

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

Meme Kanseri

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.

Prostat Kanseri

TALZENNA, metastatik kastrasyona dirençli BRCA 1 veya 2 mutasyonu gösterilmiş ve kastrasyon dirençli dönemde sistemik tedavi almamış prostat kanserinde enzalutamid ile birlikte kullanımı endikedir. Hormon duyarlı dönemde yeni jenerasyon anti-androjen ajan kullanan hastalarda metastatik kastrasyona dirençli dönemde birinci basamak tedavi olarak enzalutamide + TALZENNA kullanımı uygun değildir.

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.

Meme Kanseri

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.

TALZENNA monoterapisi (meme kanseri)

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.

Prostat Kanseri

TALZENNA ile prostat 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.

Enzalutamid ile kombinasyon halinde TALZENNA (prostat kanseri)

Önerilen doz, günde bir kez 160 mg enzalutamid ile kombinasyon halinde 0,5 mg talazoparibtir. Hastalar, hastalık progresyonuna ya da kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi edilmelidir.

Cerrahi kastrasyon uygulanmamış hastalarda tedavi sırasında luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) analogu ile tıbbi kastrasyona devam edilmelidir.

Önerilen pozoloji için enzalutamidin ürün bilgilerine bakınız.

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 (bkz. Tablo 1). Talazoparib monoterapi (meme kanseri) olarak ve enzalutamid ile kombinasyon halinde kullanıldığında talazoparib (prostat kanseri) için önerilen doz azaltım düzeyleri sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir.

TALZENNA tedavisine başlanmadan önce tam kan sayımı yapılmalı ve aylık olarak ve klinik açıdan endike oldukça izlenmelidir (bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.4).

Tablo 1. Advers reaksiyonlar için doz düzenlemeleri

	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 < 1000/μL	≥ 1500/μL	
Derece 3 veya Derece 4 hematolojik olmayan advers reaksiyon	≤ Derece 1	TALZENNA'ya sonraki düşük dozda devam edilmesi veya kesilmesi düşünülmelidir

Tablo 2. Talazoparib monoterapisi (meme kanseri) için doz azaltım düzeyleri

	Talazoparib doz düzeyi (meme kanseri)
Önerilen başlangıç dozu	Günde bir kez 1 mg
İlk doz azaltımı	Günde bir kez 0,75 mg
İkinci doz azaltımı	Günde bir kez 0,5 mg
Üçüncü doz azaltımı	Günde bir kez 0,25 mg

Tablo 3. Enzalutamid ile kombinasyon halinde kullanıldığında talazoparib (prostat kanseri) için doz azaltım düzeyleri

	Talazoparib doz düzeyi (prostat kanseri)
Önerilen başlangıç dozu	Günde bir kez 0,5 mg
İlk doz azaltımı	Günde bir kez 0,35 mg
İkinci doz azaltımı	Günde bir kez 0,25 mg
Üçüncü doz azaltımı	Günde bir kez 0,1 mg

Enzalutamid ile ilişkili advers reaksiyonlara yönelik doz düzenlemeleri için enzalutamidin ürün bilgilerine bakınız.

P-glikoprotein inhibitörleri (P-gp) ile birlikte tedavi

TALZENNA monoterapisi (meme kanseri)

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).

Enzalutamid ile kombinasyon halinde TALZENNA (prostat kanseri)

Talazoparib enzalutamid ile kombinasyon halinde uygulandığında, P-gp inhibitörlerinin birlikte uygulanmasının talazoparibe maruziyet üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Bu nedenle, talazoparib tedavisi sırasında P-gp inhibitörlerinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (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 $\leq 1 \times$ normal [ULN] ve aspartat aminotransferaz (AST) $>ULN$ veya toplam bilirubin $>1,0$ ila $1,5 \times ULN$ ve herhangi bir AST), orta karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin $>1,5$ ila $3,0 \times ULN$ ve herhangi bir AST) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin $>3,0 \times ULN$ ve herhangi bir AST) olan hastalar için bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh sınıf C) farmakokinetik ve güvenlik belirlenmediğinden enzalutamid ile kombinasyon halinde TALZENNA kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 5.2).

Böbrek Yetmezliği:**Meme Kanseri**

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

Prostat Kanseri

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar için ($60 \text{ mL/dk} \leq$ kreatinin klirensi [$CrCl$] $<90 \text{ mL/dk}$) doz ayarı yapılması gerekli değildir. Orta şiddette böbrek yetmezliği ($30 \text{ mL/dk} \leq CrCl <60 \text{ mL/dk}$) olan hastalar için önerilen TALZENNA dozu, oral yoldan günde bir kez enzalutamid ile kombinasyon halinde günde bir kez 0.35 mg 'dır. Şiddetli böbrek yetmezliği ($15 \text{ mL/dk} \leq CrCl <30 \text{ mL/dk}$) olan hastalar için önerilen TALZENNA dozu, oral yoldan günde bir kez enzalutamid ile kombinasyon halinde günde bir kez 0.25 mg 'dır. TALZENNA, $CrCl <15 \text{ mL/dk}$ olan hastalarda veya hemodiyaliz gereken hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik 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

Miyelosüpresyon

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 ($\leq$ 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). Gerekğinde kan ve/veya trombosit transfüzyonu ile birlikte veya ayrı olarak ve/veya koloni uyarıcı faktörler uygulanarak, destekleyici tedavi kullanılabilir.

Miyelodisplastik sendrom/Akut miyeloid lösemi

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.

Venöz tromboembolik olaylar

mKDPK hastalarında tek başına enzalutamide kıyasla, enzalutamid ile kombinasyon halinde TALZENNA ile daha yüksek venöz tromboembolik olay insidansı gözlenmiştir. Hastalar derin ven trombozu ve pulmoner emboli klinik belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve tıbbi olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrasepsiyon

Talazoparib, insan periferik 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 Kanseri Dirençli Protein (BCRP) için bir substrattır ve esas olarak böbrek klirensi ile değişmemiş bileşik şeklinde atılır.

Talazoparibin plazma konsantrasyonlarını etkileyebilecek ajanlar

P-gp inhibitörleri

Enzalutamidin etkisi

160 mg enzalutamid ile birlikte uygulama, talazoparib maruziyetini yaklaşık 2 kat artırır. Enzalutamid ile kombinasyon halinde günde 0,5 mg talazoparib uygulaması, günde 1 mg talazoparib için bildirilenle aynı kararlı durum dip (C_{dip}) konsantrasyonuna ulaşır (bkz. Bölüm 5.2). TALZENNA enzalutamid ile birlikte uygulandığında, TALZENNA başlangıç dozu 0,5 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2). 160 mg enzalutamid dışındaki dozların talazoparib üzerindeki etkileşim etkisi ölçülmemiştir.

