

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Talzenna 0,25 mg cietās kapsulas

Talzenna 1 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Talzenna 0,25 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur talazopariba tosilātu, kas atbilst 0,25 mg talazopariba (*talazoparib*).

Talzenna 1 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur talazopariba tosilātu, kas atbilst 1 mg talazopariba (*talazoparib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Talzenna 0,25 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīga, aptuveni 14,30 mm x 5,32 mm cietā kapsula ar ziloņkaula krāsas vāciņu (uzdrukāts uzraksts "Pfizer" melnā krāsā) un baltu korpusu (iespiests uzraksts "TLZ 0.25" melnā krāsā).

Talzenna 1 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīga, aptuveni 14,30 mm x 5,32 mm cietā kapsula ar gaiši sarkanu vāciņu (uzdrukāts uzraksts "Pfizer" melnā krāsā) un baltu korpusu (iespiests uzraksts "TLZ 1" melnā krāsā).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Talzenna ir paredzēts lietošanai monoterapijā pieaugušo pacientu ārstēšanai ar dzimumšūnu līniju BRCA1/2 mutācijām, kuriem ir HER2-negatīvs, lokāli progresējošs vai metastātisks krūts vēzis. Pacientiem ir jābūt iepriekš ārstētiem ar antraciklīnu un/vai taksānu lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības (neo)adjuvantās terapijā, ja vien pacienti nav bijuši piemēroti šādām terapijām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar hormonu receptoru (HR) pozitīvu krūts vēzi ir jābūt ārstētiem ar iepriekšēju endokrīno terapiju vai ir jābūt atzītiem par nepiemērotiem endokrīnajai terapijai.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Talzenna ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Krūts vēža ārstēšanai ar Talzenna pacienti jāizvēlas, pamatojoties uz kaitīgu vai iespējami kaitīgu dzimumšūnu līniju BRCA mutāciju, ko nosaka pieredzējušā laboratorijā, izmantojot apstiprinātu testa metodi.

Ja nepieciešams, ģenētiskās konsultācijas pacientiem ar BRCA mutācijām ir jāsniedz atbilstoši vietējiem noteikumiem.

### Devas

Ieteicamā deva ir 1 mg talazopariba vienu reizi dienā. Pacienti ir jāārstē līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai.

#### *Izlaistas devas*

Ja pacientam ir vemšana vai viņš izlaiž devu, papildu devu nedrīkst lietot. Nākamā izrakstītā deva jālieto parastajā laikā.

#### *Devu pielāgošana*

Atbilstoši nevēlamajām blakusparādībām ir jāapsver terapijas pārtraukšana vai devas samazināšana, ņemot vērā smaguma pakāpi un klīniskās izpausmes (skatīt 2. tabulu). Ieteicamā devas samazināšana ir norādīta 1. tabulā.

### **1. tabula. Devas pielāgošana toksicitātes gadījumā**

	<b>Devas līmenis</b>
Ieteicamā sākuma deva	1 mg (viena 1 mg kapsula) vienu reizi dienā
Pirmā devas samazināšana	0,75 mg (trīs 0,25 mg kapsulas) vienu reizi dienā
Otrā devas samazināšana	0,5 mg (divas 0,25 mg kapsulas) vienu reizi dienā
Trešā devas samazināšana	0,25 mg (viena 0,25 mg kapsula) vienu reizi dienā

Pirms Talzenna terapijas uzsākšanas ir jānosaka pilna asins aina un tā ir jāpārbauda katru mēnesi un ja klīniski indicēts (skatīt 2. tabulu un 4.4. apakšpunktu).

### **2. tabula. Devu pielāgošana un pārvaldība**

	<b>Pārtrauciet Talzenna lietošanu līdz šāda līmeņa sasniegšanai</b>	<b>Atsāciet lietot Talzenna</b>
Hemoglobīns < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Atsāciet lietot Talzenna ar nākamo zemāko devu
Trombocītu skaits < 50000/μl	≥ 75000/μl	
Neitrofilu skaits < 1000/μl	≥ 1500/μl	
3. vai 4. pakāpes nehematoloģiskas nevēlamās blakusparādības	≤ 1. pakāpe	Apsveriet iespēju atsākt Talzenna lietošanu ar nākamo zemāko devu vai pārtraukt lietošanu

#### *Vienlaicīga ārstēšana ar P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem*

Spēcīgi P-gp inhibitori var palielināt talazopariba iedarbību. Kamēr notiek ārstēšana ar talazoparibu, ir jāvairās no vienlaicīgas spēcīgu P-gp inhibitoru lietošanas. Vienlaicīga lietošana jāapsver tikai pēc rūpīgas iespējamo ieguvumu un risku izvērtēšanas. Ja lietošana vienlaicīgi ar spēcīgu P-gp inhibitoru ir neizbēgama, Talzenna deva ir jāsamazina līdz nākamajai zemākajai devai. Kad tiek pārtraukta spēcīgā P-gp inhibitora lietošana, Talzenna deva ir jāpalielina (pēc attiecīgā P-gp inhibitora 3–5 eliminācijas pusperiodiem) līdz devai, kas tika izmantota pirms spēcīgā P-gp inhibitora lietošanas sākuma (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu darbības traucējumi*

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais

bilirubīns ir  $\leq 1 \times$  normas augšējā robeža [NAR] un aspartātaminotransferāze (ASAT) ir  $> \text{NAR}$ , vai arī kopējais bilirubīns ir  $> 1,0\text{--}1,5 \times \text{NAR}$  un jebkāda daudzuma ASAT), vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis  $> 1,5\text{--}3,0 \times \text{NAR}$  un jebkāda daudzuma ASAT) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns  $> 3,0 \times \text{NAR}$  un jebkāda daudzuma ASAT) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ( $60 \text{ ml/min} \leq$  kreatinīna klīrenss [CrCL]  $< 90 \text{ ml/min}$ ) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 60 \text{ ml/min}$ ) ieteicamā Talzenna sākuma deva ir 0,75 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) ieteicamā Talzenna sākuma deva ir 0,5 mg vienu reizi dienā. Talzenna nav pētīts pacientiem ar CrCL  $< 15 \text{ ml/min}$  vai pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadi) nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Talzenna drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz  $< 18$  gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Talzenna ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Lai izvairītos no saskares ar kapsulu saturu, kapsulas ir jānorij veselas, un tās nedrīkst atvērt vai izšķīdināt. Tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Mielosupresija

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar talazoparibu, ir ziņots par mielosupresiju, kas sastāv no anēmijas, leukopēnijas/neitropēnijas un/vai trombocitopēnijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Talazopariba lietošanu nedrīkst sākt, kamēr pacientiem nav izzudusi iepriekšējās terapijas izraisītā hematoloģiskā toksicitāte ( $\leq 1$ . pakāpe).

Ir jāveic piesardzības pasākumi, lai pacientiem, kuri lieto talazoparibu, regulāri uzraudzītu hematoloģiskos parametrus, kā arī pazīmes un simptomus, kas ir saistīti ar anēmiju, leukopēniju/neitropēniju un/vai trombocitopēniju. Rodoties šādiem gadījumiem, ieteicams mainīt devu (samazināt vai pārtraukt) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja piemērojams, var izmantot atbalstošu aprūpi ar asins un/vai trombocītu pārliešanu vai bez tās, un/vai koloniju stimulējošu faktoru ievadīšanu.

#### Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze

Pacientiem, kuri ir lietojuši poli (adenozīna difosfāta-ribozes) polimerāzes (PARP) inhibitorus, tajā skaitā talazoparibu, ir ziņots par mielodisplastisko sindromu/akūtu mieloleikozi (MDS/AML). Kopumā klīniskajos pētījumos par MDS/AML tika ziņots  $< 1\%$  gadījumos pacientiem ar norobežotiem audzējiem, kuri tika ārstēti ar talazoparibu. Potenciāli veicinoši faktori MDS/AML attīstībai ir iepriekšēja plaftīna saturoša ķīmijterapija, citi DNS bojājoši līdzekļi vai staru terapija. Sākuma stāvoklī ir jānosaka pilna asins aina, un ārstēšanas laikā tā katru mēnesi ir jāuzrauga, vai nav

radušās hematoloģiskās toksicitātes pazīmes. Ja tiek apstiprināts MDS/AML, talazopariba lietošana ir jāpārtrauc.

