrukiem „TLZ 1”).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Produkt leczniczy Talzenna jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinальnymi w genach BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Pacjenci powinni być uprzednio poddani chemioterapii neoadjuwantowej/ adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z (HR)-dodatnim (z obecnością receptora hormonalnego) rakiem piersi powinni być uprzednio poddani hormonoterapii, chyba że nie kwalifikowali się do niej.

Rak gruczołu krokowego

Produkt leczniczy Talzenna w skojarzeniu z enzalutamidem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Talzenna powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Wybór pacjentów

Rak piersi

Do leczenia raka piersi produktem Talzenna należy wybierać pacjentów, u których występują szkodliwe lub prawdopodobnie szkodliwe mutacje germinalne w genach BRCA, które stwierdzono przy użyciu zwalidowanej metody w laboratorium z odpowiednim doświadczeniem w wykonywaniu tego rodzaju badań.

W stosownych przypadkach pacjenci, u których występują mutacje w genach BRCA, powinni otrzymać świadczenia z zakresu poradnictwa genetycznego zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rak gruczołu krokowego

Nie ma wymogu przeprowadzania badań mutacji nowotworu w celu wyboru pacjentów z mCRPC do leczenia produktem Talzenna.

Dawkowanie

Talzenna w monoterapii (rak piersi)

Zalecana dawka to 1 mg talazoparybu raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności.

Talzenna w skojarzeniu z enzalutamidem (rak gruczołu krokowego)

Zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności.

U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej należy w trakcie leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Zalecane dawkowanie enzalutamidu znajduje się w drukach informacyjnych enzalutamidu.

Pominięcie dawki

Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego Talzenna, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną, przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowywanie dawki

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych wymagających leczenia należy rozważyć przerwanie podawania produktu lub zmniejszenie jego dawki, w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych i obrazu klinicznego (patrz tabela 1). Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki talazoparybu w monoterapii (rak piersi) i talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem (rak gruczołu krokowego) podano odpowiednio w tabeli 2 i tabeli 3.

Przed rozpoczęciem stosowania talazoparybu u pacjenta należy oznaczyć morfologię krwi, a następnie oznaczać ją co miesiąc oraz w każdym przypadku, gdy wystąpią ku temu wskazania kliniczne (patrz tabela 1 i punkt 4.4).

Tabela 1. Dostosowywanie dawki ze względu na działania niepożądane

	Wstrzymać leczenie produktem Talzenna, aż wartość danego parametru nie powróci do następującej wartości	Wznović stosowanie produktu Talzenna
Hemoglobina < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Wznović stosowanie produktu Talzenna w kolejnej niższej dawce
Liczba płytek krwi < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Liczba neutrofili < 1 000/μl	≥ 1 500/μl	
Niehematologiczne działania niepożądane o nasileniu 3. lub 4. stopnia	≤ 1. stopnia nasilenia	Rozważyć wznowienie stosowania produktu Talzenna w kolejnej niższej dawce albo całkowicie go odstawić

Tabela 2. Zmniejszenie dawki talazoparybu w monoterapii (rak piersi)

	Dawka talazoparybu (rak piersi)
Zalecana dawka początkowa	1 mg raz na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	0,75 mg raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	0,5 mg raz na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	0,25 mg raz na dobę

Tabela 3. Zmniejszenie dawki talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem (rak gruczołu krokowego)

	Dawka talazoparybu (rak gruczołu krokowego)
Zalecana dawka początkowa	0,5 mg raz na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	0,35 mg raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	0,25 mg raz na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	0,1 mg raz na dobę

W celu dostosowania dawki ze względu na działania niepożądane enzalutamidu należy zapoznać się z drukami informacyjnymi enzalutamidu.

Kapsułka 0,1 mg jest przeznaczona do modyfikacji dawki i nie należy jej stosować zamiennie z innymi dawkami.

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)

Talzenna w monoterapii (rak piersi)

Silne inhibitory P-gp mogą prowadzić do zwiększenia ekspozycji na talazoparyb. Podczas leczenia talazoparybem należy unikać stosowania silnych inhibitorów P-gp. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych można rozważyć wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu potencjalnych korzyści i zagrożeń. Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego podawania z silnym inhibitorem P-gp, dawkę produktu Talzenna należy zmniejszyć do kolejnej mniejszej dawki. Po odstawieniu silnego inhibitora P-gp dawkę produktu Talzenna należy zwiększyć (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora P-gp) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora P-gp (patrz punkt 4.5).

Talzenna w skojarzeniu z enzalutamidem (rak gruczołu krokowego)

Nie badano wpływu jednoczesnego stosowania inhibitorów P-gp na ekspozycję na talazoparyb podczas podawania talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów P-gp podczas leczenia talazoparybem (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1 \times$ górnej granicy normy (GGN) i aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $>$ GGN, albo stężenie bilirubiny całkowitej w zakresie od $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolną wartością aktywności AspAT], umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej w zakresie od $> 1,5$ do $3,0 \times$ GGN i dowolną wartością aktywności AspAT) ani ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 3,0 \times$ GGN i dowolną wartością aktywności AspAT) (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Talzenna w skojarzeniu z enzalutamidem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasyfikacja C wg Childa-Pugha), ponieważ nie określono farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Rak piersi

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCl) w zakresie od ≥ 60 ml/min do < 90 ml/min]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl w zakresie od ≥ 30 ml/min do < 60 ml/min) zalecana dawka początkowa produktu Talzenna to 0,75 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl w zakresie od ≥ 15 ml/min do < 30 ml/min) zalecana dawka początkowa produktu Talzenna to 0,5 mg raz na dobę. Nie badano stosowania produktu Talzenna u pacjentów z CrCl < 15 ml/min ani u pacjentów wymagających hemodializy (patrz punkt 5.2).

Rak gruczołu krokowego

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCl) w zakresie od ≥ 60 ml/min do < 90 ml/min]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl w zakresie od ≥ 30 ml/min do < 60 ml/min) zalecana dawka produktu Talzenna to 0,35 mg raz na dobę w skojarzeniu z enzalutamidem doustnie raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl w zakresie od ≥ 15 ml/min do < 30 ml/min) zalecana dawka produktu Talzenna to 0,25 mg raz na dobę w skojarzeniu z enzalutamidem raz na dobę. Nie badano produktu Talzenna u pacjentów z CrCl < 15 ml/min ani u pacjentów wymagających hemodializy (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Talzenna u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Talzenna przeznaczony jest do podawania doustnego. Aby uniknąć kontaktu z zawartością kapsulek, należy je połykać w całości i nie wolno ich otwierać ani rozpuszczać. Można je przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych talazoparybem obserwowano zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, leukopenią/neutropenią i (lub) małopłytkowością (patrz punkt 4.8). Nie należy rozpoczynać stosowania talazoparybu, dopóki u pacjenta nie zmniejszy się do akceptowalnego poziomu (czyli do co najwyżej 1. stopnia) objawy toksyczności hematologicznej spowodowanej wcześniejszym leczeniem.

U pacjentów leczonych talazoparybem należy zastosować środki ostrożności w postaci rutynowego monitorowania parametrów hematologicznych i objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z niedokrwistością, leukopenią/neutropenią i (lub) małopłytkowością. W przypadku wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych zaleca się modyfikację dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu) (patrz punkt 4.2). W stosownych przypadkach można zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować przetoczenia krwi i (lub) płytek krwi lub bez niej i (lub) podawanie czynników pobudzających tworzenie kolonii.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

U pacjentów, którzy otrzymywali inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), w tym talazoparyb zgłaszano przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML). Ogólnie w badaniach klinicznych przypadki MDS/AML zgłoszono u < 1% pacjentów z nowotworem litym leczonych talazoparybem (patrz punkt 4.8). Do potencjalnych czynników przyczyniających się do rozwoju MDS/AML należą: wcześniejsza chemioterapia oparta na związkach platyny, leczenie innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi DNA lub radioterapia. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjenta należy oznaczyć morfologię krwi i powtarzać ją co miesiąc w kierunku objawów toksyczności hematologicznej podczas leczenia. W przypadku potwierdzenia MDS/AML leczenie talazoparybem należy przerwać.

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów z mCRPC, u których stosowano produkt Talzenna w skojarzeniu z enzalutamidem, obserwowano większą częstość żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych niż u pacjentów, u których stosowano enzalutamid w monoterapii. Pacjentów należy monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz leczyć zgodnie z aktualną wiedzą medyczną (patrz punkt 4.8).

Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym

Talazoparyb wykazywał działanie klastogenne w badaniu aberracji chromosomowych w warunkach *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz w teście mikrojąderkowym *in vivo* na szpiku kostnym u szczurów, ale nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames (patrz punkt 5.3). Talazoparyb może mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu kobietom podczas ciąży. Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu (patrz punkt 4.6). Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zajść w ciążę podczas leczenia produktem Talzenna, i w momencie rozpoczynania leczenia nie powinny być w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

W trakcie leczenia produktem Talzenna i przez co najmniej 7 miesięcy po jego zakończeniu konieczne jest stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji u kobiet. Ponieważ nie zaleca się stosowania hormonalnej antykoncepcji u pacjentów z rakiem piersi, należy stosować dwie niehormonalne oraz uzupełniające się metody antykoncepcji.

