

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Talzenna 0,25 mg kovat kapselit

Talzenna 1 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Talzenna 0,25 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää talatsoparibitosylaattia määrän, joka vastaa 0,25 mg talatsoparibia.

Talzenna 1 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää talatsoparibitosylaattia määrän, joka vastaa 1 mg talatsoparibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

Talzenna 0,25 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, noin 14,30 mm x 5,32 mm kova kapseli, jossa on kermanvalkoinen kansiosa (merkintä ”Pfizer” mustalla) ja valkoinen runko-osa (merkintä ”TLZ 0.25” mustalla).

Talzenna 1 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, noin 14,30 mm x 5,32 mm kova kapseli, jossa on vaaleanpunainen kansiosa (merkintä ”Pfizer” mustalla) ja valkoinen runko-osa (merkintä ”TLZ 1” mustalla).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Talzenna on tarkoitettu monoterapiana aikuispotilaille, joilla on ituradan BRCA1- tai BRCA2-mutaatio ja HER2-negatiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä. Potilaan tulee olla saanut edeltävästi antrasykliiniä ja/tai taksaania joko (neo)adjuvanttiasetelmassa tai paikallisesti edenneen tai metastasoituneen taudin hoitona, paitsi silloin kun nämä hoidot eivät sovi potilaalle (ks. kohta 5.1). Hormonireseptori (HR) -positiivista rintasyöpää sairastavan tulee olla saanut edeltävästi hormonaalista hoitoa, paitsi silloin kun tämä hoito ei sovi potilaalle.

4.2 Annostus ja antotapa

Talzenna-hoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

Talzenna-hoitoon soveltuvuuden tulee perustua rintasyöpäpotilaalla todettuun tunnetusti sairautta aiheuttavaan (patogeeniseen) tai mahdollisesti sairautta aiheuttavaan ituradan BRCA-mutaatioon.

BRCA-mutaatio tulee osoittaa validoidulla tutkimusmenetelmällä kokeneessa laboratoriossa.

Potilaalle, jolla on BRCA-mutaatio, tulee antaa perinnöllisyysneuvontaa paikallisia ohjeita noudattaen.

Annostus

Suosittelun annostus on 1 mg talatsoparibia kerran vuorokaudessa. Hoitoa tulee jatkaa, kunnes rintasyöpä etenee tai ilmenee haittavaikutuksia, jotka estävät lääkkeen käytön.

Annoksen jääminen väliin

Jos potilas oksentaa tai unohtaa ottaa annoksen, lisäannosta ei tule ottaa. Seuraava lääkemääräyksen mukainen annos tulee ottaa tavanomaiseen aikaan.

Annoksen muuttaminen

Haittavaikutusten hallinnassa tulee harkita hoidon tilapäistä keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä haittavaikutuksen vaikeusasteen ja sen kliinisen ilmenemisen mukaisesti (ks. taulukko 2). Suositukset annoksen pienentämiseksi on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Annosmuutokset toksisuuksien vuoksi

	Annostaso
Suosittelun aloitusannos	1 mg (yksi 1 mg:n kapseli) kerran vuorokaudessa
Ensimmäinen alennettu annostaso	0,75 mg (kolme 0,25 mg:n kapselia) kerran vuorokaudessa
Toinen alennettu annostaso	0,5 mg (kaksi 0,25 mg:n kapselia) kerran vuorokaudessa
Kolmas alennettu annostaso	0,25 mg (yksi 0,25 mg:n kapseli) kerran vuorokaudessa

Täydellinen verenkuvasta tulee määrittää ennen Talzenna-hoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukausittain sekä kliinisen tarpeen mukaan (ks. taulukko 2 ja kohta 4.4).

Taulukko 2. Annosmuutokset ja hoidon hallinta

	Jatka Talzenna-hoitoa vasta, kun arvo on korjaantunut	Aloita Talzenna-hoito uudestaan
Hemoglobiini < 80 g/l	≥ 90 g/l	Aloita Talzenna-hoito uudestaan yhtä annostasoa alemmalla annoksella
Verihiutalemäärä < 50 x 10 ⁹ /l	≥ 75 x 10 ⁹ /l	
Neutrofiilimäärä < 1,0 x 10 ⁹ /l	≥ 1,5 x 10 ⁹ /l	
Muu kuin hematologinen haittavaikutus, vaikeusaste 3 tai 4	≤ vaikeusaste 1	Harkitse Talzenna-hoidon aloittamista uudestaan yhtä annostasoa alemmalla annoksella tai lopeta hoito

Samanaikainen hoito P-glykoproteiinin (P-gp) estäjillä

Voimakkaat P-gp:n estäjät saattavat suurentaa talatsoparibialtistusta. Voimakkaiden P-gp:n estäjien samanaikaista käyttöä talatsoparibihoidon aikana tulee välttää. Samanaikaista antoa tulee harkita vasta mahdollisten hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen. Jos voimakkaan P-gp:n estäjän samanaikaista antoa ei voida välttää, Talzennan annos tulee pienentää yhtä annostasoa alempaan annokseen. Kun voimakkaan P-gp:n estäjän käyttö lopetetaan, Talzennan annos tulee suurentaa (P-gp:n estäjän 3–5 puoliintumisajan jälkeen) annokseen, jota potilas sai ennen voimakkaan P-gp:n estäjän käytön aloittamista (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini ≤ 1 × viitevälin yläraja-arvo [upper limit of normal, ULN] ja ASAT [aspartaattiaminotransferaasi] > ULN tai bilirubiini > 1,0–1,5 × ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo), keskivaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 1,5–3,0 × ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 3,0 × ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] 60–89 ml/min). Jos potilaalla on keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–59 ml/min), suositeltu Talzennan aloitusannos on 0,75 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 15–29 ml/min), suositeltu Talzennan aloitusannos on 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Talzenna-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joiden CrCl on alle 15 ml/min tai jotka tarvitsevat hemodialyysia (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaiden) potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Talzennan turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (< 18-vuotiaiden) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Talzenna otetaan suun kautta. Kosketusta kapselin sisällön kanssa on vältettävä, joten kapselit on nieltävä kokonaisina eikä niitä saa avata tai liuottaa. Kapselit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Talatsoparibilla hoidetuilla potilailla on raportoitu myelosuppressiivisia vaikutuksia, mukaan lukien anemiaa, leukopeniaa/neutropeniaa ja/tai trombosytopeniaa (ks. kohta 4.8). Talatsoparibihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin potilas on toipunut aiemman hoidon aiheuttamasta hematologisesta toksisuudesta (vaikeusasteelle ≤ 1).