#### Kontracepcija sievietēm reproduktīvā vecumā

Talazoparibs bija klastogēns *in vitro* cilvēka perifēro asiņu limfocītu hromosomu aberācijas testā un *in vivo* kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā žurkām, bet tas nebija mutagēns Eimsa testā (skatīt 5.3. apakšpunktu), un tas var izraisīt augļa bojājumu, ja šo vielu lieto grūtniece. Grūtnieces ir jāinformē par iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā nedrīkst iestāties grūtniecība Talzenna lietošanas laikā, un viņām nedrīkst būt grūtniecība ārstēšanas sākumā. Pirms ārstēšanas visām sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāveic grūtniecības tests.

Kamēr notiek ārstēšana ar Talzenna, un vismaz 7 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas sievietēm ir jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode. Tā kā pacientiem ar krūts vēzi nerekomendē lietot hormonālo kontracepciju, jālieto divas nehormonālas un papildu kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vīriešiem, kuru partneres ir sievietes ar reproduktīvo potenciālu vai grūtnieces, ir jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju (pat pēc vazektomijas) visu laiku, kamēr notiek ārstēšana ar Talzenna, un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Talazoparibs ir zāļu transportētāju P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts, un tas galvenokārt tiek izvadīts ar nieru klīrensu kā nemainīts savienojums.

#### Zāles, kas var ietekmēt talazopariba koncentrāciju plazmā

##### *P-gp inhibitori*

Dati no zāļu mijiedarbības pētījuma pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem liecināja, ka vienlaicīga vairāku P-gp inhibitora devu lietošana dienā, itraconazola 100 mg lietošana divas reizes dienā ar vienu 0,5 mg talazopariba devu, palielināja talazopariba kopējo iedarbību ( $AUC_{inf}$ ) un maksimālo koncentrāciju ( $C_{max}$ ) attiecīgi par aptuveni 56% un 40%, salīdzinot ar vienu 0,5 mg talazopariba devu, kas tika lietota atsevišķi. Populācijas farmakokinētikas (FK) analīzes arī parādīja, ka vienlaicīga spēcīgu P-gp inhibitoru lietošana palielināja talazopariba iedarbību par 45% salīdzinājumā ar talazoparibu, kas tika lietots atsevišķi.

Ir jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem (tajā skaitā, bet ne tikai, amiodaronu, karvedilolu, klaritromicīnu, kobicistatu, darunavīru, dronedaronu, eritromicīnu, indinavīru, itraconazolu, ketokonazolu, lapatinību, lopinavīru, propafenonu, hinidīnu, ranolazīnu, ritonavīru, sahinavīru, telaprevīru, tipranavīru un verapamilu). Ja lietošana vienlaicīgi ar spēcīgu P-gp inhibitoru ir neizbēgama, Talzenna deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### *P-gp induktori*

Dati no zāļu mijiedarbības pētījuma pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem norādīja, ka vienas 1 mg talazopariba devas uzņemšana vienlaicīgi ar vairākām P-gp induktora devām dienā, rifampīna 600 mg, vienlaicīgi lietoto rifampīnu uzņemot 30 minūtes pirms talazopariba lietošanas talazopariba devas ievadīšanas dienā, palielināja talazopariba  $C_{max}$  vērtību par aptuveni 37%, bet  $AUC_{inf}$  vērtība netika ietekmēta salīdzinājumā ar vienu 1 mg talazopariba devu, kas tika lietota atsevišķi. Tā iespējams ir gan P-gp indukcijas, gan rifampīna inhibīcijas neto ietekme, kas konstatēta pārbaudītos apstākļos zāļu mijiedarbības pētījumos. Lietojot kopā ar rifampīnu, nav nepieciešama talazopariba devas pielāgošana. Taču nav pētīta citu P-gp induktoru ietekme uz talazopariba iedarbību. Citi P-gp induktori (tajā skaitā, bet ne tikai, karbamazepīns, fenitoīns un divšķautņu asinszāle) var samazināt talazopariba iedarbību.

### *BCRP inhibitori*

BCRP inhibitoru ietekme uz talazopariba FK nav pētīta *in vivo*. Talazopariba vienlaicīga lietošana ar BCRP inhibitoriem var palielināt talazopariba iedarbību. Ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem BCRP inhibitoriem (tajā skaitā, bet ne tikai, kurkumīna un ciklosporīna). Ja vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem BCRP inhibitoriem ir neizbēgama, pacients ir jānovēro, vai nav radušās biežākas iespējamās nevēlamās blakusparādības.

### *Skābes daudzumu mazinošo līdzekļu iedarbība*

Populācijas FK analīze liecina, ka vienlaicīga lietošana ar skābes daudzumu mazinošiem līdzekļiem, tajā skaitā ar protonu sūkņa inhibitoriem un histamīna receptoru 2 antagonistiem (H<sub>2</sub>RA) vai citiem skābes daudzumu mazinošiem līdzekļiem, nebija būtiskas ietekmes uz talazopariba uzsūkšanos.

### *Sistēmiskā hormonālā kontracepcija*

Nav veikti zāļu mijiedarbības pētījumi starp talazoparibu un iekšķīgi lietotiem kontracepcijas līdzekļiem.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā nedrīkst iestāties grūtniecība Talzenna lietošanas laikā, un viņām nedrīkst būt grūtniecība ārstēšanas sākumā. Pirms ārstēšanas visām sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāveic grūtniecības tests (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms tiek sākota ārstēšana ar talazoparibu, visu ārstēšanas laiku un 7 mēnešus pēc talazopariba lietošanas pārtraukšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tā kā pacientiem ar krūts vēzi nerekomendē lietot hormonālo kontracepciju, jālieto divas nehormonālas un papildinošas kontracepcijas metodes. Vīriešiem, kuru partneres ir sievietes ar reproduktīvo potenciālu vai grūtnieces, ir jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju (pat pēc vazektomijas) visu laiku, kamēr notiek ārstēšana ar Talzenna, un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Grūtniecība

Nav datu par Talzenna lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati liecina par embrija vai augļa toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja Talzenna lieto grūtnieces, zāles var izraisīt augļa bojājumu. Talzenna nav ieteicams lietot grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai talazoparibs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti, un tāpēc nav ieteicams barot ar krūti, kamēr notiek ārstēšana ar Talzenna, un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas.

### Fertilitāte

Dati par pacientu fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz neklīniskām atradēm sēkliniekos (daļēji atgriezeniski) un olnīcās (atgriezeniski), Talzenna var mazināt fertilitāti vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Talzenna var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc talazopariba lietošanas var rasties nogurums/astēnija vai reibonis.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Talzenna vispārējais drošuma profils ir balstīts uz apkopotiem datiem par 494 pacientiem, kuri saņēma talazoparibu 1 mg dienā klīniskos pētījumos par norobežotiem audzējiem, tajā skaitā 286 pacientiem no randomizēta 3. fāzes pētījuma ar dzimumšūnu līnijas BRCA mutāciju (gBRCAm), HER2 negatīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi un 83 pacientiem no nerandomizēta 2. fāzes pētījuma par pacientiem ar dzimumšūnu līnijas BRCA mutāciju, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi.

Visbiežāk sastopamās ( $\geq 25\%$ ) nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma talazoparibu šajos klīniskajos pētījumos, bija nogurums (57,1%), anēmija (49,6%), slikta dūša (44,3%), neitropēnija (30,2%), trombocitopēnija (29,6%) un galvassāpes (26,5%). Visbiežāk sastopamās ( $\geq 10\%$ )  $\geq 3$ . pakāpes talazopariba nevēlamās blakusparādības bija anēmija (35,2%), neitropēnija (17,4%) un trombocitopēnija (16,8%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ deva tika mainīta (devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana) 62,3% pacientu, kuri saņēma Talzenna. Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības, kas izraisīja devas izmaiņas, bija anēmija (33,0%), neitropēnija (15,8%) un trombocitopēnija (13,4%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta 3,6% pacientu, kuri saņēma Talzenna. Iedarbības ilguma mediāna bija 5,4 mēneši (diapazons 0,03–61,1).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā ir apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas ir balstītas uz apkopotu datu kopu, un šīs blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma kategorijas. Biežuma kategorijas ir noteiktas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), un bieži (no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma samazināšanās secībā.