Mężczyzn, którzy mają partnerki w wieku rozrodczym lub partnerki w ciąży, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji (nawet po zabiegu wazektomii) w trakcie leczenia produktem Talzenna i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Talazoparyb jest substratem transporterów lekowych P-gp i białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*) i jest eliminowany głównie przez nerki w postaci niezmienionej.

Produkty lecznicze mogące wpływać na stężenie talazoparybu w osoczu

Inhibitory P-gp

Wpływ enzalutamidu

Jednoczesne stosowanie z enzalutamidem w dawce 160 mg zwiększa ekspozycję na talazoparyb około 2-krotnie. Po podaniu talazoparybu w dawce 0,5 mg na dobę w skojarzeniu z enzalutamidem uzyskuje się w przybliżeniu takie samo minimalne stężenie w stanie stacjonarnym (C_{trough}), jak w przypadku talazoparybu w dawce 1 mg na dobę (patrz punkt 5.2). W przypadku stosowania produktu Talzenna jednocześnie z enzalutamidem dawka początkowa produktu Talzenna to 0,5 mg (patrz punkt 4.2). Nie określono ilościowo wpływu interakcji enzalutamidu w dawkach innych niż 160 mg na talazoparyb.

Nie badano wpływu jednoczesnego stosowania innych inhibitorów P-gp na ekspozycję na talazoparyb podczas podawania talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania inhibitorów P-gp podczas skojarzonego stosowania produktu Talzenna i enzalutamidu, pacjenta należy monitorować pod kątem potencjalnego nasilenia działań niepożądanych.

Wpływ innych inhibitorów P-gp

Dane z badania interakcji międzylekowych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi wykazały, że jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dobowych inhibitora P-gp itrakonazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę z pojedynczą dawką talazoparybu 0,5 mg zwiększa całkowitą ekspozycję na talazoparyb (AUC_{inf}) i stężenie maksymalne (C_{max}), odpowiednio, o około 56% i 40% w stosunku do pojedynczej dawki talazoparybu 0,5 mg podawanej w monoterapii. Analiza farmakokinetyki populacyjnej (PK) wykazała również, że jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów P-gp zwiększa ekspozycję na talazoparyb o 45% w porównaniu z ekspozycją na talazoparyb podawany w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów P-gp (w tym m.in. amiodaronu, karwedilolu, klarytromycyny, kobicystatu, darunawiru, dronedaronu, erytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lapatynibu, lopinawiru, propafenonu, chinidyny, ranolazyny, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, typranawiru i werapamilu). Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Talzenna z silnym inhibitorem P-gp, dawkę produktu Talzenna należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

Induktory P-gp

Dane z badania interakcji międzylekowych przeprowadzonego u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi wykazały, że jednoczesne podawanie pojedynczej dawki talazoparybu 1 mg z wielokrotnymi dawkami dobowymi induktora P-gp, ryfampiny w dawce 600 mg, gdy ryfampinę podawano 30 minut przed podaniem talazoparybu w dniu podania talazoparybu, zwiększało wartość C_{max} talazoparybu o około 37% i jednocześnie nie miało wpływu na wartość AUC_{inf} w porównaniu z wartością C_{max} po pojedynczej dawce talazoparybu 1 mg podawanej w monoterapii. Jest to prawdopodobnie wynik zarówno indukcji P-gp jak i hamowania P-gp przez ryfampinę w badanych warunkach w badaniu interakcji międzylekowych. Nie ma konieczności dostosowywania dawki talazoparybu podczas jednoczesnego stosowania z ryfampiną. Nie badano jednak wpływu innych induktorów P-gp na ekspozycję na talazoparyb. Inne induktory P-gp (w tym m. in. karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca) mogą zmniejszać ekspozycję na talazoparyb.

Inhibitory BCRP

Nie badano wpływu inhibitorów BCRP na farmakokinetykę talazoparybu w warunkach *in vivo*. Jednoczesne podawanie talazoparybu z inhibitorami BCRP może zwiększyć ekspozycję na talazoparyb. Należy unikać jednoczesnego stosowania talazoparybu z silnymi inhibitorami BCRP (w

tym m. in. z kurkumina i cyklosporyną). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów BCRP, pacjenta należy monitorować pod kątem potencjalnych nasilonych działań niepożądanych.

Wpływ leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że jednoczesne podawanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku, w tym inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora histaminowego 2 (H₂RA) lub innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego, nie miało istotnego wpływu na wchłanianie talazoparybu.

Systemowa hormonalna antykoncepcja

Badania interakcji międzylekowych talazoparybu i doustnych leków antykoncepcyjnych nie były prowadzone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zająć w ciążę podczas leczenia produktem Talzenna, a w momencie rozpoczynania leczenia nie powinny być w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy (patrz punkt 4.4).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.4) przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez 7 miesięcy po zakończeniu leczenia talazoparybem. Ponieważ nie zaleca się stosowania hormonalnej antykoncepcji u pacjentów z rakiem piersi, należy stosować dwie niehormonalne oraz uzupełniające się metody antykoncepcji. Mężczyzn, którzy mają partnerki w wieku rozrodczym lub partnerki w ciąży, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji (nawet po zabiegu wazektomii) w trakcie leczenia produktem Talzenna i co najmniej przez 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Talzenna u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Produkt Talzenna może powodować uszkodzenia płodu, jeśli będzie podawany kobietom w ciąży. Produkt Talzenna nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy talazoparyb przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią, dlatego podczas leczenia produktem Talzenna i przez co najmniej 1 miesiąc po podaniu jego ostatniej dawki karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak jest jakiegokolwiek informacji na temat wpływu na płodność pacjentów. Opierając się na stwierdzonych w badaniach nieklinicznych zmianach w jądrach (częściowo odwracalnych) i jajnikach (odwracalnych), produkt Talzenna może upośledzać płodność mężczyzn w wieku rozrodczym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Talzenna wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu talazoparybu może wystąpić uczucie zmęczenia/osłabienia lub zawroty głowy.

Gdy produkt Talzenna jest podawany w skojarzeniu z enzalutamidem należy zapoznać się również z drukami informacyjnymi enzalutamidu, aby uzyskać informacje dotyczące wpływu enzalutamidu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Talzenna opiera się na zbiorczych danych zgromadzonych od 1 088 pacjentów, w tym 690 pacjentów, którzy otrzymywali talazoparyb w monoterapii w dawce 1 mg na dobę w badaniach klinicznych dotyczących nowotworów litych oraz 398 pacjentów z mCRPC, którzy otrzymywali talazoparyb w dawce 0,5 mg w skojarzeniu z enzalutamidem w dawce 160 mg w badaniu TALAPRO-2.

Najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych talazoparybem w tych badaniach klinicznych były: niedokrwistość (55,6%), zmęczenie (52,5%), nudności (35,8%), neutropenia (30,3%), małopłytkowość (25,2%) i zmniejszone łaknienie (21,1%). Najczęściej występującymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi talazoparybu o nasileniu ≥ 3 . stopnia były: niedokrwistość (39,2%), neutropenia (16,5%) i małopłytkowość (11,1%).

Konieczność modyfikacji dawki (zmniejszenia dawki lub przerwy w podawaniu) z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wystąpiła u 58,7% pacjentów leczonych produktem Talzenna w dawce 1 mg w monoterapii. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które prowadziły do modyfikacji dawki, były: niedokrwistość (33,5%), neutropenia (11,7%) i małopłytkowość (9,9%). Konieczność całkowitego zaprzestania leczenia z powodu któregośkolwiek z działań niepożądanych wystąpiła u 2,9% pacjentów leczonych produktem Talzenna; najczęstszym była niedokrwistość (0,6%). Mediana czasu ekspozycji wyniosła 5,6 miesiąca (zakres od 0,0 do 70,2).

Przerwy w podawaniu produktu Talzenna z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 62,1% pacjentów z mCRPC leczonych produktem Talzenna w skojarzeniu z enzalutamidem; najczęstszym była niedokrwistość (44%). Dawkę produktu Talzenna zmniejszono z powodu działań niepożądanych u 52,8% pacjentów; najczęstszym była niedokrwistość (43,2%). Konieczność całkowitego zaprzestania leczenia produktem Talzenna ze względu na działania niepożądane wystąpiła u 18,8% pacjentów; najczęstszym była niedokrwistość (8,3%). Mediana czasu ekspozycji na talazoparyb wyniosła 86 tygodni (zakres od 0,29 do 186,14).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 4 podsumowano działania niepożądane na podstawie zbiorczego zestawu danych według grup układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$). W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności od najcięższego.

