Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/140/talzenna-0-25-mg-30-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L01XK04

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TALZENNA® 0.25 mg sert kapsül
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her kapsül 0,25 mg talazoparibe eşdeğer 0,363 mg talazoparib tosilat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Fildişi rengi bir kapak (siyah renkte "Pfizer" baskılı) ve beyaz gövdeli ("siyah renkte "TLZ 0.25" baskılı), yaklaşık 14,30 mm x 5,32 mm boyutlarında, opak sert kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TALZENNA, BRCA1 veya 2 germline mutasyonu olan HER2-negatif, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanserinde daha önce neo adjuvan/adjuvan/metastatik süreçte antrasiklin ve/veya taksan ile tedavi almış ve progrese olmuş hastalarda monoterapi olarak endikedir. Hastalar önceden platinli tedavi aldıysa son platinli tedaviden sonraki 6 ay içinde progrese (refrakter) olmamalıdır. Hormon reseptörü pozitif meme kanseri varlığında ise bu şartlara ek olarak metastatik süreçte en az bir basamak endokrin bazlı tedavi almış olmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
TALZENNA ile tedavi antikanser tıbbi ürünlerinin kullanımı konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir.

TALZENNA ile meme kanseri tedavisi uygulanacak hastalar, valide edilmiş bir test yöntemi kullanılarak deneyimli bir laboratuvar tarafından belirlenen deleteriyöz veya şüpheli deleteriyöz germ hattı BRCA mutasyonlarının varlığına bağlı olarak seçilmelidir.

BRCA mutasyonlu hastalar için, geçerli olduğu şekilde yerel düzenlemelere uygun olarak genetik danışmanlık yapılmalıdır.

Önerilen TALZENNA dozu günde bir kez oral olarak alınan 1 mg kapsüldür. Hastalar, hastalık ilerleyinceye veya kabul edilemez düzeyde toksisite meydana gelinceye kadar tedavi edilmelidir.

Atlanan doz
Hasta kusarsa veya bir dozu atlarsa, ek bir doz alınmamalıdır. Bir sonraki reçete edilen doz, normal zamanda alınmalıdır.

Doz düzenlemeleri
Advers ilaç reaksiyonlarının yönetilmesi için, şiddete ve klinik duruma bağlı olarak tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılması düşünülmelidir (Tablo 2). Önerilen doz azaltımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Toksisiteler için doz düzenlemeleri

	Doz düzeyi
Önerilen başlangıç dozu	Günde bir kez 1 mg (bir adet 1 mg kapsül)
İlk doz azaltımı	Günde bir kez 0,75 mg (üç adet 0,25 mg kapsül)
İkinci doz azaltımı	Günde bir kez 0,5 mg (iki adet 0,25 mg kapsül)
Üçüncü doz azaltımı	Günde bir kez 0,25 mg (bir adet 0,25 mg kapsül)

Tam kan sayımı TALZENNA tedavisine başlanmadan önce alınmalı ve aylık olarak ve klinik olarak gerekli olduğu durumlarda (bkz. Tablo 2 ve bölüm 4.4).

Tablo 2. Doz modifikasyonu ve yönetimi

	Aşağıdaki derecelere düzelme olana kadar TALZENNA'ya ara verilir	**TALZENNA'ya Devam Edilir**
Hemoglobin <8 g/dl	≥9 g/dl	TALZENNA'ya sonraki düşük dozda devam edilir
Trombosit sayısı <50.000/µl	≥75.000/µl	
Nötrofil sayısı <1.000/µl	≥1.500/µl	
Derece 3 veya Derece 4 hematolojik olmayan advers reaksiyon	≤ Derece 1	TALZENNA'ya sonraki düşük dozda devam edilmesi veya kesilmesi düşünülmelidir

P-glikoprotein inhibitörleri (P-gp) ile birlikte tedavi
Güçlü P-gp inhibitörleri artmış talazoparib maruziyetine yol açabilir. Talazoparib ile tedavi sırasında güçlü P-gp inhibitörlerinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Birlikte kullanım ancak potansiyel yarar ve riskler dikkatle değerlendirildikten sonra düşünülmelidir. Eğer güçlü bir P-gp inhibitörüyle birlikte kullanım kaçınılmazsa, TALZENNA dozu sonraki düşük doza düşürülmelidir. Güçlü P-gp inhibitörü kesildiğinde, TALZENNA dozu (P-gp inhibitörünün 3–5 yarılanma-ömründen sonra) güçlü P-gp inhibitörüne başlanmadan önce kullanılan doza yükseltilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Uygulama şekli:
TALZENNA oral kullanım içindir. Kapsül içeriğiyle temastan kaçınmak için, sert talazoparib kapsülleri bir bütün olarak yutulmalı, açılmamalı veya çözülmemelidir. Kapsüller yiyeceklerle birlikte veya bağımsız olarak alınabilir (bkz. bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Karaciğer Yetmezliği:
Hafif karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin ≤1 × normal [ULN] ve aspartat aminotransferaz (AST) >ULN veya toplam bilirubin >1,0 ila 1,5 × ULN ve herhangi bir AST), orta karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin >1,5 ila 3,0 × ULN ve herhangi bir AST) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin >3,0 × ULN ve herhangi bir AST) olan hastalar için bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

Böbrek Yetmezliği:
Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar için (60 ml/dk ≤ kreatinin klirensi [CrCl] <90 ml/dk) doz ayarı yapılması gerekli değildir. Orta şiddette böbrek yetmezliği (30 ml/dk ≤CrCl <60 ml/dk) olan hastalar için, önerilen TALZENNA dozu günde bir kez 0,75 mg'dır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için (15 mL/dk ≤ CrCl <30 ml/dk), önerilen TALZENNA başlangıç dozu günde bir kez 0,5 mg'dır. TALZENNA, CrCl <15 ml/dk olan hastalarda veya hemodiyalize ihtiyacı olan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
18 yaşın altındaki çocuklarda TALZENNA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda (≥65 yaş) doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Talazoparibe veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

TALZENNA emzirme dönemi boyunca kontrendikedir. (bkz. bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

<u>Miyelosüpresyon</u>

Talazoparib ile tedavi edilen hastalarda anemi, lökopeni/nötropeni ve/veya trombositopeniden oluşan miyelosüpresyon bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalarda önceki tedavinin neden olduğu hematolojik toksisite (≤Derece 1) düzelmeden önce talazoparib başlanmamalıdır.