**3. tabula. Nevēlamās blakusparādības pamatojoties uz apkopotajiem datiem no 5 randomizētiem pētījumiem (N = 494)**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija Sastopamības biežums Ieteicamais termins</b>	<b>Visas pakāpes* n (%)</b>	<b>3. pakāpe n (%)</b>	<b>4. pakāpe n (%)</b>
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
<i>Ļoti bieži</i>			
Trombocitopēnija <sup>a</sup>	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anēmija <sup>b</sup>	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neitropēnija <sup>c</sup>	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leikopēnija <sup>d</sup>	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Bieži</i>			
Limfopēnija <sup>e</sup>	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
<b>Vielmaiņas un uztura traucējumi</b>			
<i>Ļoti bieži</i>			
Samazināta ēstgriba	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
<i>Ļoti bieži</i>			
Reibonis	69 (14,0)	1 (0,2)	N/P
Galvassāpes	131 (26,5)	5 (1,0)	N/P
<i>Bieži</i>			
Disgeizija	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija Sastopamības biežums Ieteicamais termins</b>	<b>Visas pakāpes* n (%)</b>	<b>3. pakāpe n (%)</b>	<b>4. pakāpe n (%)</b>
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
<i>Ļoti bieži</i>			
Vemšana	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Caureja	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Slikta dūša	219 (44,3)	4 (0,8)	N/P
Sāpes vēderā <sup>f</sup>	105 (21,3)	8 (1,6)	N/P
<i>Bieži</i>			
Stomatīts	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dispepsija	41 (8,3)	0 (0,0)	N/P
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
<i>Ļoti bieži</i>			
Alopēcija <sup>g</sup>	110 (22,3)	N/P	N/P
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
<i>Ļoti bieži</i>			
Nogurums <sup>h</sup>	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Saīsinājumi: n = pacientu skaits; N/P = nav piemērojams.

\* Nav konstatētas 5. pakāpes zāļu nevēlamās blakusparādības.

a. Ietver ieteicamos terminus trombocitopēnijai un samazinātam trombocītu skaitam.

b. Ietver ieteicamos terminus anēmijai, pazeminātam hematokrīta līmenim un pazeminātam hemoglobīna līmenim.

c. Ietver ieteicamos terminus neitropēnijai un samazinātam neitrofilo leukocītu skaitam.

d. Ietver ieteicamos terminus leukopēnijai un samazinātam leukocītu skaitam.

e. Ietver ieteicamos terminus samazinātam limfocītu skaitam un limfopēnijai.

f. Ietver ieteicamos terminus sāpēm vēderā, sāpēm vēdera augšdaļā, nepatīkamu sajūtu vēderā un sāpēm vēdera apakšdaļā.

g. Attiecībā uz talazoparību 1. pakāpe ir 21% un 2. pakāpe ir 2%.

h. Ietver ieteicamos terminus nogurumam un astēnijai.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Mielosupresija*

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 1 mg talazoparību dienā, ļoti bieži tika ziņots par mielosupresiju saistītām nevēlamām blakusparādībām – anēmiju, neitropēniju un trombocitopēniju. Par 3. un 4. pakāpes ar mielosupresiju saistītiem notikumiem attiecīgi tika ziņots: par anēmiju - 34,8% un 0,4%, par neitropēniju – 15,6% un 1,8%, un par trombocitopēniju – 12,8% un 4,0% pacientu. Nav ziņots par nāves gadījumiem, ko būtu izraisījušas ar mielosupresiju saistītas nevēlamās blakusparādības. Par mielosupresiju saistītām nevēlamām blakusparādībām, kas izraisīja devas izmaiņas, tika ziņotas līdz aptuveni 30% pacientu populācijā, kas saņēma talazoparību 1 mg/dienā, un tādām blakusparādībām, kas izraisīja pilnīgu pētījuma zāļu lietošanas izbeigšanu, tika ziņots mazāk nekā 1% pacientu.

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Ir maz pieredzes par talazoparība pārdozēšanu. Nekādas nevēlamās blakusparādības netika ziņotas vienam pacientam, kurš 1. dienā pats nejauši izlietoja trīsdesmit 1 mg talazoparība kapsulas un tika nekavējoties ārstēts ar kuņģa dekontamināciju. Pārdozēšanas simptomi nav konstatēti. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ar talazoparību ir jāpārtrauc, un ārstiem ir jāapsver kuņģa dekontaminācija ar sekojošiem vispārējiem atbalsta pasākumiem un simptomātisku ārstēšanu.



## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XK04

#### Darbības mehānisms

Talazoparibs ir PARP enzīmu PARP1 un PARP2 inhibitors. PARP enzīmi ir iesaistīti DNS šūnu bojājumu atbildreakcijas signalizēšanas ceļos, piemēram, DNS reparācijā, gēnu transkripcijā un šūnu nāvē. PARP inhibitori (PARPi) citotoksiski iedarbojas uz vēža šūnām ar 2 mehānismiem – ar PARP katalītiskās aktivitātes nomākšanu un ar PARP notveršanu, kur PARPi piesaistītajam PARP proteīnam nenotiek ātra disociēšanās no DNS bojājuma, tādā veidā novēršot DNS reparāciju, replicēšanu un transkripciju, tādējādi izraisot apoptozi un/vai šūnu nāvi. Vēža šūnu līnijas, kurās ir DNS reparācijas gēnu bojājumi, ārstējot tikai ar talazoparibu, tiek paaugstināti  $\gamma$ H2AX (dubultvirknes DNS pārtraukumu marķiera) līmeņi, samazināta šūnu proliferācija un palielināta apoptoze. Talazopariba pretvēža aktivitāte tika novērota arī no pacienta iegūta ksenotransplantāta (PDX) BRCA mutanta krūts vēža modelī, kur pacients iepriekš tika ārstēts ar platīnu saturošiem līdzekļiem. Šajā PDX modelī talazoparibs samazināja audzēja augšanu, kā arī audzējos paaugstināja  $\gamma$ H2AX līmeņi un apoptozi.

#### Sirds elektrofizioloģija

Talazopariba ietekme uz sirds repolarizāciju tika novērtēta, izmantojot saskaņota laika elektrokardiogrammas (EKG), novērtējot saistību starp QT intervāla izmaiņām, kas koriģētas atbilstoši sirdsdarbības ātrumam (QTc) sākuma stāvoklī, un atbilstošajām talazopariba koncentrācijām plazmā 37 pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem. Talazoparibam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz QTc pagarināšanos, lietojot maksimālo klīniski ieteicamo devu 1 mg vienu reizi dienā.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Randomizēts 3. fāzes pētījums EMBRACA*

EMBRACA bija atklāts, randomizēts, paralēls, 2 grupu daudzcentru pētījums ar Talzenna, salīdzinot ar ķīmijterapiju (kapecitabīnu, eribulīnu, gemcitabīnu, vinorelbīnu) pacientiem ar dzimumšūnu līnijas BRCA mutāciju, HER2 negatīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kuri bija saņēmuši ne vairāk kā 3 iepriekšējas citotoksiskas ķīmijterapijas režīmus savas metastātiskās vai lokāli progresējošas slimības ārstēšanai. Pacientiem bija jābūt saņēmušiem ārstēšanu ar antraciklīnu un/vai taksānu (ja vien to lietošana nebija kontrindicēta) metastātiskas slimības neoadjuvantā, adjuvantā terapijā. Pacientiem ar iepriekšēju platīna terapiju progresējošas slimības ārstēšanai nedrīkstēja būt pazīmju par slimības progresēšanu platīna terapijas laikā. Nebija atļauta iepriekšēja ārstēšana ar PARP inhibitoru.

EMBRACA pētījumā 408 pacientiem (95%) no randomizētā 431 pacienta, izmantojot klīniska pētījuma testu, tika centrāli apstiprināts kaitīgs vai varbūtēji kaitīgs gBRCAm; no tiem 354 (82%) gadījumi tika apstiprināti, izmantojot BRCAAnalysis CDx<sup>®</sup>. BRCA mutācijas statuss (pozitīvs uzņēmības pret krūts vēzi gēns 1 [BRCA1] vai pozitīvs uzņēmības pret krūts vēzi gēns 2 [BRCA2]) bija līdzīgs abās ārstēšanas grupās.

Kopā 431 pacients tika randomizēts grupās attiecībā 2:1, lai saņemtu Talzenna 1 mg kapsulas vienu reizi dienā vai ķīmijterapiju standarta devās, līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. EMBRACA pētījumā 287 pacienti no randomizētā 431 pacienta tika iedalīti Talzenna grupā un 144 pacienti – ķīmijterapijas grupā. Randomizācija tika stratificēta pēc iepriekšējas ķīmijterapijas lietošanas metastātiskai slimībai (0 pret 1, 2 vai 3), pēc trīskārši negatīva slimības statusa (trīskārši negatīvs krūts vēzis [TNBC] pret ne-TNBC) un pēc centrālās nervu sistēmas metastāžu anamnēzes (esamība pret neesamību).

