

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Talzenna 0,25 mg kõvakapslid

Talzenna 1 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Talzenna 0,25 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab talasopariibtosilaati, mis vastab 0,25 mg talasopariibile.

Talzenna 1 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab talasopariibtosilaati, mis vastab 1 mg talasopariibile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Talzenna 0,25 mg kõvakapslid

Elevandiluvvärvi kaane (millele on musta tindiga trükitud „Pfizer“) ja valge korpusega (millele on musta tindiga trükitud „TLZ 0,25“) ligikaudsete mõõtmetega 14,30 mm × 5,32 mm läbipaistmatu kõvakapsel.

Talzenna 1 mg kõvakapslid

Helepunase kaane (millele on musta tindiga trükitud „Pfizer“) ja valge korpusega (millele on musta tindiga trükitud „TLZ 1“) ligikaudsete mõõtmetega 14,30 mm × 5,32 mm läbipaistmatu kõvakapsel.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Talzenna monoterapiana on näidustatud iduliini BRCA1/2 mutatsioonidega ja HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähiga täiskasvanute raviks. Patsient peab olema eelnevalt saanud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise kasvaja (neo)adjuvantravi antratsükliini ja/või taksaaniga, välja arvatud juhul, kui see ravi oli patsientidele ebasobiv (vt lõik 5.1). Hormoonretseptor-positiivse rinnanäärmevähiga patsient peab olema eelnevalt saanud hormoonravi, välja arvatud juhul, kui hormoonravi on olnud ebasobiv.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Talzennaga peab alustama ja jälgima kasvajakasvatuste ravimite kasutamises kogenud arst.

Patsiendid tuleb rinnanäärmevähi raviks Talzennaga valida kvalifitseeritud laboris valideeritud analüüsimeetodi abil tuvastatud kahjulike iduliini BRCA (*breast cancer susceptibility gene*; rinnanäärmevähi eelsoodumuse geen) mutatsioonide olemasolu või nende olemasolu kahtluse alusel.

BRCA mutatsioonidega patsiente peab geneetiliselt nõustama vastavalt kohalikele juhistele, kui need on olemas.

### Annustamine

Soovitav annus on 1 mg talasopariibi üks kord ööpäevas. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

### *Vahelejäänud annus*

Kui patsient oksendab või unustab annuse võtmata, ei tohi võtta lisaannust. Järgmine määratud annus tuleb võtta tavapärasel ajal.

### *Annuse kohandamine*

Ravimi kõrvaltoimete vähendamiseks tuleb kõrvaltoime raskusastmest ja kliinilisest avaldumisest lähtuvalt kaaluda ravi ajutist katkestamist või annuse vähendamist (tabel 2). Annuse soovitatav vähendamine on näidatud tabelis 1.

**Tabel 1. Annuse kohandamine toksilisuse korral**

	<b>Annuse suurus</b>
Soovitav algannus	1 mg (üks 1 mg kapsel) üks kord ööpäevas
Annuse esimene vähendamine	0,75 mg (kolm 0,25 mg kapslit) üks kord ööpäevas
Annuse teine vähendamine	0,5 mg (kaks 0,25 mg kapslit) üks kord ööpäevas
Annuse kolmas vähendamine	0,25 mg (üks 0,25 mg kapsel) üks kord ööpäevas

Enne ravi alustamist Talzennaga tuleb teha kliiniline vereanalüüs. Analüüsi tuleb korrata üks kord kuus ja vastavalt kliinilisele vajadusele (vt tabel 2 ja lõik 4.4).

**Tabel 2. Annuse muutmine ja ravi**

	<b>Ravi Talzennaga tuleb katkestada, kuni on saavutatud alljärgnev tulemus</b>	<b>Talzennaga ravi jätkamine</b>
Hemoglobiin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Jätkake ravi Talzenna järgmise vähendatud annusega
Trombotsüütide arv < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Neutrofiilide arv < 1000/μl	≥ 1500/μl	
3. või 4. astme mittehematoloogiline kõrvaltoime	≤ 1. aste	Kaaluge Talzenna ravi jätkamist järgmise vähendatud annusega või ravi lõpetamist

### *Samaaegne ravi P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega*

P-gp tugevad inhibiitorid võivad suurendada talasopariibi ekspositsiooni. P-gp tugevate inhibiitorite kasutamist peab ravi ajal talasopariibiga vältima. Samaaegset manustamist võib kaaluda ainult pärast potentsiaalse kasu ja riskide hoolikat hindamist. Kui samaaegset manustamist P-gp tugeva inhibiitoriga ei ole võimalik vältida, tuleb Talzenna annust vähendada järgmise väiksema annuseni. Kui ravi P-gp tugeva inhibiitoriga katkestatakse, tuleb Talzenna annust suurendada (pärast P-gp inhibiitori 3...5 poolväärtusaja möödumist) annuseni, mida kasutati enne ravi alustamist P-gp tugeva inhibiitoriga (vt lõik 4.5).

### Patsientide erirühmad

#### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin ≤ 1 × üle normi ülempiiri [ULN, *upper limit of*

*normal*] ja aspartaadi aminotransferaas [ASAT] > ULN või üldbilirubiin > 1,0...1,5 × ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) ei ole annuse kohandamine vajalik. Talzennat ei ole uuritud mõõduka maksakahjustusega (üldbilirubiin > 1,5...3,0 × ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) ega raske maksakahjustusega (üldbilirubiin > 3,0 × ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) patsientidel (vt lõik 5.2). Talzennat võib mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel kasutada ainult siis, kui kasu ületab võimaliku riski, ning patsiendil peab hoolikalt jälgima maksafunktsiooni ja kõrvaltoimeid.

#### *Neerukahjustus*

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens [*creatinine clearance*, CrCl] ≤ 60 ml/min kuni < 90 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (CrCl ≤ 30 ml/min kuni < 60 ml/min) on Talzenna soovitatav algannus 0,75 mg üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsientidel (15 ml/min ≤ CrCl < 30 ml/min) on Talzenna soovitatav algannus 0,5 mg üks kord ööpäevas. Talzennat ei ole uuritud patsientidel, kelle CrCl < 15 ml/min ega hemodialüüsi vajavatel patsientidel (vt lõik 5.2).

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel (vanuses ≥ 65 aastat) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Talzenna ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses < 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Talzenna on suukaudseks kasutamiseks. Kapsli sisuga kokkupuute vältimiseks peab kapslid tervelt alla neelama; kapslit ei tohi avada ega lahustada. Ravimit võib võtta kas koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Müelosupressioon

Talasopariibiga ravitud patsientidel on teatatud müelosupressioonist, mis hõlmab aneemiat, leukopeeniat/neutropeeniat ja/või trombotsütopeeniat (vt lõik 4.8). Ravi talasopariibiga ei tohi alustada enne, kui patsient on taastunud eelnevast ravist tingitud hematoloogilisest toksilisusest (s.t saavutanud ≤ 1. astme).

Talasopariibi saavatel patsientidel on vajalik rakendada ettevaatusabinõusid hematoloogiliste parameetrite ning aneemia, leukopeenia/neutropeenia ja/või trombotsütopeenia nähtude ja sümptomite rutiinseks jälgimiseks. Nende kõrvaltoimete tekkimisel on soovitatav annust muuta (vähendada või ravi ajutiselt katkestada) (vt lõik 4.2). Vajadusel võib kasutada toetavat ravi kas koos erütrotsüütide ja/või trombotsüütide ülekannetega ja/või kolooniaid stimuleerivate faktorite manustamisega või ilma nendeta.

#### Müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia

Polü(adenosiindifosfaatriboosi) polümeraasi (PARP) inhibiitoreid, sealhulgas talasopariibi kasutanud patsientidel on teatatud müelodüsplastilise sündroomi (*myelodysplastic syndrome*, MDS) / ägeda müeloidleukeemia (*acute myeloid leukaemia*, AML) juhtudest. Kokku on MDS-i/AML-i juhtudest teatatud kahel patsiendil 584-st (0,3%) kliinilistes uuringutes talasopariibiga ravitud soliidtuumoriga patsiendist. MDS-i/AML-i teket potentsiaalselt soodustavate tegurite hulka kuuluvad eelnev

plaatinapreparaate sisaldav keemiaravi, ravi teiste DNA-d kahjustavate ainetega või kiiritusravi. Raviaegsete hematoloogilise toksilisuse nähtude hindamiseks tuleb ravi alguses ja üks kord kuus teha kliiniline vereanalüüs. MDS-i/AML-i esinemise kinnitamisel tuleb ravi talasopariibiga lõpetada.