Talazoparib alan hastalarda, hematoloji parametreleri ve anemi, lökopeni/nötropeni ve/veya trombositopeni ile ilişkili belirti ve bulgular rutin olarak izlenmelidir. Bu vakalar meydana geldiği takdirde doz değişikliklerinin (azaltma veya kesme) yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.2). Gerektiğinde kan ve/veya trombosit transfüzyonu ile birlikte veya ayrı olarak ve/veya koloni uyarıcı faktörler uygulanarak, destekleyici tedavi kullanılabilir.

<u>Miyelodisplastik sendrom/Akut miyeloid lösemi</u>

Talazoparib dahil çoklu (adenosin difosfat-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörlerini alan hastalarda Miyelodisplastik Sendrom/Akut Miyeloid Lösemi (MDS/AML) bildirilmiştir. Genel olarak, klinik çalışmalarda talazoparib ile tedavi edilen solid tümörlü hastaların %< 1'inde MDS/AML bildirilmiştir. MDS/AML'nin gelişmesine katkıda bulunan potansiyel faktörler arasında, daha önceki platin içeren kemoterapi, DNA hasarına neden olan diğer ajanlar veya

radyoterapi bulunmaktadır. Tam kan sayımları başlangıçta alınmalı ve tedavi sırasında hematolojik toksisite belirtileri açısından aylık olarak izlenmelidir. MDS/AML kesinleştiği takdirde talazoparib kesilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrasepsiyon

Talazoparib, insan periferal kan lenfositlerinde bir *in vitro* kromozomal aberasyon tayininde ve sıçanlarda yürütülen bir *in vivo* kemik iliği mikronükleus tayininde klastojenik olmasına karşın, bir Ames tayininde mutajenik olmamıştır (bkz. bölüm 5.3) ve gebe kadınlara verildiği takdirde fetüse zarar verebilir. Gebe kadınlar, fetüse yönelik potansiyel zarar konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.6). Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, TALZENNA alırken ve tedavinin başlangıcında hamile kalmamalıdır. Tedaviden önce, çocuk doğurma potansiyeli bulunan tüm kadınlara bir gebelik testi yapılmalıdır.

Kadın hastalar için, TALZENNA ile tedavi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonra en az 7 ay boyunca oldukça etkili bir doğum kontrol yöntemi gereklidir. Meme kanseri olan hastalarda hormonal doğum kontrolü önerilmediğinden, hormonal olmayan ve tamamlayıcı iki doğum kontrolü yöntemi kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.6).

Partnerleri gebe olan veya çocuk doğurma potansiyeli taşıyan erkek hastalar, TALZENNA tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az 4 ay boyunca (vazektomiden sonra dahi) etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Talazoparib, ilaç taşıyıcıları P-gp ve Meme Kanserine Dirençli Protein (BCRP) için bir substrattır ve esas olarak böbrek klirensi ile değişmemiş bileşik şeklinde atılır.

Talazoparibin plazma konsantrasyonlarını etkileyebilecek ajanlar

P-gp inhibitörleri
İlerlemiş solid tümörlü hastalarda yapılan ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasından elde edilen veriler, bir P-gp inhibitörü olan itrakonazol 100 mg'ın günde iki kez tek bir 0,5 mg talazoparib dozuyla birlikte uygulanmasının, tek başına uygulanan tek bir 0,5 mg talazoparib dozuna kıyasla, toplam talazoparibe maruziyeti (EAA_{inf}) ve pik konsantrasyonunu (C_{maks}) sırasıyla %56 ve %40 artırdığını işaret etmiştir. Popülasyon farmakokinetiği (PK) analizinde de güçlü P-pg inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımının, tek başına verilen talazoparibe kıyasla talazoparibe maruziyeti %45 artırdığı görülmüştür.

Güçlü P-gp inhibitörlerinin (amiodaron, karvedilol, klaritromisin, kobisistat, darunavir, dronedaron, eritromisin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lapatinib, lopinavir, propafenon, kinidin, ranolazin, ritonavir, sakuinavir, telaprevir, tipranavir ve verapamil dahildir, ancak bunlarla sınırlı değildir) eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Güçlü bir P-gp inhibitörüyle birlikte uygulama zorunluysa, TALZENNA dozu düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

P-gp indükleyiciler
İlerlemiş solid tümörlü hastalarda yapılan ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasından elde edilen veriler, tek bir 1 mg talazoparib dozunun bir P-gp indükleyici olan rifampin 600 mg ile birlikte uygulanmasının (rifampin, talazoparib dozunun uygulanacağı gün talazoparibden 30 dakika önce birlikte uygulanmıştır), tek başına uygulanan 1 mg'lık tek bir talazoparib dozuna kıyasla talazoparib C_{maks} değerini yaklaşık %37 artırdığını, EAA_{inf} değerini ise etkilemediğini işaret etmiştir. Bu muhtemelen, ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında test edilen koşullarda hem P-gp

indüksiyonunun hem de rifampinle inhibisyonun net etkisidir. Rifampinle birlikte uygulandığında talazoparibde doz düzenlemesi yapılması gerekmez. Ancak diğer P-gp indükleyicilerin talazoparibe maruziyet üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Diğer P-gp indükleyiciler (karbamazepin, fenitoin ve sarı kantaron dahildir, ancak bunlarla sınırlı değildir) talazoparibe maruziyeti azaltabilir.

BCRP inhibitörleri
BCRP inhibitörlerinin talazoparib PK'sı üzerindeki etkisi *in vivo* araştırılmamıştır. Talazoparibin BCRP inhibitörleriyle birlikte uygulanması, talazoparibe maruziyeti artırabilir. Güçlü BCRP inhibitörleriyle (kurkumin ve siklosporin dahildir, ancak bunlarla sınırlı değildir) eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. Güçlü BCRP inhibitörleriyle birlikte uygulama zorunluysa, hasta artış gösterebilecek advers reaksiyonlar için takip edilmelidir.

Asit azaltıcı maddelerin etkisi
Popülasyon PK analizi, proton pompası inhibitörleri histamin reseptörü 2 antagonistlerini (H_2RA) içeren asit azaltıcı maddelerin veya diğer asit azaltıcı maddelerin birlikte uygulanmasının, talazoparibin absorpsiyonu üzerinde önemli etkisi olmadığını işaret etmektedir.