Talatsoparibia saavan potilaan veriarvoja tulee seurata rutiininomaisesti ja potilasta tulee tarkkailla anemiaan, leukopeniaan/neutropeniaan ja/tai trombosytopeniaan liittyvien merkkien ja oireiden varalta. Jos näihin viittaavia laboratorioarvojen muutoksia ilmenee, suositellaan annostuksen muuttamista (annoksen pienentämistä tai hoidon tilapäistä keskeyttämistä) (ks. kohta 4.2). Tukihoitoja, kuten veren- ja/tai verihiutaleiden siirtoja ja/tai verisolukasvutekijöiden (colony stimulating factor, CSF) antoa, voidaan käyttää tarpeen mukaan.

Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia

Myelodysplastista oireyhtymää / akuuttia myelooista leukemiaa (MDS/AML) on raportoitu potilailla, jotka saivat poly(adenosiinidifosfaatti-riboosi)-polymeraasin (PARP) estäjiä, mukaan lukien talatsoparibia. Kliinisissä tutkimuksissa talatsoparibilla hoidetuista potilaista MDS:ä/AML:a on raportoitu kaiken kaikkiaan < 1 %:lla potilaista, joilla oli kiinteitä kasvaimia. MDS:n/AML:n kehittymiseen mahdollisesti myötävaikuttavia tekijöitä ovat aiempi platinaa sisältävä solunsalpaajahoido, muut DNA:ta vaurioittavat aineet tai sädehoito. Täydellinen verenkuvaa on määritettävä lähtötilanteessa ja hoidon aikana kuukausittain hematologisen toksisuuden merkkien varalta. Jos potilaalla todetaan MDS/AML, talatsoparibihoito tulee lopettaa.

Raskaudenehkäisy naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi

Talatsoparibi oli klastogeeninen ihmisen ääreisverenkierron lymfosyyteillä *in vitro* tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä sekä rottien *in vivo* luuytimen mikrotumatestissä, mutta se ei ollut mutageeninen Amesin testissä (ks. kohta 5.3). Raskaana olevalle naiselle annettu talatsoparibi voi vahingoittaa sikiötä, ja siten raskaana olevalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä (ks. kohta 4.6). Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa tulla raskaaksi Talzenna-hoidon aikana eivätkä he saa olla raskaana hoitoa aloitettaessa. Kaikille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee tehdä raskaustesti ennen hoidon aloittamista.

Naispotilaiden on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää Talzenna-hoidon aikana ja vähintään 7 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Koska hormonaalista ehkäisyä ei suositella rintasyöpöpotilaille, tulee käyttää kahta ei-hormonaalista ja toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).

Miespotilaita, joiden kumppani voi tulla raskaaksi tai joiden kumppani on raskaana, on kehoitettava käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä (myös vasektomian jälkeen) Talzenna-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Talatsoparibi on lääkkeiden kuljettajina toimivien P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (breast cancer resistance protein, BCRP) substraatti, joka eliminoituu muuttumattomana pääasiassa munuaisten kautta.

Aineita, jotka voivat vaikuttaa talatsoparibin plasmapitoisuuteen

P-gp:n estäjät

Tiedot lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksesta, johon osallistuneilla potilailla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, osoittivat, että P-gp:n estäjän itrakonatsolin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) anto toistuvina päivittäisinä annoksina yhdessä talatsoparibin 0,5 mg:n kerta-annoksen kanssa suurensi talatsoparibin kokonaisaltistusta (AUC_{inf}) noin 56 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) noin 40 % verrattuna pelkän talatsoparibin antoon 0,5 mg:n kerta-annoksena. Myös populaatiofarmakokineettinen analyysi on osoittanut, että voimakkaiden P-gp:n estäjien samanaikainen anto suurensi talatsoparibialtistusta 45 % verrattuna yksinään annettuun talatsoparibiin.

Muun muassa seuraavien voimakkaiden P-gp:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä: amiodaroni, karvediloli, klaritromysiini, kobisistaatti, darunaviiri, dronedaroni, erytromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, lapatinibi, lopinaviiri, propafenoni, kinidiini, ranolatsiini, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, tipranaviiri ja verapamiili. Jos voimakkaan P-gp:n estäjän samanaikaista antoa ei voida välttää, Talzennan annosta tulee pienentää (ks. kohta 4.2).

P-gp:tä indusoivat aineet

Tiedot lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksesta, johon osallistuneilla potilailla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, osoittivat, että talatsoparibin 1 mg:n kerta-annoksen ja P-gp:tä indusoivien aineiden toistuvien päivittäisten annosten samanaikainen anto (600 mg rifampisiinia annettuna 30 minuuttia ennen talatsoparibia talatsoparibin antopäivänä) suurensi talatsoparibin C_{max} -arvoa noin 37 %, mutta AUC_{inf} pysyi muuttumattomana verrattuna pelkän talatsoparibin antoon 1 mg:n kerta-annoksena. Tämä selittyy todennäköisesti rifampisiinin aiheuttaman P-gp:n induktion ja eston nettovaikutuksesta yhteisvaikutustutkimuksen koeolosuhteissa. Talatsoparibin annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa sitä samanaikaisesti rifampisiinin kanssa. Muiden P-gp:tä indusoivien aineiden vaikutusta talatsoparibialtistukseen ei ole kuitenkaan tutkittu. Muut P-gp:tä indusoivat aineet (mm. karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma) saattavat pienentää talatsoparibialtistusta.

BCRP:n estäjät

BCRP:n estäjien vaikutusta talatsoparibin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu *in vivo*. Talatsoparibin ja BCRP:n estäjien samanaikainen anto saattaa suurentaa talatsoparibialtistusta. Voimakkaiden BCRP:n

estäjien (mm. kurkumiini ja siklosporiini) samanaikaista antoa on vältettävä. Jos voimakkaiden BCRP:n estäjien samanaikaista antoa ei voida välttää, potilasta tulee seurata haittavaikutusten mahdollisen lisääntymisen varalta.

Mahahapon erityistä vähentävien aineiden vaikutus

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan mahahapon erityistä vähentävien aineiden, mukaan lukien protonipumpun estäjien ja histamiini (H₂)-reseptorin salpaajien, tai muiden mahahapon erityistä vähentävien aineiden samanaikainen anto ei vaikuttanut talatsoparibin imeytymiseen merkittävästi.