Pacientu demogrāfiskie, sākuma stāvokļa un slimības raksturlielumi pētījuma ārstēšanas grupās parasti bija līdzīgi (skatīt 4. tabulu).

**4. tabula. Demogrāfiskie, sākuma stāvokļa un slimības raksturlielumi – EMBRACA pētījums**

	<b>Talazoparibs (N = 287)</b>	<b>Ķīmijterapija (N = 144)</b>
Vecuma mediāna (y [diapazons])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Vecuma kategorija (y), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
No 50 līdz < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Dzimums, n (%)		
Sieviete	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Vīrietis	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Rase, n (%)		
Aziāts	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Melnādainais vai afroamerikānis	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Baltais	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Cita	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Nav ziņota	47 (16,4%)	18 (12,5%)
ECOG funkcionālais statuss, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Trūkst	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Hormonu receptoru statuss, n (%)		
HER2-pozitīvs	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trīskārši-negatīvs	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Hormonu receptoru pozitīvs (ER pozitīvs vai PgR pozitīvs)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
BRCA statuss pēc centrālās vai vietējās laboratorijas vērtējuma, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
Pozitīvs attiecībā uz BRCA1 mutāciju	133 (46,3%)	63 (43,8%)
Pozitīvs attiecībā uz BRCA2 mutāciju	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Laiks no sākotnējās krūts vēža diagnozes līdz progresējoša krūts vēža diagnozei (gadi)		
n	286	144
Mediāna	1,9	2,7
Minimālais, maksimālais	0, 22	0, 24
Kategorijas laikam no sākotnējās krūts vēža diagnozes līdz progresējoša krūts vēža diagnozei		
< 12 mēneši	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 mēneši	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Iepriekšēju citotoksisko režīmu skaits lokāli progresējošai vai metastātiskai slimībai		
Vidēji (standartnovirze)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Mediāna	1	1
Minimālais, maksimālais	0, 4	0, 3
Pacientu skaits, kas iepriekš saņēma citotoksiskus režīmus lokāli progresējošai vai metastātiskai slimībai, n (%)		
0	111 (38,7%)	54 (37,5%)
1	107 (37,3%)	54 (37,5%)
2	57 (19,9%)	28 (19,4%)
3	11 (3,8%)	8 (5,6%)
≥ 4	1 (0,3%)	0 (0,0%)

**4. tabula. Demogrāfiskie, sākuma stāvokļa un slimības raksturlielumi – EMBRACA pētījums**

	<b>Talazoparibs (N = 287)</b>	<b>Ķīmijterapija (N = 144)</b>
Pacientu skaits, kuri saņēma tālāk norādītas iepriekšējās terapijas, n (%)		
Taksāns	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antraciklīns	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Platīns	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Saīsinājumi: BRCA (*breast cancer susceptibility gene*) = uzņēmības pret krūts vēzi gēns; ER = estrogēna receptors; HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) = cilvēka epidermālais augšanas faktora receptors 2; N = pacientu skaits; n = pacientu skaits kategorijā; PgR = progesterona receptors.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*Progression Free Survival*, PFS), kas tika novērtēta atbilstoši atbildes reakcijas izvērtēšanas kritēriju norobežotiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) versijai 1.1, kā novērtēts ar maskēto neatkarīgo centrālo pārskatu (*Blinded Independent Central Review*, BICR). Sekundārie mērķi bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*Objective Response Rate*, ORR), kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS), drošums un FK.

Lietojot Talzenna, pētījumā tika demonstrēta statistiski nozīmīga PFS, kā primārā efektivitātes rezultāta, uzlabošanās, salīdzinot ar ķīmijterapiju. Galīgās OS analīzes laikā statistiski nozīmīga ietekme uz OS netika konstatēta. 5. tabulā ir apkopoti dati par efektivitāti EMBRACA pētījumā. Kaplāna-Meijera līknes attiecībā uz PFS un OS ir parādītas attiecīgi 1. un 3. attēlā.

**5. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums – EMBRACA pētījums\***

	<b>Talazoparibs</b>	<b>Ķīmijterapija</b>
PFS, saskaņā ar BICR	N = 287	N = 144
Notikumi, skaits (%)	186 (65%)	83 (58%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Riska attiecība <sup>a</sup> (95% TI)	0,54 (0,41; 0,71)	
Divpusēja p vērtība <sup>b</sup>	p<0,0001	
OS (galīgā analīze) <sup>c</sup>	N = 287	N = 144
Notikumi, skaits (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Riska attiecība <sup>a</sup> (95% TI)	0,85 (0,67; 1,07) <sup>c</sup>	
Divpusēja p vērtība <sup>b</sup>	p=0,1693	
Objektīvā atbildes reakcija, saskaņā ar pētnieku <sup>d,e</sup>	N = 219	N = 114
ORR, % (95% TI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Izredžu attiecība (95% TI)	4,99 (2,93; 8,83)	
Divpusēja p vērtība <sup>f</sup>	p<0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums saskaņā ar pētnieku <sup>d</sup>	N = 137	N = 31
(IQR) mediāna mēnešos	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Saīsinājumi: BICR (*blinded independent central review*) = maskēts neatkarīgs centrāls pārskats; TI = ticamības intervāls; CMH = *Cochran-Mantel-Haenszel*; CR (*complete response*) = pilnīga atbildes reakcija; IQR (*interquartile range*) = starpkvartīļu intervāls; ITT (*intent-to-treat*) = ārstēšanai paredzētā populācija; ORR (*objective response rate*) = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; OS (*overall survival*) = kopējā dzīvildze; PARP (*poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase*) = poli (adenozīna difosfāta-ribozes) polimerāze; PFS (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas; PR (*partial response*) = daļēja atbildes reakcija; RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1*) = atbildes reakcijas izvērtēšanas kritēriji norobežotajiem audzējiem, versija 1.1.

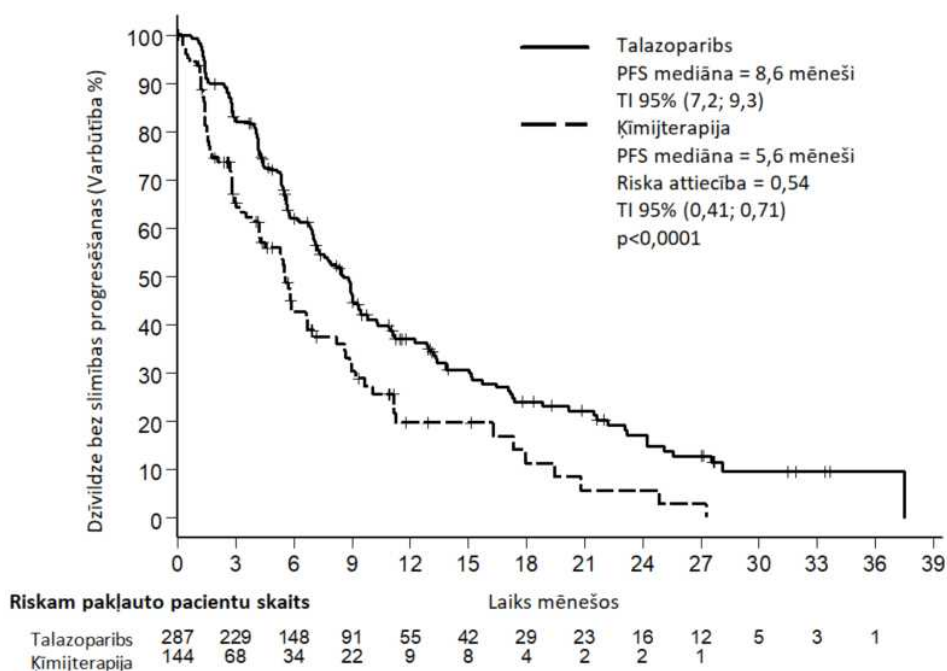
\* PFS, ORR un atbildes reakcijas ilguma rādītāji ir balstīti uz datu ievākšanas beigu datumu – 2017. gada 15. septembri un mediāno PFS novērošanas laiku – 13,0 mēnešiem (95% TI: 11,1; 18,4) talazoparība grupā un 7,2 mēnešiem (95% TI: 4,6; 11,1) ķīmijterapijas grupā. OS rādītājs ir balstīts uz datu ievākšanas beigu datumu 2019. gada 30. septembri un mediāno novērošanas laiku – 44,9 mēnešiem (95% TI: 37,9; 47,0) talazoparība grupā un 36,8 mēnešiem (95% TI: 34,3; 43,0) ķīmijterapijas grupā.