#### Rasestumisvastased vahendid fertiilses eas naistel

Talasopariib oli inimese perifeerse vere lümfotsüütide *in vitro* kromosoomiaberratsioonide analüüsis ja rottide luuüdi mikrotouma *in vivo* analüüsis klastogeenne, kuid ei olnud Ames-i analüüsis mutageenne (vt lõik 5.3), ning võib raseduse ajal kasutamisel loodet kahjustada. Rasedaid peab nõustama seoses võimaliku riskiga lootele (vt lõik 4.6). Fertiilses eas naised ei tohi Talzenna kasutamise ajal rasestuda ega tohi olla rasedad ravi alguses. Enne ravi alustamist peab kõigile fertiilses eas naistele tegema rasedustesti.

Naispatsiendid peavad Talzennaga ravi ajal ja vähemalt 7 kuud pärast ravi lõppu kasutama väga efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kuna hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite kasutamine on rinnanäärmevähiga patsientidel vastunäidustatud, siis tuleb kasutada kahte mitte-hormonaalset ja täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Fertiilses eas naispartneritega meestele tuleb (isegi pärast vasektoomiat) soovitada efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal Talzennaga ja vähemalt 4 kuud pärast viimase annuse manustamist.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Talasopariib on ravimitransporterite P-gp ja rinnanäärmevähi resistentusvalgu (BCRP, *breast cancer resistance protein*) substraat ja eritatakse muutumatu ühendina peamiselt neerukliirensi teel.

#### Talasopariibi plasmakontsentratsiooni mõjutada võivad ained

##### *P-gp inhibiitorid*

Kaugelearenenud soliidtuumoritega patsientidel tehtud ravimite koostoimete uuringu andmed näitasid, et mitme ööpäeva jooksul P-gp inhibiitori itrakonasooli 100 mg annuse kaks korda ööpäevas koosmanustamisel talasopariibi ühekordse 0,5 mg annusega suurenesid talasopariibi koguekspositsioon ( $AUC_{inf}$ ) ja tippkontsentratsioon ( $C_{max}$ ) võrreldes monoterapiaga kasutatava talasopariibi ühekordse 0,5 mg annusega vastavalt ligikaudu 56% ja 40%. Populatsiooni farmakokineetika (FK) analüüs on samuti näidanud, et tugevate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine suurendas talasopariibi ekspositsiooni 45% võrreldes talasopariibi monoterapiaga.

Tugevate P-gp inhibiitorite (muu hulgas amiodaroon, karvedilool, klaritromütsiin, kobitsistaat, darunaviir, dronedaroon, erütromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, lapatiniib, lopinaviir, propafenoon, kinidiin, ranolasiin, ritonaviir, sakvinaaviir, telapreviir, tipranaviir ja verapamiil) samaaegset kasutamist tuleb vältida. Kui samaaegset manustamist P-gp tugeva inhibiitoriga ei ole võimalik vältida, tuleb Talzenna annust vähendada (vt lõik 4.2).

##### *P-gp indutseerijad*

Kaugelarenenud soliidtuumoritega patsientidel tehtud ravimite koostoimete uuringu andmed näitasid, et ühekordse 1 mg talasopariibi annuse samaaegne manustamine koos mitme ööpäeva jooksul manustatud P-gp indutseerija rifampiini 600 mg annusega, kusjuures rifampiin manustati talasopariibi manustamise päeval 30 minutit enne talasopariibi, suurendas talasopariibi  $C_{max}$ -i ligikaudu 37%, kuid  $AUC_{inf}$  ei muutunud võrreldes monoterapiaga kasutatava talasopariibi ühekordse 1 mg annusega. Tegemist võib olla mõlema nii P-gp induktsiooni kui ka rifampiini inhibitsiooni koosmõjuga ravimite koostoime uuringu kontrollitud tingimustel. Rifampiiniga koos manustamisel ei ole talasopariibi annuse kohandamine vajalik. Teiste P-gp indutseerijate toimet talasopariibi ekspositsioonile ei ole uuritud. Teised P-gp indutseerijad (muu hulgas karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna) võivad vähendada talasopariibi ekspositsiooni.

### *BCRP inhibiitorid*

BCRP inhibiitorite toimet talasopariibi farmakokineetikale ei ole *in vivo* uuritud. Talasopariibi samaaegne manustamine BCRP inhibiitoritega võib suurendada talasopariibi ekspositsiooni. Samaaegset kasutamist BCRP tugevate inhibiitoritega (muu hulgas kurkumiin ja tsüklosporiin) tuleb vältida. Kui samaaegset manustamist BCRP tugevate inhibiitoritega ei ole võimalik vältida, tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete võimaliku sagenemise suhtes.

### *Maohapet pärssivate ainete toime*

Populatsiooni FK analüüs näitab, et maohapet pärssivate ainete, sealhulgas prootonpumba inhibiitorite ja histamiin-2-retseptori antagonistide (H<sub>2</sub>RA) või teiste maohapet pärssivate ainete samaaegne manustamine ei avaldanud olulist toimet talasopariibi imendumisele.

### *Süsteemsed hormonaalsed rasestumisvastased ravimid*

Ravimite koostoimete uuringuid talasopariibi ja suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega pole läbi viidud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naised ei tohi Talzenna kasutamise ajal rasestuda ega tohi olla rasedad ravi alguses. Enne ravi alustamist peab kõigile fertiilses eas naistele tegema rasedustesti (vt lõik 4.4).

Fertiilses eas naised peavad enne ravi talasopariibiga, ravi ajal ja 7 kuud pärast ravi lõppu kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4). Kuna hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite kasutamine on rinnanäärmevähiga patsientidel vastunäidustatud, siis tuleb kasutada kahte mitte-hormonaalset ja täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiilses eas või rasedate naispartneritega meestele tuleb (isegi pärast vasektoomiat) soovitada efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal Talzennaga ja vähemalt 4 kuud pärast viimase annuse manustamist (vt lõik 4.4).

### Rasedus

Talzenna kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud embrüofetaalset toksilisust (vt lõik 5.3). Rasedatele manustamisel võib Talzenna loodet kahjustada. Talzennat ei soovitata kasutada rasedatel ega rasestumisvastaseid vahendeid mittekasutataval fertiilses eas naistel (vt lõik 4.4).

### Imetamine

Ei ole teada, kas talasopariib eritub rinnapiima. Riski imikutele ei saa välistada ja seega ei ole imetamine Talzennaga ravi ajal ja vähemalt 1 kuu pärast viimase annuse manustamist soovitatav.

### Fertiilsus

Patsientide fertiilsuse kohta andmed puuduvad. Lähtudes mittekliinilistest leidudest munandites (osaliselt pöörduvad) ja munasarjas (pöörduvad), võib Talzenna kahjustada reproduktiivse potentsiaaliga meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Talzenna mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Talasopariibi manustamise järel võib tekkida väsimus/asteenia või peapööritus.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Talzenna üldine ohutusprofiil põhineb 494 patsiendi koondandmetel, kes said soliidtuumorite kliinilistes uuringutes 1 mg talasopariibi ööpäevas, sealhulgas 286 patsienti BRCA iduliini mutatsiooniga (gBRCAm; *germline BRCA-mutated*) inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2-negatiivse (*human epidermal growth factor receptor*; HER) lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi III faasi randomiseeritud uuringus ja 83 patsienti BRCA iduliini mutatsiooniga lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi II faasi mitterandomiseeritud uuringus.

Nendes kliinilistes uuringutes olid talasopariibi saanud patsientidel kõige sagedasemad ( $\geq 25\%$ ) kõrvaltoimed väsimus (57,1%), aneemia (49,6%), iiveldus (44,3%), neutropeenia (30,2%), trombotsütopeenia (29,6%) ja peavalu (26,5%). Talasopariibi kõige sagedasemad ( $\geq 10\%$ )  $\geq 3$ . astme kõrvaltoimed olid aneemia (35,2%), neutropeenia (17,4%) ja trombotsütopeenia (16,8%).