Systeeminen hormonaalinen ehkäisy

Talatsoparibin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Naisten ja miesten raskauden ehkäisy

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa tulla raskaaksi Talzenna-hoidon aikana eivätkä he saa olla raskaana hoitoa aloitettaessa. Kaikille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee tehdä raskaustesti ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.4) ennen talatsoparibihoidon aloittamista, hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan talatsoparibihoidon päättymisen jälkeen. Koska hormonaalista ehkäisyä ei suositella rintasyöpäpotilaille, tulee käyttää kahta ei-hormonaalista ja toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää. Miespotilaita, joiden kumppani voi tulla raskaaksi tai joiden kumppani on raskaana, on kehoitettava käyttämään tehokasta raskauden ehkäisyä (myös vasektomian jälkeen) Talzenna-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Talzenna-valmisteen käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeissa on osoitettu alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Talzenna voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Talzenna-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö talatsoparibi ihmisen rintamaitoon. Rintaruokituille lapsille aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois, ja siksi rintaruokintaa ei suositella Talzenna-hoidon aikana eikä vähintään 1 kuukauteen viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Vaikutuksista potilaiden hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Prekliinisten tutkimusten perusteella (kiveksiin kohdistuvat vaikutukset osittain palautuvia ja munasarjoihin kohdistuvat vaikutukset palautuvia) Talzenna saattaa heikentää lisääntymiskykyisten miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Talzenna-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Talatsoparibin annon jälkeen voi ilmetä väsymystä/voimattomuutta tai heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Talzenna-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin kliinisistä

tutkimuksista, joissa oli yhteensä 494 potilasta, jotka saivat talatsoparibia 1 mg vuorokaudessa kiinteän kasvaintaudin hoitoon. Tiedot sisältävät satunnaistetun, vaiheen 3 tutkimuksen, jonka potilailla oli HER2-negatiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä (286 potilaista sai talatsoparibia) ja ei-satunnaistetun vaiheen 2 tutkimuksen, jonka potilailla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä (83 potilasta sai talatsoparibia). Molempien tutkimusten potilailla oli ituradan BRCA-mutaatio (germline BRCA mutation, gBRCAm).

Näissä kliinisissä tutkimuksissa talatsoparibia saaneiden potilaiden yleisimmät haittavaikutukset (≥ 25 %:lla potilaista) olivat väsymys (57,1 %), anemia (49,6 %), pahoinvointi (44,3 %), neutropenia (30,2 %), trombosytopenia (29,6 %) ja päänsärky (26,5 %). Yleisimmät talatsoparibiin liittyneet vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutukset (≥ 10 %:lla potilaista) olivat anemia (35,2 %), neutropenia (17,4 %) ja trombosytopenia (16,8 %).

Annostusta muutettiin (annosta pienennettiin tai hoito keskeytettiin tilapäisesti) jonkin haittavaikutuksen vuoksi 62,3 %:lla Talzenna-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimmät annostuksen muutoksiin johtaneet haittavaikutukset olivat anemia (33,0 %), neutropenia (15,8 %) ja trombosytopenia (13,4 %).

Hoito lopetettiin pysyvästi jonkin haittavaikutuksen vuoksi 3,6 %:lla Talzenna-hoitoa saaneista potilaista. Altistuksen keston mediaani oli 5,4 kuukautta (vaihteluväli 0,03–61,1 kuukautta).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 on esitetty haittavaikutusten yhteenveto perustuen yhdistettyihin tietoihin kliinisistä tutkimuksista. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$) ja yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Haittavaikutukset perustuen 5 tutkimuksen yhdistettyihin tietoihin (n = 494)

Elinjärjestelmä Esiintymistiheys Suosittelutermi	Kaikki vaikeusasteet* n (%)	Vaikeusaste 3 n (%)	Vaikeusaste 4 n (%)
Veri ja imukudos			
<i>Hyvin yleinen</i>			
Trombosytopenia ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anemia ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropenia ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopenia ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Yleinen</i>			
Lymfopenia ^e	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
<i>Hyvin yleinen</i>			
Ruokahalun heikkeneminen	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Hermosto			
<i>Hyvin yleinen</i>			
Heitehuimaus	69 (14,0)	1 (0,2)	N/A
Päänsärky	131 (26,5)	5 (1,0)	N/A
<i>Yleinen</i>			
Makuhäiriö	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Elinjärjestelmä Esiintymistiheys Suositeltu termi	Kaikki vaikeusasteet* n (%)	Vaikeusaste 3 n (%)	Vaikeusaste 4 n (%)
Ruoansulatuselimistö			
<i>Hyvin yleinen</i>			
Oksentelu	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Ripuli	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Pahoinvointi	219 (44,3)	4 (0,8)	N/A
Vatsakipu ^f	105 (21,3)	8 (1,6)	N/A
<i>Yleinen</i>			
Suutulehdus	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsia	41 (8,3)	0 (0,0)	N/A
Iho ja ihonalainen kudος			
<i>Hyvin yleinen</i>			
Alopesia ^g	110 (22,3)	N/A	N/A
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
<i>Hyvin yleinen</i>			
Väsymys ^h	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Lyhenteet: n = potilaiden lukumäärä, N/A = ei soveltu.

* Vaikeusasteen 5 haittavaikutuksia ei ilmennyt.

- a. Sisältää seuraavat suositellut termit: trombosytopenia ja verihiutalemäärän väheneminen.
- b. Sisältää seuraavat suositellut termit: anemia, hematokriitin lasku ja hemoglobiinin lasku.
- c. Sisältää seuraavat suositellut termit: neutropenia ja neutrofiilimäärän väheneminen.
- d. Sisältää seuraavat suositellut termit: leukopenia ja valkosolun määrän väheneminen.
- e. Sisältää seuraavat suositellut termit: lymfosyyttimäärän väheneminen ja lymfopenia.
- f. Sisältää seuraavat suositellut termit: vatsakipu, ylivatsakipu, epämiellyttävät tuntemukset vatsassa ja alavatsakipu.
- g. Talatsoparibia saaneilla vaikeusastetta 1 ilmeni 21 %:lla ja vaikeusastetta 2 ilmeni 2 %:lla potilaista.
- h. Sisältää seuraavat suositellut termit: väsymys ja voimattomuus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Myelosuppressio

Myelosuppressioon liittyviä haittavaikutuksia (anemia, neutropenia ja trombosytopenia) raportoitiin hyvin yleisesti potilailla, joita hoidettiin talatsoparibilla annostuksella 1 mg/vrk. Myelosuppressioon liittyviä tapahtumia (vaikeusaste 3/vaikeusaste 4) raportoitiin seuraavasti: anemia 34,8 %/0,4 %, neutropenia 15,6 %/1,8 % ja trombosytopenia 12,8 %/4,0 %. Yhtään kuolemantapausta ei raportoitu myelosuppressioon liittyvien haittavaikutusten yhteydessä. Talatsoparibia annostuksella 1 mg/vrk saaneista potilaista myelosuppressioon liittyvien haittavaikutusten vuoksi annostuksen muutoksia raportoitiin enintään noin 30 %:lla ja tutkimuslääkkeen käytön pysyvään lopettamiseen johtaneita tapahtumia alle 1 %:lla potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Talatsoparibin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Haittavaikutuksia ei raportoitu potilaalla, joka otti vahingossa kolmekymmentä 1 mg:n talatsoparibikapselia tutkimuspäivänä 1 ja jolle tehtiin heti mahalaukun tyhjennys. Yliannostuksen oireita ei ole varmuudella osoitettu.