Sistemik hormonal doğum kontrolü
Talazoparib ve doğum kontrolü hapları arasında ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar TALZENNA alırken gebe kalmamalıdır ve tedavi başlangıcında gebe olmamalıdır. Tüm doğurgan kadınlarda, tedavi öncesinde gebelik testi yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, talazoparible tedaviye başlamadan önce, tedavi esnasında ve talazoparible uygulanan tedaviyi durdurduktan sonra 7 ay boyunca yüksek seviyede etkili doğum kontrolü yöntemleri kullanmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Meme kanseri olan hastalarda hormonal doğum kontrolü önerilmediğinden, hormonal olmayan ve tamamlayıcı iki doğum kontrolü yöntemi kullanılmalıdır. Partnerleri çocuk doğurma potansiyeline sahip veya gebe olan erkek hastalara, TALZENNA ile tedavi esnasında ve son dozdan sonra en az 4 ay boyunca etkin doğum kontrolü kullanma (vazektomiden sonra dahi) tavsiyesi verilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda TALZENNA kullanımıyla ilgili veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, embriyo-fetal toksisitesi olduğu ortaya konmuştur (bkz. bölüm 5.3). TALZENNA, gebe kadınlara verildiğinde fetüs hasarına neden olabilir. TALZENNA, gebelik esnasında veya çocuk doğurma potansiyeline sahip olup doğum kontrolü kullanmayan kadınlar

için önerilmez (bkz. bölüm 4.4). TALZENNA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Talazoparibin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen çocuklar için risk dışlanamaz ve bu nedenle, TALZENNA uygulanan tedavi esnasında ve son dozdan sonra en az 1 ay boyunca emzirme önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hastalarda fertilite ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Testisler (kısmen geri dönüşümlü) ve overlerden (geri dönüşümlü) elde edilen klinik dışı bulgulara dayanılarak TALZENNA üreme potansiyeli olan erkeklerde fertiliteyi azaltabilir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
TALZENNA araç ve makine kullanımı üzerine çok az bir etkiye sahip olabilir. Talazoparib uygulandıktan sonra yorgunluk/halsizlik veya baş dönmesi meydana gelebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

TALZENNA'nın genel güvenlilik profili, germ hattı BRCA mutasyonlu, HER2 negatif lokal ileri veya metastatik meme kanseri üzerinde yürütülen randomize Faz 3 çalışmasındaki 286 hasta ve germ hattı BRCA mutasyonlu lokal ileri veya metastatik meme kanseri üzerinde yürütülen non-randomize bir Faz 2 çalışmasındaki 83 hasta dahil olmak üzere, solid tümörler için klinik çalışmalarda günde 1 mg talazoparib alan 494 hastadan toplanan verilere dayanmaktadır.

Bu klinik çalışmalarda talazoparib alan hastalarda karşılaşılan en yaygın (≥%25) advers reaksiyonlar, yorgunluk (%57,1), anemi (%49,6), bulantı (%44,3), nötropeni (%30,2), trombositopeni (%29,6) ve baş ağrısıdır (%26,5). Talazoparibin en yaygın (≥%10) Derece ≥3 advers reaksiyonları, anemi (%35,2), nötropeni (%17,4) ve trombositopeni (%16,8) olmuştur.

Herhangi bir advers reaksiyona bağlı doz değişiklikleri (doz azaltım veya doz kesintileri), TALZENNA alan hastaların %62,3'ünde meydana gelmiştir. Doz değişikliklerine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar, anemi (%33,0), nötropeni (%15,8) ve trombositopeni (%13,4) idi.

Hastaların %3,6'sında tedavi bir advers reaksiyondan ötürü kalıcı olarak kesilmiştir. Medyan maruziyet süresi 5,4 ay olmuştur (aralık 0,03 ila 61,1 ay).

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Tablo 3. 5 çalışmadan (N=494) toplanan verilere dayanan advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı **Sıklık** **Tercih edilen terim**	**Tüm dereceler*** **n (%)**	**Derece 3** **n (%)**	**Derece 4** **n (%)**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Çok yaygın			
Trombositopeni[a]	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anemi[b]	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)

Nötropeni[c]	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Lökopeni[d]	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
Yaygın			
Lenfopeni[e]	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Çok yaygın			
İştah azalması	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Sinir sistemi hastalıkları			
Çok yaygın			
Baş dönmesi	69 (14,0)	1 (0,2)	N/A
Baş ağrısı	131 (26,5)	5 (1,0)	N/A
Yaygın			
Disguzi	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinal hastalıklar			
Çok yaygın			
Kusma	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
İshal	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Mide bulantısı	219 (44,3)	4 (0,8)	N/A
Abdominal ağrı[f]	105 (21,3)	8 (1,6)	N/A
Yaygın			
Stomatit	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dispepsi	41 (8,3)	0 (0,0)	N/A
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları			
Çok yaygın			
Alopesi[g]	110 (22,3)	N/A	N/A
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Çok yaygın			
Yorgunluk[h]	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

n=hasta sayısı; N/A=uygulanabilir değil.

* Derece 5 advers ilaç reaksiyonları olmamıştır.

a. Trombositopeni ve azalmış trombosit sayısı tercih edilen terimlerini içerir.

b. Anemi, azalmış hematokrit ve azalmış hemoglobin tercih edilen terimlerini içerir.

c. Nötropeni ve azalmış nötrofil sayısı tercih edilen terimlerini içerir.

d. Lökopeni ve azalmış beyaz kan hücresi sayısı terimlerini içerir.

e. Azalmış lenfosit sayısı ve lenfopeni tercih edilen terimlerini içerir.

f. Karın ağrısı, üst abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık ve alt abdominal ağrı tercih edilen terimlerini içerir.

g. Talazoparib için Derece 1 %21 ve Derece 2 %2'dir.

h. Yorgunluk ve asteni tercih edilen terimlerini içerir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Miyelosüpresyon

Talazoparib 1 mg/gün ile tedavi edilen hastalarda miyelosüpresyon ile ilişkili advers reaksiyonlar; anemi, nötropeni ve trombositopeni, çok yaygın olarak bildirilmiştir. Derece 3 ve Derece 4 miyelosüpresyonla-ilişkili olaylar, anemi %34,8 ve %0,4, nötropeni %15,6 ve %1,8 ve trombositopeni %12,8 ve %4,0 için bildirilmiştir. Miyelosüpresyonla-ilişkili advers olaylara bağlı hiçbir ölüm bildirilmemiştir. Doz değişikliklerine bağlı miyelosüpresyonla-ilişkili advers olaylar, talazoparib 1 mg/gün popülasyonundaki hastaların en fazla yaklaşık %30'unda, çalışma ilacının kalıcı olarak kesilmesiyle ilişkili olanlar ise hastaların %1'inden azında bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Talazoparib ile doz aşımı hakkındaki deneyimler sınırlıdır. 1. günde yanlışlıkla otuz adet 1 mg'lık talazoparib kapsülü alan bir (1) hastada advers reaksiyon bildirilmemiş ve hasta derhal gastrik dekontaminasyon ile tedavi edilmiştir. Doz aşımının semptomları belirlenmemiştir. Doz aşımı durumunda talazoparib ile tedavi durdurulmalı, hekimler mide dekontaminasyonunu düşünmeli, genel destekleyici önlemleri izlenmeli ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar, Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri
ATC kodu: L01XK04

