

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde

Talzenna 1 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera tosylan talazoparybu w ilości odpowiadającej 0,25 mg talazoparybu.

Talzenna 1 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera tosylan talazoparybu w ilości odpowiadającej 1 mg talazoparybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta kapsułka twarda o wymiarach około 14,30 mm x 5,32 mm z wieczkiem koloru kości słoniowej (z czarnym nadrukiem „Pfizer”) oraz białym korpusem (z czarnym nadrukiem „TLZ 0.25”)

Talzenna 1 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta kapsułka twarda o wymiarach około 14,30 mm x 5,32 mm z jasnoczerwonym wieczkiem (z czarnym nadrukiem „Pfizer”) oraz białym korpusem (z czarnym nadrukiem „TLZ 1”)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Talzenna jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinacyjnymi w genach BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Pacjenci powinni być uprzednio poddani chemioterapii neoadjuwantowej/ adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia (patrz punkt 5.1). Pacjenci z (HR)-dodatnim (z obecnością receptora hormonalnego) rakiem piersi powinni być uprzednio poddani hormonoterapii, chyba że nie kwalifikowali się do niej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Talzenna powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Do leczenia produktem Talzenna należy wybierać pacjentów, u których występują szkodliwe lub prawdopodobnie szkodliwe mutacje germinalne w genach BRCA, które stwierdzono przy użyciu zwalidowanej metody w laboratorium z odpowiednim doświadczeniem w wykonywaniu tego rodzaju badań.

W stosownych przypadkach pacjenci, u których występują mutacje w genach BRCA, powinni otrzymać świadczenia z zakresu poradnictwa genetycznego zgodnie z lokalnymi przepisami.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 1 mg talazoparybu raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności.

Pominięcie dawki

Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną, przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowywanie dawki

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych wymagających leczenia należy rozważyć przerwanie podawania produktu lub zmniejszenie jego dawki, w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych i obrazu klinicznego (patrz tabela 2). Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki podano w tabeli 1.

Tabela 1. Dostosowywanie dawki z powodu objawów toksyczności

	Poziom dawkowania
Zalecana dawka początkowa	1 mg (jedna kapsułka 1 mg) raz na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	0,75 mg (trzy kapsułki 0,25 mg) raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	0,5 mg (dwie kapsułki 0,25 mg) raz na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	0,25 mg (jedna kapsułka 0,25 mg) raz na dobę

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Talzenna u pacjenta należy oznaczyć morfologię krwi, a następnie oznaczać ją co miesiąc oraz w każdym przypadku, gdy wystąpią ku temu wskazania kliniczne (patrz tabela 2 i punkt 4.4).

Tabela 2. Modyfikacja dawki i postępowanie

	Wstrzymać leczenie produktem Talzenna, aż wartość danego parametru nie powróci do następującej wartości	Wznowić stosowanie produktu Talzenna
Hemoglobina < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Wznowić stosowanie produktu Talzenna w kolejnej zmniejszonej dawce
Liczba płytek krwi < 50 000/ μ l	≥ 75 000/ μ l	
Liczba neutrofilów < 1000/ μ l	≥ 1500/ μ l	
Niehematologiczne działania niepożądane o nasileniu 3. lub 4. stopnia	≤ 1. stopnia nasilenia	Rozważyć wznowienie stosowania produktu Talzenna w kolejnej zmniejszonej dawce albo całkowicie go odstawić

Stosowanie z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)

Silne inhibitory P-gp mogą prowadzić do zwiększenia ekspozycji na talazoparyb. Podczas leczenia talazoparybem należy unikać stosowania silnych inhibitorów P-gp. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych można rozważyć wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu potencjalnych korzyści i zagrożeń. Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego podawania z silnym inhibitorem P-gp, dawkę produktu Talzenna należy zmniejszyć do kolejnej mniejszej dawki. Po odstawieniu silnego