Yliannostustapauksessa talatsoparibihoito on lopetettava ja lääkärin on harkittava mahalaukun tyhjennystä. Potilaille tulee antaa yleistä elintoimintoja tukevaa sekä oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XK04

Vaikutusmekanismi

Talatsoparibi on poly-ADP-riboosipolymeraasi (PARP) -entsyymien (PARP1 ja PARP2) estäjä. PARP-entsyymit osallistuvat solun DNA:n vaurioasteen signaalireitteihin, kuten DNA:n korjaamiseen, geenitranskriptioon ja solukuolemaan. PARP-estäjien syöpäsoluja tuhoava vaikutus perustuu kahteen mekanismiin: PARP:n katalyyttisen aktiivisuuden estoon ja PARP:n vangitsemiseen, jolloin PARP-estäjään sitoutunut PARP-proteiini ei pääse irtoamaan DNA:n vauriokohdasta. Nämä estävät DNA:n korjauksen, kahdentumisen ja transkription, mikä puolestaan johtaa apoptoosiin ja/tai solukuolemaan. Syöpäsolulinjoissa, joissa DNA-vaurioita korjaavien geenien toiminnassa on poikkeavuutta, talatsoparibi yksinään annettuna lisää γ H2AX:n (DNA-kaksoiskierron katkosten merkkiaine) määrää, ja edelleen vähentää solujen proliferaatiota ja lisää apoptoosia. Talatsoparibilla havaittiin kasvainta estävää aktiivisuutta myös BRCA-mutatoituneessa siirännäiskasvainmallissa, joka oli peräisin aiemmin platinapohjaista hoitoa saaneelta rintasyöpäpotilaalta. Tässä siirännäiskasvainmallissa talatsoparibi vähensi kasvaimen kasvua, suurensi γ H2AX:n pitoisuutta ja lisäsi apoptoosia.

Sydämen elektrofysiologia

Talatsoparibin vaikutusta sydämen repolarisaatioon arvioitiin 37 potilaalla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, käyttäen ajan suhteen kaltaistettuja elektrokardiogrammeja. Arviointi tehtiin määrittämällä sykkeen mukaan korjatun QT-ajan (QTc) muutokset lähtötilanteesta suhteessa vastaaviin talatsoparibin pitoisuuksiin plasmassa. Talatsoparibi ei pidentänyt QTc-aikaa kliinisesti merkittävässä määrin käytettäessä suositeltua enimmäisannosta 1 mg kerran vuorokaudessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistettu vaiheen 3 EMBRACA-tutkimus

EMBRACA oli avoin, satunnaistettu kahden hoitohaaran monikeskustutkimus, jossa Talzenna-hoitoa verrattiin solunsalpaajahoitoon (kapesitabiini, eribuliini, gemsitabiini tai vinorelbiini). Tutkimuspotilailla oli ituradan BRCA-mutaatio ja HER2-negatiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, ja potilaat olivat saaneet edeltävästi enintään kolme solunsalpaajahoitolinjaa metastasoituneen tai paikallisesti edenneen taudin hoitoon. Edeltäviin hoitoihin tuli sisältyä antrasykliini ja/tai taksaani neoadjuvantti-, adjuvantti- ja/tai metastasoituneessa asetelmassa, elleivät nämä hoidot olleet vasta-aiheisia. Jos potilas oli saanut platinapohjaista hoitoa edenneen rintasyövän hoitoon, merkkejä taudin etenemisestä tämän hoidon aikana ei sallittu. Aiempaa PARP-estäjähoitoa ei sallittu.

EMBRACA-tutkimukseen satunnaistetuista 431 potilaasta 408 potilaalla (95 %) vahvistettiin tautia aiheuttava tai mahdollisesti tautia aiheuttava ituradan BRCA-mutaatio keskuslaboratoriossa tehdyssä kliinisen tutkimuksen määrityksessä. Näistä potilaista 354 potilaalla (82 %) vahvistettiin ituradan BRCA-mutaatio BRCAAnalysis CDx[®] -menetelmällä. BRCA-mutaatiopositivisten osuus (mutaatio

rintasyövän alttiusgeeni 1:n [BRCA1] tai alttiusgeeni 2:n [BRCA2] suhteen) oli samankaltainen hoitoaarojen välillä.

Yhteensä 431 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Talzenna 1 mg:n kapseleita kerran vuorokaudessa tai solunsalpaajahoitoa vakioannoksina, kunnes sairaus eteni tai ilmeni haittavaikutuksia, jotka estivät lääkkeen käytön. EMBRACA-tutkimukseen satunnaistetuista 431 potilaasta 287 potilasta satunnaistettiin Talzenna-haaraan ja 144 potilasta solunsalpaajahaaraan. Satunnaistetut potilaat ositettiin metastasoituneeseen tautiin edeltävästi saatujen solunsalpaajahoitolinjojen lukumäärän (0 vs. 1, 2 tai 3), kasvaimen kolmoisnegatiivisuuden (TNBC [triple-negative breast cancer] vs. muu kuin TNBC) ja raportoitujen keskushermoston metastaasien (kyllä vs. ei) perusteella.

Potilaiden demografiset, lähtötilanteeseen ja tautiin liittyvät tekijät olivat yleisesti samankaltaiset tutkimuksen hoitoaarojen välillä (ks. taulukko 4).

Taulukko 4. Demografiset, lähtötilanteeseen ja tautiin liittyvät tekijät – EMBRACA-tutkimus

	Talatsoparibi (n = 287)	Solunsalpaaja (n = 144)
Mediaani ikä (vuotta [vaihteluväli])	45,0 (27,0–84,0)	50,0 (24,0–88,0)
Ikäluokka (vuotta), n (%)		
< 50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
50 – < 65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥ 65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Sukupuoli, n (%)		
Nainen	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Mies	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Etninen tausta, n (%)		
Aasialainen	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Mustaihoinen tai afroamerikkalainen	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Valkoihoinen	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Muu	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Ei raportoitu	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)
ECOG-suorituskykyluokka, n (%)		
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Tieto puuttuu	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Hormonireseptoristatus, n (%)		
HER2-positiivinen	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Kolmoisnegatiivinen	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Hormonireseptoriposiivinen (ER-positiivinen tai PgR-positiivinen)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
BRCA-status keskus- tai paikallisessa laboratoriossa tehdyn määrittelyn mukaan, n (%)	287 (100,0 %)	144 (100,0 %)
BRCA1-mutaatio positiivinen	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
BRCA2-mutaatio positiivinen	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
Aika rintasyövän primaaridiagnoosista edenneen rintasyövän toteamiseen (vuotta)		
n	286	144
Mediaani	1,9	2,7
Minimi; maksimi	0; 22	0; 24
Aikakategoriat rintasyövän primaaridiagnoosista edenneen rintasyövän toteamiseen		
< 12 kuukautta	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 kuukautta	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Paikallisesti edenneen tai metastasoituneen taudin hoitoon edeltävästi saatujen solunsalpaajahoitolinjojen lukumäärä		