Tabela 4. Działania niepożądane na podstawie zbiorczego zestawienia danych pochodzących z 8 badań (N = 1 088)

Grupa układów i narządów Częstość występowania Preferowany termin	Wszystkie stopnie nasilenia n (%)	3. stopień nasilenia n (%)	4. stopień nasilenia n (%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) <i>Niezbyt często</i> Zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa ^a	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Bardzo często</i> Małopłytkowość ^b	274 (25,2)	88 (8,1)	33 (3,0)

Niedokrwistość ^c	605 (55,6)	411 (37,8)	16 (1,5)
Neutropenia ^d	330 (30,3)	163 (15,0)	17 (1,6)
Leukopenia ^e	195 (17,9)	52 (4,8)	2 (0,2)
<i>Często</i>			
Limfopenia ^f	88 (8,1)	37 (3,4)	4 (0,4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmniejszone łaknienie	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego			
<i>Bardzo często</i>			
Zawroty głowy	157 (14,4)	4 (0,4)	1 (< 0,1)
Ból głowy	207 (19,0)	8 (0,7)	nd.
<i>Często</i>			
Zaburzenia smaku	68 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia naczyniowe			
<i>Często</i>			
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa ^{*g}	36 (3,3%)	23 (2,1%)	2 (0,2%)
Zaburzenia żołądka i jelit			
<i>Bardzo często</i>			
Wymioty	167 (15,3)	9 (0,8)	0 (0,0)
Biegunka	205 (18,8)	4 (0,4)	0 (0,0)
Nudności	389 (35,8)	10 (0,9)	nd.
Ból brzucha ^h	162 (14,9)	12 (1,1)	nd.
<i>Często</i>			
Zapalenie jamy ustnej	54 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niestrawność	69 (6,3)	0 (0,0)	nd.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
<i>Bardzo często</i>			
Łysienie	189 (17,4)	nd.	nd.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmęczenie ⁱ	571 (52,5)	58 (5,3)	nd.

Skróty: n = liczba pacjentów; nd. = nie dotyczy

* Zgłoszono działania niepożądane o 5. stopniu nasilenia.

a. Patrz również punkt 4.4.

b. Obejmuje preferowane terminy: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

c. Obejmuje preferowane terminy: niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych.

d. Obejmuje preferowane terminy: neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofilii.

e. Obejmuje preferowane terminy: leukopenia i zmniejszenie liczby krwinek białych.

f. Obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia.

g. Obejmuje preferowane terminy: zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zatorowość żylna i zakrzepica żylna. Patrz również punkt 4.4.

h. Obejmuje preferowane terminy: ból brzucha, ból nadbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej i ból podbrzusza.

i. Obejmuje preferowane terminy: zmęczenie i osłabienie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych talazoparybem bardzo często zgłaszano działania niepożądane związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego: niedokrwistość, neutropenię i małopłytkowość. Spośród działań niepożądanych związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego o 3. i 4. stopniu nasilenia niedokrwistość wystąpiła, odpowiednio, u 37,8% i 1,5% pacjentów, neutropenia u 15,0% i 1,6% pacjentów, a małopłytkowość u 8,1% i 3,0% pacjentów. Nie zgłoszono żadnych przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

W badaniach klinicznych, w których produkt podawano w monoterapii (w dawce 1 mg/dobę), najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i

wymagającymi modyfikacji dawki, które zgłoszono u około 30% pacjentów leczonych talazoparybem w dawce 1 mg/dobę, były niedokrwistość (33,5%), neutropenia (11,7%) i małopłytkowość (9,9%), natomiast działaniem niepożądanym wymagającym trwałego odstawienia badanego produktu leczniczego, które wystąpiło u 0,6% pacjentów, była niedokrwistość.

U pacjentów z mCRPC leczonych talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem niedokrwistość prowadziła do przerwania stosowania talazoparybu u 44,0% pacjentów, zmniejszenie liczby neutrofilii u 13,6% i zmniejszenie liczby płytek krwi u 7,8%. Ogółem 42,5% pacjentów wymagało transfuzji krwi. Najczęściej przetaczano koncentrat krwinek czerwonych (39,2%). Konieczność zaprzestania leczenia z powodu niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości wystąpiła odpowiednio u 8,3%, 3,3% i 0,5% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące przedawkowania talazoparybu. U jednego pacjenta, który przypadkowo przyjął trzydzieści kapsułek talazoparybu w dawce 1 mg w dniu 1. i natychmiast został poddany dekontaminacji przewodu pokarmowego, nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych. Nie ustalono objawów przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie talazoparybem, rozważyć przeprowadzenie dekontaminacji przewodu pokarmowego i zastosować ogólne środki wspomagające oraz leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XK04.

Mechanizm działania

Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP – PARP1 ($IC_{50} = 0,7$ nM) i PARP2 ($IC_{50} = 0,3$ nM). Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, na przykład naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP (PARPi) wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP, ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARP jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i (lub) śmierć komórki. Zastosowanie talazoparybu w monoterapii wobec linii komórek nowotworowych wykazujących defekty w genach naprawy DNA prowadzi do zwiększonego poziomu białka γ H2AX, będącego markerem pęknięć dwuniciowego DNA, i powoduje zmniejszenie proliferacji komórek i nasilenie apoptozy. Aktywność przeciwnowotworową talazoparybu obserwowano także w modelu raka piersi w przeszczepie ksenogenicznym pochodzącym od pacjenta (PDX, ang. *patient-derived xenograft*) z mutacjami w genach BRCA, w którym pacjent był wcześniej poddawany chemioterapii

opartej na związkach platyny, jak również w modelu raka gruczołu krokowego z obecnością receptora androgenowego (AR) w przeszczepie ksenogenicznym pochodzącym od pacjenta. W modelach tych talazoparyb zmniejszał wzrost guza nowotworowego i zwiększał poziom γ H2AX oraz apoptozę w guzach.

Przeciwnowotworowe działanie skojarzonej terapii polegającej na hamowaniu aktywności PARP oraz receptora androgenowego (AR) opiera się na następujących mechanizmach: hamowanie sygnalizacji AR tłumi ekspresję genów zaangażowanych w naprawę przez rekombinację homologiczną (HRR, ang. *homologous recombination repair*), w tym genu BRCA1, co powoduje wrażliwość na hamowanie PARP. Wykazano, że aktywność PARP1 jest niezbędna dla optymalnego funkcjonowania sygnalizacji AR, a zatem hamowanie PARP może upośledzić sygnalizację AR i zwiększyć wrażliwość na inhibitory sygnalizacji AR. Oporność kliniczna na blokadę AR jest niekiedy powiązana z kodelecją genów RB1 i BRCA2, co z kolei wiąże się z wrażliwością na hamowanie PARP.

Elektrofizjologia serca

Wpływ talazoparybu na repolaryzację mięśnia serca analizowano u 37 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi za pomocą dopasowanych czasowo elektrokardiogramów (EKG), oceniając zależność między zmianą odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca (QTc) w stosunku do wartości wyjściowej a odpowiadającym stężeniem talazoparybu w osoczu. W wyniku tej analizy nie stwierdzono, by talazoparyb wykazywał klinicznie istotny wpływ na wydłużenie odstępu QTc przy maksymalnej zalecanej klinicznie, stosowanej w monoterapii, dawce 1 mg raz na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi z mutacjami germinальnymi w genach BRCA (gBRCAm)

Badanie EMBRACA

Badanie kliniczne EMBRACA było otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją, prowadzonym w 2 grupach równoległych, w którym oceniano skuteczność stosowania produktu Talzenna w porównaniu z chemioterapią (kapecytabiną, eribuliną, gemcytabiną, winorelbina) u pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których występowały mutacje germinalne w genach BRCA i którzy wcześniej nie byli leczeni więcej niż 3 schematami chemioterapii cytotoksycznej z powodu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nowotworu. Jednym z warunków udziału w tym badaniu było wcześniejsze przebycie chemioterapii opartej na antracyklinach i (lub) taksanach (chyba, że była ona przeciwwskazana) w ramach leczenia neoadjuwantowego, adjuwantowego i (lub) leczenia choroby przerzutowej. U pacjentów, u których stosowano wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej, nie mogły w trakcie tej chemioterapii występować żadne oznaki progresji choroby. W badaniu nie mogli brać udziału pacjenci wcześniej leczeni inhibitorem PARP.

Spośród 431 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu EMBRACA u 408 (95%) potwierdzono w laboratorium centralnym występowanie szkodliwej lub potencjalnie szkodliwej mutacji germinalnej w genach BRCA (gBRCAm) przy użyciu testu opracowanego wyłącznie na potrzeby tego badania klinicznego; z których u 354 (82%) pacjentów występowanie tych mutacji potwierdzono za pomocą testu BRCAAnalysis CDx. Status mutacyjny genów BRCA [obecność genu podatności na raka piersi 1 (BRCA1) lub obecność genu podatności na raka piersi 2 (BRCA2)] był podobny w obu badanych grupach.