Talazoparib enzalutamid ile kombinasyon halinde uygulandığında, P-gp inhibitörlerinin birlikte uygulanmasının talazoparibe maruziyet üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. P-gp inhibitörlerinin birlikte uygulanması zorunluysa, TALZENNA enzalutamid ile birlikte verildiğinde, hasta advers reaksiyonlarda potansiyel artış açısından izlenmelidir.

Diğer P-gp inhibitörlerinin etkisi

İlerlemiş solid tümörlü hastalarda yapılan ilaç-ilac 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-gp 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-ilac 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-ilac 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 (H₂RA) 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.

TALZENNA enzalutamid ile kombinasyon halinde uygulandığında, enzalutamidin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri için lütfen enzalutamidin ürün bilgilerine de bakınız.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

TALZENNA'nın genel güvenlik profili, solid tümörler için yapılan klinik çalışmalarda günde 1 mg talazoparib monoterapisi alan 690 hasta ve TALAPRO-2 çalışmasında enzalutamid 160 mg ile kombinasyon halinde talazoparib 0,5 mg alan metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olan 398 hasta dahil olmak üzere 1088 hastadan elde edilen birleştirilmiş verilere dayanmaktadır.

Bu klinik çalışmalarda talazoparib alan hastalardaki en yaygın ($\geq$ %20) advers reaksiyonlar, anemi (%55,6), yorgunluk (%52,5), bulantı (%35,8), nötrojeni (%30,3), trombositopeni (%25,2) ve iştah azalması (%21,1) olarak kaydedilmiştir. Talazoparibin en yaygın ($\geq$ %10) Derece $\geq$ 3 advers reaksiyonları, anemi (%39,2), nötrojeni (%16,5) ve trombositopeni (%11,1) olmuştur.

Herhangi bir advers reaksiyona bağlı doz değişiklikleri (doz azaltım veya doz kesintileri), TALZENNA 1 mg monoterapisi alan hastaların %58,7'sinde meydana gelmiştir. Doz değişikliklerine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar, anemi (%33,5), nötrojeni (%11,7) ve trombositopeni (%9,9) olmuştur. TALZENNA alan hastaların %2,9'unda, en yaygın anemi (%0,6) olmak üzere bir advers reaksiyon nedeniyle tedavi kalıcı olarak kesilmiştir. Medyan maruziyet süresi 5,6 ay (aralık 0 ila 70,2 ay) olmuştur.

Enzalutamid ile kombinasyon halinde TALZENNA alan metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarının %62,1'inde, en yaygın anemi (%44) olmak üzere advers reaksiyonlar nedeniyle dozaj kesintileri meydana gelmiştir. Hastaların %52,8'inde, en yaygın anemi (%43,2) olmak üzere advers reaksiyonlar nedeniyle TALZENNA doz azaltımları meydana gelmiştir. Hastaların %18,8'inde, en yaygın anemi (%8,3) olmak üzere advers reaksiyonlar nedeniyle TALZENNA tedavisi kalıcı olarak kesilmiştir. Talazoparibe medyan maruziyet süresi 86 hafta (aralık 0,29 ila 186,14 hafta) olmuştur.

Tablo 4'te, sistem organ sınıfına ve sıklık kategorisine göre sıralanan birleşik veri kümesine dayanan advers reaksiyonlar özetlenmektedir. Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek ($\geq$ 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Tablo 4. 8 çalışmadan (N=1088) toplanan verilere dayanan advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı Sıklık Tercih edilen terim	Tüm dereceler n (%)	Derece 3 n (%)	Derece 4 n (%)
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmlar (kistler ve polipler dahil) <i>Yaygın olmayan</i> Miyelodisplastik sendrom/Akut miyeloid lösemi ^a	2 (0,2)	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları <i>Çok yaygın</i> Trombositopeni ^b Anemi ^c	274 (25,2) 605 (55,6)	88 (8,1) 411 (37,8)	33 (3) 16 (1,5)
Nötropeni ^d Lökopeni ^e <i>Yaygın</i> Lenfopeni ^f	330 (30,3) 195 (17,9) 88 (8,1)	163 (15) 52 (4,8) 37 (3,4)	17 (1,6) 2 (0,2) 4 (0,4)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları <i>Çok yaygın</i> İştahta azalma	230 (21,1)	11 (1)	0 (0)
Sinir sistemi hastalıkları <i>Çok yaygın</i> Baş dönmesi Baş ağrısı <i>Yaygın</i> Disguzi	157 (14,4) 207 (19) 68 (6,3)	4 (0,4) 8 (0,7) 0 (0)	1 (< 0,1) G/D 0 (0)
Vasküler hastalıklar <i>Yaygın</i> Venöz tromboembolizm* ^g	36 (%3,3)	23 (%2,1)	2 (%0,2)
Gastrointestinal hastalıklar <i>Çok yaygın</i> Kusma İshal Mide bulantısı Abdominal ağrı ^h <i>Yaygın</i> Stomatit Dispepsi	167 (15,3) 205 (18,8) 389 (35,8) 162 (14,9) 54 (5) 69 (6,3)	9 (0,8) 4 (0,4) 10 (0,9) 12 (1,1) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0) G/D G/D 0 (0) G/D
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları <i>Çok yaygın</i> Alopesi	189 (17,4)	G/D	G/D
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar <i>Çok yaygın</i> Yorgunluk ⁱ	571 (52,5)	58 (5,3)	G/D

Kısaltmalar: n=hasta sayısı; G/D=geçerli değil.

* Derece 5 advers ilaç reaksiyonları olmamıştır.

a. Ayrıca bkz. bölüm 4.4.

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

- c. Anemi, azalmış hematokrit, azalmış hemoglobin ve azalmış eritrosit sayısı tercih edilen terimlerini içerir.
- d. Nötropeni ve azalmış nötrofil sayısı tercih edilen terimlerini içerir.
- e. Lökopeni ve azalmış lökosit sayısı tercih edilen terimlerini içerir.
- f. Azalmış lenfosit sayısı ve lenfopeni tercih edilen terimlerini içerir.
- g. Pulmoner emboli, derin ven trombozu, venöz emboli ve venöz tromboz için tercih edilen terimlerini içerir. Bkz. bölüm 4.4
- h. Abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık ve alt abdominal ağrı tercih edilen terimlerini içerir.
- i. Yorgunluk ve asteni tercih edilen terimlerini içerir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Miyelosüpresyon

Talazoparib ile tedavi edilen hastalarda miyelosüpresyonla ilişkili advers reaksiyonlar; anemi, nötropeni ve trombositopeni çok yaygın olarak bildirilmiştir. Derece 3 ve Derece 4 miyelosüpresyonla ilişkili olaylar anemi için hastaların %37,8 ve %1,5'inde, nötropeni için %15 ve %1,6'sında ve trombositopeni için %8,1 ve %3'ünde bildirilmiştir. Miyelosüpresyonla ilişkili advers reaksiyonlara bağlı hiçbir ölüm bildirilmemiştir.