Kõrvaltoimete tõttu muudeti annust (vähendati annust või katkestati ajutiselt manustamine) 62,3%-l Talzennat saanud patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mille korral tuli annust kohandada, olid aneemia (33,0%), neutropeenia (15,8%) ja trombotsütopeenia (13,4%).

Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi Talzennaga alatiseks 3,6%-l patsientidest. Ekspositsiooni kestuse mediaan oli 5,4 kuud (vahemik 0,03...61,1).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kategooriate järgi kokkuvõtlikult esitatud uuringute koondandmetest selgunud kõrvaltoimed. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ) ja sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

**Tabel 3. 5 uuringu koondandmetest selgunud kõrvaltoimed (N = 494)**

<b>Organsüsteemi klass Esinemissagedus Eelistermin</b>	<b>Kõik raskusastmed* n (%)</b>	<b>3. aste n (%)</b>	<b>4. aste n (%)</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			
<i>Väga sage</i>			
Trombotsütopeenia <sup>a</sup>	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Aneemia <sup>b</sup>	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropeenia <sup>c</sup>	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopeenia <sup>d</sup>	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Sage</i>			
Lümfopeenia <sup>e</sup>	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			
<i>Väga sage</i>			
Söögiisu vähenemine	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
<b>Närvisüsteemi häired</b>			
<i>Väga sage</i>			
Peapööritus	69 (14,0)	1 (0,2)	E/K
Peavalu	131 (26,5)	5 (1,0)	E/K
<i>Sage</i>			
Düsgeusia	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

<b>Organsüsteemi klass Esinemissagedus Eelistermin</b>	<b>Kõik raskusastmed* n (%)</b>	<b>3. aste n (%)</b>	<b>4. aste n (%)</b>
<b>Seedetrakti häired</b>			
<i>Väga sage</i>			
Oksendamise	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Diarröa	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Iiveldus	219 (44,3)	4 (0,8)	E/K
Kõhuvalu <sup>f</sup>	105 (21,3)	8 (1,6)	E/K
<i>Sage</i>			
Stomatiit	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Düspepsia	41 (8,3)	0 (0,0)	E/K
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			
<i>Väga sage</i>			
Alopeetsia <sup>g</sup>	110 (22,3)	E/K	E/K
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			
<i>Väga sage</i>			
Väsimus <sup>h</sup>	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Lühendid: n = patsientide arv; E/K = ei kohaldu.

\* 5. astme kõrvaltoimeid ei esinenud.

<sup>a</sup> Hölmab eelistermineid trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemine.

<sup>b</sup> Hölmab eelistermineid aneemia, hematokriti vähenemine ja hemoglobiini vähenemine.

<sup>c</sup> Hölmab eelistermineid neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemine.

<sup>d</sup> Hölmab eelistermineid leukopeeniat ja vere valgeliblede (leukotsüütide) arvu vähenemine.

<sup>e</sup> Hölmab eelistermineid lümfotsüütide arvu vähenemine ja lümfopeniat.

<sup>f</sup> Hölmab eelistermineid kõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus ja alakõhuvalu.

<sup>g</sup> Talasopariibi korral esineb 1. astet 21%-l ja 2. astet 2%-l.

<sup>h</sup> Hölmab eelistermineid väsimust ja asteenia.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Müelosupressioon*

Annusega 1 mg talasopariibi ööpäevas ravitud patsientidel teatati väga sageli müelosupressiooniga seotud kõrvaltoimetest – aneemiast, neutropeeniast ja trombotsütopeeniast. Müelosupressiooniga seotud 3. ja 4. astme kõrvaltoimetest teatati aneemiast vastavalt 34,8% ja 0,4%, neutropeeniast 15,6% ja 1,8% ning trombotsütopeeniast 12,8% ja 4,0% patsientidest. Müelosupressiooniga seotud kõrvaltoimetega seoses surmajuhtumitest ei teatatud. Müelosupressiooniga seotud kõrvaltoimetest, mille puhul oli vajalik annuse muutmine, teatati kuni ligikaudu 30% 1 mg talasopariibi ööpäevas saanud patsientidest. Uuringuravimi kasutamise pidi püsivalt lõpetama vähem kui 1% patsientidest.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kogemused talasopariibi üleannustamisega on piiratud. Ühel patsiendil, kes võttis ravi 1. päeval juhuslikult sisse 30 1 mg talasopariibi kapslit ja kellele tehti kohe mao dekontamineerimine, kõrvaltoimetest ei teatatud. Üleannustamise sümptomid ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb ravi talasopariibiga lõpetada ning arst peab kaaluma mao dekontamineerimist, järgima üldisi toetavaid abinõusid ja rakendama sümptomaatilist ravi.



## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: muud kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX60

#### Toimemehhanism

Talasopariib on PARP-ensüümide PARP1 ja PARP2 inhibiitor. PARP-ensüümid osalevad raku DNA kahjustusele reageerivas signaalrajas, näiteks DNA reparatsiooni, geenitranskriptsiooni ja rakusurma rajas. PARP-i inhibiitorid (PARPi) avaldavad vähirakkudele tsütotoksilisi toimeid kahe mehhanismiga: PARP-i katalüütilise aktiivsuse inhibeerimise ja PARP-i sidumise teel, kusjuures PARPi-ga seotud PARP- Valk ei dissotsieeru DNA kahjustuse küljest kergesti, ennetades seega DNA reparatsiooni, replikatsiooni ja transkriptsiooni, seeläbi viies apoptoosi ja/või rakusurmani. DNA reparatsioonigenide defektidega vähirakkude ravimisel talasopariibi monoteeraapiaga suureneb kaheahelalise DNA katkemise markeri  $\gamma$ H2AX sisaldus ning väheneb rakuproliferatsioon ja suureneb apoptoos. Talasopariibi kasvjavastast toimet täheldati ka patsiendilt saadud BRCA suhtes mutantse rinnanäärmevähi ksenograafi mudelis, kusjuures patsient oli varem saanud platinapreparaati sisaldavat ravi. Selles patsiendilt saadud ksenograafi mudelis vähendas talasopariib kasvaja kasvu ja suurendas  $\gamma$ H2AX sisaldust ja apoptoosi kasvajat.

#### Südame elektrofüsioloogia

Talasopariibi toimet südame repolarisatsioonile hinnati 37 kaugelearenenud soliidtuumoriga patsiendil ajaliselt vastavate elektrokardiogrammidega (EKG), milles hinnati südame löögisageduse suhtes korrigeeritud QT-intervalli (QTc) uuringu alguses ja talasopariibi teatud kontsentratsioonide juures. Talasopariibil puudus maksimaalse kliiniliselt soovitatava annuse – 1 mg üks kord ööpäevas – juures kliiniliselt asjakohane toime QTc-intervalli piknemisele.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *III faasi randomiseeritud uuring EMBRACA*

EMBRACA oli avatud disainiga kahe paralleelse ravirühmaga mitmekeskuseline randomiseeritud uuring, milles Talzenna võrreldi keemiaraviga (kapetsitabiin, eribuliin, gemtasiin, vinorelbiiin) BRCA iduliini mutatsiooniga HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi patsientidel, kes olid eelnevalt saanud metastaatilise või lokaalselt kaugelearenenud haiguse tõttu ravi kuni kolme tsütotoksilise keemiaravi skeemiga. Patsiendid pidid olema eelnevalt saanud neoadjuvantravi, adjuvantravi antratsükliini ja/või taksaaniga (välja arvatud vastunäidustuse esinemise korral) metastaatilise haiguse ravi näidustusel. Patsientidel, kes olid kaugelearenenud haiguse tõttu saanud eelnevalt platinapreparaati sisaldavat ravi, ei tohtinud platinapreparaati sisaldava ravi ajal esineda haiguse progresseerumise tunnuseid. Eelnev ravi mis tahes PARP-i inhibiitoriga ei olnud lubatud.