Taulukko 4. Demografiset, lähtötilanteeseen ja tautiin liittyvät tekijät – EMBRACA-tutkimus

	Talatsoparibi (n = 287)	Solunsalpaaja (n = 144)
Keskiarvo (keskihajonta)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Mediaani	1	1
Minimi; maksimi	0; 4	0; 3
Potilaat, jotka olivat saaneet edeltävästi solunsalpaajahoidoa paikallisesti edenneen tai metastasoituneen taudin hoitoon, n (%)		
Ei aiempaa solunsalpaajahoidoa	111 (38,7 %)	54 (37,5 %)
1 aiempi hoitolinja	107 (37,3 %)	54 (37,5 %)
2 aiempaa hoitolinjaa	57 (19,9 %)	28 (19,4 %)
3 aiempaa hoitolinjaa	11 (3,8 %)	8 (5,6 %)
≥ 4 aiempaa hoitolinjaa	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Potilaat, jotka olivat saaneet edeltävästi seuraavia hoitoja, n (%)		
Taksaani	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
Antrasykliini	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Platina	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Lyhenteet: BRCA = rintasyövän alttiuseeni, ER = estrogeenireseptori, HER2 = ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2, n = potilaiden lukumäärä, PgR = progesteronireseptori.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisestä vapaa elinaika (progression-free survival, PFS) kiinteiden kasvainten vasteen arviointiin tarkoitettujen RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) -kriteerien (v. 1.1) mukaisesti. Hoitovasteet arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (blinded independent central review, BICR). Toissijaiset päätetapahtumat olivat objektiivisen vasteen saaneiden osuus (objective response rate, ORR), kokonaiselinaika (overall survival, OS), turvallisuus ja farmakokinetiikka.

Tutkimus osoitti, että Talzenna-hoito paransi tilastollisesti merkitsevästi taudin etenemisestä vapaata elinaikaa, joka oli tehon ensisijainen päätetapahtuma, verrattuna solunsalpaajahoitoon. Kokonaiselinajassa ei todettu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta sen lopullisissa analyysissä. Taulukossa 5 on yhteenveto EMBRACA-tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista. Taudin etenemisestä vapaata elinaikaa kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät on esitetty kuvassa 1 ja kokonaiselinaikaa kuvaavat käyrät kuvassa 3.

Taulukko 5. Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista – EMBRACA-tutkimus*

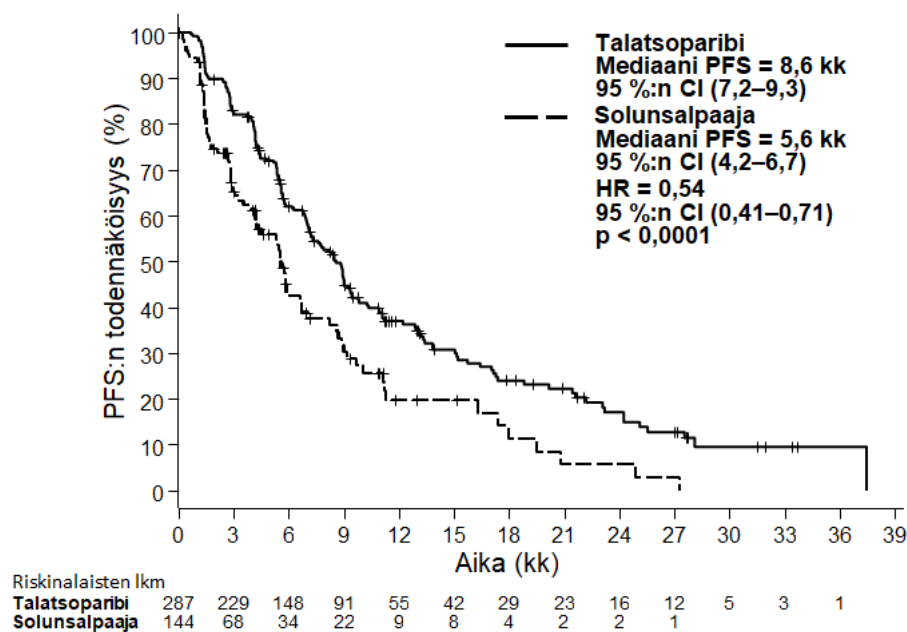
	Talatsoparibi	Solunsalpaaja
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) riippumattomasti arvioituna (BICR)	n = 287	n = 144
Tapahtumat, lukumäärä (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	8,6 (7,2–9,3)	5,6 (4,2–6,7)
Riskitiheyksien suhde ^a (95 %:n luottamusväli)	0,54 (0,41–0,71)	
2-suuntainen p-arvo ^b	p < 0,0001	
Kokonaiselinaika (OS) (loppuanalyysi) ^c	n = 287	n = 144
Tapahtumat, lukumäärä (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	19,3 (16,6–22,5)	19,5 (17,4–22,4)
Riskitiheyksien suhde ^a (95 %:n luottamusväli)	0,85 (0,67–1,07) ^c	
2-suuntainen p-arvo ^b	p = 0,1693	
Objektiiviset vasteet tutkijan arvioimana ^{d,e}	n = 219	n = 114
Vasteen saaneiden osuus (ORR), % (95 %:n luottamusväli)	62,6 (55,8–69,0)	27,2 (19,3–36,3)
Ristitulosuhde (Odds Ratio) (95 %:n luottamusväli)	4,99 (2,93–8,83)	
2-suuntainen p-arvo ^f	p < 0,0001	

Vasteen kesto tutkijan arvioimana ^d	n = 137	n = 31
Mediaani (kvartiiliväli), kk	5,4 (2,8–11,2)	3,1 (2,4–6,7)

Lyhenteet: BICR = sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho, PARP = poly(adenosiinidifosfaatti-riboosi)-polymeraasi, PFS = taudin etenemisestä vapaa elinaika, RECIST 1.1 = kiinteiden kasvainten vastearviointiin tarkoitetut kriteerit, versio 1.1.