<sup>a</sup>. Riska attiecība bija balstīta uz stratificētu *Cox* regresijas modeli ar ārstēšanu kā vienīgo kovarianti

(stratifikācijas faktori: iepriekšējo citotoksisko ķīmijterapijas režīmu skaits, trīskārši negatīvs statuss, centrālās nervu sistēmas metastāžu vēsture) un bija relatīva pret vispārējo ķīmijterapiju ar < 1 par labu talazoparībam.

- b. Stratificētais *log-rank* tests.
- c. Galīgās OS analīzes laikā 46,3% un 41,7% pacientu, kuri bija randomizēti attiecīgi talazoparība un ķīmijterapijas grupās, vēlāk attiecīgi saņēma platīna terapiju, bet 4,5% un 32,6% vēlāk saņēma PARP inhibitoru terapiju.
- d. Veikts ITT populācijā ar izmērāmu slimības populāciju, kam bija objektīva atbildes reakcija. Pilnīgās atbildes reakcijas koeficients talazoparībam bija 5,5%, salīdzinot ar 0% ķīmijterapijas grupai.
- e. Saskaņā ar RECIST 1.1, CR/PR apstiprinājums nebija nepieciešams.
- f. Stratificēts CMH tests.

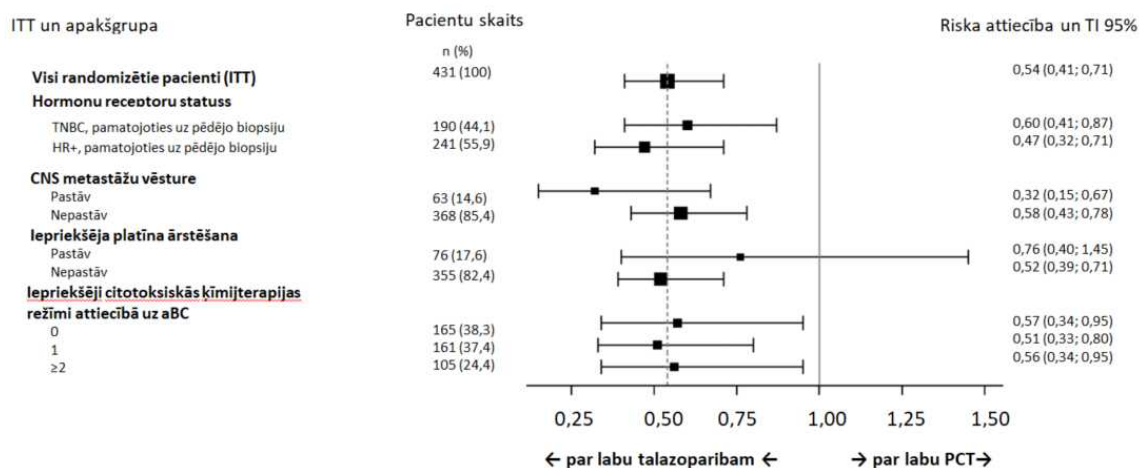
### 1. attēls. Kaplāna-Meijera līknes PFS – EMBRACA pētījums



Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; PFS (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas;

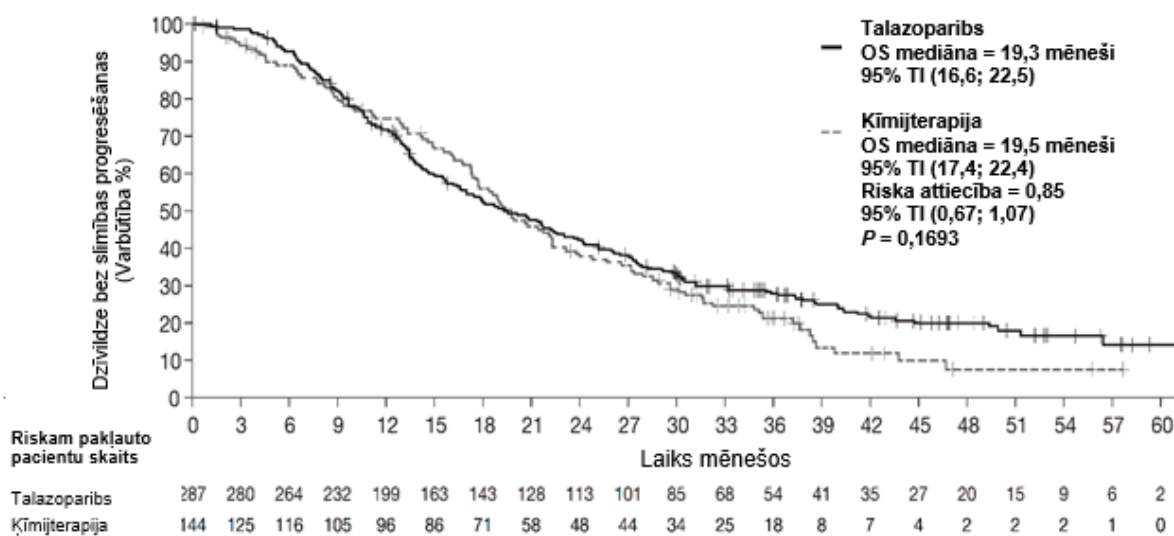
Tika veiktas vairākas iepriekš norādīto apakšgrupu PFS analīzes, ņemot vērā prognožu faktorus un sākuma stāvokļa raksturlielumus, lai izpētītu ārstēšanas iedarbības iekšējo konsekvenci. Saskaņā ar vispārējiem rezultātiem visās atsevišķajās pacientu apakšgrupās tika novērota slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās par labu talazoparība grupai (2. attēls).

## 2. attēls. Galveno apakšgrupu PFS analīžu blobogramma – EMBRACA pētījums



Saīsinājumi: aBC (*advanced breast cancer*) = progresējošs krūts vēzis; TI = ticamības intervāls; CNS = centrālā nervu sistēma; HR+ = hormonu receptoru pozitīvs; ITT (*intent-to-treat*) = ārstēšanai paredzētā populācija; PCT (*physician's choice treatment*) = ārsta izvēlētā ārstēšana (ķīmijterapija); PFS (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TLZ = talazoparibs; TNBC (*triple-negative breast cancer*) = trīskārši negatīvs krūts vēzis.

## 3. attēls Kaplāna-Meijera līknes kopējās dzīvildzes – EMBRACA pētījums



Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; OS (*overall survival*) = kopējā dzīvildze.

Primārās analīzes p vērtība pamatojas uz stratificētu *log-rank* testu.

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; OS (*overall survival*) = kopējā dzīvildze.

Primārās analīzes p vērtība, kas pamatota uz stratificētu *log-rank* testu.

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus talazoparibam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās par krūts vēzi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Talazopariba iedarbība parasti proporcionāli palielinājās devai diapazonā no 0,025 mg līdz 2 mg pēc vairāku devu lietošanas katru dienu. Pēc atkārtotas 1 mg talazopariba devas ievadīšanas katru dienu pacientiem ģeometriskais vidējais (% variācijas koeficients [CV%]) laukums zem plazmas

koncentrācijas un laika līknes (AUC) un maksimālā novērotā talazopariba koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) līdzsvara stāvoklī attiecīgi bija diapazonā no 126 (107) ng•h/ml līdz 208 (37) ng•h/ml un no 11 (90) ng/ml līdz 19 (27) ng/ml. Pēc atkārtotas devas lietošanas katru dienu talazopariba koncentrācija plazmā sasniedza līdzsvara koncentrāciju 2 līdz 3 nedēļu laikā. Talazopariba uzkrāšanās koeficienta mediāna pēc atkārtotas perorālas 1 mg devas lietošanas katru dienu bija diapazonā no 2,3 līdz 5,2. Talazoparibs ir P-gp un BCRP transportētāju substrāts.

### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas talazopariba lietošanas laika mediāna līdz  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) parasti bija no 1 līdz 2 stundām pēc devas lietošanas. Absolūtās biopieejamības pētījums cilvēkiem nav veikts. Taču, pamatojoties uz datiem par izdalīšanos urīnā, absolūtā biopieejamība ir vismaz 41%, ar vismaz 69% absorbēto frakciju (skatīt sadaļu "Eliminācija"). Nav gaidāma būtiska skābes daudzumu mazinošo līdzekļu ietekme uz talazopariba iedarbību, jo talazopariba šķīdība ir pietiekama visos pH līmeņos no 1 līdz 6,8. Divdesmit astoņi procenti (28%) no pacientiem pivotālajā pētījumā lietoja skābes daudzumu samazinošos līdzekļus, galvenokārt protonu sūkņa inhibitorus.