Etki mekanizması:
Talazoparib, PARP enzimleri PARP1 ve PARP2'nin bir inhibitörüdür. PARP enzimleri; DNA onarımı, gen transkripsiyonu ve hücre ölümü gibi, hücre DNA hasar yanıt sinyal yolaklarında rol oynar. PARP inhibitörleri (PARPi), kanser hücreleri üzerinde, bir PARPi'ye bağlanan PARP proteininin bir DNA lezyonundan kolayca ayrışmadığından, DNA onarımına, replikasyonuna ve transkripsiyonuna ve sonuç olarak da apoptoz ve/veya hücre ölümüne engel olduğu PARP katalitik aktivitesinin inhibisyonu ve PARP yakalama olmak üzere 2 mekanizma ile sitotoksik etkiler göstermektedir. DNA onarım genlerinde kusurlar barındıran kanser hücre hatlarının tek ajan olarak talazoparib ile tedavisi, çift sarmallı DNA kopmalarının bir belirteci olan γH2AX düzeyinin artışına yol açarak azalmış hücre proliferasyonuna ve artmış apoptoza neden olur. Talazoparibin anti tümör etkisi ayrıca, hastanın daha önce platin bazlı bir rejimle tedavi edilmiş olduğu hastadan türetilmiş ksenogreft (PDX) BRCA mutant meme kanseri modelinde de gözlenmiştir. PDX modelinde talazoparib tümör büyümesini azaltmış ve tümörlerde γH2AX düzeyini ve apoptozu arttırmıştır.

Kardiyak elektrofizyoloji

Talazoparibin kardiyak repolarizasyon üzerindeki etkisi, başlangıçtan itibaren kalp atış hızı (QTc) için düzeltilmiş QT aralığının değişimi ile ileri evre solid tümörlü 37 hastadaki karşılık gelen plazma talazoparib konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi belirlemek için, zaman eşleşmeli elektrokardiyogramlar (EKG) kullanılarak değerlendirilmiştir. Talazoparib, klinik olarak önerilen günde bir kez 1 mg'lık maksimum dozda QTc uzaması üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkide bulunmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Randomize Faz 3 çalışması EMBRACA
EMBRACA, germ hattı BRCA mutasyonlu HER2 negatif, lokal ileri evre veya metastatik meme kanseri olan, metastazlı ya da lokal ileri evre hastalıkları için daha önce en fazla 3 sitotoksik kemoterapi rejimi almış hastalarda TALZENNA'nın kemoterapiyle (kapesitabin,

eribulin, gemsitabin, vinorelbin) karşılaştırıldığı açık etiketli, randomize, paralel, 2 kollu, çok merkezli bir çalışma olmuştur. Hastaların, neoadjuvan, adjuvan ve/veya metastatik tedavi için bir antrasiklin ve/veya taksanla (kontrendike değilse) tedavi almış olmaları şart koşulmuştur. İleri evre hastalık için daha önce platin tedavisi alan hastalarda, platin tedavisi esnasında hastalık ilerlemesi bulgusu olmaması şart kılınmıştır. Daha önce bir PARP inhibitörüyle tedavi alanlara izin verilmemiştir.

EMBRACA çalışmasında randomize edilen 431 hastanın 408'inde (%95), bir klinik çalışma tayini kullanılarak deleteriyöz veya şüpheli deleteriyöz gBRCAm olduğu merkezi olarak onaylanmıştır ve bunların 354'ü (%82) BRACAnalysis CDx® kullanılarak onaylanmıştır. BRCA mutasyonu durumu (meme kanseri yatkınlık geni 1 [BRCA1] pozitif veya meme kanseri yatkınlık geni 2 [BRCA2] pozitif) her iki tedavi kolu arasında benzer olmuştur.

Toplam 431 hasta 2:1 randomize edilerek, ilerleme ya da kabul edilemez toksisite görülene kadar günde bir kez TALZENNA 1 mg kapsülleri veya standart dozlarda kemoterapi almıştır. EMBRACA çalışmasında randomize edilen 431 hastanın 287'si TALZENNA koluna, 144'ü kemoterapi koluna randomize edilmiştir. Randomizasyon, metastatik hastalık için daha önce kemoterapi kullanılmasına (0'a karşılık 1, 2 veya 3), üçlü negatif hastalık durumuna (üçlü negatif meme kanserine [TNBC] karşılık TNBC dışı) ve merkezi sinir sistemi metastazı öyküsüne (var-yok) göre sınıflandırılarak yapılmıştır.

Çalışmanın tedavi kolları arasında hastaların demografik verileri, başlangıç ve hastalık özellikleri genelde benzer olmuştur (bkz. Tablo 3).

Tablo 4. Demografik veriler, başlangıç ve hastalık özellikleri– EMBRACA çalışması

	Talazoparib (N=287)	**Kemoterapi (N=144)**
Medyan yaş (y [aralık])	45,0 (27,0, 84,0)	50,0 (24,0, 88,0)
Yaş kategorisi (y), n (%)		
< 50	182 (%63,4)	67 (%46,5)
50 ila < 65	78 (%27,2)	67 (%46,5)
≥ 65	27 (%9,4)	10 (%6,9)
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	283 (%98,6)	141 (%97,9)
Erkek	4 (%1,4)	3 (%2,1)
Irk, n (%)		
Asyalı	31 (%10,8)	16 (%11,1)
Siyah veya Afro Amerikalı	12 (%4,2)	1 (%0,7)
Beyaz	192 (%66,9)	108 (%75,0)
Diğer	5 (%1,7)	1 (%0,7)
Rapor edilmemiştir	47 (%16,4)	18 (%12,5)
ECOG performans durumu, n (%)		
0	153 (%53,3)	84 (%58,3)
1	127 (%44,3)	57 (%39,6)
2	6 (%2,1)	2 (%1,4)
Eksik	1 (%0,3)	1 (%0,7)
Hormon reseptörü durumu, n (%)		
HER2-pozitif	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Üçlü negatif	130 (%45,3)	60 (%41,7)
Hormon reseptörü pozitif (ER pozitif veya PgR pozitif)	157 (%54,7)	84 (%58,3)
Merkezi veya yerel laboratuvar değerlendirmesine göre BRCA durumu, n (%)	287 (%100,0)	144 (%100,0)

Tablo 4. Demografik veriler, başlangıç ve hastalık özellikleri– EMBRACA çalışması