inhibitora P-gp dawkę produktu Talzenna należy zwiększyć (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora P-gp) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora P-gp (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1 \times$ górnej granicy normy (GGN) i aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $> \text{GGN}$, albo stężenie bilirubiny całkowitej w zakresie od $> 1,0$ do $1,5 \times \text{GGN}$ i dowolną wartością aktywności AspAT], umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej w zakresie od $> 1,5$ do $3,0 \times \text{GGN}$ i dowolną wartością aktywności AspAT) ani ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 3,0 \times \text{GGN}$ i dowolną wartością aktywności AspAT) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCl) w zakresie od ≥ 60 ml/min do < 90 ml/min]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl w zakresie od ≥ 30 ml/min do < 60 ml/min) zalecana dawka początkowa produktu Talzenna to 0,75 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl w zakresie od ≥ 15 ml/min do < 30 ml/min) zalecana dawka początkowa produktu Talzenna to 0,5 mg raz na dobę. Nie badano stosowania produktu Talzenna u pacjentów z CrCl < 15 ml/min ani u pacjentów wymagających hemodializy (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Talzenna u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Talzenna przeznaczony jest do podawania doustnego. Aby uniknąć kontaktu z zawartością kapsułek, należy je połykać w całości i nie wolno ich otwierać ani rozpuszczać. Można je przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych talazoparybem obserwowano zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, leukopenią/neutropenią i (lub) małopłytkowością (patrz punkt 4.8). Nie należy rozpoczynać stosowania talazoparybu, dopóki u pacjenta nie zmniejszy się do akceptowalnego poziomu (czyli do co najwyżej 1. stopnia) objawy toksyczności hematologicznej spowodowanej wcześniejszym leczeniem.

U pacjentów leczonych talazoparybem należy zastosować środki ostrożności w postaci rutynowego monitorowania parametrów hematologicznych i objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z niedokrwistością, leukopenią/neutropenią i (lub) małopłytkowością. W przypadku

wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych zaleca się modyfikację dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu) (patrz punkt 4.2). W stosownych przypadkach można zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować przetoczenia krwi i (lub) płytek krwi i (lub) podawanie czynników pobudzających tworzenie kolonii.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

U pacjentów, którzy otrzymywali inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), w tym talazoparyb zgłaszano przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML). Ogólnie w badaniach klinicznych przypadki MDS/AML zgłoszono u < 1% pacjentów z nowotworem litym leczonych talazoparybem. Do potencjalnych czynników przyczyniających się do rozwoju MDS/AML należą: wcześniejsza chemioterapia oparta na związkach platyny, leczenie innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi DNA i radioterapia. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjenta należy oznaczyć morfologię krwi i powtarzać ją co miesiąc w kierunku objawów toksyczności hematologicznej podczas leczenia. W przypadku potwierdzenia MDS/AML leczenie talazoparybem należy przerwać.

Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym

Talazoparyb wykazywał działanie klastogenne w badaniu aberracji chromosomowych w warunkach *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz w teście mikrojąderkowym *in vivo* na szpiku kostnym u szczurów, ale nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames (patrz punkt 5.3). Talazoparyb może mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu kobietom podczas ciąży. Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu (patrz punkt 4.6). Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zajść w ciążę podczas leczenia produktem Talzenna, a w momencie rozpoczynania leczenia nie powinny być w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

W trakcie leczenia produktem Talzenna i przez co najmniej 7 miesięcy po jego zakończeniu konieczne jest stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji u kobiet. Ponieważ nie zaleca się stosowania hormonalnej antykoncepcji u pacjentów z rakiem piersi, należy stosować dwie niehormonalne oraz uzupełniające się metody antykoncepcji.

Mężczyzn, którzy mają partnerki w wieku rozrodczym lub partnerki w ciąży, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji (nawet po zabiegu wazektomii) w trakcie leczenia produktem Talzenna i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Talazoparyb jest substratem transporterów lekowych P-gp i białka oporności raka piersi (BCRP, ang. breast cancer resistance protein) i jest eliminowany głównie przez nerki w postaci niezmienionej.

Produkty lecznicze mogące wpływać na stężenie talazoparybu w osoczu

Inhibitory P-gp

Dane z badania interakcji międzylekowych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi wykazały, że podawanie należącego do inhibitorów P-gp itrakonazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę z pojedynczą dawką talazoparybu 0,5 mg zwiększa całkowitą ekspozycję na talazoparyb (AUC_{inf}) i stężenie maksymalne (C_{max}), odpowiednio, o około 56% i 40% w stosunku do pojedynczej dawki talazoparybu 0,5 mg podawanej w monoterapii. Analiza farmakokinetyki populacyjnej (PK) wykazała również, że jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów P-gp zwiększa ekspozycję na talazoparyb o 45% w porównaniu z ekspozycją na talazoparyb podawany w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów P-gp (w tym m.in. amiodaronu, karwedilolu, klarytromycyny, kobicystatu, darunawiru, dronedaronu, erytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lapatynibu, lopinawiru, propafenonu, chinidyny, ranolazyny, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, typranawiru i werapamilu). Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego

stosowania produktu Talzenna z silnym inhibitorem P-gp, dawkę produktu Talzenna należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