### *Pārtikas ietekme*

Pārtikas uzņemšana samazināja talazopariba uzsūkšanās ātrumu, bet ne tās apjomu. Pēc vienreizējas iekšķīgas talazopariba devas lietošanas kopā ar pārtiku, kurai ir augsts tauku saturs un liels kaloriju daudzums (aptuveni 827 kalorijas, 57% tauku), vidējā talazopariba  $C_{max}$  vērtība samazinājās par aptuveni 46%,  $T_{max}$  mediānā vērtība aizkavējās par 1 līdz 4 stundām, bet  $AUC_{inf}$  vērtība netika ietekmēta. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, Talzenna var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Izkliede

Populācijas vidējais šķītamais talazopariba izkļedes tilpums ( $V_{ss}/F$ ) bija 420 litri. *In vitro* talazoparibs ir aptuveni 74% piesaistījies plazmas proteīniem bez koncentrācijas atkarības diapazonā no 0,01  $\mu$ M līdz 1  $\mu$ M. Tiek uzskatīts, ka nieru vai aknu darbības traucējumi neietekmē talazopariba piesaisti proteīniem, jo netika novērotas tendences vidējā talazopariba nesaistīto zāļu frakcijā ( $f_u$ ) cilvēka plazmā *in vivo*, pasliktinoties nieru vai aknu darbībai.

### Biotransformācija

Talazoparibs cilvēka organismā minimāli metabolizējas aknās. Pēc atsevišķas 1 mg [ $^{14}$ C] iekšķīgi lietotas talazopariba devas cilvēkiem plazmā netika konstatēti nozīmīgi cirkulējošie metabolīti, un talazoparibs bija vienīgais identificētais cirkulējošais zāļu izcelsmes produkts. Urīnā un izkārnījumos netika konstatēti metabolīti, kas atsevišķi veidotu vairāk nekā 10% no ievadītās devas.

*In vitro* talazoparibs nebija citohroma (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4/5 inhibitoris un nebija CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 induktors klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

*In vitro* talazoparibs neinhibēja nevienu no galvenajiem zarnu, aknu vai nieru membrānas transportētājiem (P-gp, BCRP, organisko anjonu transportējošo polipeptīdu [OATP]1B1, OATP1B3, organisko katjonu transportētāju [OCT]1, OCT2, organisko anjonu transportētāju [OAT]1, OAT3, žultsskābju sāļu izvadīšanas sūkni [BSEP], vairāku zāļu un toksīnu ekstrūziju [MATE]1 un MATE2-K) klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

*In vitro* talazoparibs neinhibēja nevienu no galvenajām uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) izoformām (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 un 2B15) klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

### Eliminācija

Galvenais talazopariba eliminācijas ceļš ir nemainītu zāļu izvadīšana caur nierēm (pasīvā filtrācija un aktīvā sekrēcija). Visticamāk, P-gp ir iesaistīts talazopariba aktīvajā nieru sekrēcijā. Talazopariba

vidējais ( $\pm$  standartnovirze) terminālais eliminācijas pusperiods no plazmas bija 90 ( $\pm$ 58) stundas, un populācijas vidējais (mainīgums starp indivīdiem) šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) bija 6,5 (31%) l/h vēža pacientiem. 6 pacientes lietoja vienreizēju perorālu [<sup>14</sup>C]talazopariba devu, un urīnā un izkārnījumos attiecīgi tika konstatēti vidēji 69% ( $\pm$ 8,6%) un 20% ( $\pm$ 5,5%) no kopējās uzņemtās radioaktīvās devas. Nemainīta talazopariba izdalīšanās urīnā bija galvenais eliminācijas ceļš, kas veidoja 55% no ievadītās devas, bet izkārnījumos konstatētais nemainītais talazoparibs veidoja 14%.

#### Vecums, dzimums un ķermeņa svars

Tika veikta populācijas FK analīze, izmantojot datus no 490 vēža pacientiem, lai novērtētu vecuma (no 18 līdz 88 gadiem), dzimuma (53 vīrieši un 437 sievietes) un ķermeņa masas (no 35,7 kg līdz 162 kg) ietekmi uz talazopariba FK. Rezultāti liecina, ka vecumam, dzimumam un ķermeņa masai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz talazopariba FK.

#### Rase

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, kas ietvēra 490 pacientus un kurā 41 pacients bija aziāts un 449 pacientiem bija cita rase (361 baltās rases pārstāvji, 16 melnās rases, 9 citi un 63 neziņoti gadījumi), talazopariba CL/F bija augstāks aziātiem, salīdzinot ar citu rasu pārstāvjiem, kas izraisīja 19,2% zemāku iedarbību (AUC) aziātu rases pārstāvjiem.

#### Pediatriiskā populācija

Pacientiem < 18 gadu vecumā talazopariba farmakokinētika nav pētīta.

#### Nieru darbības traucējumi

Dati no FK pētījuma pacientiem ar progresējušu vēzi un dažādu nieru darbības traucējumu pakāpi liecināja, ka talazopariba kopējā iedarbība (AUC<sub>0-24</sub>) pēc daudzkārtējām talazopariba devām vienu reizi dienā palielinājās par 92% un 169% attiecīgi pacientiem ar vidēji smagiem (eGFR 30 līdz < 60 ml/min) un smagiem (eGFR < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (eGFR  $\geq$  90 ml/min). Talazopariba C<sub>max</sub> palielinājās par 90% un 107% pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Talazopariba iedarbība bija līdzīga pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (eGFR 60 līdz < 90 ml/min) un pacientiem ar normālu nieru darbību. Turklāt, pamatojoties uz populācijas FK analīzi, kas ietvēra 490 pacientus un kurā 132 pacientiem bija viegli nieru darbības traucējumi (60 ml/min  $\leq$  CrCL < 90 ml/min), 33 pacientiem bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (30 ml/min  $\leq$  CrCL < 60 ml/min) un 1 pacientam bija smagi nieru darbības traucējumi (CrCL < 30 ml/min), talazopariba CL/F samazinājās par 14% un 37% attiecīgi pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kas atbilst AUC palielinājumam par 17% un 59%, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (CrCL  $\geq$  90 ml/min). Talazopariba FK nav pētīta pacientiem, kuriem ir nepieciešama hemodialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, kas ietvēra 490 pacientus un kurā 118 pacientiem bija viegli aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns  $\leq$  1,0  $\times$  NAR un ASAT > NAR vai kopējais bilirubīns no > 1,0 līdz 1,5  $\times$  NAR un jebkāda daudzuma ASAT), viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja talazopariba FK. Talazopariba FK pacientiem ar normālu aknu darbību, viegliem aknu darbības traucējumiem, vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns > 1,5 līdz 3,0  $\times$  NAR un jebkāda daudzuma ASAT) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns > 3,0  $\times$  NAR un jebkāda daudzuma ASAT) tika pētīts FK pētījumā. Populācijas FK analīze, izmantojot šī FK pētījuma datus, liecināja, ka viegli, vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē talazopariba FK (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

#### Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar talazoparību nav veikti.

#### Genotoksicitāte

Baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā talazoparībs nebija mutagēns. Talazoparībs bija klastogēns *in vitro* cilvēka perifēro asiņu limfocītu hromosomu aberācijas testā un *in vivo* mikrocodoliņu testā žurkām iedarbībā, kas bija līdzīga, lietojot klīniski nozīmīgas devas. Šī klastogenitāte atbilst genomiskajai nestabilitātei, kuru rada talazoparība primārā farmakoloģija, kas norāda uz genotoksicitātes iespējamību cilvēkiem.

#### Atkārtotu devu toksicitāte

Žurkām un suņiem veiktajos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos galvenie konstatējumi subterapeutiskās iedarbības laikā ietvēra kaulu smadzeņu šūnu skaita samazināšanos, hematopoētisko šūnu skaitam samazinoties, atkarībā no devas, limfocītu audu izsīkšanu vairākos orgānos, kā arī atrofiju un/vai deģeneratīvas izmaiņas sēkliniekos, sēklinieku piedēkļos un/vai sēklas kanāliņos. Papildu konstatējumi, lietojot lielāku devu, ietvēra no devas atkarīgu apoptozes/nekrozes palielināšanos kuņģa-zarnu (GI) traktā, aknās un olnīcās. Lielākā daļa histopatoloģisko konstatējumu parasti bija atgriezeniski, bet sēklinieku konstatējumi bija daļēji atgriezeniski 4 nedēļas pēc devas lietošanas izbeigšanas. Šie toksicitātes konstatējumi atbilst talazoparība farmakoloģijai un tā audu izkliedes modelim.