W sumie 431 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Talzenna w postaci kapsułek 1 mg raz na dobę lub do grupy poddawanej chemioterapii w standardowych dawkach. Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Spośród 431 pacjentów zrandomizowanych w badaniu EMBRACA 287 przydzielono losowo do grupy otrzymującej produkt Talzenna, a 144 do grupy poddawanej chemioterapii. Przy randomizacji pacjenci zostali poddani stratyfikacji ze względu na liczbę

przebytych cykli chemioterapii z powodu choroby przerzutowej („0” albo „1, 2 lub 3”), potrójnie ujemny status choroby [„potrójnie ujemny rak piersi” (TNBC, ang. *triple-negative breast cancer*) albo „nie-TNBC”) oraz stwierdzoną obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego („tak” albo „nie”).

Dane demograficzne, parametry wyjściowe i parametry chorobowe pacjentów były na ogół podobne w obu badanych grupach (patrz tabela 5).

Tabela 5. Dane demograficzne, parametry wyjściowe i parametry chorobowe pacjentów — badanie EMBRACA

	Talazoparyb (N = 287)	Chemioterapia (N = 144)
Mediana wieku [w latach (zakres)]	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Kategoria wiekowa (w latach), 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%)
Płeć, n (%)		
Kobiety	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Mężczyźni	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Rasa, n (%)		
Azjatycka	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Czarna lub afroamerykańska	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Biała	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Inna	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Nie zgłoszono	47 (16,4%)	18 (12,5%)
Stan sprawności na skali ECOG, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Brak danych	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Status receptorowy, n (%)		
HER2-dodatni	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Potrójnie ujemny	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Receptor hormonalny-dodatni (ER dodani lub PgR dodatni)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
Status mutacyjny genów BRCA według oceny centralnego lub lokalnego laboratorium, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
Obecność mutacji w genie BRCA1	133 (46,3%)	63 (43,8%)
Obecność mutacji w genie BRCA2	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Czas od pierwszego rozpoznania raka piersi do rozpoznania zaawansowanego raka piersi (lata)		
n	286	144
Mediana	1,9	2,7
Wartość minimalna, wartość maksymalna	0; 22	0; 24
Kategorie dotyczące czasu od pierwszego rozpoznania raka piersi do rozpoznania zaawansowanego raka piersi		
< 12 miesięcy	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 miesięcy	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Liczba zastosowanych wcześniej schematów chemioterapii z powodu nowotworu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego		
Średnia (odchylenie standardowe)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Mediana	1	1
Wartość minimalna, wartość maksymalna	0; 4	0; 3
Liczba pacjentów, którzy byli poddawani wcześniejszej chemioterapii z powodu nowotworu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, n (%)		

Tabela 5. Dane demograficzne, parametry wyjściowe i parametry chorobowe pacjentów — badanie EMBRACA

	Talazoparyb (N = 287)	Chemioterapia (N = 144)
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%)
Liczba pacjentów, którzy byli wcześniej poddawani następującym rodzajom chemioterapii, n (%)		
Taksany	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antracykliny	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Związki platyny	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Skróty: BRCA = gen podatności na raka piersi; ER = receptor estrogenowy; HER2 = receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; N = liczba pacjentów; n = liczba pacjentów w danej kategorii; PgR = receptor progesteronowy

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym oceny skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) określany przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną pracującą w warunkach zaślepienia (BICR, ang. *blinded independent central review*) przy zastosowaniu kryteriów oceny odpowiedzi w przypadku nowotworów litych (RECIST, ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) w wersji 1.1. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *overall response rate*), całkowity czas przeżycia (OS, ang. *overall survival*), bezpieczeństwo i farmakokinetyka.

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę wartości PFS, pierwszorzędownego punktu końcowego dotyczącego oceny skuteczności, na korzyść produktu Talzenna w porównaniu z chemioterapią. Podczas analizy końcowej OS nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na OS. Dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu EMBRACA przedstawiono w tabeli 6. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS oraz OS przedstawiono odpowiednio na rycinie 1 i rycinie 3.

Tabela 6. Podsumowanie wyników dotyczących oceny skuteczności — badanie EMBRACA*

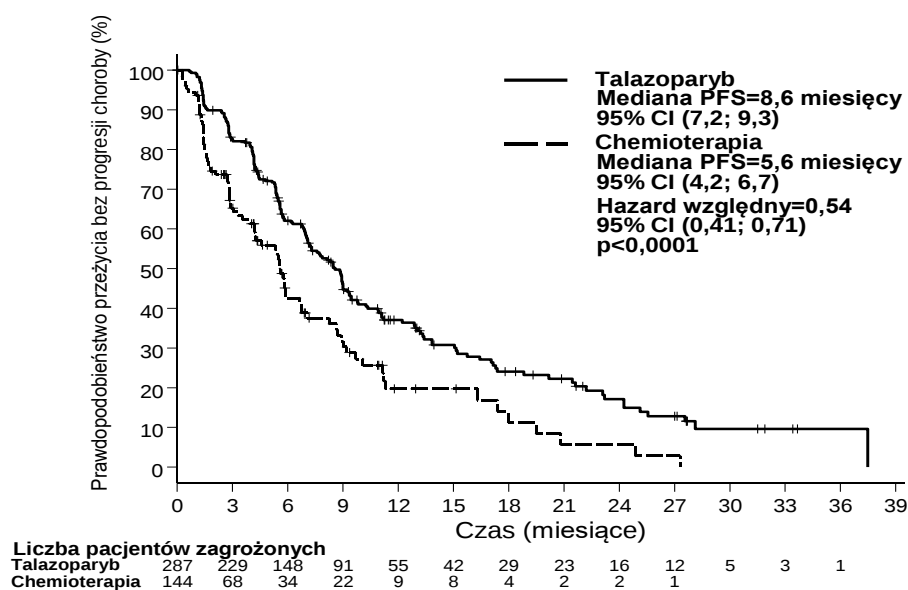
	Talazoparyb	Chemioterapia
PFS według BICR	N = 287	N = 144
Zdarzenia, liczba (%)	186 (65%)	83 (58%)
Mediana (95% CI), miesiące	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Hazard względny ^a (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
Wartość p w teście dwustronnym ^b	p < 0,0001	
OS (analiza końcowa) ^c	N = 287	N = 144
Zdarzenia, liczba (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Mediana (95% CI), miesiące	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Hazard względny ^a (95% CI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
Wartość p w teście dwustronnym ^b	p = 0,1693	
Obiektywne odpowiedzi według badacza ^{d, e}	N = 219	N = 114
ORR, % (95% CI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Iloraz szans (95% CI)	4,99 (2,93; 8,83)	
Wartość p w teście dwustronnym ^f	p < 0,0001	
Czas utrzymywania się odpowiedzi według badacza ^d	N = 137	N = 31
Mediana (IQR), miesiące	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Objaśnienie skrótów: BICR = niezależna centralna komisja weryfikacyjna pracująca w warunkach zaślepienia; CI = przedział ufności; CMH = test Cochran-Mantel-Haenszela; CR = odpowiedź całkowita; IQR = rozstęp międzykwartylowy; ITT = pacjenci zaplanowani do leczenia; N = liczba pacjentów; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS = całkowity czas przeżycia; PARP = polimeraza poli(ADP-rybozy); PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby; PR = odpowiedź częściowa; RECIST 1.1 = kryteria oceny odpowiedzi w przypadku nowotworów litych, wersja 1.1

* PFS, ORR i czas trwania odpowiedzi określono na podstawie danych zebranych do dnia 15 września 2017 oraz mediany czasu obserwacji dla PFS w grupie leczonej talazoparybem, która wyniosła 13,0 miesiące (95% CI: 11,1; 18,4), a grupie poddawanej chemioterapii 7,2 miesiące (95% CI: 4,6; 11,1). OS określono na podstawie danych zgromadzonych do dnia 30 września 2019 oraz na podstawie mediany czasu obserwacji, która w grupie leczonej talazoparybem wyniosła 44,9 miesiąca (95% CI: 37,9; 47,0), a w grupie poddawanej chemioterapii 36,8 miesiąca (95% CI: 34,3; 43,0).

- a. Hazard względny wyliczono w oparciu o stratyfikowany model regresji Coxa, w którym jedyną współmienną był rodzaj zastosowanego leczenia (czynniki stratyfikacji: liczba wcześniejszych schematów chemioterapii cytotoksycznej, status potrójnie ujemny, obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego) i był względny w stosunku do ogólnej chemioterapii, w którym przyjęto wartość < 1 na korzyść talazoparybu.
- b. Logarytmiczny test rang ze stratyfikacją.
- c. W końcowej analizie OS 46,3% pacjentów z grupy leczonej talazoparybem i 41,7% pacjentów otrzymujących chemioterapię poddano następnie leczeniu związkami platyny, a 4,5% pacjentów z grupy leczonej talazoparybem i 32,6% pacjentów otrzymujących chemioterapię poddano następnie leczeniu inhibitorem PARP.
- d. Przeprowadzono w populacji ITT z mierzalną chorobą, u której wystąpiła obiektywna odpowiedź. Odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 5,5% w grupie leczonej talazoparybem, natomiast w grupie poddawanej chemioterapii wyniósł 0%.
- e. Według RECIST 1.1, nie wymagano potwierdzenia CR/PR.
- f. Test CMH ze stratyfikacją.