Induktory P-gp

Dane z badania interakcji międzylekowych przeprowadzonego u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi wykazały, że jednoczesne podawanie pojedynczej dawki talazoparybu 1 mg z wielokrotnymi dawkami dobowymi induktora P-gp, ryfampiny w dawce 600 mg, gdy ryfampinę podawano 30 minut przed podaniem talazoparybu w dniu podania talazoparybu, zwiększało wartość C_{max} talazoparybu o około 37% i jednocześnie nie miało wpływu na wartość AUC_{inf} w porównaniu z wartością C_{max} po pojedynczej dawce talazoparybu 1 mg podawanej w monoterapii. Jest to prawdopodobnie wynik indukcji P-gp i hamowania przez ryfampicynę w badanych warunkach w badaniu interakcji międzylekowych. Nie ma konieczności dostosowywania dawki talazoparybu podczas jednoczesnego stosowania z ryfampiną. Nie badano jednak wpływu innych induktorów P-gp na ekspozycję na talazoparyb. Inne induktory P-gp (w tym m. in. karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca) mogą zmniejszać ekspozycję na talazoparyb.

Inhibitory BCRP

Nie badano wpływu inhibitorów BCRP na farmakokinetykę talazoparybu w warunkach *in vivo*. Podawanie talazoparybu z inhibitorami BCRP może zwiększyć ekspozycję na talazoparyb. Należy unikać jednoczesnego stosowania talazoparybu z silnymi inhibitorami BCRP (w tym m. in. z kurkumina i cyklosporyną). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów BCRP, pacjenta należy monitorować pod kątem potencjalnych nasilonych działań niepożądanych.

Wpływ leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że jednoczesne podawanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku, w tym inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora histaminowego 2 (H_2RA) lub innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego, nie miało istotnego wpływu na wchłanianie talazoparybu.

Systemowa hormonalna antykoncepcja

Badania interakcji międzylekowych talazoparybu i doustnych leków antykoncepcyjnych nie były prowadzone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zająć w ciążę podczas leczenia produktem Talzenna, a w momencie rozpoczynania leczenia nie powinny być w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy (patrz punkt 4.4).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.4) przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez 7 miesięcy po zakończeniu leczenia talazoparybem. Ponieważ nie zaleca się stosowania hormonalnej antykoncepcji u pacjentów z rakiem piersi, należy stosować dwie niehormonalne oraz uzupełniające się metody antykoncepcji. Mężczyzn, którzy mają partnerki w wieku rozrodczym lub partnerki w ciąży, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji (nawet po zabiegu wazektomii) w trakcie leczenia produktem Talzenna i co najmniej przez 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Talzenna u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Produkt Talzenna może powodować uszkodzenia płodu, jeśli będzie podawany kobietom w ciąży. Produkt Talzenna nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy talazoparyb przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią, dlatego podczas leczenia produktem Talzenna i przez co najmniej 1 miesiąc po podaniu jego ostatniej dawki nie zaleca się karmienia piersią.

Płodność

Brak jest jakichkolwiek informacji na temat wpływu na płodność pacjentów. Opierając się na stwierdzonych w badaniach nieklinicznych zmianach w jądrach (częściowo odwracalnych) i jajnikach (odwracalnych), produkt Talzenna może upośledzać płodność mężczyzn w wieku rozrodczym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Talzenna wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu talazoparybu może wystąpić uczucie zmęczenia/osłabienia lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Talzenna opiera się na zbiorczych danych zgromadzonych od 494 pacjentów, którzy otrzymywali talazoparyb w dawce 1 mg na dobę w badaniach klinicznych dotyczących nowotworów litych, w tym 286 pacjentów biorących udział w badaniu III fazy z randomizacją, u których występował HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi z mutacjami germlinalnymi w genach BRCA (gBRCAm, ang. germline BRCA mutation), i 83 pacjentów, którzy brali udział w badaniu II fazy bez randomizacji, u których występował miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi z mutacjami germlinalnymi w genach BRCA.

Najczęstszymi ($\geq 25\%$) działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych talazoparybem w tych badaniach klinicznych były: zmęczenie (57,1%), niedokrwistość (49,6%), nudności (44,3%), neutropenia (30,2%), małopłytkowość (29,6%) i ból głowy (26,5%). Najczęściej występującymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi talazoparybu o nasileniu ≥ 3 . stopnia były: niedokrwistość (35,2%), neutropenia (17,4%) i małopłytkowość (16,8%).