EMBRACA uuringusse randomiseeritud 431 patsiendist kinnitati 408 (95%) patsiendil tsentraalselt kliinilise uuringu analüüsimeetodiga iduliini kahjustava BRCA mutatsiooni gBRCAm esinemine või kahtlus sellise mutatsiooni esinemises, kusjuures 354 (82%) patsiendi puhul kinnitati see BRCA Analysis CDx<sup>®</sup> meetodiga. BRCA (rinnanäärmevähi eelsoodumuse geen 1 [BRCA1] või rinnanäärmevähi eelsoodumuse geen 2 [BRCA2]) mutatsioonide muster oli mõlemas ravirühmas sarnane.

Kokku randomiseeriti 431 patsienti suhtega 2 : 1 saama kas Talzenna 1 mg kapsleid üks kord ööpäevas või standardannustega keemiaravi seni, kuni tekib haiguse progresseerumine või vastuvõetamatu toksilisus. EMBRACA uuringus osalenud 431 patsiendist randomiseeriti 287 Talzenna rühma ja 144 keemiaravi rühma. Randomiseerimine stratifitseeriti metastaatilise haiguse eelneva keemiaravi järgi (0 versus 1, 2 või 3), haiguse kolmiknegatiivsuse järgi (kolmiknegatiivne rinnanäärmevähi [triple-negative breast cancer, TNBC] versus mitte-TNBC) ja kesknärvisüsteemi metastaaside anamneesi järgi (jah versus ei).

Patsientide demograafilised andmed, uuringu alguse andmed ja haigust iseloomustavad näitajad olid ravirühmade vahel üldiselt sarnased (vt tabel 4).

**Tabel 4. EMBRACA uuringu demograafilised, algandmed ja haigust iseloomustavad näitajad**

	<b>Talaspäriib (N = 287)</b>	<b>Keemiaravi (N = 144)</b>
Mediaanvanus (a [vahemik])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Vanusekategooria (a), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
50...< 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Sugu, n (%)		
Naised	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Mehed	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Rass, n (%)		
Aasia päritolu	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Mustanahalised või afroameeriklased	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Valgenahalised	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Muud	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Teadmata	47 (16,4%)	18 (12,5%)
Sooritusvõime ECOG-i järgi, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Puudub	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Hormoonretseptorite olemasolu, n (%)		
HER2-positiivne	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Kolmiknegatiivne	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Hormoonretseptor-positiivne (ÖR-positiivne või PgR-positiivne)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
BRCA muutused tsentraalse või kohaliku labori hinnangul, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
BRCA1 mutatsioon positiivne	133 (46,3%)	63 (43,8%)
BRCA2 mutatsioon positiivne	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Aeg rinnanäärmevähi esmasest diagnoosimisest kaugelearenenud rinnanäärmevähi diagnoosimiseni (aastad)		
n	286	144
Mediaan	1,9	2,7
Miinumum, maksimum	0; 22	0; 24
Ajakategooriad rinnanäärmevähi esmasest diagnoosimisest kaugelearenenud rinnanäärmevähi diagnoosimiseni		
< 12 kuud	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 kuud	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Varasemate tsütotoksiliste raviskeemide arv lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse vastu		
Keskmine (standardhälve)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Mediaan	1	1
Miinumum, maksimum	0; 4	0; 3
Patsientide arv, kes said varem tsütotoksilisi raviskeeme lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse vastu		
0	111 (38,7%)	54 (37,5%)
1	107 (37,3%)	54 (37,5%)
2	57 (19,9%)	28 (19,4%)

**Tabel 4. EMBRACA uuringu demograafilised, algandmed ja haigust iseloomustavad näitajad**

	<b>Talasopariib (N = 287)</b>	<b>Keemiaravi (N = 144)</b>
3	11 (3,8%)	8 (5,6%)
≥ 4	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Patsientide arv, kes said varem alljärgnevaid raviskeeme, n (%)		
Taksaanid	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antratsükliinid	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Plaatina preparaat sisaldav ravi	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Lühendid: BRCA = rinnanäärmevähi eelsoodumuse geen; ÖR = östrogeenretseptor; HER2 = inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2; N = patsientide arv; n = patsientide arv kategoorias; PgR = progesteronretseptor

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS), mida pimendatud sõltumatu tsentraalne hindamiskomisjon (*blinded independent central review*, BICR) hindas soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) versiooni 1.1 abil. Teised tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), üldine elulemus (*overall survival*, OS), ohutus ja FK.

Uuringus näidati Talzena rühmas PFS-i esmase efektiivsuse tulemusnäitaja statistiliselt olulist paranemist võrreldes keemiaraviga. OS-i lõpliku analüüsi tegemise ajal puudus statistiliselt oluline toime OS-ile. EMBRACA efektiivsusandmed on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 5. PFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud vastavalt joonisel 1 ja joonisel 3.

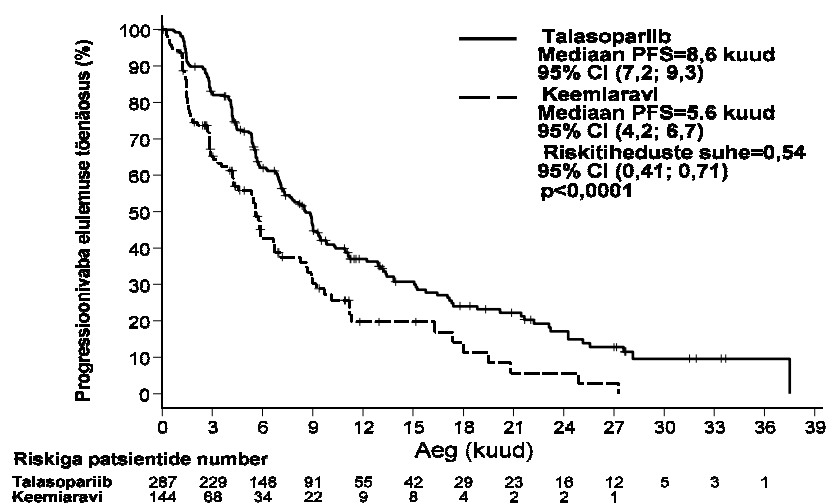
**Tabel 5. EMBRACA uuringu efektiivsustulemuste kokkuvõte \***

	<b>Talasopariib N = 287</b>	<b>Keemiaravi N = 144</b>
PFS (BICR-i hinnangul)	N = 287	N = 144
Sündmused, arv (%)	186 (65%)	83 (58%)
Mediaan (95% CI), kuud	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Riskitiheduste suhe <sup>a</sup> (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
2-poolne p-väärtus <sup>b</sup>	p < 0,0001	
OS (lõplik analüüs) <sup>c</sup>	N = 287	N = 144
Sündmused, arv (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Mediaan (95% CI), kuud	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Riskitiheduste suhe <sup>a</sup> (95% CI)	0,85 (0,67; 1,07) <sup>c</sup>	
2-poolne p-väärtus <sup>b</sup>	p = 0,1693	
Objektiivne ravivastus uurija hinnangul <sup>d,e</sup>	N = 219	N = 114
ORR, % (95% CI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Šansside suhe (95% CI)	4,99 (2,93; 8,83)	
2-poolne p-väärtus <sup>f</sup>	p < 0,0001	
Ravivastuse kestus uurija hinnangul <sup>d</sup>	N = 137	N = 31
Mediaan (IQR), kuud	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Lühendid: BICR = pimendatud sõltumatu tsentraalne hindamiskomisjon; CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; CMH = Cochran-Manteli-Haenszeli analüüs; IQR (*interquartile range*) = kvartiilide vahemik; ITT (*intent-to-treat*) = ravikavatsuslik; ORR = objektiivne ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PARP = polü(adenosiindifosfaatriboosi) polümeeraas; PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST 1.1 = soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite versioon 1.1.