Monoterapi çalışmalarında (1 mg/gün popülasyonu), doz değişikliklerine bağlı en sık görülen miyelosüpresyonla ilişkili advers olaylar Talazoparib 1 mg/gün popülasyonundaki hastaların yaklaşık %30'unda bildirilen anemi (%33,5), nötropeni (%11,7) ve trombositopeni (%9,9) ve çalışma ilacının kalıcı olarak kesilmesiyle ilişkili advers olay, hastaların %0,6'sında bildirilen anemi olmuştur.

Enzalutamid ile kombinasyon halinde TALZENNA ile tedavi edilen metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında anemi, hastaların %44'ünde talazoparib dozunun kesilmesine, %13,6'sında nötrofil sayısında ve %7,8'inde trombosit sayısında azalmaya yol açmıştır. Genel olarak, hastaların %42,5'ine kan transfüzyonu gerekmiştir. En yaygın kan transfüzyonu %39,2 oranında paketlenmiş kırmızı kan hücreleri olmuştur. Hastaların sırasıyla %8,3, %3,3 ve %0,5'i anemi, nötropeni ve trombositopeni nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

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 (TUFAM)'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 olan PARP1 ($IC_{50}=0,7$ Nm) ve PARP2 ($IC_{50}=0,3$ Nm) inhibitörüdür. PARP enzimleri; DNA onarımı, gen transkripsiyonu ve hücre ölümü gibi, hücre DNA hasar yanıt sinyal yollarında rol oynar. PARP inhibitörleri (PARPi), kanser hücreleri üzerinde, bir PARPi'ye bağlanan PARP proteininin bir DNA lezyonundan kolayca ayrılmadığından, 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 γ H2AX 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 ksenograft (PDX) BRCA mutant meme kanseri modelinde ve bir androjen reseptörü (AR) pozitif prostat kanseri ksenograft modelinde de gözlenmiştir. PDX modelinde talazoparib tümör büyümesini azaltmış ve tümörlerde γ H2AX düzeyini ve apoptozu arttırmıştır.

PARP ve AR aktivitesinin kombine inhibisyonunun anti-tümör etkileri şu mekanizmalara dayanmaktadır: AR sinyal inhibisyonu, BRCA1 dahil olmak üzere homolog rekombinasyon onarım (HRR) genlerinin ekspresyonunu baskılayarak, PARP inhibisyonuna duyarlılığa neden olur. PARP1 aktivitesinin maksimal AR fonksiyonu için gerekli olduğu ve dolayısıyla PARP'yi inhibe etmenin AR sinyalini azaltabileceği ve AR sinyal inhibitörlerine duyarlılığı artırabileceği gösterilmiştir. AR blokajına klinik direnç bazen RB1 ve BRCA2'nin birlikte delesyonu ile ilişkilendirilir ve bu da PARP inhibisyonuna duyarlılıkla ilişkilendirilir.

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 etkiye bulunmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Germline BRCA mutasyonlu HER2-negatif lokal olarak ileri evre veya metastatik meme kanseri

EMBRACA çalışması

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, gemesitabin, 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 5. Demografik veriler, başlangıç ve hastalık özellikleri– EMBRACA çalışması

	Talazoparib (N=287)	Kemoterapi (N=144)
Medyan yaş (y [aralık])	45,0 (27, 84)	50,0 (24, 88)
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)
İrk, n (%)		
Asyalı	31 (%10,8)	16 (%11,1)
Siyah veya Afro Amerikalı	12 (%4,2)	1 (%0,7)
Beyaz	192 (%66,9)	108 (%75)
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 (%)		
BRCA1 mutasyonu pozitif	133 (%46,3)	63 (%43,8)
BRCA2 mutasyonu pozitif	154 (%53,7)	81 (%56,3)

Tablo 5. Demografik veriler, başlangıç ve hastalık özellikleri– EMBRACA çalışması

	Talazoparib (N=287)	Kemoterapi (N=144)
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)
Aşağıdaki önceki tedavileri alan hasta sayısı, n (%)		
Taksan	262 (%91,3)	130 (%90,3)
Antrasiklin	243 (%84,7)	115 (%79,9)
Platin	46 (%16)	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), güvenlik 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 6’te özetlenmektedir. PFS ve OS için Kaplan-Meier eğrileri sırasıyla Şekil 1 ve Şekil 3’de sunulmaktadır.

Tablo 6. 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
ORR % (%95 GA)	62,6 (55,8, 69)	27,2 (19,3, 36,3)
Olasılık oranı (%95 GA)	4,99 (2,93, 8,83)	

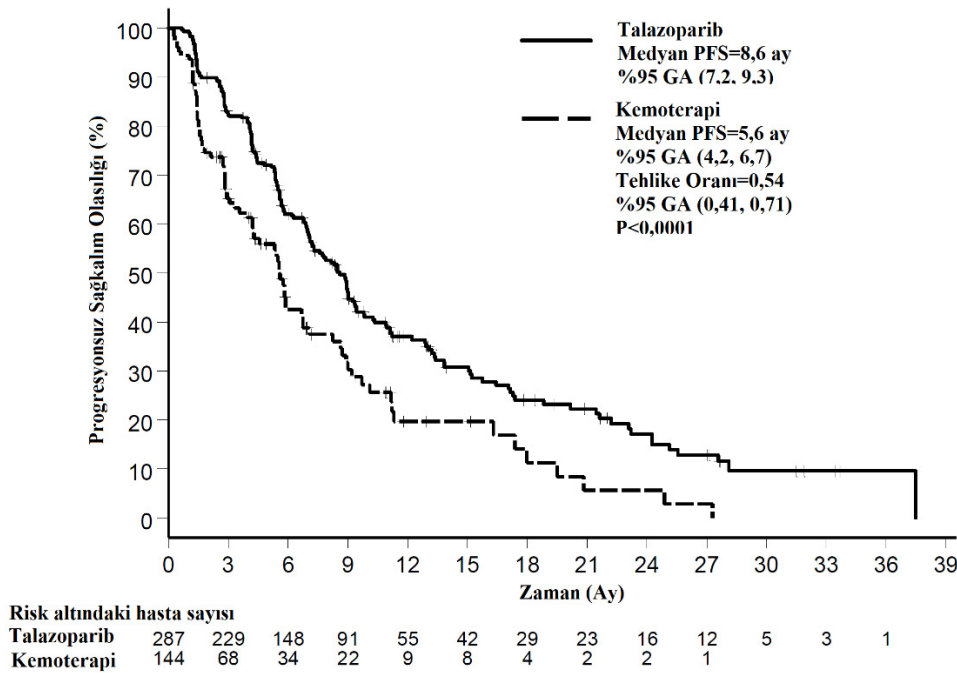
Tablo 6. Etkililik sonuçlarının özeti – EMBRACA çalışması

	Talazoparib	Kemoterapi
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.