- * PFS, ORR ja vasteen kesto perustuvat tiedonkeruun katkaisupäivään 15. syyskuuta 2017 sekä talatsoparibihaaran 13,0 kuukauden (95 %:n luottamusväli: 11,1–18,4) ja solunsalpaajahaaran 7,2 kuukauden (95 %:n luottamusväli: 4,6–11,1) PFS:n seuranta-aikoihin (mediaani). OS perustuu tiedonkeruun katkaisupäivään 30. syyskuuta 2019 sekä talatsoparibihaaran 44,9 kuukauden (95 %:n luottamusväli: 37,9–47,0) ja solunsalpaajahaaran 36,8 kuukauden (95 %:n luottamusväli: 34,3–43,0) seuranta-aikoihin (mediaani).
- a. Riskitiheyksien suhde perustui ositettuun Coxin regressiomalliin, jossa hoito oli ainoa kovariaatti (ositustekijät: edeltävien solunsalpaajahoitolinjojen lukumäärä, kasvaimen kolmoisnegatiivisuuden status, aiemmin todettu keskushermoston metastaasi), ja suhteessa solunsalpaajahoitoon riskitiheyksien suhde < 1 suosi talatsoparibia.
- b. Ositettu log-rank-testi.
- c. Lopullisen OS-analyysin hetkellä 46,3 % talatsoparibihaaraan ja 41,7 % solunsalpaajahaaraan satunnaistetuista potilaista oli saanut tutkimushoidon jälkeistä platinahoitoa ja vastaavasti 4,5 % ja 32,6 % oli saanut tutkimushoidon jälkeistä hoitoa jollakin PARP:n estäjällä.
- d. Arvio koski koko tutkimuspopulaatiota (intent-to-treat, ITT) niiden potilaiden osalta, joiden kasvaintauti oli mitattavissa ja jotka saivat objektiivisen vasteen. Täydellisen vasteen saaneiden osuus oli talatsoparibiryhmässä 5,5 % ja solunsalpaajaryhmässä 0 %.
- e. RECIST 1.1 -kriteerien mukaan, täydellisten tai osittaisten vasteiden vahvistusta ei edellytetty.
- f. Ositettu Cochran-Mantel-Haenszel-testi.

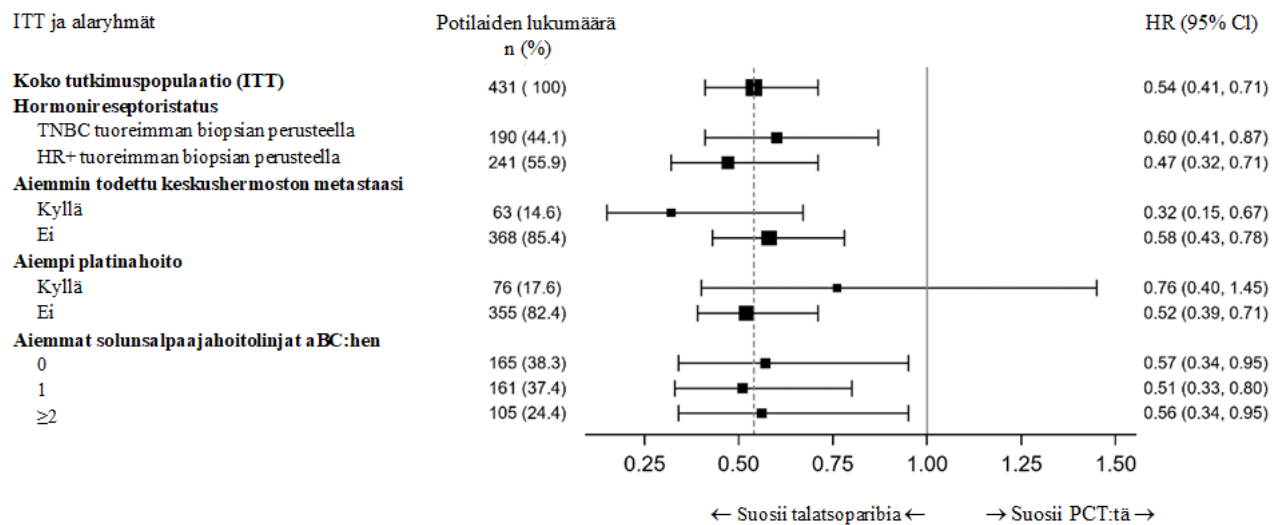
Kuva 1. Taudin etenemisestä vapaata elinaikaa kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät – EMBRACA-tutkimus



Lyhenteet: CI = luottamusväli, HR = riskitiheyksien suhde, PFS = taudin etenemisestä vapaa elinaika.

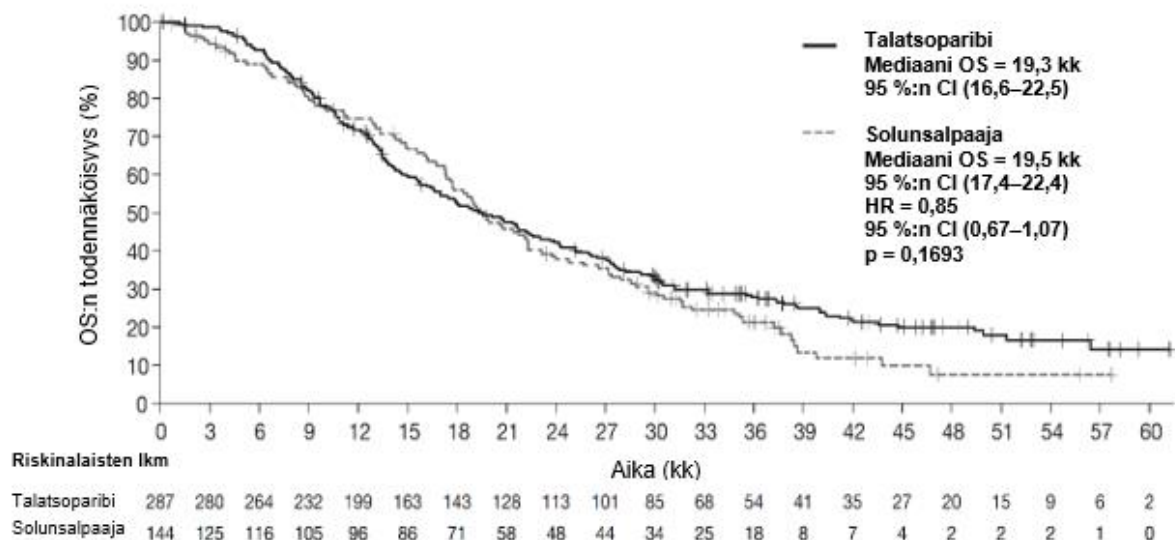
Hoitovaikutuksen (PFS) johdonmukaisuutta tutkittiin ennalta määritellyissä alaryhmissä, jotka perustuivat potilaiden ennusteeseen liittyviin tekijöihin ja lähtötilanteen ominaisuuksiin. Taudin etenemisen tai kuoleman riskin pieneminen todettiin talatsoparibia saaneiden eduksi kaikissa tutkituissa potilasalaryhmissä. Tulokset olivat siten johdonmukaisia koko potilasjoukkoa koskevan tuloksen kanssa (kuva 2).