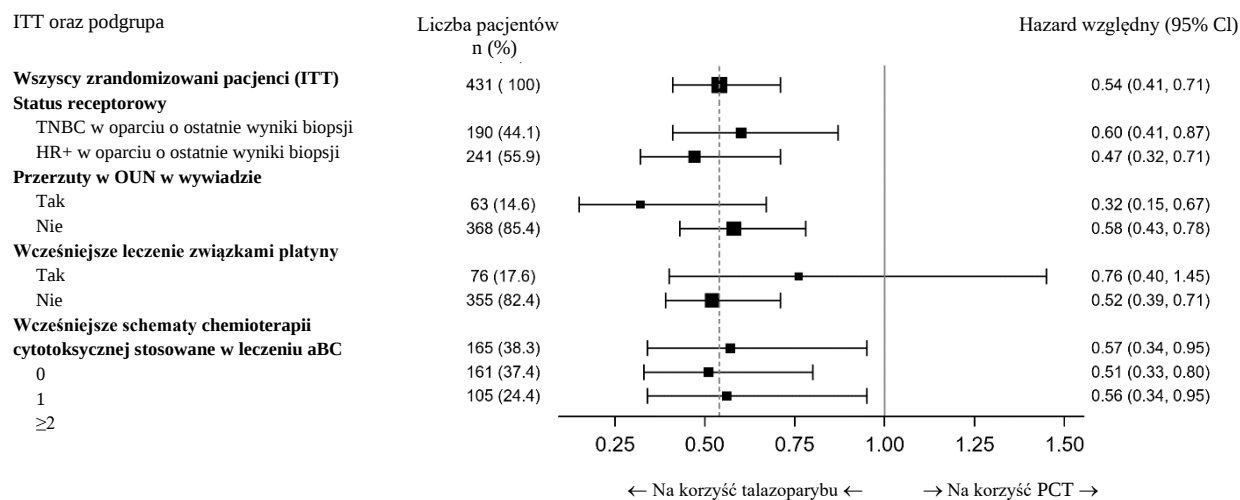
Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS — badanie EMBRACA



Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

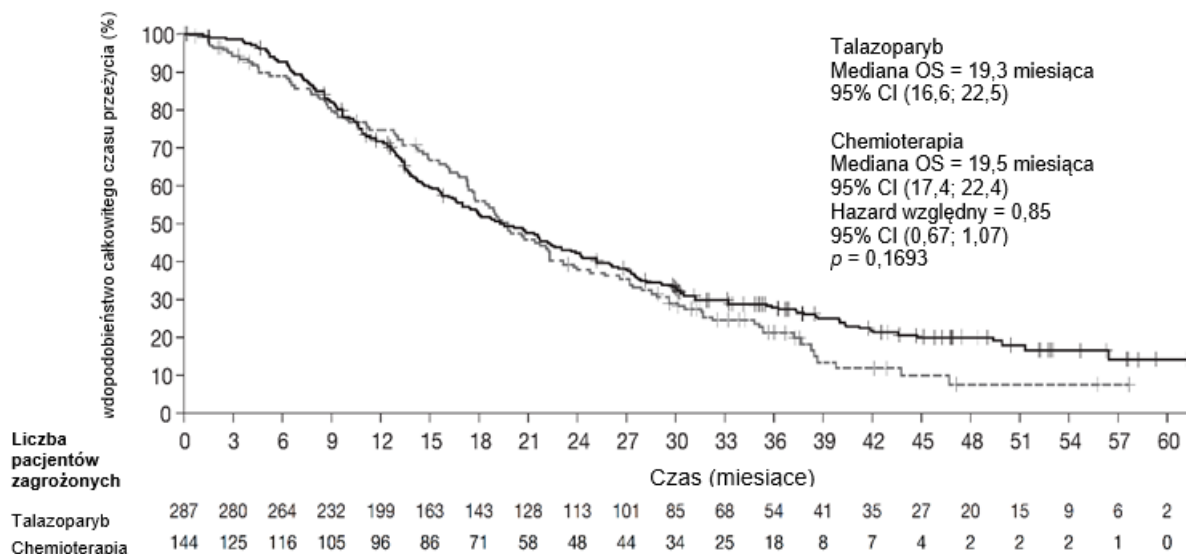
Przeprowadzono też, zgodnie z planem zawartym w protokole badania, analizy PFS w podgrupach wyróżnionych ze względu na czynniki prognostyczne i charakterystykę wyjściową w celu zbadania wewnętrznej spójności uzyskanych efektów leczenia. Podobnie jak w analizie całej populacji badanej, również we wszystkich tych podgrupach stwierdzono zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie leczonej talazoparybem (rycina 2).

Rycina 2. Wykres przedstawiający wynik PFS dla kluczowych podgrup pacjentów — badanie EMBRACA



Skróty: aBC = zaawansowany rak piersi; CI = przedział ufności; OUN = ośrodkowy układ nerwowy; HR+ = obecność receptora hormonalnego; ITT = pacjenci zaplanowani do leczenia; PCT = schemat leczenia wybrany przez lekarza (chemioterapia); PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby; TNBC = potrójnie ujemny rak piersi.

Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące całkowitego czasu przeżycia — badanie EMBRACA



Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności; OS = całkowity czas przeżycia

Wartość p w analizie pierwotnej oparto na logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją.

Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (mCRPC)

Badanie TALAPRO-2

TALAPRO-2 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym, w którym pacjentów z mCRPC ($N = 805$) zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt Talzenna w dawce 0,5 mg raz na dobę w skojarzeniu z enzalutamidem w dawce 160 mg raz na dobę lub do grupy kontrolnej (porównawczej) otrzymującej placebo w skojarzeniu z enzalutamidem w dawce 160 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali analog hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub przeszli obustronną orchidektomię oraz wystąpiła u nich progresja choroby po wcześniejszej terapii depriwacji androgenów. Dopuszczalna była wcześniejsza terapia abirateronem lub chemioterapia taksanami z powodu przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego.

Randomizacja uwzględniała następujące kryteria stratyfikacji: (1) wcześniejsze leczenie abirateronem lub chemioterapia taksanami w porównaniu z brakiem takiego wcześniejszego leczenia oraz (2) status mutacji genu HRR, który badano prospektywnie przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji z tkanki nowotworowej z zastosowaniem FoundationOne CDx lub krążącego DNA nowotworowego z zastosowaniem FoundationOne Liquid CDx; pacjenci z mutacjami genu HRR nowotworu (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 lub RAD51C) w porównaniu z pacjentami bez mutacji genu HRR nowotworu lub o nieznanym statusie.

Mediana wieku w obu grupach wyniosła 71 lat (zakres od 36 do 91 lat); 62% pacjentów było rasy białej, 31% stanowili Azjaci, a 2% było rasy czarnej. U większości uczestników (66%) w obu grupach stan sprawności w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) wynosił 0. Odsetek pacjentów leczonych produktem Talzenna z mierzalną chorobą w ocenie BICR przy zastosowaniu kryteriów RECIST w wersji 1.1 na początku badania wyniósł 30%. Dwadzieścia osiem procent (28%) pacjentów było wcześniej leczonych abirateronem lub chemioterapią taksanami. U dwudziestu procent (20%) występował nowotwór z mutacjami w genie HRR, a u 80% nowotwór bez mutacji w genie HRR lub o nieznanym statusie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie radiologicznej (rPFS, ang. *radiographic progression-free survival*), oceniany przez BICR zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 oraz kryteriami grupy roboczej 3 ds. badań klinicznych dotyczących raka prostaty (PCWG3) (kości). Drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) poddawane kontroli alfa.

U pacjentów leczonych produktem Talzenna w skojarzeniu z enzalutamidem nastąpiła statystycznie istotna poprawa w zakresie rPFS według oceny BICR w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z enzalutamidem. Analiza wrażliwości rPFS ocenionego przez badacza pokrywała się z wynikami rPFS w ocenie BICR.

Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu TALAPRO-2 przedstawiono w tabeli 7 i na rycinie 4.