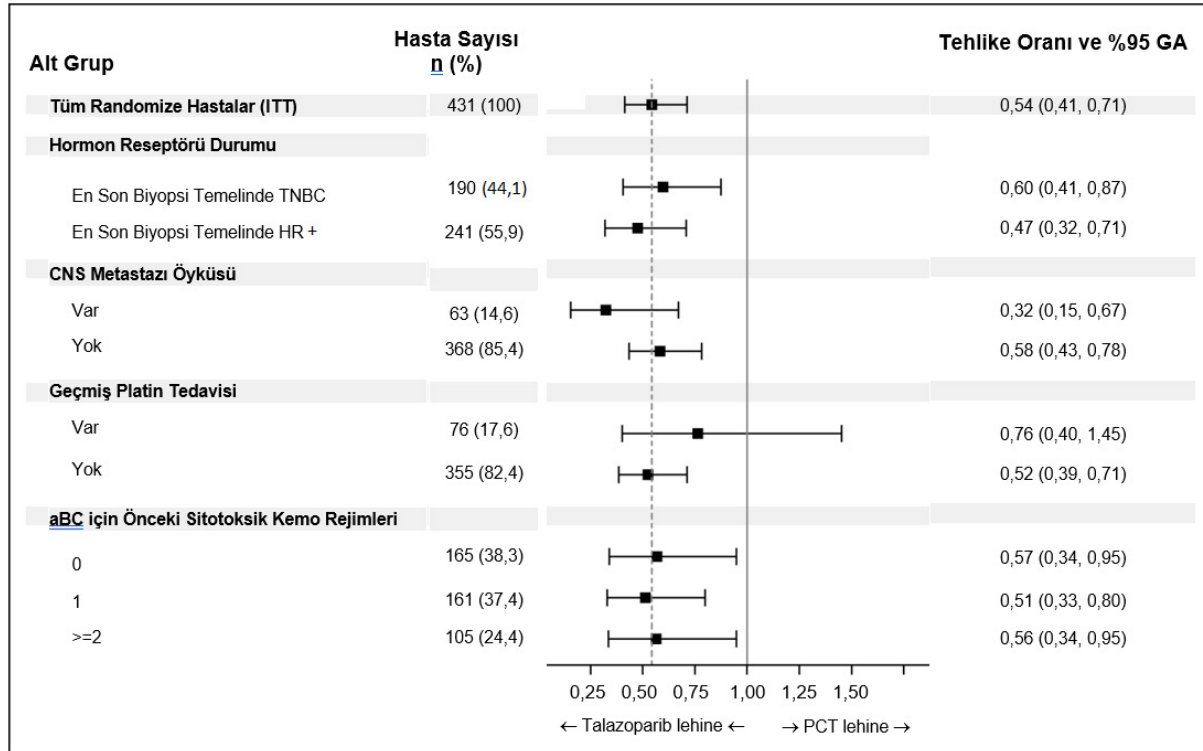
- Tehlike oranı, tek eş değişken olarak tedavinin kullanıldığı sınıflandırılmış Cox regresyon modelini temel almıştır (sınıflandırma faktörleri: önceki sitotoksik kemoterapi rejimi sayısı, üçlü negatif durum, merkezi sinir sistemi metastazı öyküsü) ve genel kemoterapiyle göre < 1 talazoparib lehine olduğu görülmüştür.
- Sınıflandırılmış Log-sıra testi.
- 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.
- ITT'de objektif yanıtı olan ölçülebilir hastalık popülasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Tam yanıt oranı, talazoparib için %5,5 olmuş, buna karşılık kemoterapi kolunda %0 olmuştur.
- RECIST 1.1 uyarınca CR/PR onayı gerekmemiştir.
- Sınıflandırılmış CMH testi.

Şekil 1. PFS Kaplan-Meier eğrileri – EMBRACA çalışması

GA=güven aralığı; PFS=progresyonsuz sağkalım.

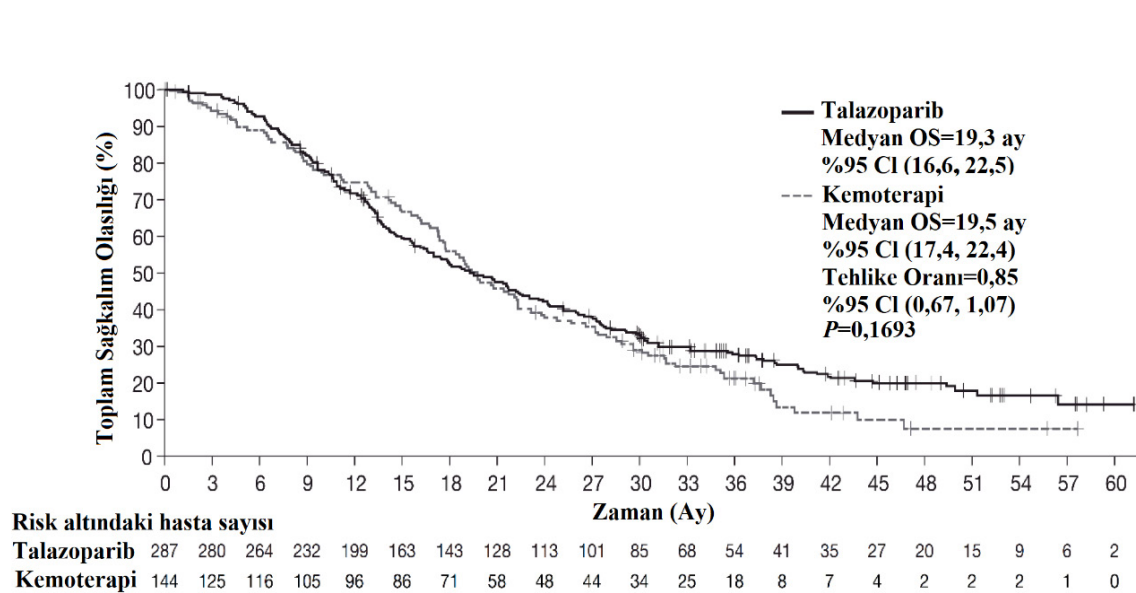
Prognostik faktörler ve başlangıç özellikleri temelinde tedavi etkisinin iç tutarlılığını araştırmak üzere önceden belirlenmiş alt grup PFS analizleri yapılmıştır. Genel sonuçlarla tutarlı şekilde her bir hasta alt grubunda hastalık ilerlemesi veya ölüm riskinde azalmanın talazoparib kolu lehine olduğu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