#### Attīstības toksikoloģija

Žurkām veiktā embrija-augļa attīstības pētījumā talazoparībs izraisīja embrija-augļa nāvi, augļa anomālijas (iegrimušus acs ābolus, mazas acis, šķeltu krūškaulu, saplūdušu kakla skriemeļu loku) un kaulu strukturālās variācijas, ja sistēmiskā AUC<sub>24</sub> iedarbība uz māti bija aptuveni 0,09 × iedarbība cilvēkam ieteicamā devā.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Kapsulas saturs

Ar silīcija dioksīdu piesātināta mikrokristāliska celuloze (sMCC) (mikrokristāliskā celuloze un silīcija dioksīds)

#### 0,25 mg kapsulas apvalks

Hipromeloze (HPMC)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Titāna dioksīds (E171)

#### 1 mg kapsulas apvalks

Hipromeloze (HPMC)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Titāna dioksīds (E171)



## Apdrukas tinte

Šellaka (E904)  
Propilēnglikols (E1520)  
Amonija hidroksīds (E527)  
Melnais dzelzs oksīds (E172)  
Kālija hidroksīds (E525)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

#### Talzenna 0,25 mg cietās kapsulas

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele un polipropilēna (PP) aizdare ar siltuma indukcijas blīvējumu. Iepakojuma lielums: kastītes ar 30 kapsulām ABPE pudelē.

Polivinilhlorīda/polivinilidēnhlorīda (PVH/PVdH) perforēts dozējamu vienību blisteris ar atlīmējamu alumīnija folijas pārklājumu. Iepakojumu lielumi: kastītes ar 30 × 1 kapsulu vai 60 × 1 kapsulu, vai 90 × 1 kapsulu dozējamu vienību blisteros.

#### Talzenna 1 mg cietās kapsulas

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele un polipropilēna (PP) aizdare ar siltuma indukcijas blīvējumu. Iepakojuma lielums: kastītes ar 30 kapsulām ABPE pudelē.

Polivinilhlorīda/polivinilidēnhlorīda (PVH/PVdH) perforēts dozējamu vienību blisteris ar atlīmējamu alumīnija folijas pārklājumu. Iepakojuma lielums: kastītes ar 30 × 1 kapsulu dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

### Talzenna 0,25 mg cietās kapsulas

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

### Talzenna 1 mg cietās kapsulas

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2019. gada 20. jūnijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles, kurām ir izrakstīšanas ierobežojumi (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Talzenna 0,25 mg cietās kapsulas  
talazoparib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur talazopariba tosilātu, kas atbilst 0,25 mg talazopariba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula  
30 kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Norīt veselas. Kapsulas nedrīkst atvērt, sasmalcināt vai košļāt.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1377/001 (30 cietās kapsulas)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Talzenna 0,25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT CILVĒKS**

PC  
SN  
NN



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES ETIĶETE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Talzenna 0,25 mg cietās kapsulas  
talazoparib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur talazopariba tosilātu, kas atbilst 0,25 mg talazopariba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula  
30 kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai. Norīt veselas.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1377/001 (30 cietās kapsulas)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT CILVĒKS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMIEM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Talzenna 0,25 mg cietās kapsulas  
talazoparib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur talazopariba tosilātu, kas atbilst 0,25 mg talazopariba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula  
30 × 1 kapsula  
60 × 1 kapsula  
90 × 1 kapsula

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Norīt veselas. Kapsulas nedrīkst atvērt, sasmalcināt vai košļāt.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Talzenna 0,25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT CILVĒKS**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Talzenna 0,25 mg kapsulas  
talazoparib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Pfizer

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES ĀRĒJĀ KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Talzenna 1 mg cietās kapsulas  
talazoparib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur talazopariba tosilātu, kas atbilst 1 mg talazopariba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula  
30 kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Norīt veselas. Kapsulas nedrīkst atvērt, sasmalcināt vai košļāt.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1377/005 (30 cietās kapsulas)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Talzenna 1 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT CILVĒKS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES ETIĶETE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Talzenna 1 mg cietās kapsulas  
talazoparib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur talazopariba tosilātu, kas atbilst 1 mg talazopariba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula  
30 kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai. Norīt veselas.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**



**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1377/005 (30 cietās kapsulas)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT CILVĒKS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMIEM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Talzenna 1 mg cietās kapsulas  
talazoparib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur talazopariba tosilātu, kas atbilst 1 mg talazopariba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula  
30 × 1 kapsula

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Norīt veselas. Kapsulas nedrīkst atvērt, sasmalcināt vai košļāt.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1377/006 (30 cietās kapsulas)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Talzenna 1 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT CILVĒKS**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Talzenna 1 mg kapsulas  
talazoparib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Pfizer

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Talzenna 0,25 mg cietās kapsulas

### Talzenna 1 mg cietās kapsulas

talazoparib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Talzenna un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Talzenna lietošanas
3. Kā lietot Talzenna
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Talzenna
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## 1. Kas ir Talzenna un kādam nolūkam to lieto

### Kas ir Talzenna un kā šīs zāles darbojas

Talzenna satur aktīvo vielu talazoparibu. Tās ir pretvēža zāles, ko sauc par “PARP (poli-ADF ribozes polimerāzes) inhibitoru”.

Pacientiem ar izmaiņām (mutācijām) gēnos, ko sauc par BRCA, pastāv risks saslimt ar dažiem vēža veidiem. Talzenna darbojas, bloķējot PARP – tas ir enzīms, kas salabo bojāto DNS noteiktās vēža šūnās. Tā rezultātā vēža šūnas vairs nespēj atjaunoties un iet bojā.

### Kādam nolūkam lieto Talzenna

Talzenna lieto, lai ārstētu pieaugušajiem krūts vēža veidu, kas zināms kā HER2-negatīvs krūts vēzis, kam ir patoloģiski iedzimts BRCA gēns.

Talzenna tiek lietotas, kad vēzis ir izplatījies ārpus sākotnējā audzēja vai uz citām ķermeņa daļām.

Jūsu veselības aprūpes speciālists veiks pārbaudi, lai pārliecinātos, ka Talzenna ir Jums piemērots.

Ja Jums ir jautājumi par to, kā darbojas Talzenna vai kāpēc šīs zāles Jums ir izrakstītas, jautājiet savam ārstam.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Talzenna lietošanas

### Nelietojiet Talzenna šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret talazoparibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja barojat bērnu ar krūti.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, pirms lietojat Talzenna vai Jūsu ārstēšanas laikā, ja Jums rodas šajā punktā aprakstītās pazīmes vai simptomi.

### Mazs asins šūnu skaits

Talzenna pazemina Jūsu asins šūnu skaitu, piemēram, sarkano asins šūnu skaitu (anēmija), balto asins šūnu skaitu (neitropēnija) vai trombocītu skaitu (trombocitopēnija). Ir jāpievērš uzmanība šādām pazīmēm un simptomiem:

- **anēmija:** elpas trūkums, izteikta noguruma sajūta, bāla āda vai ātra sirdsdarbība – tās varētu liecināt par mazu sarkano asins šūnu skaitu;
- **neitropēnija:** infekcija, rodas drebuļi vai trīce, vai drudzis – tie varētu liecināt par mazu balto asins šūnu skaitu;
- **trombocitopēnija:** zilumu rašanās vai asiņošana ilgāk nekā parasti, ja savainojaties – tie var liecināt par mazu trombocītu skaitu.

Ārstēšanas laikā ar Talzenna Jums regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu asins šūnu skaitu (baltās asins šūnas, sarkanās asins šūnas un trombocītus).

### Nopietnas kaulu smadzeņu problēmas

Retos gadījumos mazs asins šūnu skaits var liecināt par nopietnākām kaulu smadzeņu problēmām, piemēram, mielodisplastisko sindromu (MDS) vai akūtu mieloleikozi (AML). Jūsu ārsts var vēlēties pārbaudīt Jūsu kaulu smadzenes, lai pārbaudītu šīs problēmas.

### Vīriešu un sieviešu kontracepcija

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, un vīriešiem, kuru partnerēm ir grūtniecība vai kurām varētu iestāties grūtniecība, ir jālieto efektīva kontracepcija.

Lūdzu, skatiet tālāk sadaļu “Vīriešu un sieviešu kontracepcija”.

## **Bērni un pusaudži**

Talzenna nedrīkst lietot bērni vai pusaudži (līdz 18 gadu vecumam).