- \* PFS, ORR ja ravivastuse kestus põhinevad 15. septembri 2017 seisu andmetel ja talasopariibi rühmas 13,0-kuu (95% CI: 11,1; 18,4) ja keemiaravi rühmas 7,2-kuu (95% CI: 4,6; 11,1) mediaankestusega jälgimisperioodi andmetel. OS põhineb 30. septembri 2019 seisu andmetel ja talasopariibi rühmas 44,9-kuu (95% CI: 37,9; 47,0) ja keemiaravi rühmas 36,8-kuu (95% CI: 34,3; 43,0) mediaankestusega jälgimisperioodi andmetel.
- <sup>a</sup> Riskitiheduste suhe põhines stratifitseeritud Coxi regressioonimudelil, milles ainus kaasmuutuja oli ravi (stratifitseerimistegurid: varasemate tsütotoksiliste keemiaraviskeemide arv, kolmiknegatiivsus, anamneesis kesknärvisüsteemi siirded); kogu keemiaraviga võrreldes saadi tulemuseks  $< 1$ , mis näitab talasopariibi paremust.
- <sup>b</sup> Stratifitseeritud logaritmiline astaktest.
- <sup>c</sup> OS-i lõpliku analüüsi ajal said 46,3% talasopariibi ja 41,7% keemiaravi rühma randomiseeritud patsientidest edasist ravi plaatinapõhise preparaadiga ning 4,5% talasopariibi ja 32,6% keemiaravi rühma randomiseeritud patsientidest said edasist ravi PARP-i inhibiitoriga.
- <sup>d</sup> Tehti mõõdetava haigusega ITT-populatsioonis objektiivse ravivastusega patsientidel. Täieliku ravivastuse määr oli talasopariibi rühmas 5,5% võrreldes 0%-ga keemiaravi rühmas.
- <sup>e</sup> RECIST 1.1 järgi ei olnud täieliku ravivastuse / osalise ravivastuse kinnitamine vajalik.
- <sup>f</sup> Stratifitseeritud CMH analüüs.

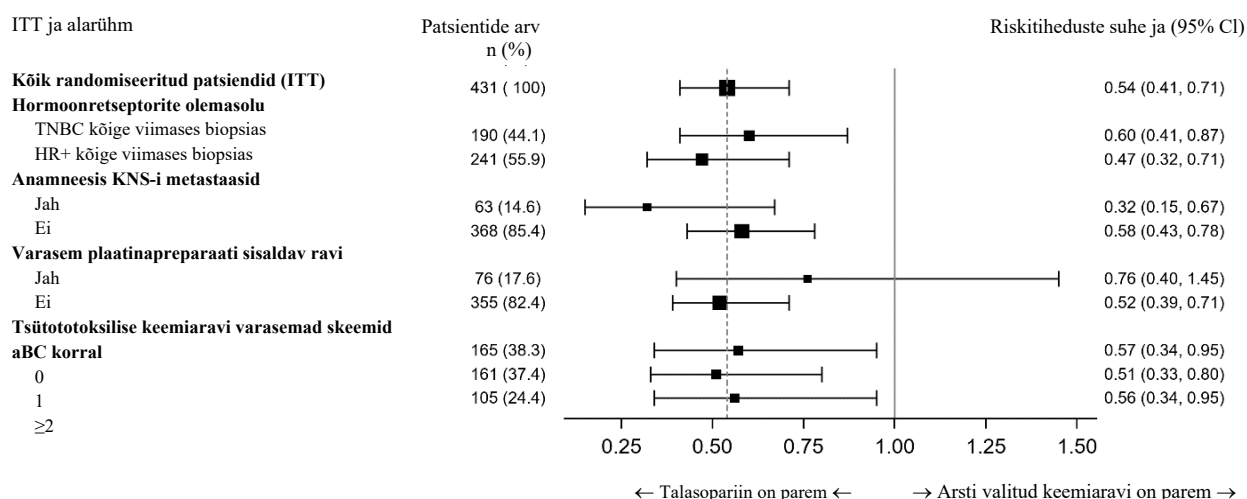
### Joonis 1. EMBRACA uuringu progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad



Lühendid: CI = usaldusvahemik; PFS = progressioonivaba elulemus.

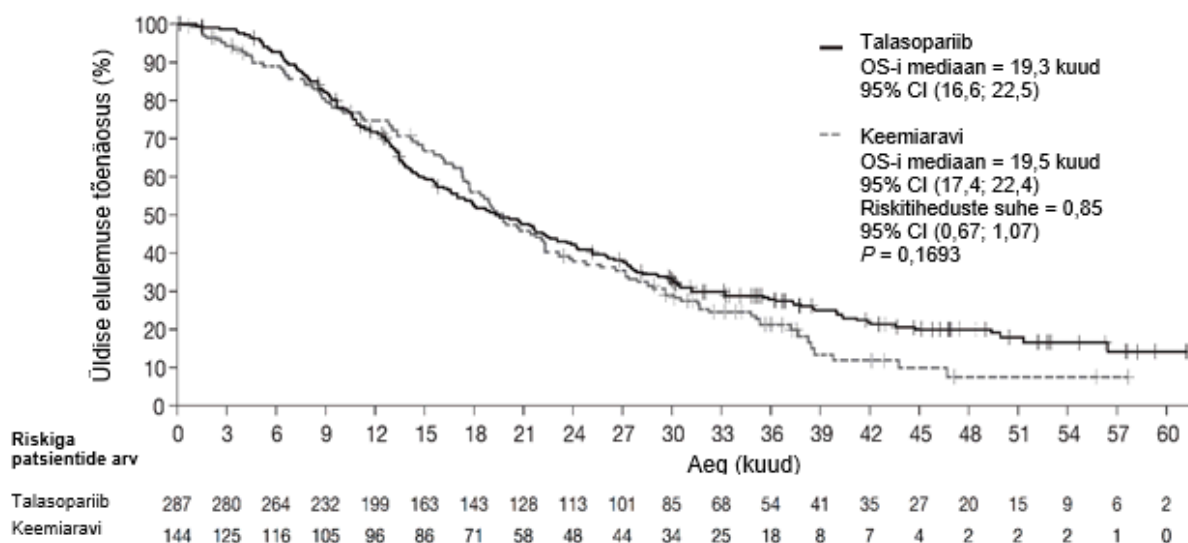
Ravitoime sisemise järjekindluse uurimiseks tehti eelnevalt määratletud alarühmades seeria prognostilistel teguritel ja uuringu alguse näitajatel põhinevaid PFS-i analüüse. Kõigis üksikutes patsientide alarühmades täheldati üldiste tulemustega kooskõlas haiguse progresseerumise või surma riski vähenemist talasopariibi rühmas (joonis 2).

## Joonis 2. EMBRACA uuringu peamiste alarühmade progressioonivaba elulemuse blobogramm



Lühendid: aBC (*advanced breast cancer*) = kauglearenenud rinnaäärmevähk; CI = usaldusvahemik; KNS = kesknärvisüsteem; HR+ = hormoonretseptor-positiivne; ITT= ravikavatsuslik; PFS = progressioonivaba elulemus; TNBC (*triple-negative breast cancer*) = kolmiknegatiivne rinnaäärmevähk.

## Joonis 3 EMBRACA uuringu üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad



Lühendid: CI = usaldusvahemik; OS = üldine elulemus. Esmase analüüsi p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama talasopariibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnaäärmevähi näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldiselt suurenes talasopariibi ekspositsioon mitmepäevase manustamise järel kogu annusevahemikus 0,025...2 mg proportsionaalselt. 1 mg talasopariibi korduva igapäevase manustamise järel oli plasma kontsentratsiooni ja aja kõvera (*area under the plasma concentration-time curve, AUC*) geomeetriline keskmine (variatsioonikoefitsiendi % [*coefficient of variation, CV%*]) ja maksimaalse täheldatud talasopariibi plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) püskikontsentratsiooni tingimustes vastavalt vahemikus

126 (107) ng•hr/ml kuni 208 (37) ng•hr/ml ja 11 (90) ng/ml kuni 19 (27) ng/ml. Igapäevase korduva manustamise järel saavutas talasopariib plasmas püsikontsentratsiooni 2...3 nädala jooksul. Talasopariibi akumulereerumise suhtarvu mediaan oli pärast 1 mg annuse korduvat suukaudset manustamist vahemikus 2,3...5,2. Talasopariib on P-gp ja BCRP transporterite substraat.

### Imendumine

Talasopariibi suukaudse manustamise järel oli  $C_{max}$ -i ( $T_{max}$ -i) saavutamise mediaanaeg tavaliselt 1...2 tundi. Absoluutse biosaadavuse uuringut ei ole inimestel tehtud. Uriiniga eritumise andmete põhjal on absoluutne biosaadavus vähemalt 41% ja imendunud aine osakaal vähemalt 69% (vt „Eritumine“). Arvestades talasopariibi piisavat lahustuvust kogu pH-vahemikus 1...6,8, ei ole oodata maohapet pärssivate ravimite olulist toimet talasopariibi ekspositsioonile. 28% põhiuuringu patsientidest võtsid maohapet pärssivaid ravimeid, peamiselt prootonpumba inhibiitoreid.