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK)

TALAPRO-2 çalışması

TALAPRO-2, mKDPK hastalarının (N=805) günde bir kez enzalutamid 160 mg ile kombinasyon halinde günde bir kez TALZENNA 0,5 mg almak üzere 1:1 oranında randomize

edildiği ve günde bir kez enzalutamid 160 mg ile kombinasyon halinde plasebo alan karşılaştırma kolunu içeren randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Tüm hastaların bir gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogu almış ya da daha önce bilateral orşiektomi geçirmiş ve önceki androjen deprivasyon tedavisinde progresyon göstermiş olması gerekmiştir. Metastatik kastrasyona duyarlı prostat kanseri (mCSPC) için abirateron veya taksan bazlı kemoterapi ile önceden tedaviye izin verilmiştir.

Randomizasyon; (1) abirateron veya taksan bazlı kemoterapi ile önceden tedaviye kıyasla önceden bu tür tedavi almamış olma durumuna göre; ve (2) FoundationOne® CDx kullanılarak tümör dokusunun yeni nesil dizilenmesi veya FoundationOne® CDx kullanılarak dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) ile ileriye dönük olarak test edilen HRR gen mutasyon durumuna göre katmanlandırılmıştır; tümör HRR gen mutasyonları (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 veya RAD51C) olan hastalara kıyasla tümör HRR gen mutasyonları olmayan veya durumu bilinmeyen hastalar.

Medyan yaş her iki kolda 71 (aralık 36 ila 91) olup; %62 Beyaz, %31 Asyalı ve %2 Siyahi hastalardan oluşmuştur. Her iki koldaki katılımcıların büyük bir kısmının (%66) ECOG performans durumu 0 olarak kaydedilmiştir. TALZENNA ile tedavi edilen hastalarda, BICR'e göre başlangıçta RECIST 1.1 ölçülebilir hastalığı olan hastaların oranı %30 olarak kaydedilmiştir. Hastaların yüzde 28'i (%28) daha önce abirateron veya taksan bazlı kemoterapi almıştır. Yüzde yirmisinin (%20) HRR gen mutasyonu olan tümörleri ve %80'inin HRR gen mutasyonu olmayan veya durumu bilinmeyen tümörleri olduğu kaydedilmiştir.

Temel etkililik sonucu, BICR ile değerlendirildiği üzere, RECIST versiyon 1.1 ve Prostat Kanseri Klinik Çalışmaları Çalışma Grubu Kriterleri 3 (PCWG3) (kemik) kriterlerine göre değerlendirilen radyografik progresyonsuz sağkalım (rPFS) olmuştur. OS, alfa kontrollü bir ikincil sonlanım noktası olmuştur.

BICR ile değerlendirilen rPFS'de, enzalutamid ile kombinasyon halinde uygulanan TALZENNA için enzalutamid ile kombinasyon halinde uygulanan plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir. Araştırmacı tarafından değerlendirilen rPFS'nin duyarlılık analizi, BICR ile değerlendirilen rPFS sonuçlarıyla tutarlı bulunmuştur.

TALAPRO-2'nin etkililik bulguları Tablo 7, 8 ve Şekil 4, 5, 6 ve 7'de sunulmaktadır.

Tablo 7. Etkililik bulgularının özeti — TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid N=402	Plasebo + enzalutamid N=403
BICR ile rPFS		
Olaylar, sayı (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Medyan ay (%95 GA)	NR (27,5, NR)	21,9 (16,6, 25,1)
Tehlike oranı (%95 GA) ^a p değeri ^b	0,627 (0,506, 0,777) p< 0,0001	
OS		
Olaylar, sayı (%)	211 (52,5)	243 (60,3)
Medyan ay (%95 GA)	45,8 (39,4, 50,8)	37 (34,1, 40,4)
Tehlike oranı (%95 GA) ^a p değeri ^b	0,796 (0,661, 0,958) p=0,0155	

Kısaltmalar: BICR=körlenmiş bağımsız merkezi inceleme; GA=güven aralığı; CSPC=kastrasyona duyarlı

prostat kanseri; HRR=homolog rekombinasyon onarımı; mCRPC=metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri; N=hasta sayısı; NHT=yeni hormon tedavisi; NR=ulaşılmadı; OS=genel sağkalım; rPFS=radyografik progresyonsuz sağkalım.

* rPFS, 16 Ağustos 2022 veri sonlandırma tarihine ve talazoparib artı enzalutamid kolunda 24,9 aylık (%95 GA: 24,7, 25,3) ve plasebo artı enzalutamid kolunda 24,6 aylık (%95 GA: 22,1, 24,9) rPFS medyan takibine dayanmaktadır. OS, 3 Eylül 2024 veri sonlandırma tarihine ve talazoparib artı enzalutamid kolunda 52,5 aylık (%95 GA: 49,9, 53,4) ve plasebo artı enzalutamid kolunda 53 aylık (%95 GA: 50,6, 54) medyan takibine dayanmaktadır.

^a CSPC için önceki NHT (abirateron) tedavisi veya taksan bazlı kemoterapiye (evet - hayır) ve HRR mutasyon durumuna (eksik - eksik olmayan/bilinmiyor) göre katmanlandırılan Cox orantılı tehlike modeline dayanan, < 1 talazoparib lehine olan tehlike oranı.

^b CSPC için NHT (abirateron) veya taksan bazlı kemoterapi ile önceki tedaviye göre ve HRR mutasyon durumuna göre katmanlandırılan log-sıra testinden elde edilen P değerleri (2-yanlı).

Nihai OS analizi sırasında, enzalutamid ile birlikte TALZENNA alan hastalar için medyan rPFS 33,1 ay (%95 GA: 27,4, 39) ve enzalutamid ile birlikte plasebo alan hastalar için 19,5 ay (%95 GA: 16,6, 24,7) olmuştur (tehlike oranı=0,667, %95 GA: 0,551, 0,807).