Kuva 2. Forest plot -kuva keskeisten alaryhmien PFS-analyyseistä – EMBRACA-tutkimus



Lyhenteet: TNBC = kolmoisnegatiivinen rintasyöpä, HR+ = hormonireseptoriposiitivinen, aBC= edennyt rintasyöpä, CI = luottamusväli, PCT= tutkijalääkärin valitsema solunsalpaajahoito.

Kuva 3. Kokonaiselinaikaa kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät – EMBRACA-tutkimus



Lyhenteet: CI = luottamusväli, OS = kokonaiselinaika. Primaarianalyysin p-arvo perustui ositettuun log-rank-testiin.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset talatsoparibin käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatriisten potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Talatsoparibialtistus suureni yleisesti suhteessa annokseen annettaessa päivittäin toistuvia 0,025–2 mg:n annoksia. Kun potilaat saivat toistuvia 1 mg:n talatsoparibiannoksia päivittäin, talatsoparibin vakaassa tilassa mitattu AUC-arvon (plasman pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala) geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin [CV] %) oli 126 (107) – 208 (37) ng•h/ml ja huippupitoisuus plasmassa

(C_{\max}) 11 (90) – 19 (27) ng/ml. Talatsoparibin plasmapitoisuus saavutti vakaan tilan 2–3 viikossa, kun talatsoparibia annettiin toistuvasti päivittäin. Kun talatsoparibia annettiin toistuvasti 1 mg kerran vuorokaudessa suun kautta, kertymissuhteen mediaani oli 2,3–5,2. Talatsoparibi on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (breast cancer resistance protein, BCRP) kuljettajaproteiinien substraatti.

Imeytyminen

Annettaessa talatsoparibia suun kautta mediaaniaika plasman huippupitoisuuden (C_{\max}) saavuttamiseen (T_{\max}) oli yleensä 1–2 tuntia. Absoluuttista biologista hyötyosuutta ihmisellä ei ole tutkittu. Virtsaan erittymistä koskevien tietojen perusteella absoluuttinen biologinen hyötyosuus on kuitenkin vähintään 41 % ja imeytynyt fraktio vähintään 69 % (ks. Eliminaatio). Mahahapon eritystä vähentävien aineiden ei odoteta vaikuttavan talatsoparibialtistukseen merkittävästi, koska talatsoparibin liukoisuus on riittävä pH-arvoilla 1–6,8. Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa 28 % potilaista käytti mahahapon eritystä vähentäviä aineita, pääasiassa protonipumpun estäjiä.

Ruoan vaikutus

Ruoan nauttiminen hidasti talatsoparibin imeytymistä, mutta ei vähentänyt talatsoparibin imeytynyttä määrää. Kun talatsoparibin kerta-annos otettiin suun kautta runsaasti rasvaa ja kaloreja sisältävän ruoan (noin 827 kaloria, 57 % rasvaa) kanssa, talatsoparibin keskimääräinen plasman huippupitoisuus (C_{\max}) pieneni noin 46 % ja mediaaniaika plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{\max}) siirtyi 1 tunnista 4 tuntiin, mutta kokonaisaltistus (AUC_{inf}) ei muuttunut. Näiden tulosten perusteella Talzenna-kapselin voi ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Talatsoparibin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus (V_{ss}/F) tutkitussa populaatiossa oli 420 l. Talatsoparibi sitoutuu plasman proteiineihin *in vitro* noin 74-prosenttisesti pitoisuudesta riippumatta pitoisuusvälillä 0,01–1 μM . Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei näytä vaikuttavan talatsoparibin sitoutumiseen proteiineihin, sillä sitoutumattoman talatsoparibin osuudessa (f_u ; keskiarvo) ihmisen plasmassa *in vivo* ei ilmennyt selkeää muutostrendiä munuaisten tai maksan toiminnan heikentyessä.

Biotransformaatio

Talatsoparibi metaboloituu ihmisillä maksassa hyvin vähäisessä määrin. Kun ihmisille annettiin 1 mg:n kerta-annos [^{14}C]talatsoparibia suun kautta, ei plasmasta todettu yhtään merkittävää kiertävää metaboliittia. Talatsoparibi oli ainoa plasmasta todettu kiertävä lääkeperäinen aine. Virtsaasta tai ulosteista ei mitattu yhtään metaboliittia, joka olisi yksinään muodostanut yli 10 % annetusta annoksesta.

Talatsoparibi ei kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina estänyt sytokromi (CYP) -entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5 eikä indusoinut sytokromientsyymejä CYP1A2, CYP2B6 tai CYP3A4 *in vitro*.

Talatsoparibi ei kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina estänyt yhtään merkittävää suoliston, maksan tai munuaisten membraanikuljettajaproteiinia (P-gp, BCRP, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidit [OATP]1B1 ja OATP1B3, orgaanisten kationien kuljettajat [OCT]1 ja OCT2, orgaanisten anionien kuljettajat [OAT]1 ja OAT3, sappisuolapumppu [BSEP], MATE1 ja MATE2-K [multidrug and toxin extrusion]) *in vitro*.

Talatsoparibi ei kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina estänyt yhtään merkittävää uridiinidifosfaattiglukuronosyyliitransferaasin (UGT) isoformia (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 ja 2B15) *in vitro*.

Eliminaatio

Talatsoparibi eliminoituu pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta (passiivinen suodatus ja aktiivinen sekreetio). P-gp osallistuu todennäköisesti talatsoparibin aktiiviseen sekreetioon munuaisissa. Syöpäpotilailla talatsoparibin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo (\pm keskihajonta) plasmassa oli 90 (\pm 58) tuntia ja näennäisen oraalisen puhdistuman (CL/F) populaatiokeskiarvo (yksilöiden välinen vaihtelu) oli 6,5 l/h (31 %). Kun kuudelle naispotilaalle annettiin kerta-annos [¹⁴C]talatsoparibia suun kautta, koko annetusta radioaktiivisesta annoksesta mitattiin keskimäärin 69 % (\pm 8,6 %) virtsasta ja 20 % (\pm 5,5 %) ulosteista. Suurin osa talatsoparibista, 55 % annetusta annoksesta, erittyi muuttumattomana virtsaan. Ulostesiin talatsoparibista erittyi muuttumattomana 14 % annetusta annoksesta.

Ikä, sukupuoli ja paino

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, jonka tarkoituksena oli selvittää iän (vaihteluväli 18–88 vuotta), sukupuolen (53 miestä ja 437 naista) ja painon (vaihteluväli 35,7–162 kg) vaikutusta talatsoparibin farmakokinetiikkaan, toteutettiin 490 syöpäpotilaan tiedoista. Tulokset osoittivat, ettei iällä, sukupuolella ja painolla ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta talatsoparibin farmakokinetiikkaan.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, jossa oli 490 potilasta, osoitti, että talatsoparibin Cl/F (oraalinen puhdistuma) oli suurempi aasialaisilla kuin muun etnisen taustan potilailla. Aineistossa 41 potilasta oli aasialaisia ja 449 potilasta ei-aasialaisia (361 oli valkoihoisia, 16 mustaihoisia, 9 muita ja 63 potilaan etnistä taustaa ei ollut raportoitu). Aasialaisilla potilailla todettiin ei-aasialaisiin verrattuna 19 % pienempi altistus (AUC).