### Toidu mõju

Toidu tarbimine vähendas talasopariibi imendumise kiirust, kuid mitte ulatust. Talasopariibi ühekordse suukaudse annuse võtmisel suure rasvasisaldusega ja suure energiasisaldusega toiduga (ligikaudu 827 kalorit, 57% rasva) vähenes talasopariibi keskmine  $C_{max}$  ligikaudu 46%,  $T_{max}$ -i mediaani saavutamine hilines 1...4 tundi, kuid  $AUC_{inf}$ -d see ei mõjutanud. Nende tulemuste põhjal võib Talzennat võtta kas koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

### Jaotumine

Talasopariibi näiline keskmine jaotusruumala ( $V_{ss}/F$ ) populatsioonis oli 420 l. *In vitro* seondub talasopariib ligikaudu 74% ulatuses plasmavalkudega ning kontsentratsioonivahemikus 0,01...1  $\mu$ M puudub seondumise sõltuvus kontsentratsioonist. Neerukahjustus ei näi mõjutavat talasopariibi seonduvust valkudega, kuna seoses neerufunktsiooni halvenemisega ei täheldatud *in vivo* inimplasmas ilmseid muutusi talasopariibi keskmises seondumata fraktsioonis ( $F_u$ ).

### Biotransformatsioon

Inimestel on talasopariibi maksametabolism minimaalne. Ühekordse 1 mg [ $^{14}$ C]-talasopariibi suukaudse annuse manustamise järel ei tuvastatud plasmas olulisi tsirkuleerivaid metaboliite ja talasopariib oli ainus tuvastatud ravimist pärit tsirkuleeriv aine. Uriinist ega roojast ei leitud ühegi metaboliiti, mis individuaalselt moodustaks rohkem kui 10% manustatud annusest.

Talasopariib ei olnud kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides *in vitro* tsütokroomi (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4/5 inhibiitor ega CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4 indutseerija.

*In vitro* ei inhibeerinud talasopariib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ühtegi olulist soole, maksa ega neeru membraanitransporterit (P-gp, BCRP, orgaanilisi anioone transportiv polüpeptiid [*organic anion transporting polypeptide*, OATP]1B1, OATP1B3, orgaaniliste katioonide transporter [*organic cationic transporter*, OCT]1, OCT2, orgaaniliste anioonide transporter [*organic anion transporter*, OAT]1, OAT3, sapisoolade väljutuspump [*bile salt export pump*, BSEP], mitme ravimi ja toksiinide ekstrusiooni transporter [*multidrug and toxin extrusion*, MATE]1 ja MATE2-K).

*In vitro* ei inhibeerinud talasopariib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ühtegi peamist uridiindifosfaatglükuronosüüli transferaasi (UGT) isovormi (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 ja 2B15).

### Eritumine

Talasopariibi peamine eritumistee on muutumatu ravimi eritumine neerude kaudu (passiivse filtratsiooni ja aktiivse sekretsiooni teel). Talasopariibi aktiivsel sekretsioonil neerudes osaleb tõenäoliselt P-gp. Talasopariibi keskmine ( $\pm$ standardhälve) terminaalne plasma poolväärtusaeg oli 90 ( $\pm$ 58) tundi ja populatsiooni keskmine (varieeruvus uuritavate vahel) näiline suukaudne kliirens ( $CL/F$ ) oli vähiga patsientidel 6,5 (31%) l/h. Kuuel naispatsiendil, kellele manustati [ $^{14}$ C]-talasopariibi

ühikordne suukaudne annus, tuvastati uriinis ja roojas vastavalt keskmiselt 69% ( $\pm 8,6\%$ ) ja 20% ( $\pm 5,5\%$ ) kogu manustatud radioaktiivsest annusest. Peamine eritumistee oli muutumatu talasopariibi eritumine uriiniga, moodustades 55% manustatud annusest. Roojas tuvastatud muutumatu talasopariib moodustas 14% annusest.

### Vanus, sugu ja kehakaal

Vanuse (vahemik 18...88 aastat), soo (53 meest ja 437 naist) ja kehakaalu (35,7...162 kg) mõju hindamiseks talasopariibi farmakokineetikale tehti 490 vähiga patsiendi andmete põhjal populatsiooni FK analüüs. Tulemused on näidanud, et vanusel, sool ja kehakaalul ei olnud kliiniliselt olulist toimet talasopariibi FK-le.

### Rass

Populatsiooni FK analüüsi põhjal, millesse oli hõlmatud 490 patsienti, kellest 41 olid Aasia ja 449 mitte-Aasia päritolu (361 valgenahalised, 16 mustanahalised, 9 muu rassi esindajad ning andmed puudusid 63 patsiendi kohta), oli talasopariibi CL/F Aasia päritolu patsientidel kiirem kui mitte-Aasia päritolu patsientidel, mis Aasia patsientidel viis 19% väiksema ekspositsioonini (AUC).

### Lapsed

Talasopariibi farmakokineetikat ei ole < 18-aastastel patsientidel hinnatud.

### Neerukahjustus

Erineva raskusastme neerukahjustusega, kaugelearenenud vähkkasvajaga patsientide FK uuringust saadud andmed näitasid, et pärast talasopariibi korduvat manustamist sagedusega üks kord ööpäevas suurenes talasopariibi koguekspositsioon ( $AUC_{0-24}$ ) mõõduka neerukahjustuse (eGFR 30 kuni < 60 ml/min) ja raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min) patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (eGFR  $\geq$  90 ml/min) patsientidega vastavalt 92% ja 169%. Talasopariibi  $C_{max}$  suurenes mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega vastavalt 90% ja 107%. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ja mõõduka neerukahjustusega (eGFR 60 kuni < 90 ml/min) patsientidel oli talasopariibi ekspositsioon sarnane.

Lisaks, populatsiooni FK analüüsis, mis hõlmas 490 patsienti, kellest 132-l oli kerge neerukahjustus ( $CrCl \leq 60$  ml/min kuni < 90 ml/min), 33-l oli mõõdukas neerukahjustus ( $CrCl \leq 30$  ml/min kuni < 60 ml/min) ja ühel oli raske neerukahjustus ( $CrCl < 30$  ml/min), oli talasopariibi CL/F kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel vähenenud vastavalt 14% ja 37% ning AUC suurenenud vastavalt 17% ja 59% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga ( $CrCl \geq 90$  ml/min) patsientidega. Hemodialüüsi vajavatel patsientidel ei ole talasopariibi farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.2).

### Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis hõlmas 490 patsienti, kellest 118-l oli kerge maksakahjustus (üldbilirubiin  $\leq 1,0 \times ULN$  ja ASAT > ULN või üldbilirubiin >  $1,0...1,5 \times ULN$  ja mis tahes ASAT-i väärtus), ei mõjutanud kerge maksakahjustus talasopariibi FK-d. Talasopariibi FK-d ei ole uuritud mõõduka maksakahjustusega (üldbilirubiin >  $1,5...3,0 \times ULN$  ja mis tahes ASAT-i väärtus) ega raske maksakahjustusega (üldbilirubiin >  $3,0 \times ULN$  ja mis tahes ASAT-i väärtus) patsientidel (vt lõik 4.2).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Kartsinogeensus

Talasopariibiga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

## Genotoksilisus

Talasopariib ei olnud bakteriaalse pöördmutatsiooni (Amesi) analüüsis mutageenne. Talasopariib oli inimese perifeerse vere lümfotsüütide *in vitro* kromosoomiaberratsioonide analüüsis ja kliiniliselt olulistest annustes sarnase ekspositsiooni korral rottide luuüdi mikrotooma *in vivo* analüüsis klastogeenne. See klastogeensus ühtib talasopariibi primaarsest farmakoloogilisest toimest tingitud genoomse ebastabiilsusega, näidates genotoksilisuse potentsiaali inimestel.