Tabela 7. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności – TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparyb + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
rPFS według BICR	N = 402	N = 403
Zdarzenia, liczba (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Mediana (95% CI), miesiące	NR (27,5; NR)	21,9 (16,6; 25,1)
Hazard względny (95% CI) ^a Wartość p ^b	0,627 (0,506; 0,777) p < 0,0001	
Drugi okresowy OS		
Zdarzenia, liczba (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Mediana (95% CI), miesiące	NR (37,3; NR)	38,2 (34,1; 43,1)
Hazard względny (95% CI) ^a	0,837 (0,674; 1,040)	

Objaśnienie skrótów: BICR = niezależna centralna komisja weryfikacyjna pracująca w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central review*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CSPC = rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację (ang. *castration-sensitive prostate cancer*); HRR = naprawa przez rekombinację homologiczną (ang. *homologous recombination repair*); mCRPC = przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); N = liczba pacjentów; NHT = innowacyjna terapia hormonalna (ang. *novel hormone therapy*); NR = nie osiągnięto (ang. *not reached*); OS = całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*); rPFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie radiologicznej (ang. *radiographic progression-free survival*)

* rPFS określono na podstawie danych zebranych do 16 sierpnia 2022 oraz mediany czasu obserwacji dla rPFS, wynoszącej 24,9 miesiąca (95% CI: 24,7; 25,3) w grupie leczonej talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem, a 24,6 miesiąca (95% CI: 22,1; 24,9) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z enzalutamidem. Drugi okresowy OS określono na podstawie danych zebranych do 28 marca 2023 oraz mediany czasu obserwacji, która wyniosła 35,8 miesiąca (95% CI: 33,6; 35,9) w grupie leczonej talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem i 34,6 miesiąca (95% CI: 32,7; 35,9) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z enzalutamidem.

^a Hazard względny oparty na modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, stratyfikowanego według wcześniejszego leczenia NHT (abirateronem) lub chemioterapią taksanami w przypadku CSPC („tak” w porównaniu z „nie”) oraz według statusu mutacji w genie HRR („z mutacją” w porównaniu z „bez mutacji / status nieznany”), przy wartości < 1 przemawiającej na korzyść talazoparybu.

^b Dwustronne wartości p w teście *log-rank* stratyfikowanym ze względu na wcześniejsze leczenie NHT (abirateronem) lub chemioterapią taksanami w przypadku CSPC oraz ze względu na status mutacji HRR.

Tabela 8. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności z analizy w podgrupach pacjentów — TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparyb + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
Analizy wyników w podziale na podgrupy według statusu HRRm ^a		
HRRm — obecność	N = 85	N = 82
rPFS według BICR		
Zdarzenia, liczba (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Mediana (95% CI), miesiące	27,9 (16,8; NR)	13,8 (10,9; 19,5)
Hazard względny (95% CI) ^b	0,424 (0,275; 0,653)	
Drugi okresowy OS		
Zdarzenia, liczba (%)	30 (35,3)	41 (50,0)
Mediana (95% CI), miesiące	41,9 (36,4; NR)	30,8 (25,6; 38,8)
Hazard względny (95% CI) ^b	0,516 (0,320; 0,831)	
HRRm — brak	N = 207	N = 219
rPFS według BICR		
Zdarzenia, liczba (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Mediana (95% CI), miesiące	NR (25,8; NR)	22,4 (16,6; NR)
Hazard względny (95% CI) ^b	0,695 (0,511; 0,944)	
Drugi okresowy OS		
Zdarzenia, liczba (%)	82 (39,6)	96 (43,8)
Mediana (95% CI), miesiące	NR (33; NR)	38 (33,9; NR)
Hazard względny (95% CI) ^b	0,880 (0,654; 1,182)	
Analizy wyników w podziale na podgrupy według statusu BRCAm ^a		
BRCAm — obecność	N = 27	N = 32
rPFS według BICR		
Zdarzenia, liczba (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Mediana (95% CI), miesiące	NR (16,8; NR)	11 (7,4; 24,6)
Hazard względny (95% CI) ^b	0,232 (0,101; 0,529)	
Drugi okresowy OS		
Zdarzenia, liczba (%)	12 (44,4)	18 (56,3)
Mediana (95% CI), miesiące	41,9 (24,9; NR)	26,1 (15,2; NR)
Hazard względny (95% CI) ^b	0,558 (0,263; 1,187)	

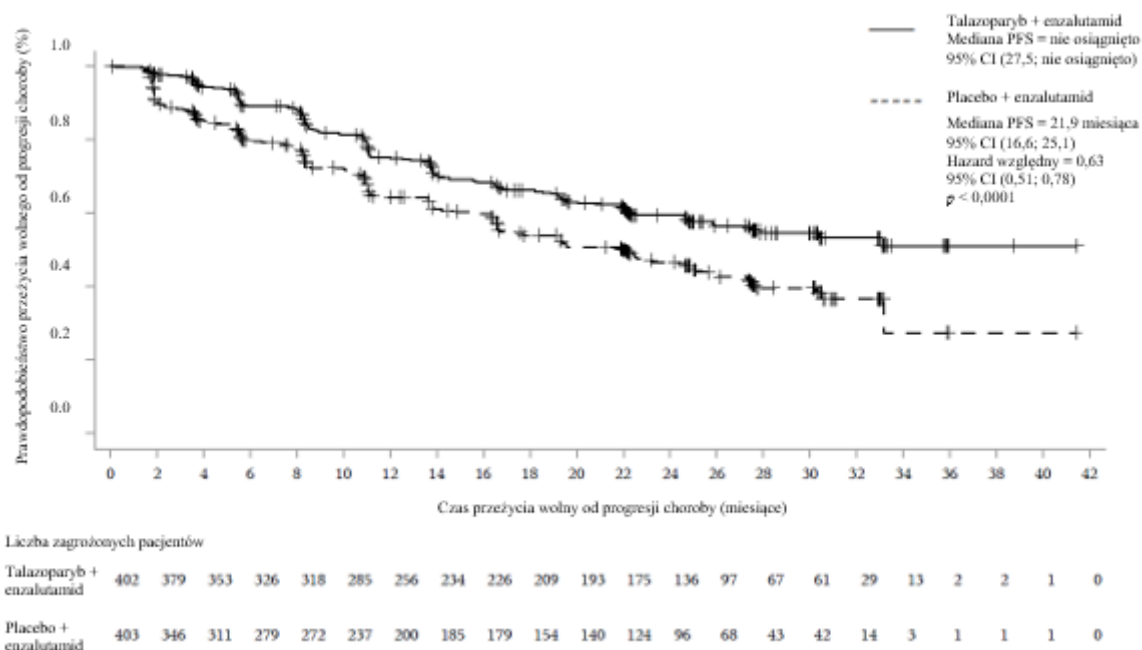
Objaśnienie skrótów: BICR = niezależna centralna komisja weryfikacyjna pracująca w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central review*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CSPC = rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację (ang. *castration-sensitive prostate cancer*); ctDNA = krążące DNA nowotworowe; HRRm = mutacja genu odpowiedzialnego za naprawę przez rekombinację homologiczną; mCRPC = przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); N = liczba pacjentów; NHT = innowacyjna terapia hormonalna (ang. *novel hormone therapy*); NR = nie osiągnięto (ang. *not reached*); OS = całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*); rPFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie radiologicznej (ang. *radiographic progression-free survival*)

* Określono na podstawie danych zebranych do 16 sierpnia 2022 oraz mediany czasu obserwacji dla rPFS, wynoszącej 24,9 miesiąca (95% CI: 24,7; 25,3) w grupie leczonej talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem, a 24,6 miesiąca (95% CI: 22,1; 24,9) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z enzalutamidem. Drugi okresowy OS określono na podstawie danych zebranych do 28 marca 2023 oraz mediany czasu obserwacji, która wyniosła 35,8 miesiąca (95% CI: 33,6; 35,9) w grupie przyjmującej talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem i 34,6 miesiąca (95% CI: 32,7; 35,9) w grupie przyjmującej placebo w skojarzeniu z enzalutamidem.

^a. Opracowano na podstawie wyników prospektywnych badań tkanki nowotworowej (wyniki znane przed randomizacją) i wyników prospektywnego badania ctDNA z krwi (wyniki znane przed randomizacją).