Tablo 8. Alt grup analizi için etkililik sonuçlarının özeti – TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamide	Placebo + enzalutamide
HRRm Alt Grup Analizleri ^a		
HRRm	N=85	N=82
BICR ile rPFS		
Olaylar, sayı (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Medyan ay (%95 GA)	27,9 (16,8, NR)	13,8 (10,9, 19,5)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0,424 (0,275, 0,653)	
OS		
Olaylar, sayı (%)	41 (48,2)	55 (67,1)
Medyan ay (%95 GA)	45,8 (36,4, NR)	30,1 (25,6, 38,2)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0,524 (0,348, 0,787)	
HRRm olmayan	N=207	N=219
BICR ile rPFS		
Olaylar, sayı (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Medyan ay (%95 GA)	NR (25,8, NR)	22,4 (16,6, NR)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0,695 (0,511, 0,944)	
OS		
Olaylar, sayı (%)	112 (54,1)	133 (60,7)
Medyan ay (%95 GA)	45 (34,7, 53,3)	37,4 (31,8, 41,4)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0,817 (0,635, 1,053)	
BRCAm Alt Grup Analizleri ^a		
BRCAm	N=27	N=32
BICR ile rPFS		
Olaylar, sayı (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Medyan ay (%95 GA)	NR (16,8, NR)	11 (7,4, 24,6)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0,232 (0,101, 0,529)	
OS		
Olaylar, sayı (%)	14 (51,9)	23 (71,9)
Medyan ay (%95 GA)	36,9 (24,9, NR)	26,1 (15,2, 35,4)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0,556 (0,285, 1,085)	

Kısaltmalar: BICR=körlenmiş bağımsız merkezi inceleme; BRCA= mutant meme kanseri geni GA=güven aralığı; CSPC=kastrasyona duyarlı prostat kanseri; ctDNA=dolaşımdaki tümör DNA'sı; HRRm=homolog rekombinasyon onarım geni mutant olan; mCRPC=metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri; N=hasta sayısı; NHT=yeni hormon tedavisi; NR=ulaşılmadı; OS=genel sağkalım; rPFS=radyografik progresyonsuz sağkalım.

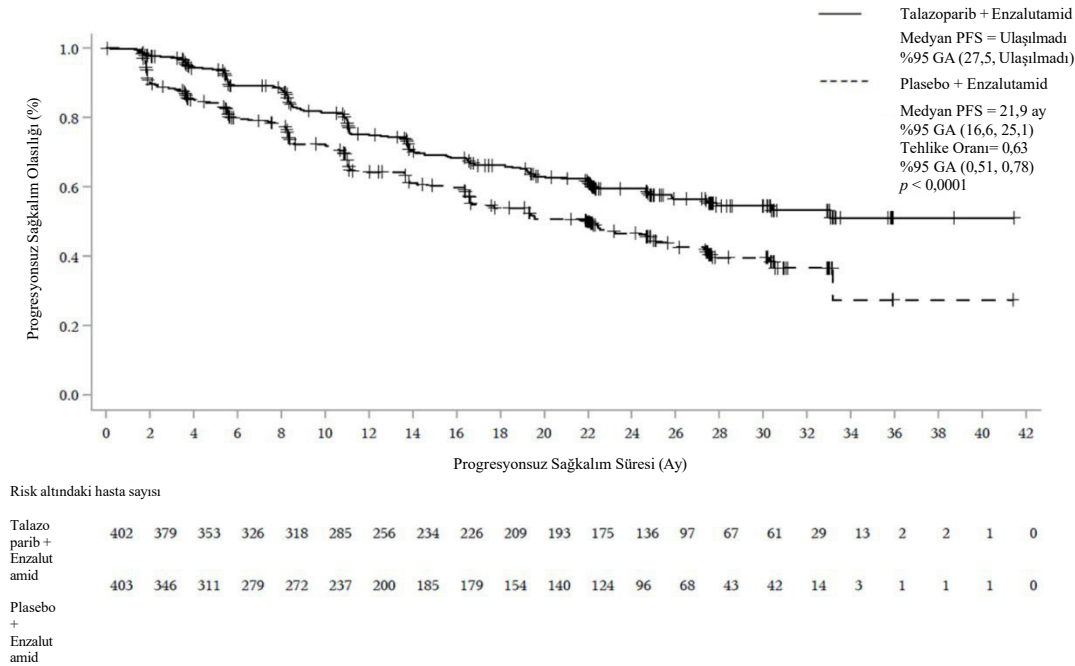
* 16 Ağustos 2022 veri sonlandırma tarihine ve rPFS için talazoparib artı enzalutamid kolunda 24,9 aylık (%95 GA: 24,7, 25,3) ve plasebo artı enzalutamid kolunda 24,6 aylık (%95 GA: 22,1, 24,9) medyan takibine dayanmaktadır. OS, 3 Eylül 2024 veri sonlandırma tarihine ve talazoparib artı enzalutamid kolunda 52,5 aylık (%95 GA: 49,9, 53,4) ve plasebo artı enzalutamid kolunda 53 aylık (%95 GA: 50,6, 54) medyan takibine dayanmaktadır.

^a Prospektif tümör dokusu bazlı sonuçlara (sonuçlar randomizasyondan önce biliniyor) ve prospektif kan bazlı ctDNA sonuçlarına (sonuçlar randomizasyondan önce biliniyor) dayalı olarak türetilmiştir.

^b Tehlike oranı, CSPC için daha önce NHT (abirateron) veya taksan bazlı kemoterapi (evet ve hayır) ile yapılan önceki tedaviye göre sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanmaktadır ve < 1 talazoparib lehinedir.