	Talazoparib (N=287)	**Kemoterapi (N=144)**
BRCA1 mutasyonu pozitif	133 (%46,3)	63 (%43,8)
BRCA2 mutasyonu pozitif	154 (%53,7)	81 (%56,3)
İlk meme kanseri teşhisinden ileri evre meme kanseri teşhisine kadar olan süre (yıl)		
n	286	144
Medyan	1,9	2,7
Minimum, maksimum	0, 22	0, 24
İlk meme kanseri teşhisinden ilerlemiş meme kanseri teşhisine kadar olan süre için kategoriler		
< 12 ay	108 (%37,6)	42 (%29,2)
≥ 12 ay	178 (%62,0)	102 (%70,8)
Lokal ileri evre veya metastatik hastalık için önceki sitotoksik rejim sayısı		
Ortalama (Std Spm.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Medyan	1	1
Minimum, maksimum	0, 4	0, 3
Lokal ileri evre veya metastatik hastalık için önceden sitotoksik rejim alan hasta sayısı, 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)
Aşağıdaki önceki tedavileri alan hasta sayısı, n (%)		
Taksan	262 (%91,3)	130 (%90,3)
Antrasiklin	243 (%84,7)	115 (%79,9)
Platin	46 (%16,0)	30 (20,8)

BRCA=meme kanseri yatkınlık geni; ER=östrojen reseptörü; HER2=insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2; N=hasta sayısı; n=kategorideki hasta sayısı; PgR=progesteron reseptörü.

Primer etkililik sonlanım noktası, körleştirilmiş bağımsız merkezi incelemeyle (BICR) değerlendirildiği şekilde, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) versiyon 1.1 uyarınca değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) olmuştur. Sekonder hedefler, objektif yanıt oranı (ORR), genel sağkalım (OS), güvenlilik ve PK olmuştur.

Çalışmada, kemoterapiye kıyasla TALZENNA için birincil etkililik sonlanım noktası olan PFS'de istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşme ortaya konmuştur. Son OS analizi zamanında OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki bulunmamaktadır. EMBRACA etkililik verileri Tablo 4'te özetlenmektedir. PFS ve OS için Kaplan-Meier eğrileri sırasıyla Şekil 1 ve Şekil 3'de sunulmaktadır.

Tablo 5. Etkililik sonuçlarının özeti – EMBRACA çalışması

	Talazoparib	**Kemoterapi**
BICR ile PFS	N=287	N=144
Olaylar, sayı (%)	186 (%65)	83 (%58)
Medyan (%95 GA), ay	8,6 (7,2, 9,3)	5,6 (4,2, 6,7)
Tehlike oranı[a] (%95 GA)	0,54 (0,41, 0,71)	
2 taraflı p değeri[b]	p<0,0001	
OS (son analiz)[c]	N=287	N=144
Olaylar, sayı (%)	216 (%75,3)	108 (%75)
Medyan (%95 GA), ay	19,3 (16,6, 22,5)	19,5 (17,4, 22,4)
Tehlike oranı[a] (%95 GA)	0,85 (0,67, 1,07) [c]	
2 taraflı p değeri[b]	p=0,1693	
Araştırmacıya göre objektif yanıt[d,e]	N=219	N=114

Tablo 5. Etkililik sonuçlarının özeti – EMBRACA çalışması

	Talazoparib	Kemoterapi
ORR % (%95 GA)	62,6 (55,8, 69,0)	27,2 (19,3, 36,3)
Olasılık oranı (%95 GA)	4,99 (2,93, 8,83)	
2 taraflı p değeri[f]	p<0,0001	
Araştırmacıya göre yanıt süresi[d]	N=137	N=31
Medyan (IQR), ay	5,4 (2,8, 11,2)	3,1 (2,4, 6,7)

BICR=körleştirilmiş bağımsız merkezi inceleme; GA=güven aralığı; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CR=tam yanıt; IQR=çeyrekler arası aralık; ITT=tedavi amaçlı; ORR=objektif yanıt oranı; OS=genel sağkalım; PARP=poli (adenozin difosfat riboz) polimeraz; PFS= progresyonsuz sağkalım; PR=kısmi yanıt; RECIST 1.1=Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri versiyon 1.1.

* PFS, ORR ve yanıtın süresi, 15 Eylül 2017'deki veri kesim tarihine ve talazoparib kolunda 13,0 aylık (%95 GA: 11,1, 18,4) ve kemoterapi kolunda 7,2 aylık (%95 GA: 4,6, 11,1) bir medyan takibe dayalıdır. OS 30 Eylül 2019'daki veri kesim tarihine ve talazoparib kolunda 44,9 aylık (%95 GA: 37,9, 47,0) ve kemoterapi kolunda 36,8 aylık (%95 GA: 34,3, 43,0) bir medyan takibe dayalıdır.

a. Tehlike oranı, tek eş değişken olarak tedavinin kullanıldığı sınıflandırılmış Cox regresyon modelini temel almıştır (sınıflandırma faktörleri: önceki sitotoksik kemoterapi rejimi sayısı, üçlü negatif durum, merkezi sinir sistemi metastazı öyküsü) ve genel kemoterapiyle göre < 1 talazoparib lehine olduğu görülmüştür.

b. Sınıflandırılmış Log-sıra testi.

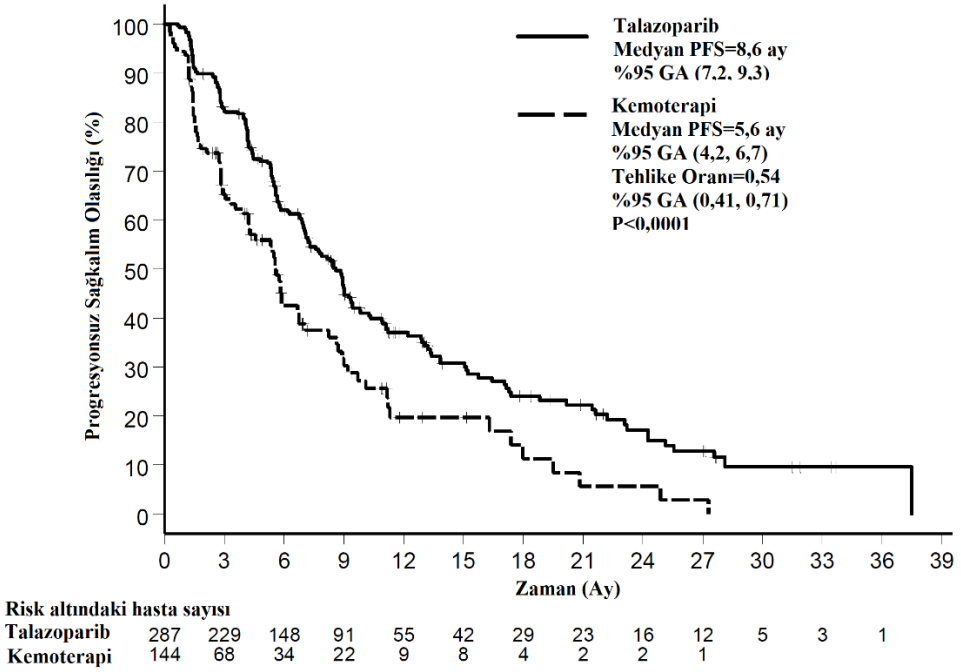
c. Son OS analizi zamanında, talazoparib ve kemoterapi kollarına randomize alınmış olan hastaların sırasıyla %46,3 ve %41,7'si daha sonra bir platin tedavisi alırken, %4,5'e karşılık %32,6'si daha sonra bir PARP inhibitör tedavisi almıştır.