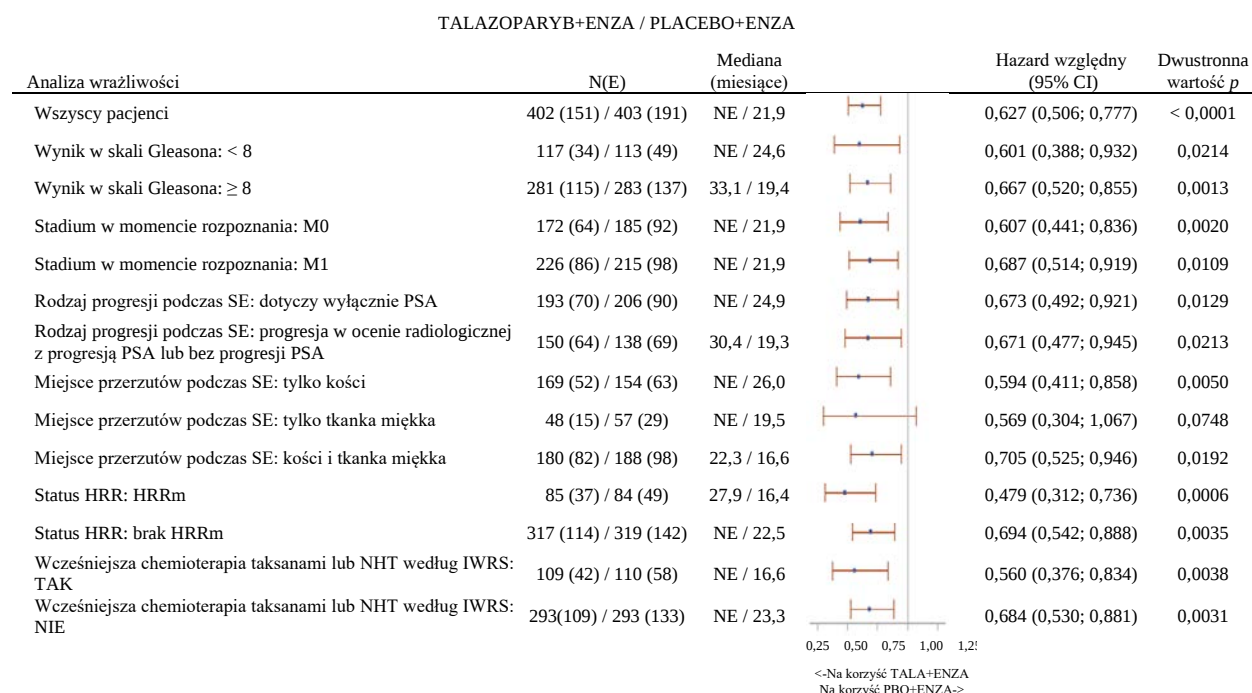
- ^b Hazard względny oparty na modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, stratyfikowanego według wcześniejszego leczenia NHT (abirateronem) lub chemioterapią taksanami w przypadku CSPC („tak” w porównaniu z „nie”), przy wartości < 1 przemawiającej na korzyść talazoparybu.

Rycina 4. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące rPFS w ocenie BICR — TALAPRO-2 (mCRPC)



Objaśnienie skrótów: BICR = niezależna centralna komisja weryfikacyjna pracująca w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central review*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); mCRPC = przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); rPFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie radiologicznej (ang. *radiographic progression-free survival*)

Rycina 5. Wykres przedstawiający wyniki analiz rPFS dla kluczowych podgrup — TALAPRO-2 (mCRPC)



Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); ctDNA = krążące DNA nowotworowe (ang. *circulating tumour DNA*); ENZA = enzalutamid; HRR = naprawa przez rekombinację homologiczną (ang. *homologous recombination repair*); HRRm = mutacja genu odpowiedzialnego za naprawę przez rekombinację

homologiczną (ang. *homologous recombination repair gene mutated*); IWRS = *Interactive Web Response System*; mCRPC = przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); N = liczba uczestników; NE = nie podlega ocenie / nie osiągnięto; NHT = innowacyjna terapia hormonalna (ang. *novel hormone therapy*); PBO = placebo; PSA = swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate-specific antigen*); rPFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie radiologicznej (ang. *radiographic progression-free survival*); SE = włączenie do badania (ang. *study entry*); TALA = talazoparyb
Hazard względny dla wszystkich pacjentów oparto na modelu Coxa stratyfikowanym przez czynniki stratyfikacji randomizacji. Dla wszystkich podgrup hazard względny oparto na niestratyfikowanym modelu Coxa, w którym jedyną współzmienną było leczenie. Hazard względny < 1 przemawia na korzyść talazoparybu.
Status HRR określa się na podstawie prospektywnych wyników opartych na tkance nowotworowej i prospektywnych wynikach ctDNA z krwi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań talazoparybu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu rak piersi i rak gruczołu krokowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na talazoparyb ogólnie zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,025 mg do 2 mg po wielokrotnym podawaniu raz na dobę. Po wielokrotnym podawaniu talazoparybu w dawce 1 mg raz na dobę w monoterapii u pacjentów z rakiem piersi, średnia geometryczna [% współczynnika zmienności (CV%)] pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC) i maksymalne obserwowane stężenie talazoparybu w osoczu (C_{max}) w stanie stacjonarnym mieściły się w zakresie, odpowiednio, od 126 (107) ng•h/ml do 208 (37) ng•h/ml i od 11 (90) ng/ml do 19 (27) ng/ml. Po podaniu doustnym talazoparybu w dawce 0,5 mg raz na dobę w skojarzeniu z enzalutamidem pacjentom z mCRPC, średnia geometryczna (CV%) C_{trough} w stanie stacjonarnym podczas wizyt pacjentów wahała się od 3,29 do 3,68 ng/ml (od 45% do 48%), co mniej więcej pokrywało się z zaobserwowaną wartością 3,53 ng/ml (61%) podczas podawania talazoparybu w monoterapii w dawce 1 mg raz na dobę pacjentom z rakiem piersi. W przypadku podawania talazoparybu w dawkach wielokrotnych raz na dobę jego stężenie w osoczu osiągało stan stacjonarny w ciągu 2 do 3 tygodni, gdy produkt podawano w monoterapii, oraz w ciągu około 9 tygodni podczas stosowania jednocześnie z enzalutamidem. Mediana współczynnika kumulacji talazoparybu po wielokrotnym podawaniu doustnym w dawce 1 mg raz na dobę w monoterapii mieściła się w zakresie wartości od 2,3 do 5,2. Talazoparyb jest substratem transporterów P-gp i BCRP.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym talazoparybu mediana czasu do osiągnięcia C_{max} (t_{max}) wynosiła zazwyczaj od 1 do 2 godzin po podaniu. Nie przeprowadzono badania bezwzględnej dostępności biologicznej u ludzi. Jednak na podstawie danych dotyczących wydalania z moczem szacuje się, że bezwzględna biodostępność wynosi co najmniej 41%, przy czym frakcja wchłonięta wynosi co najmniej 69% (patrz, Eliminacja). Nie oczekuje się, aby leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego w żołądku wywierały znaczący wpływ na ekspozycję na talazoparyb, zważywszy, że przy wszystkich wartościach pH między 1 a 6,8 talazoparyb wykazuje wystarczającą rozpuszczalność. Dwadzieścia osiem procent (28%) pacjentów w badaniu rejestracyjnym przyjmowało leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego, głównie inhibitory pompy protonowej.

Wpływ pokarmu

Spożycie pokarmu zmniejszało szybkość, ale nie stopień wchłaniania talazoparybu. Podanie pojedynczej doustnej dawki talazoparybu z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem (o wartości energetycznej 827 kalorii i zawartości 57% tłuszczu) spowodowało zmniejszenie średniej wartości C_{max} talazoparybu o około 46% i wydłużenie mediany t_{max} z 1 do 4 godzin, natomiast nie miało żadnego wpływu na wartość AUC_{inf} . Na podstawie tych wyników można stwierdzić, że produkt Talzenna może być przyjmowany wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Średnia populacyjna pozorna objętość dystrybucji talazoparybu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) wyniosła 420 l. W warunkach *in vitro* talazoparyb wiąże się z białkami osocza w około 74% niezależnie od stężenia w zakresie stężeń od 0,01 μM do 1 μM . Wydaje się, że zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie mają wpływu na wiązanie się talazoparybu z białkami, ponieważ nie zaobserwowano wyraźnej zależności średniego udziału frakcji niezwiązanej (f_u) talazoparybu w osoczu ludzkim *in vivo* od stopnia upośledzenia czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

Talazoparyb ulega minimalnemu metabolizmowi wątrobowemu u ludzi. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg talazoparybu znakowanego izotopem węgla [^{14}C] u ludzi nie stwierdzono żadnych metabolitów głównych krążących w osoczu, a talazoparyb był jedyną krążącą jednostką składową leku. Nie odzyskano żadnych metabolitów wydalonych z moczem ani kałem, z których każde z osobna reprezentowałyby więcej niż 10% podanej dawki.

W warunkach *in vitro* talazoparyb w stężeniach istotnych klinicznie nie jest inhibitorem następujących izoenzymów cytochromu P450 (CYP): CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5. Nie jest też induktorem CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

W warunkach *in vitro* talazoparyb nie hamował żadnego z głównych transporterów błonowych [P-gp, BCRP, polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1 i OATP1B3, transporterów kationów organicznych OCT1 i OCT2, transporterów anionów organicznych OAT1 i OAT3, pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP, ang. *bile salt export pump*) ani transporterów MATE (ang. *multidrug and toxin extrusion*) MATE1 i MATE2-K] w jelitach, wątrobie ani nerkach w klinicznie istotnych stężeniach.