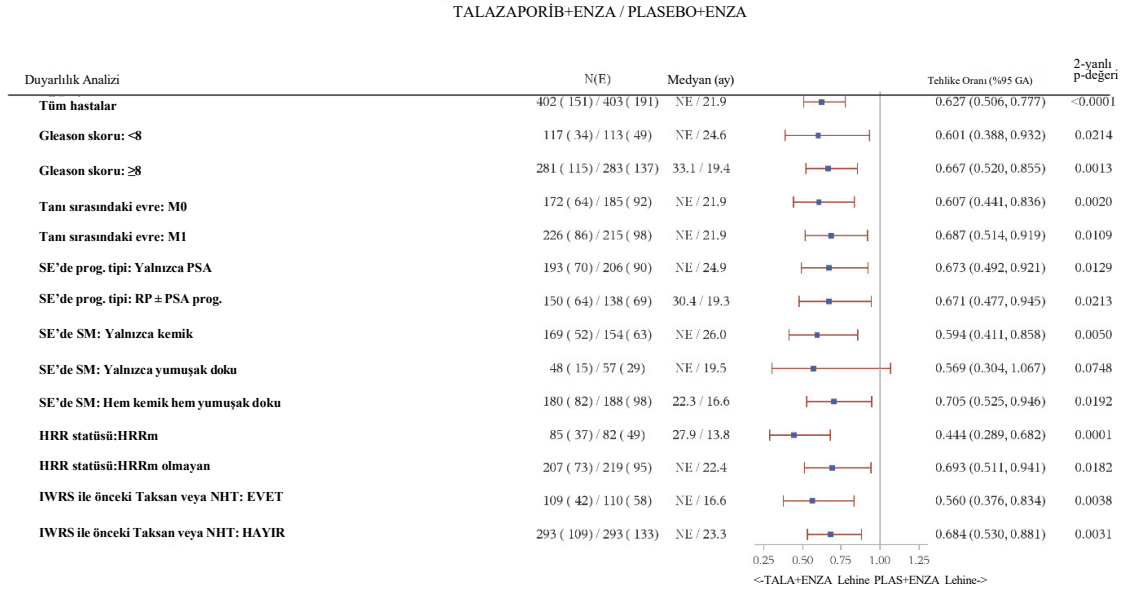
Nihai OS analizi sırasında, HRRm alt grubunda medyan rPFS, enzalutamid ile birlikte TALZENNA alan hastalarda 27,7 ay (95% GA: 19,3, 38,4) ve enzalutamid ile birlikte plasebo alan hastalarda 13,8 ay (95% GA: 10,8, 19,3) idi (tehlike oranı = 0,454, %95 GA: 0,305, 0,674); HRRm olmayan alt grupta medyan rPFS, enzalutamid ile birlikte TALZENNA alan hastalarda 33,2 ay (95% GA: 25,9, 44,2) ve enzalutamid ile birlikte plasebo alan hastalarda 22,1 ay (95% GA: 16,6, 30,4) idi (tehlike oranı = 0,740, %95 GA: 0,565, 0,969); BRCam alt grubunda enzalutamid ile birlikte TALZENNA alan hastalarda medyan rPFS'ye ulaşamadı (95% GA: 16,8, Ulaşılmadı) ve enzalutamid ile birlikte plasebo alan hastalarda medyan rPFS 11 ay (95% GA: 5,9, 13,8) idi (tehlike oranı = 0,259, %95 GA: 0,120, 0,558).

Şekil 4. BICR ile rPFS Kaplan-Meier eğrileri — TALAPRO-2 (mCRPC)



Kısaltmalar: BICR=körlenmiş bağımsız merkezi inceleme; GA=güven aralığı; ; mCRPC=metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri; PFS= progresyonsuz sağkalım. rPFS=radyografik progresyonsuz sağkalım;

Şekil 5. Önemli alt gruplar için rPFS analizlerinin meta-analiz grafiği — TALAPRO- 2 (mCRPC)

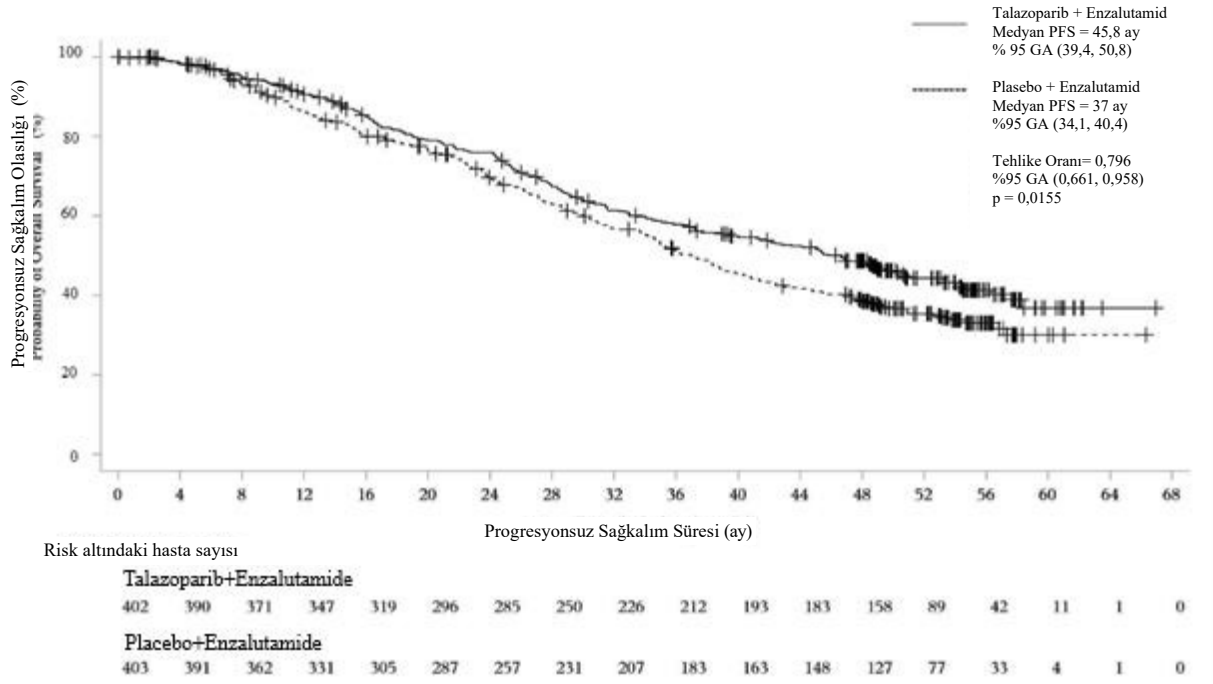


Kısaltma: GA=güven aralığı; ctDNA=dolaşımdaki tümör DNA'sı; ENZA=enzalutamid; HRR=homolog rekombinasyon onarım; HRRm= homolog rekombinasyon onarım geni mutant olan; IWRS= İnteraktif Web Yanıt Sistemi; mCRPC=metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri; N=hasta sayısı; NE=değerlendirilemiyor/ulaşılamadı; NHT= yeni hormon terapisi; PBO=plasebo; PSA=prostat spesifik antijen; rPFS=radyografik progresyonsuz sağkalım; SE=çalışma girişi; TALA=talazoparib

Tüm hastalar için tehlike oranı, randomizasyon tabakalandırma faktörlerine göre tabakalandırılmış bir Cox modeline dayanmaktadır. Tüm alt gruplar için tehlike oranı, tedavinin tek ortak değişken olduğu tabakalandırılmamış bir Cox modeline dayanmaktadır. Tehlike oranının <1 olması talazoparib lehinedir.