d. ITT'de objektif yanıtı olan ölçülebilir hastalık popülasyonuyla gerçekleştirilmiştir. Tam yanıt oranı, talazoparib için %5,5 olmuş, buna karşılık kemoterapi kolunda %0 olmuştur.

e. RECIST 1.1 uyarınca CR/PR onayı gerekmemiştir.

f. Sınıflandırılmış CMH testi.

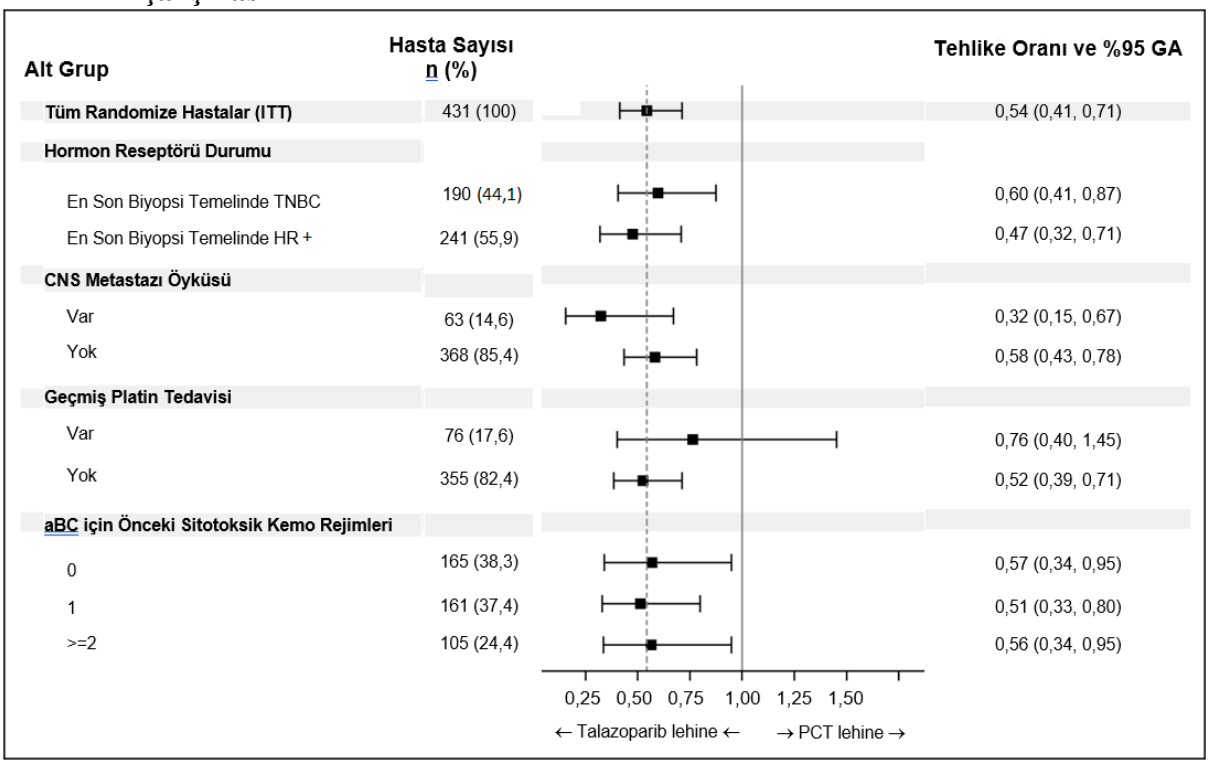
Şekil 1. PFS Kaplan-Meier eğrileri – EMBRACA çalışması



GA=güven aralığı; PFS=progresyonsuz sağkalım.

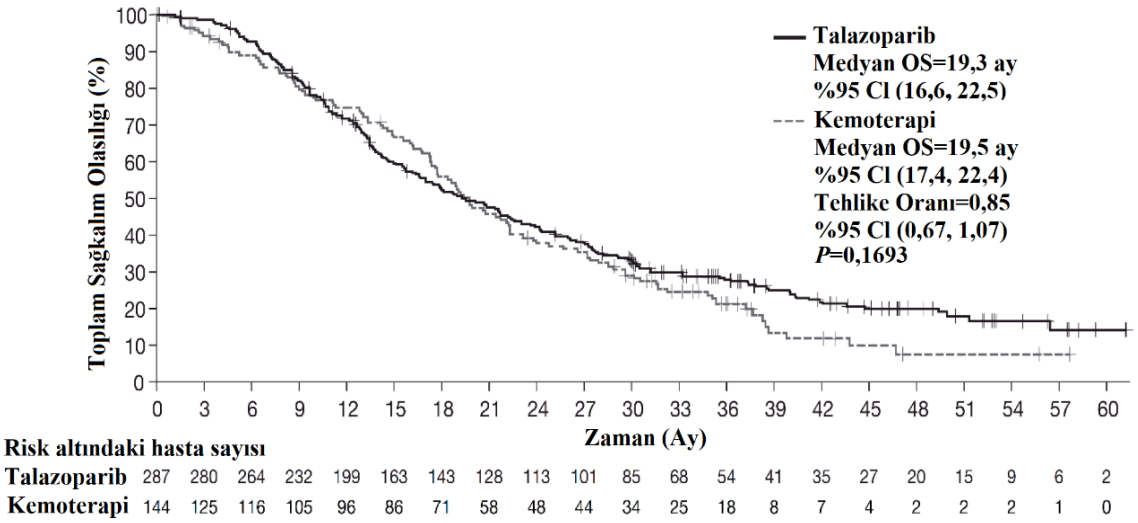
Prognostik faktörler ve başlangıç özellikleri temelinde tedavi etkisinin iç tutarlılığını araştırmak üzere önceden belirlenmiş alt grup PFS analizleri yapılmıştır. Genel sonuçlarla tutarlı şekilde her bir hasta alt grubunda hastalık ilerlemesi veya ölüm riskinde azalmanın talazoparib kolu lehine olduğu gözlenmiştir (Şekil 2).