## Korduvtoksilisus

Rottidel ja koertel tehtud korduvtoksilisuse uuringutes leiti subterapeutilise ekspositsiooni juures peamiste tulemustena luuüdi hüpoatsellulaarsus koos vereloomerakkude arvu annussõltuva vähenemisega, lümfoidkoe vähenemine mitmetes elundites ning munandite, munandimanuste ja seemnetorukeste atroofia ja/või degeneratsioon. Suurema ekspositsiooni juures leiti lisaks annussõltuv apoptoosi/nekroosi suurenemine seedetraktis, maksas ja munasarjas. Enamik histopatoloogilisi muutusi olid üldiselt pöörduvad, kuigi munandite muutused olid 4 nädalat pärast manustamise lõpetamist osaliselt pöörduvad. Need toksilisuse tulemused ühtivad talasopariibi farmakoloogiliste toimete ja kudedesse jaotuvuse muustriga.

## Arengutoksilisus

Rottidel tehtud embrüofetaalse arengu uuringus põhjustas talasopariib embrüofetaalset surma, loote väärarendeid (silmamuna depressioon, väike silm, rinnaku osade lõhestumine, lüliskaare fusioon lülisamba kaelaosas) ja luude struktureid muutuseid emaslooma sellise süsteemse AUC<sub>24</sub> ekspositsiooni juures, mis on ligikaudu 0,09-kordne ekspositsioon inimestel soovitatava annuse korral.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga (sMCC) (mikrokristalliline tselluloos ja ränidioksiid)

#### 0,25 mg kapsli kest

Hüpromelloos (HPMC)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Titaandioksiid (E171)

#### 1 mg kapsli kest

Hüpromelloos (HPMC)  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Titaandioksiid (E171)

#### Trükivärv

Šellak (E904)  
Propüleenglükool (E1520)  
Ammooniumhüdroksoid (E527)  
Must raudoksiid (E172)  
Kaaliumhüdroksoid (E525)



## 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

### Talzenna 0,25 mg kõvakapslid

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel induktsioonkuumutatud katte ja polüpropüleenist sulguriga. Pakendi suurus: karp, milles on 30 kapsliga HDPE-pudel.

Polüvinüülkloriidist/polüvinülideenkloriidist (PVC/PVdC) üksikannuseline blister koos eemaldatava alumiiniumfooliumist kattega. Pakendi suurused: karp, mis sisaldab 30 × 1 kapslit või 60 × 1 kapslit või 90 × 1 kapslit üksikannuselises blistris.

### Talzenna 1 mg kõvakapslid

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel induktsioonkuumutatud katte ja polüpropüleenist sulguriga. Pakendi suurus: karp, milles on 30 kapsliga HDPE-pudel.

Polüvinüülkloriidist/polüvinülideenkloriidist (PVC/PVdC) üksikannuseline blister koos eemaldatava alumiiniumfooliumist kattega. Pakendi suurus: karp, mis sisaldab 30 × 1 kapslit üksikannuselises blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBRID

Talzenna 0,25 mg kõvakapslid  
EU/1/19/1377/001  
EU/1/19/1377/002  
EU/1/19/1377/003  
EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg kõvakapslid  
EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuni 2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Talzenna 0,25 mg kõvakapslid  
talasopariib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab talasopariibtosilaati, mis vastab 0,25 mg talasopariibile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel  
30 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Neelake alla tervelt. Ärge avage, purustage ega närige kapsleid.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1377/001 (30 kõvakapslit)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

talzenna 0,25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Talzenna 0,25 mg kõvakapslid  
talasopariib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab talasopariibtosilaati, mis vastab 0,25 mg talasopariibile.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel  
30 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne. Neelake alla tervelt.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1377/001 (30 kõvakapslit)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****BLISTRI VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Talzenna 0,25 mg kõvakapslid  
talasopariib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab talasopariibtosilaati, mis vastab 0,25 mg talasopariibile.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

30 × 1 kapsel

60 × 1 kapsel

90 × 1 kapsel

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Neelake alla tervelt. Ärge avage, purustage ega närige kapsleid.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

talzenna 0,25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Talzenna 0,25 mg kõvakapslid  
talasopariib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Talzenna 1 mg kõvakapslid  
talasopariib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab talasopariibtosilaati, mis vastab 1 mg talasopariibile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel  
30 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Neelake alla tervelt. Ärge avage, purustage ega närige kapsleid.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1377/005 (30 kõvakapslit)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

talzenna 1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Talzenna 1 mg kõvakapslid  
talasopariib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab talasopariibtosilaati, mis vastab 1 mg talasopariibile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel  
30 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne. Neelake alla tervelt.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1377/005 (30 kõvakapslit)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**BLISTRI VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Talzenna 1 mg kõvakapslid  
talasopariib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab talasopariibtosilaati, mis vastab 1 mg talasopariibile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel  
30 × 1 kapsel

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Neelake alla tervelt. Ärge avage, purustage ega närige kapsleid.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1377/006 (30 kõvakapslit)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

talzenna 1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Talzenna 1 mg kõvakapslid  
talasopariib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Talzenna 0,25 mg kõvakapslid Talzenna 1 mg kõvakapslid talasopariib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Talzenna ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Talzenna võtmist
3. Kuidas Talzennat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Talzennat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### 1. Mis ravim on Talzenna ja milleks seda kasutatakse

#### Mis ravim on Talzenna ja kuidas see toimib

Talzenna sisaldab toimeainena talasopariibi. See on vähivastane ravim, mida nimetatakse PARP-i (polü ADP-riboosi polümeraasi) inhibiitoriks.

Patsientidel, kellel on muutused (mutatsioonid) rinnanäärmevähi geenis mida nimetatakse BRCA, on suurem risk teatud tüüpi vähkkasvajate tekkeks. Talzenna toimib blokeerides PARP-i, mis on teatud vähirakkudes kahjustatud DNA-d parandav ensüüm. Selle tulemusena ei saa vähirakud enam iseennast tervendada ja hävivad.

#### Milleks Talzennat kasutatakse

Talzennat kasutatakse täiskasvanute HER2-negatiivset tüüpi rinnanäärmevähi raviks, kellel on ebanormaalne pärilik BRCA geen.

Talzennat kasutatakse, kui vähk on levinud väljapoole kasvaja algkollet või organismi teistesse osadesse.

Tervishoiuteenuse osutaja teeb analüüsi, et veenduda Talzenna sobivuses.

Kui teil on küsimusi Talzenna toime kohta või ravimi teile määramise põhjuse kohta, pidage nõu oma arstiga.

### 2. Mida on vaja teada enne Talzenna võtmist

#### Talzennat ei tohi võtta

- kui olete talasopariibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- kui te imetate.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Talzenna võtmist ning ravi ajal, kui tekivad käesolevas lõigus kirjeldatud nähud või sümptomid, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### Vererakkude vähesus

Talzenna vähendab vererakkude arvu, näiteks vere punaliblede arvu (aneemia), valgeliblede arvu (neutropeenia) või vereliistakute arvu (trombotsütopeenia). Jälgima peab muu hulgas järgmiste nähtude ja sümptomite teket:

- **Aneemia:** õhupuudus, suur väsimus, nahakahvatus või kiire südametegevus – need võivad olla vere punaliblede vähesuse tunnused.
- **Neutropeenia:** nakkus (infektsioon), vappkülmad või külmavärinad või palavik – need võivad olla vere valgeliblede vähesuse tunnused.
- **Trombotsütopeenia:** verevalumite teke või tavapärasest pikem veritsus pärast vigastust – need võivad olla vereliistakute vähesuse tunnused.

Ravi ajal Talzennaga tehakse teile regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida teie vererakke (valgeliblesid, punaliblesid ja vereliistakuid).

#### Rasked probleemid luuüdiga

Harva võib vererakkude väike arv viidata raskemale luuüdi probleemile, näiteks „müelodüsplastiline sündroom“ (MDS) või „äge müeloidleukeemia“ (ÄML). Arst võib nende probleemide uurimiseks soovida teha luuüdi analüüsi.

#### Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naised ning rasedate või fertiilses eas naispartneritega mehed peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Vt allpool lõik „Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel“.

### **Lapsed ja noorukid**

Talzennat ei soovitata kasutada lastel ega noorukitel (alla 18-aastased).

### **Muud ravimid ja Talzenna**

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimid ja taimsed preparaadid. Talzenna võib mõjutada muude ravimite toimet. Mõned ravimid võivad mõjutada ka Talzenna toimet.