W warunkach *in vitro* talazoparyb nie hamował żadnej z głównych izoform UDP-glukuronozylotransferazy (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 ani 2B15) w stężeniach istotnych klinicznie.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji talazoparybu jest eliminacja przez nerki w postaci niezmienionej (filtracja bierna i wydzielanie czynne). P-gp prawdopodobnie bierze udział w czynnym wydzielaniu nerkowym talazoparybu. Średnia wartość ($\pm$ odchylenie standardowe) okresu półtrwania talazoparybu w osoczu w końcowej fazie eliminacji wyniosła 90 (± 58) godzin, a średni populacyjny (zmienność międzyosobnicza) pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) wyniósł 6,5 (31%) l/h u pacjentów onkologicznych. U 6 pacjentek, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną talazoparybu znakowanego izotopem węgla [^{14}C], średnio 69% ($\pm 8,6\%$) i 20% ($\pm 5,5\%$) całkowitej podanej dawki radioaktywnej odzyskano, odpowiednio, w moczu i w kale. Wydalanie niezmienionej postaci talazoparybu z moczem było główną drogą eliminacji, stanowiąc 55% podanej dawki, podczas gdy niezmieniona postać talazoparybu odzyskana z kałem stanowiła 14%.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, masa ciała

Przeprowadzono analizę farmakokinetyki populacyjnej z wykorzystaniem danych uzyskanych od 490 pacjentów onkologicznych, którzy otrzymywali talazoparyb w dawce 1 mg na dobę w monoterapii, w celu oceny wpływu wieku (od 18 do 88 lat), płci (53 mężczyzn i 437 kobiet) oraz masy ciała (od 35,7 kg do 162 kg) na farmakokinetykę talazoparybu. Wyniki wykazały, że wiek, płeć i masa ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę talazoparybu.

Rasa

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej uwzględniającej 490 pacjentów, którzy otrzymywali talazoparyb w dawce 1 mg na dobę w monoterapii, spośród których 41 pacjentów było pochodzenia

azjatyckiego, a 449 nieazjatyckiego (361 rasy białej, 16 rasy czarnej, 9 rasy innej i 63 rasy niekreślonej w analizie), wykazały, że pozorny całkowity klirens talazoparybu po podaniu doustnym (CL/F) był większy u pacjentów pochodzenia azjatyckiego niż u pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego, co wskazuje, że ekspozycja na lek (AUC) u pacjentów pochodzenia azjatyckiego jest o 19% mniejsza.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano farmakokinetyki talazoparybu u pacjentów w wieku < 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie talazoparybu w monoterapii

Dane z badania farmakokinetyki przeprowadzonego u pacjentów z zaawansowanym nowotworem i różnym stopniem zaburzeń czynności nerek wykazały, że całkowita ekspozycja na talazoparyb (AUC_{0-24}) po wielokrotnym podaniu dawek talazoparybu raz na dobę wzrosła, odpowiednio, o 92% i 169% u pacjentów z umiarkowanymi ($eGFR\ 30 - < 60\text{ ml/min}$) i ciężkimi ($eGFR < 30\text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek ($eGFR \geq 90\text{ ml/min}$). Wartość C_{max} talazoparybu zwiększyła się, odpowiednio, o 90% i 107% u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR\ 60 - < 90\text{ ml/min}$) ekspozycja na talazoparyb była podobna do zaobserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponadto wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej uwzględniającej 490 pacjentów, spośród których u 132 występowały łagodne zaburzenia czynności nerek ($CrCl$ od 60 do $< 90\text{ ml/min}$), u 33 pacjentów umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($CrCl$ od 30 do $< 60\text{ ml/min}$), a u 1 pacjenta ciężkie zaburzenia czynności nerek ($CrCl < 30\text{ ml/min}$), wykazały, że pozorny całkowity klirens talazoparybu po podaniu doustnym (CL/F) był zmniejszony, odpowiednio, o 14% i 37% u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, co odpowiada zwiększeniu wartości AUC o 17% i 59%, w porównaniu z CL/F u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($CrCl \geq 90\text{ ml/min}$). Nie badano farmakokinetyki talazoparybu u pacjentów wymagających hemodializy (patrz punkt 4.2).

Stosowanie talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej uwzględniającej 412 pacjentów z mCRPC, którzy otrzymywali talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem, u 152 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek ($60\text{ ml/min} \leq CrCl < 90\text{ ml/min}$), u 72 umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30\text{ ml/min} \leq CrCl < 60\text{ ml/min}$), a u 2 ciężkie zaburzenia czynności nerek ($CrCl < 30\text{ ml/min}$). CL/F talazoparybu zmniejszył się o odpowiednio 8% i 27%, co odpowiada wzrostowi wartości AUC o 9% i 37% u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie badano farmakokinetyki talazoparybu u pacjentów wymagających hemodializy (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie talazoparybu w monoterapii

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej uwzględniającej 490 pacjentów, którzy otrzymywali talazoparyb w dawce 1 mg na dobę w monoterapii, spośród których u 118 występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq 1,0 \times GGN$ i $AspAT > GGN$ lub bilirubina całkowita od $> 1,0$ do $1,5 \times GGN$ i dowolna wartość aktywności $AspAT$), wykazały, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę talazoparybu. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki talazoparybu u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita od $> 1,5$ do $3,0 \times GGN$ i dowolna wartość aktywności $AspAT$) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $> 3,0 \times GGN$ i dowolna wartość aktywności $AspAT$). Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której wykorzystano dane z tego badania, wykazały, że łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę talazoparybu (patrz punkt 4.2).

Stosowanie talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania talazoparybu.

Genotoksyczność

Talazoparyb nie wykazywał działania mutagennego w bakteryjnym teście rewersji mutacji (Amesa). Talazoparyb wykazywał działanie klastogenne w teście aberracji chromosomowej w warunkach *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz w teście mikrojąderkowym w warunkach *in vivo* u szczurów przy ekspozycji podobnej do klinicznie istotnych dawek. Stwierdzone działanie klastogenne jest spójne z niestabilnością genomową wynikającą z głównego działania farmakologicznego talazoparybu, co wskazuje na możliwość wywierania przez tę substancję czynną działania genotoksycznego u ludzi.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzonych na szczurach i psach przy subterapeutycznych poziomach ekspozycji zaobserwowano głównie następujące objawy toksyczności: ubogokomórkowość szpiku kostnego z zależnym od dawki spadkiem liczby komórek krwiotwórczych, zmniejszenie ilości tkanki limfoidalnej w wielu narządach oraz zanik i (lub) zmiany zwyrodnieniowe jąder, najądrzy i kanalików nasiennych. Ponadto przy wyższym poziomie ekspozycji zaobserwowano również zależne od dawki nasilenie apoptozy/martwicy w przewodzie pokarmowym, wątrobie i jajnikach. Większość odchyleń stwierdzonych w badaniach histopatologicznych było na ogół odwracalnych, a wpływ niniejszego produktu leczniczego na jądra był częściowo odwracalny po 4 tygodniach od zaprzestania jego stosowania. Te wyniki dotyczące toksyczności są zgodne z farmakologią talazoparybu i jego dystrybucją w poszczególnych tkankach.

Toksykologia rozwojowa

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów wykazano, że talazoparyb powoduje śmierć zarodka i płodu, wady rozwojowe płodu (zahamowanie uwypuklenia oczu, małowocze, rozszczep mostka, zrośnięcie łuku kręgow szyjnych) i zmiany strukturalne w kościach przy ekspozycji ogólnoustrojowej AUC₂₄ u matki, która to ekspozycja stanowi około 0,09-krotność odpowiadającej jej ekspozycji u ludzi w zalecanej dawce.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (celuloza mikrokrystaliczna i krzemu dwutlenek)

Otoczka kapsułki 0,1 mg

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Otoczka kapsułki 0,25 mg

Hypromeloza
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

Otoczka kapsułki 1 mg

Hypromeloza
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Amonu wodorotlenek (E527)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek (E525)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Talzenna 0,1 mg kapsułki twarde

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP) z wkładką uszczelniającą zgrzewaną indukcyjnie. Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawierające 30 kapsułek w butelce z HDPE.

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP) z wkładką uszczelniającą zgrzewaną indukcyjnie. Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawierające 30 kapsułek w butelce z HDPE.

Blister perforowany, jednodawkowy z polichlorku winylu/chlorku poliwinylidenu (PVC/PVdC) pokryty odrywaną folią aluminiową. Wielkości opakowań: pudełko tekturowe zawierające 30 × 1 kapsułka, 60 × 1 kapsułka lub 90 × 1 kapsułka w blistrach jednodawkowych.

Talzenna 1 mg kapsułki twarde

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP) z wkładką uszczelniającą zgrzewaną indukcyjnie. Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawierające 30 kapsułek w butelce z HDPE.

Blister perforowany, jednodawkowy z polichlorku winylu/chlorku poliwinylidenu (PVC/PVdC) pokryty odrywaną folią aluminiową. Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawierające 30 × 1 kapsułka w blisterach jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Talzenna 0,1 mg kapsułki twarde

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg kapsułki twarde

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 kwietnia 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.04.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.