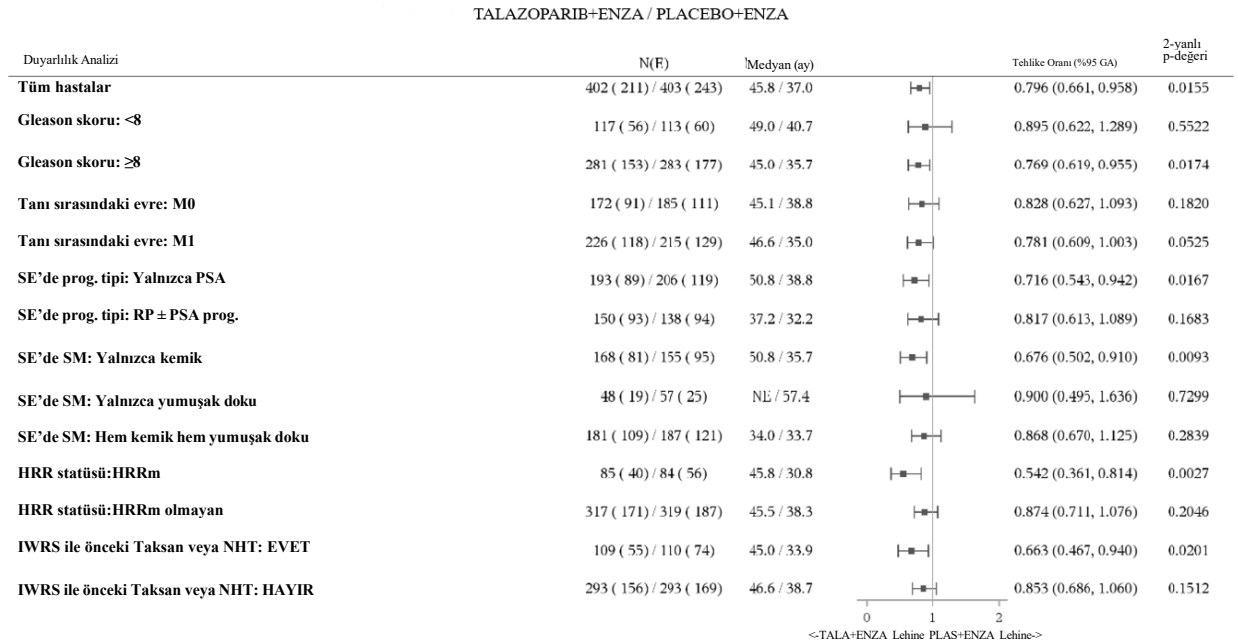
HRR statüsü, prospektif tümör dokusu bazlı sonuçlar ve prospektif kan bazlı ctDNA sonuçlarına göre elde edilir.

Şekil 6. OS Kaplan-Meier eğrisi TALAPRO- 2 (mCRPC)



Kısaltmalar: GA=güven aralığı; mCRPC=metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri; OS=genel sağkalım.

Şekil 7. Önemli alt gruplar için OS analizlerinin meta-analiz diyagramı – TALAPRO 2 (mCRPC)



Kısaltma: GA=güven aralığı; ctDNA=dolaşımdaki tümör DNA'sı; ENZA=enzalutamid; HRR=homolog rekombinasyon onarım; HRRm= homolog rekombinasyon onarım geni mutant olan; IWRS= İnteraktif Web Yanıt Sistemi; mCRPC=metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri; N=hasta sayısı; NHT= yeni hormon terapisi; OS= genel sağkalım; PSA=prostat spesifik antijen; SE=çalışma girişi; TALA=talazoparib

Tüm hastalar için risk oranı, randomizasyon tabakalama faktörlerine göre tabakalandırılmış bir Cox modeline dayanmaktadır. Tüm alt gruplar için risk oranı, tedavinin tek yardımcı değişken olduğu tabakalandırılmamış bir

Cox modeline dayanmaktadır.

Yüzdelere, her tedavi grubundaki tam analiz setindeki hasta sayısı olan N'ye göre hesaplanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

1 mg talazoparib monoterapisinin 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. mKDPK hastalarında enzalutamid ile kombinasyon halinde günde bir kez 0,5 mg talazoparibin oral yoldan uygulanmasından sonra, vizitler genelinde geometrik ortalama (%CV) kararlı durum C_{dip} 3,29 ila 3,68 ng/mL (%45 ila 48) arasında değişmiştir, bu da meme kanseri hastalarında günde bir kez 1 mg talazoparib monoterapisi uygulandığında gözlenen 3,53 (%61) ng/mL değerlerine benzerdir. Tekrarlı olarak günlük doz uygulandıktan sonra plazma talazoparib konsantrasyonları, tek başına uygulandığında 2 ila 3 hafta içinde ve enzalutamid ile birlikte uygulandığında yaklaşık 9 hafta içinde kararlı duruma ulaşmıştır. Tekrarlı olarak günde bir kez monoterapi halinde 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.

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. *In vitro*, talazoparib plazma konsantrasyonlarına yaklaşık %74 bağlanır, 0,01 μ M ila 1 μ M konsantrasyon aralığında konsantrasyon bağımlılığı yoktur. İnsan plazmasında *in vivo* olarak bağlanmamış ilacın ortalama talazoparib oranı (fraksiyonu, f_u) ile böbrek fonksiyonu veya karaciğer fonksiyonunun kötüleşmesi arasında belirgin bir bağlantı olmadığından, böbrek veya karaciğer yetmezliği talazoparibin protein bağlanmasını etkilemiyor gibi gözükmemektedir.

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.

In 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.

In 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.

In 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 ($\pm$ standart sapma) terminal plazma yarılanma ömrü 90 ($\pm$ 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 ($\pm$ %8,6) ve %20'si ($\pm$ %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.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı

Monoterapi olarak günde 1 mg talazoparib alan 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.

İrk

Monoterapi olarak günde 1 mg talazoparib alan 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.

Pediyatrik popülasyon

Talazoparibin farmakokinetik özellikleri 18 yaş altı hastalarda değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Talazoparib monoterapisi

Farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan ileri evre kanser hastalarında yapılan bir PK çalışmasının verileri, günde bir kez çoklu talazoparib dozunu takiben talazoparib toplam maruziyetinin (EAA₀₋₂₄) 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).

Enzalutamid ile birlikte uygulanan talazoparib

Enzalutamid ile birlikte talazoparib alan, hafif böbrek yetmezliği (60 mL/dk ≤ CLcr < 90 mL/dk) olan 152 hasta, orta dereceli böbrek yetmezliği (30 mL/dk ≤ CLcr < 60 mL/dk) olan 72 hasta ve şiddetli böbrek yetmezliği (CLcr < 30 mL/dk) olan 2 hastayı içeren 412 mKDPK hastasını kapsayan bir popülasyon farmakokinetik analizine göre, talazoparib CL/F, hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda %8 ve %27 azalmış; bu oran, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında EAA'da sırasıyla %9 ve %37 artışa karşılık gelmiştir.

Talazoparibin farmakokinetiği hemodiyaliz gerektiren hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Talazoparib monoterapisi

Monoterapi olarak günde 1 mg talazoparib alan, 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).

Enzalutamid ile birlikte uygulanan talazoparib

Enzalutamid ile kombinasyon halinde talazoparibin farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenisite

Talazoparib 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 EAA₂₄ 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

48 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