Eriti võivad Talzenna kõrvaltoimete riski suurendada:

- tavaliselt südameprobleemide raviks kasutatavad amiodaroon, karvedilool, dronedaroon, propafenoon, kinidiin, ranolasiin ja verapamiil;
- bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid klaritromütsiin ja erütromütsiin;
- seeninfektsioonide raviks kasutatavad itrakonasool ja ketokonasool;
- HIV-infektsiooni/AIDS-i raviks kasutatavad kobitsistaat, darunaviir, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telapreviir ja tipranaviir;
- elundisiirdamisel äratõukereaktsiooni ennetamiseks kasutatav tsüklosporiin;
- teatud tüüpi rinnanäärmevähiga patsientide raviks kasutatav lapatiniib;
- osades ravimites sisalduv kurkumiin (sisaldub nt kurkumi juures), vt ka allpool olevat lõiku „Talzenna koos toidu ja joogiga“.

Alljärgnevad ravimid võivad vähendada Talzenna efektiivsust:

- krampide või tõmbuste raviks kasutatavad epilepsiavastased ravimid karbamasepiin ja fenütoiin;
- kerge depressiooni ja ärevuse raviks kasutatav taimne preparaat – naistepuna (*Hypericum perforatum*).

### **Talzenna koos toidu ja joogiga**

Ärge võtke Talzenna kasutamise ajal kurkumiini sisaldavaid toidulisandeid, sest need võivad suurendada Talzenna kõrvaltoimeid. Kurkumiini leidub kurkumijuures ja te ei tohi kurkumijuurt suures koguses tarbida, kuid kurkumi kasutamine vürtsina toidus tõenäoliselt teile probleeme ei põhjusta.

### **Rasedus**

Talzenna võib kahjustada sündimata last. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst teeb teile enne Talzennaga ravi alustamist rasedustesti.

- Talzennat ei tohi raseduse ajal kasutada.
- Talzenna kasutamise ajal ei tohi rasestuda.
- Kui on võimalus, et kas teie või teie partner jääb rasedaks, arutage oma arstiga rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

### **Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel**

Fertiilses eas **naised** peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit Talzenna-ravi ajal ja vähemalt 7 kuud pärast Talzenna viimast annust. Kuna hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite kasutamine on vastunäidustatud kui teil on rinnanäärmevähk, siis tuleb kasutada kahte mitte-hormonaalset rasestumisvastast vahendit.

Rääkige tervishoiutöötajaga teile sobivatest rasestumisvastastest meetoditest.

Rasedate või fertiilses eas naispartneritega **mehed** peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit (isegi pärast vasektoomiat) Talzenna-ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast annust.

### **Imetamine**

Talzenna võtmise ajal ei tohi imetada ja vähemalt üks kuu pärast viimase annuse võtmist. Ei ole teada, kas Talzenna eritub rinnapiima.

### **Viljakus**

Talasopariib võib vähendada meeste viljakust.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Talzenna mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui tunnete peapööritust, nõrkust või väsimust (mis on Talzenna väga sagedased kõrvaltoimed), ei tohi te juhtida autot ja käsitseda masinaid.

## **3. Kuidas Talzennat võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui palju võtta**

Soovitav annus on üks 1 mg kapsel suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kui teil esinevad Talzenna võtmise ajal teatud kõrvaltoimed (vt lõik 4), võib teie arst annust vähendada või ravi kas ajutiselt või alaliseks lõpetada. Annust võib vähendada 0,75 mg-ni (võetakse kolm 0,25 mg kapslit) üks kord ööpäevas või 0,5 mg (kaks 0,25 mg kapslit) üks kord ööpäevas või 0,25 mg (üks 0,25 mg kapsel) üks kord ööpäevas.

Neelake kapsel tervena alla koos klaasitäie veega. Ärge närige ega purustage kapsleid. Te võite võtta Talzenna koos toiduga või toidukordade vahel. Ärge avage kapsleid. Kokkupuudet kapsli sisuga tuleb vältida.



### **Kui te võtate Talzennat rohkem, kui ette nähtud**

Kui olete võtnud tavapärasest annusest rohkem Talzennat, siis võtke kohe ühendust oma arsti või lähima haiglaga. Vajalik võib olla erakorraline abi.

Võtke kaasa karp ja see infoleht, et arst teaks, mis ravimit te võtsite.

### **Kui te unustate Talzennat võtta**

Kui teil jääb annus võtmata või te oksendate, võtke järgmine annus planeeritud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui kapsel jäi eelmisel korral võtmata või oksendasite kapslid välja.

### **Kui te lõpetate Talzenna võtmise**

Ärge lõpetage Talzenna võtmist ilma arsti korralduseta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Teatage kohe oma arstile, kui märkate mis tahes alljärgnevat sümptomit, sest see võib viidata raskele verehaigusele.**

**Väga sage:** võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- Õhupuudus, suur väsimus, nahakahvatus või kiire südamepekslevus – need võivad olla vere punaliblede vähesuse (aneemia) tunnused.
- Nakkus (infektsioon), vappekülmad või külmavärinad või palavik või kuumatunne – need võivad olla vere valgeliblede vähesuse (neutropeenia) tunnused.
- Verevalumite teke või tavapärasest pikem veritsus pärast vigastust – need võivad olla vereliistakute vähesuse (trombotsütopeenia) tunnused.

**Teatage oma arstile, kui teil tekivad mis tahes muud kõrvaltoimed. Nende hulka võivad kuuluda alljärgnevad kõrvaltoimed.**

**Väga sage:** võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- Vähe vere valgeliblesid, punaliblesid ja vereliistakuid
- Söögiisu vähenemine
- Peapööritus
- Peavalu
- Iiveldus
- Oksendamine
- Köhulahtisus
- Köhuvalu
- Juuste väljalangemine

**Sage:** võib tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- Maitsemuutused (düsgeusia)
- Seedehäired
- Suulimaskesta põletik

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Talzennat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil või blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui pakend on kahjustatud või rikutud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Talzenna sisaldab

- Toimeaine on talasopariib. Talzenna kõvakapslid on erineva tugevusega.
- Talzenna 0,25 mg kõvakapslid: üks kõvakapsel sisaldab talasopariibtosilaati, mis vastab 0,25 mg talasopariibile.
- Talzenna 1 mg kõvakapslid: üks kõvakapsel sisaldab talasopariibtosilaati, mis vastab 1 mg talasopariibile.

Teised koostisosad on:

- Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga (sMCC) (mikrokristalliline tselluloos ja ränidioksiid)
- 0,25 mg kapsli kest: hüpromelloos (HPMC), kollane raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171)
- 1 mg kapsli kest: hüpromelloos (HPMC), kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171) ja punane raudoksiid (E172)

Trükivärv: šellak (E904), propüleenglükool (E1520), ammooniumhüdrosiid (E527), must raudoksiid (E172) ja kaaliumhüdrosiid (E525).

### Kuidas Talzenna välja näeb ja pakendi sisu

Talzenna 0,25 mg kõvakapslid on ligikaudsete mõõtmetega 14,30 mm × 5,32 mm läbipaistmatud, elevantiluuvärvi kaane (millele on musta tindiga trükitud „Pfizer“) ja valge korpusega (millele on musta tindiga trükitud „TLZ 0,25“).

Talzenna 1 mg kõvakapslid on ligikaudsete mõõtmetega 14,30 mm × 5,32 mm läbipaistmatud, helepunase kaane (millele on musta tindiga trükitud „Pfizer“) ja valge korpusega (millele on musta tindiga trükitud „TLZ 1“).

Talzenna 0,25 mg tarnitakse üksikannuselises blisterpakendis, mis sisaldab 30 või 60 või 90 kõvakapslit, ja plastpudelis, mis sisaldab 30 kõvakapslit.

Talzenna 1 mg tarnitakse üksikannuselises blisterpakendis, mis sisaldab 30 kõvakapslit, ja plastpudelis, mis sisaldab 30 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**Belgique/België/Belgien**

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel.: +420 283 004 111

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36-1-488-37-00

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Malta**

Vivian Corporation Ltd  
Tel. +356 21344610

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

**Nederland**

Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 666 7500

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.