Şekil 2. Önemli alt gruplar için PFS analizlerinin meta-analiz diyagramı – EMBRACA çalışması



aBC=ileri evre meme kanseri; GA=güven aralığı; CNS=merkezi sinir sistemi; HR+=hormon reseptörü pozitif; ITT=tedavi amaçlı; PCT=doktorun seçtiği tedavi (kemoterapi); PFS=progresyonsuz sağkalım; TNBC=üçlü negatif meme kanseri.

Şekil 3. Toplam sağkalımın Kaplan-Meier eğrileri – EMBRACA çalışması



GA= güven aralığı, OS= genel sağkalım
Primer analiz p-değeri katmanlı bir log-sıra testine dayalıdır.

Pediatrik popülasyon

Avrupa İlaç Dairesi, meme kanseri için pediatrik popülasyonun tüm alt gruplarında talazoparib ile yapılmış çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden muaf tutmuştur (çocuklarda kullanımla ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Talazoparibin oral yoldan uygulanmasının ardından, C_{maks} değerine kadar olan medyan süre (T_{maks}) genelde, doz uygulandıktan sonra 1 ila 2 saat arasında olmuştur. İnsanlarda mutlak biyoyararlanım çalışması yapılmamıştır. Ancak üriner boşaltım verileri esas alındığında mutlak biyoyararlanım en az %41 olup, emilen fraksiyon en az %69 olmuştur (bkz. Eliminasyon). Talazoparibin 1 ve 6,8 arasındaki tüm pH değerlerinde yeterince çözündüğü dikkate alındığında, asit azaltıcı maddelerin talazoparibe maruziyet üzerinde anlamlı etkisi olması beklenmemektedir. Pivotal çalışmadaki hastaların yüzde yirmi sekizi (%28), ağırlıklı olarak proton pompası inhibitörleri olmak üzere asit azaltıcı maddeler alıyordu.

Gıda etkisi

Gıda alımıyla emilim hızı düşmüştür ancak talazoparibin emilim derecesi azalmamıştır. Yüksek yağ, yüksek kalori içerikli gıdayla (yaklaşık 827 kalori, %57 yağ) birlikte tek bir oral talazoparib dozu alınmasının ardından, talazoparibin ortalama C_{maks} değeri yaklaşık %46 azalmıştır ve medyan T_{maks} değeri 1 ila 4 saat arasında gecikmiştir, EAA_{inf} ise etkilenmemiştir. Bu sonuçlara dayanılarak TALZENNA yemekle birlikte veya yemek olmadan alınabilir (bkz. bölüm 4.2).

Dağılım

Talazoparibin popülasyon ortalaması belirgin dağılım hacmi (V_{ss}/F) 420 l olmuştur. *İn vitro*, talazoparib plazma konsantrasyonlarına yaklaşık %74 bağlanır, 0,01 µM ila 1 µM konsantrasyon aralığında konsantrasyon bağımlılığı yoktur. İnsan plazmasında in vivo olarak bağlanmamış ilacın ortalama talazoparib oranı (fraksiyonu, fu) ile böbrek fonksiyonu veya karaciğer fonksiyonunun kötüleşmesi arasında belirgin bir bağlantı olmadığından, böbrek veya karaciğer yetmezliği talazaporibin protein bağlanmasını etkilemiyor gibi gözükmektedir.

Biyotransformasyon

Talazoparib insanlarda karaciğer metabolizmasına minimum seviyede girer. İnsanlara oral yoldan tek doz 1 mg[^{14}C] talazoparib uygulandıktan sonra, plazmada dolaşımda büyük metabolitler saptanmamıştır ve dolaşımda olduğu belirlenen ilaç kaynaklı tek madde talazoparib olmuştur. Uygulanan dozun %10'undan fazlasını tek başına temsil eden hiçbir metabolit idrar veya feçeste geri kazanılmamıştır.

İn vitro, talazoparib klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda, sitokrom (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A4/5 inhibitörü ya da CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4 indükleyici olmamıştır.

İn vitro, talazoparib başlıca bağırsak, karaciğer veya böbrek membran taşıyıcıların herhangi birini (P-gp, BCRP, organik anyon taşıyıcı polipeptit [OATP]1B1, OATP1B3, organik katyonik taşıyıcı [OCT]1, OCT2, organik anyon taşıyıcı [OAT]1, OAT3, safra tuzu atım pompası [BSEP], çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyonu [MATE]1 ve MATE2-K) klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda inhibe etmemiştir.

İn vitro, talazoparib majör üridin-difosfat glukuronosiltransferaz (UGT) izoformlarının herhangi birini (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 ve 2B15) klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda inhibe etmemiştir.

Eliminasyon

İlacın değişmemiş olarak böbreklerden eliminasyonu (pasif filtreleme ve aktif salgılama), talazoparibin temel eliminasyon yolağıdır. Talazoparibin aktif böbrek salgılamasına P-gp muhtemelen dahil olur. Talazoparibin ortalama (±standart sapma) terminal plazma yarılanma ömrü 90 (±58) saat olmuştur ve kanser hastalarındaki popülasyon ortalaması (gönüllüler arası değişkenlik) belirgin oral klirens (CL/F) değeri 6,5 (%31) l/sa olmuştur. Tek bir oral [^{14}C] talazoparib dozu verilen 6 kadın hastada, uygulanan toplam radyoaktif dozun ortalama %69'u (±%8,6) ve %20'si (±%5,5) sırasıyla idrar ve feçeste geri kazanılmıştır. Değişmemiş talazoparibin idrarda atılımı, uygulanan dozun %55'ine tekabül ederek başlıca eliminasyon yolu olmuştur, feçeste geri kazanılan değişmemiş talazoparib ise %14 olarak görülmüştür.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Birden fazla doz günlük olarak uygulandıktan sonra talazoparib maruziyeti genelde dozla orantılı şekilde 0,025 mg ila 2 mg aralığında artmıştır. 1 mg talazoparibin hastalara tekrarlı olarak günlük dozda verilmesinin ardından, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi (EAA) altındaki geometrik ortalama (varyasyon katsayısı % [CV%]) alan ve kararlı durumdaki talazoparibin maksimum gözlenen plazma konsantrasyonu (C_{maks}) sırasıyla 126 (107) ng•sa/ml ila 208 (37) ng•sa/ml aralığında ve 11 (90) ng/ml ila 19 (27) ng/ml aralığında olmuştur. Tekrarlı olarak günlük doz uygulandıktan sonra plazma talazoparib konsantrasyonları 2 ila 3 hafta içinde kararlı duruma ulaşmıştır. Tekrarlı olarak günde bir kez 1 mg oral yoldan uygulandıktan sonra talazoparibin medyan birikim oranı 2,3 ila 5,2 aralığında olmuştur. Talazoparib, P-gp ve BCRP taşıyıcılarının bir substratıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı

Kanserli 490 hastadan veriler kullanılarak, yaş (18 ila 88 yaş), cinsiyet (53 erkek ve 437 kadın) ve vücut ağırlığının (35,7 kg ila 162 kg) talazoparib PK'sı üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla bir popülasyon PK analizi yapılmıştır. Sonuçlar, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının talazoparib PK'sı üzerinde klinik açıdan anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir.

Irk

Asyalı 41 ve Asyalı olmayan 449 (361 Beyaz, 16 Siyah, 9 Diğer ve 63 Bildirilmemiş) hastadan oluşan toplam 490 hastanın yer aldığı bir popülasyon PK analizine dayanılarak, talazoparib CL/F değeri Asyalı hastalarda Asyalı olmayanlara kıyasla daha yüksek olmuş, Asyalı hastalarda %19 daha düşük maruziyet (EAA) elde edilmiştir.

Pediatrik popülasyon

Talazoparibin farmakokinetik özellikleri 18 yaş altı hastalarda değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan ileri evre kanser hastalarında yapılan bir PK çalışmasının verileri, günde bir kez çoklu talazoparib dozunu takiben talazoparib toplam maruziyetinin (EAA_{0-24}) orta seviyede (eGFR 30 - < 60 mL/dk) ve şiddetli (eGFR < 30 mL /dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonu normal olan (eGFR ≥ 90 mL/dk) hastalara kıyasla sırasıyla %92 ve %169 arttığını göstermiştir. Talazoparib C_{maks} değeri, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla orta seviyede ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %90 ve %107 artmıştır. Talazoparib maruziyeti, hafif böbrek yetmezliği

(eGFR 60 - <90 mL/dak) olan hastalar ve normal böbrek fonksiyonuna sahip olan hastalar için benzerdir. Ek olarak, hafif böbrek yetmezliği olan 132 hasta (60 ml/dk ≤ CrCL < 90 ml/dk), orta seviyede böbrek yetmezliği olan 33 hasta (30 ml/dk ≤ CrCL < 60 ml/dk) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan 1 hastayı (CrCL < 30 ml/dk) içeren 490 hastadan oluşan bir popülasyon PK analizine dayanılarak, talazoparib CL/F değeri, hafif ve orta seviyede böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara (CrCL ≥ 90 ml/dk) kıyasla sırasıyla %14 ve %37 azalmıştır ve bu da EAA'da %17 ve %59 artışa karşılık gelir. Talazoparib PK'sı, hemodiyalize ihtiyacı olan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği
Hafif karaciğer yetmezliği olan 118 hastayı da içeren (toplam bilirubin ≤1,0×ULN ve AST>ULN veya toplam bilirubin >1,0 ila 1,5×ULN ve herhangi bir AST) 490 hasta üzerinde yapılan bir PK analizine dayanılarak, hafif karaciğer yetmezliğinin talazoparib PK'sı üzerinde etkisi yoktur. Talazoparib PK'sı, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda, hafif karaciğer yetmezliği, orta karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin >1,5 ila 3,0 × ULN ve herhangi bir AST) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin >3,0 × ULN ve herhangi bir AST) olan hastalarda bir PK deneyinde araştırılmıştır. Bu PK deneyinden elde edilen verilerin kullanıldığı popülasyon PK analizleri, hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliğinin talazoparibin PK'sı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir (bkz. bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite
Talazoparible karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

Genotoksisite
Talazoparib, bakteriyel ters mutasyon (Ames) testinde mutajenik bulunmamıştır. Talazoparib, bir *in vitro* kromozom sapması tayininde insan periferik kan lenfositlerinde ve bir *in vivo* mikronükleus tayininde sıçanlarda, klinik açıdan anlamlı dozlara benzer maruziyetlerde klastojenik olmuştur. Bu klastojenisite, talazoparibin primer farmakolojisinden kaynaklanan genomik instabiliteyle tutarlıdır ve insanlarda genotoksisite potansiyelini işaret eder.

Tekrarlı doz toksisitesi
Sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, subterapötik maruziyetlerdeki başlıca bulgular, hematopoietik hücrelerde doza bağlı azalmayla kemik iliği hiposelülaritesini, birden fazla organda lenfoid dokuların deplesyonunu ve atrofiyi ve/veya testislerde, epididimde ve seminifer tübüllerde dejeneratif değişiklikleri içermiştir. Daha yüksek maruziyetlerdeki ilave bulgular, gastrointestinal (GI) kanalda, karaciğerde ve yumurtalıkta apoptoz/nekrozdaki doza bağlı artışı içermiştir. Histopatolojik bulguların çoğu genelde tersine çevrilebilir olmuş, testis bulguları ise doz kesildikten 4 hafta sonra kısmen tersine çevrilebilir olmuştur. Bu toksisite bulguları, talazoparibin farmakolojisiyle ve doku dağılım paterniyle tutarlıdır.

Gelişim toksikolojisi
Sıçanlar üzerinde yapılan bir embriyo-fetal gelişimi çalışmasında talazoparib, önerilen dozda insanlardaki maruziyetin yaklaşık 0,09 katı maternal sistemik EAA_{24} maruziyetinde, embriyo-fetal ölüme, fetüs malformasyonuna (basık göz şişliği, küçük göz, ayrık sternebra, kaynaşık servikal omurga) ve kemiklerde yapısal değişkenliklere yol açmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği
Silisleşmiş mikrokristalin selüloz (sMCC) (mikrokristalin selüloz ve silikon dioksit).

Kapsül kabuğu
Hipromelloz
Sarı demir oksit
Titanyum dioksit

Baskı mürekkebi
Şellak (Böcek kaynaklı)
Susuz alkol
İzopropil alkol
Butil alkol
Saf su
Amonyak çözeltisi
Propilen glikol
Siyah demir oksit
Potasyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İndüksiyon yalıtımlı astarları olan polipropilen (PP) kapaklı yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe. Ambalaj boyutu: HDPE şişe içerisinde 30 kapsül içeren karton.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2021/337

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.09.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