## **Citas zāles un Talzenna**

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmācai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, un augu valsts izcelsmes līdzekļiem. Tas nepieciešams tādēļ, ka Talzenna var ietekmēt dažu citu zāļu darbību. Tāpat arī dažas zāles var ietekmēt Talzenna darbību.

Lietojot Talzenna, blakusparādību rašanās risku īpaši var paaugstināt:

- Amiodarons, karvedilols, dronedarons, propafenons, hinidīns, ranolazīns un verapamils - parasti tiek izmantoti sirds problēmu ārstēšanai.
- Klaritromicīns un eritromicīns – antibiotikas, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai.
- Itrakonazols un ketokonazols - lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai.
- Kobicistats, darunavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, telaprevīrs un tipranavīrs - lieto HIV infekciju/AIDS ārstēšanai.
- Ciklosporīns - izmanto orgānu transplantācijā, lai novērstu atgrūšanu.
- Lapatinibs - lieto, lai ārstētu pacientus ar noteiktiem krūts vēža veidiem.
- Kurkumīns (atrodams, piemēram, kurkumas saknēs) dažu zāļu sastāvā (skatīt tālāk arī sadaļu “Talzenna kopā ar uzturu un dzērienu”).

Talzenna iedarbību var samazināt tālāk norādītās zāles.

- Karbamazepīns un fēnitoīns - pretepilepsijas līdzekļi, ko lieto lēkmju vai krampju ārstēšanai.
- Divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) - augu izcelsmes līdzeklis, ko lieto vieglas depresijas un trauksmes ārstēšanai.

## **Talzenna kopā ar uzturu un dzērienu**

Nelietojiet kurkumīnu saturošus uztura bagātinātājus, kamēr lietojat Talzenna, jo tas var pastiprināt Talzenna izraisītas blakusparādības. Kurkumīns ir atrodams kurkumas saknē, un Jūs nedrīkstiet lietot

lielu daudzumu kurkumas saknes, bet garšvielu lietošana pārtikā netiek uzskatīta par problēmu.

### **Grūtniecība**

Talzenna var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Pirms Talzenna nozīmēšanas ārsts veiks grūtniecības testu.

- Jūs nedrīkstat lietot Talzenna, ja esat grūtniece.
- Jums nedrīkst iestāties grūtniecība, kamēr lietojat Talzenna.
- Konsultējieties par kontracepciju ar ārstu, ja pastāv iespēja, ka Jums vai Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība.

### **Vīriešu un sieviešu kontracepcija**

**Sievietēm**, kurām var iestāties grūtniecība, ir jālieto efektīva kontracepcijas metode visu laiku, kamēr notiek ārstēšana ar Talzenna, un vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās Talzenna devas. Tā kā nerekomendē lietot hormonālo kontracepciju, ja Jums ir krūts vēzis, tad Jums jālieto divas nehormonālas kontracepcijas metodes.

Konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu par Jums piemērotajām kontracepcijas metodēm.

**Vīriešiem**, kuru partneres ir grūtnieces vai kuru partnerēm var iestāties grūtniecība, ir jālieto efektīva kontracepcijas metode, pat pēc vazektomijas, kamēr notiek ārstēšana ar Talzenna, un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas.

### **Barošana ar krūti**

Talzenna lietošanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas nedrīkst bērnu barot ar krūti. Nav zināms, vai Talzenna izdalās mātes pienā.

### **Fertilitāte**

Talazoparibs var samazināt auglību vīriešiem.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Talzenna var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja jūtat reiboni, vājumu vai nogurumu (tās ir ļoti bieži sastopamas Talzenna blakusparādības), Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **3. Kā lietot Talzenna**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz lietot**

Ieteicamā deva ir viena 1 mg kapsula, ko iekšķīgi lieto vienu reizi dienā.

Ja Jums Talzenna lietošanas laikā rodas noteiktas blakusparādības (skatīt 4. punktu), Jūsu ārsts var samazināt devu vai arī īslaicīgi vai pilnībā pārtraukt ārstēšanu. Deva var tikt samazināta līdz 0,75 mg (lietojot kā trīs 0,25 mg kapsulas) vienu reizi dienā vai 0,5 mg (divas 0,25 mg kapsulas) vienu reizi dienā, vai 0,25 mg (vienu 0,25 mg kapsulu) vienu reizi dienā.

Kapsula ir jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens. Tabletes nedrīkst košļāt vai smalcināt. Talzenna var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm. Kapsulas nedrīkst atvērt. Izvairieties no saskares ar kapsulu saturu.

### **Ja esat lietojis Talzenna vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Talzenna vairāk par parasto devu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai tuvāko slimnīcu. Var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana.



Nemiet līdzīgu kastīti un šo lietošanas instrukciju, lai ārsts zinātu, kādas zāles esat lietojis.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Talzenna**

Ja esat izlaidis devu vai esat vēmis, lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās vai izveiktās kapsulas.

#### **Ja pārtraucat lietot Talzenna**

Nepārtrauciet lietot Talzenna, kamēr ārsts Jums to nenorāda.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no tālāk norādītajiem simptomiem, kas varētu būt nopietnas asins slimības pazīmes.**

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Elpas trūkums, izteikta noguruma sajūta, bāla āda vai ātra sirdsdarbība – tās varētu liecināt par mazu sarkano asins šūnu skaitu (anēmiju).
- Infekcija, drebuļu rašanās vai trīce, vai drudzis vai siltuma sajūta – tie varētu liecināt par mazu balto asins šūnu skaitu (neitropēniju).
- Zilumu rašanās vai asiņošana ilgāk nekā parasti, ja savainojaties – tie var liecināt par mazu trombocītu skaitu (trombocitopēniju).

**Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas citas blakusparādības. Tās var ietvert tālāk norādītās.**

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Mazs balto asins šūnu skaits, sarkano asins šūnu un trombocītu skaits
- Samazināta ēstgriba
- Reibonis
- Galvassāpes
- Slikta dūša
- Vemšana
- Caureja
- Sāpes vēderā
- Matu izkrišana

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Izmainīta garšas sajūta (disgeizija)
- Gremošanas traucējumi
- Mutes dobuma iekaisums

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

### **5. Kā uzglabāt Talzenna**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas ir norādīts uz kastītes un pudeles vai blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja iepakojums ir bojāts vai ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Talzenna satur

- Aktīvā viela ir talazoparibs. Talzenna cietās kapsulas ir pieejamas dažādos stiprumos.
- Talzenna 0,25 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur talazopariba tosilātu, kas atbilst 0,25 mg talazopariba.
- Talzenna 1 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur talazopariba tosilātu, kas atbilst 1 mg talazopariba.

Citas sastāvdaļas ir:

- Kapsulas saturs: ar silīcija dioksīdu piesātināta mikrokristāliska celuloze (sMCC) (mikrokristāliskā celuloze un silīcija dioksīds).
- 0,25 mg kapsulas apvalks: hipromeloze (HPMC), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171).
- 1 mg kapsulas apvalks: hipromeloze (HPMC), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Apdrukas tinte: šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), amonija hidroksīds (E527), melnais dzelzs oksīds (E172) un kālija hidroksīds (E525).

### Talzenna ārējais izskats un iepakojums

Talzenna 0,25 mg tiek piegādāts kā necaurspīdīga, aptuveni 14,30 mm x 5,32 mm cietā kapsula ar zilonkaula krāsas vāciņu (uzdrukāts uzraksts "Pfizer" melnā krāsā) un baltu korpusu (iespiests uzraksts "TLZ 0.25" melnā krāsā).

Talzenna 1 mg tiek piegādāts kā necaurspīdīga, aptuveni 14,30 mm x 5,32 mm cietā kapsula ar gaiši sarkanu vāciņu (uzdrukāts uzraksts "Pfizer" melnā krāsā) un baltu korpusu (iespiests uzraksts "TLZ 1" melnā krāsā).

Talzenna 0,25 mg ir pieejamas perforētos dozējamu vienību blisteru iepakojumos ar 30 vai 60, vai 90 cietajām kapsulām un plastmasas pudelēs ar 30 cietajām kapsulām.

Talzenna 1 mg ir pieejamas perforētos dozējamu vienību blisteru iepakojumos ar 30 cietajām kapsulām un plastmasas pudelēs ar 30 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

Excella GmbH & Co. KG  
Nürnberg Strasse 12  
90537 Feucht

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien  
Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd  
Tel: +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

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

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (bezmaksas)  
+44 (0)1304 616161

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.