Pediatriset potilaat

Talatsoparibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu < 18-vuotiailla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Tiedot farmakokineettisestä tutkimuksesta edennyttä syöpää sairastavilla potilailla, joilla oli todettu eri vaikeusasteen munuaisten vajaatoiminta, osoittivat, että toistuvien kerran päivässä annettujen talatsoparibiannosten jälkeen talatsoparibin kokonaisaltistus (AUC₀₋₂₄) suureni 92 % keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen glomerulussuodosnopeus [eGFR] 30–59 ml/min) sairastavilla ja 169 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min) sairastavilla verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR \geq 90 ml/min). Talatsoparibin huippupitoisuus (C_{max}) suureni 90 % keskivaikeaa ja 107 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Talatsoparibialtistus oli samankaltainen potilailla, joilla oli joko lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60–89 ml/min) tai joiden munuaisten toiminta oli normaali. Lisäksi populaatiofarmakokineettinen analyysi, jossa oli 490 potilasta, osoitti, että talatsoparibin Cl/F pieneni 14 % lievää ja 37 % keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] \geq 90 ml/min), mikä johti 17 % suurempaan AUC-arvoon lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja 59 % suurempaan AUC-arvoon keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Aineistossa 132 potilaalla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (CrCl 60–89 ml/min), 33 potilaalla keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–59 ml/min) ja yhdellä potilaalla vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min). Talatsoparibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, jotka tarvitsevat hemodialyysia (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, jossa oli 490 potilasta, osoitti, ettei lievä maksan vajaatoiminta vaikuta talatsoparibin farmakokinetiikkaan. Aineistossa 118 potilaalla oli lievä maksan vajaatoiminta

(bilirubiini $\leq 1,0 \times$ viitevälin yläraja-arvo [upper limit of normal, ULN] ja ASAT-arvo $> ULN$ tai bilirubiini $> 1,0-1,5 \times ULN$ ja mikä tahansa ASAT-arvo). Talatsoparibin farmakokineetiikkaa selvitettiin myös toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa sekä potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali, että potilailla, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (keskivaikea: bilirubiini $> 1,5-3,0 \times ULN$ ja mikä tahansa ASAT-arvo; vaikea: bilirubiini $> 3,0 \times ULN$ ja mikä tahansa ASAT-arvo). Populaatiofarmakokineettinen analyysi, jossa käytettiin tästä farmakokineettisestä tutkimuksesta saatuja tietoja, osoitti, ettei lievällä, keskivaikealla tai vaikealla maksan vajaatoiminnalla ollut merkittävää vaikutusta talatsoparibin farmakokineetiikkaan (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Talatsoparibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Genotoksisuus

Talatsoparibi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiotestissä (Amesin testi). Talatsoparibi oli klastogeeninen ihmisen ääreisverenkierron lymfosyyteillä *in vitro* tehdyssä kromosomipolkeavuustestissä sekä rotilla *in vivo* tehdyssä mikrotumatestissä altistuksilla, jotka vastasivat kliinisesti merkityksellisiä annoksia. Havainto klastogeenisuudesta on linjassa talatsoparibin farmakologisen vaikutuksen, sen aiheuttaman perimän epästabiliteetin kanssa. Nämä viittaavat mahdolliseen genotoksisuuteen ihmisellä.

Toistuvan annon toksisuus

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan annon toksisuustutkimuksissa päälöydökset subterapeuttisilla altistuksilla olivat luuytimen hyposellulaarisuus ja tähän liittyvä annoksesta riippuvainen hematopoeettisten solujen määrän väheneminen, useiden elinten imukudoksen depleetio ja kivesten, lisäkivesten ja siementiehyiden surkastuminen ja/tai rappeumamuutokset. Muita löydöksiä suuremmilla altistuksilla olivat annoksesta riippuvainen apoptoosin/nekroosin lisääntyminen maha-suolikanavassa, maksassa ja munasarjoissa. Useimmat näistä histopatologisista löydöksistä olivat yleensä palautuvia. Kiveslöydökset olivat osittain palautuvia 4 viikon kuluttua annostelun lopettamisesta. Toksisuuslöydökset ovat johdonmukaisia huomioiden talatsoparibin farmakologia ja kudoksiin jakautuminen.

Kehitystoksisuus

Rotilla tehdyssä alkioiden/sikiöiden kehitystä koskeneessa tutkimuksessa talatsoparibi aiheutti alkioiden ja sikiöiden kuolemia, sikiöiden epämuodostumia (silmämunan painumista, pienisilmäisyyttä, rintalastahalkioita, kaulanikamakaaren yhteensulautumia) ja luuston rakenteen variaatioita emon systeemisen AUC₂₄-altistuksen ollessa noin 0,09-kertainen verrattuna merkitykselliseen altistukseen ihmisillä käytettäessä suositeltua annosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (sMCC) (mikrokiteinen selluloosa ja piidioksidi)

0,25 mg:n kapselin kuori

Hypromelloosi (HPMC)

Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

1 mg:n kapselin kuori

Hypromelloosi (HPMC)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Shellakka (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Ammoniumhydroksidi (E527)
Musta rautaoksidi (E172)
Kaliumhydroksidi (E525)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Talzenna 0,25 mg kovat kapselit

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki ja polypropeenista (PP) valmistettu suljin, jossa on kuumainduktiosinetti. Pakkauskoko: 30 kapselin HDPE-purkki kotelossa.

Polyvinyylidikloridista/polyvinylideenidikloridista (PVC/PVdC) valmistettu perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, jossa on alumiinifoliosta tehty repäisykalvo. Pakkauskoot: 30 (30 x 1 kapseli), 60 (60 x 1 kapseli) ja 90 (90 x 1 kapseli) kapselin läpipainopakkaukset, joissa kapselit ovat yksittäispakattuina.

Talzenna 1 mg kovat kapselit

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki ja polypropeenista (PP) valmistettu suljin, jossa on kuumainduktiosinetti. Pakkauskoko: 30 kapselin HDPE-purkki kotelossa.

Polyvinyylidikloridista/polyvinylideenidikloridista (PVC/PVdC) valmistettu perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, jossa on alumiinifoliosta tehty repäisykalvo. Pakkauskoko: 30 (30 x 1 kapseli) kapselin läpipainopakkaukset, joissa kapselit ovat yksittäispakattuina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Talzenna 0,25 mg kovat kapselit

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

Talzenna 1 mg kovat kapselit

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.12.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.