Konieczność modyfikacji dawki (zmniejszenia dawki lub przerwy w podawaniu) z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wystąpiła u 62,3% pacjentów leczonych produktem Talzenna. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które prowadziły do modyfikacji dawki były: niedokrwistość (33,0%), neutropenia (15,8%) i małopłytkowość (13,4%).

Konieczność całkowitego zaprzestania leczenia z powodu któregokolwiek z działań niepożądanych wystąpiła u 3,6% pacjentów leczonych produktem Talzenna. Mediana czasu ekspozycji wyniosła 5,4 miesiąca (zakres 0,03–61,1).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 3 podsumowano działania niepożądane na podstawie zbiorczego zestawu danych według grup układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $<1/10$). W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności od najcięższego.

Tabela 3. Działania niepożądane oparte na zbiorczym zestawie danych pochodzących z 5 badań (N = 494)

Grupa układów i narządów Częstość występowania Preferowany termin	Wszystkie stopnie nasilenia* n (%)	3. stopień nasilenia n (%)	4. stopień nasilenia n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
<i>Bardzo często</i>			
Małopłytkowość ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Niedokrwistość ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropenia ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopenia ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Często</i>			
Limfopenia ^e	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmniejszone łaknienie	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego			
<i>Bardzo często</i>			
Zawroty głowy	69 (14,0)	1 (0,2)	nd.
Ból głowy	131 (26,5)	5 (1,0)	nd.
<i>Często</i>			
Zaburzenia smaku	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit			
<i>Bardzo często</i>			
Wymioty	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Biegunka	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Nudności	219 (44,3)	4 (0,8)	nd.
Ból brzucha ^f	105 (21,3)	8 (1,6)	nd.
<i>Często</i>			
Zapalenie jamy ustnej	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niestrawność	41 (8,3)	0 (0,0)	nd.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
<i>Bardzo często</i>			
Łysienie ^g	110 (22,3)	nd.	nd.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmęczenie ^h	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Skróty: n = liczba pacjentów; nd. = nie dotyczy

* Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych o 5. stopniu nasilenia.

a. Obejmuje preferowane terminy: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

b. Obejmuje preferowane terminy: niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu i zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

c. Obejmuje preferowane terminy: neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofilii.

d. Obejmuje preferowane terminy: leukopenia i zmniejszenie liczby krwinek białych.

e. Obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia.

f. Obejmuje preferowane terminy: ból brzucha, ból nadbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej i ból podbrzusza.

g. Działania niepożądane talazoparybu o 1. stopniu nasilenia wystąpiły u 21% pacjentów, a o 2. stopniu nasilenia u 2% pacjentów.

h. Obejmuje preferowane terminy: zmęczenie i osłabienie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych talazoparybem w dawce 1 mg/dobę bardzo często zgłaszano działania niepożądane związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego: niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość. Spośród działań niepożądanych związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego o 3. i 4. stopniu nasilenia niedokrwistość wystąpiła, odpowiednio, u 34,8% i 0,4%

pacjentów, neutropenia u 15,6% i 1,8% pacjentów a małopłytkowość u 12,8% i 4,0% pacjentów. Nie zgłoszono żadnych przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Działania niepożądane związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego wymagające modyfikacji dawkowania zgłoszono u około 30% pacjentów leczonych talazoparybem w dawce 1 mg/dobę, a wymagające trwałego odstawienia badanego leku u mniej niż 1% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące przedawkowania talazoparybu. U jednego pacjenta, który przypadkowo przyjął trzydzieści kapsułek talazoparybu w dawce 1 mg w dniu 1. i natychmiast został poddany dekontaminacji przewodu pokarmowego, nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych. Nie ustalono objawów przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie talazoparybem, rozważyć przeprowadzenie dekontaminacji przewodu pokarmowego i zastosować ogólne środki wspomagające oraz leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XK04.

Mechanizm działania

Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP - PARP1 i PARP2. Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, na przykład naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP (PARPi) wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP, ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARPi jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i (lub) śmierć komórki. Zastosowanie talazoparybu w monoterapii wobec linii komórek nowotworowych wykazujących defekty w genach naprawy DNA prowadzi do zwiększonego poziomu białka γ H2AX, będącego markerem pęknięć dwuniciowego DNA, i powoduje zmniejszenie proliferacji komórek i nasilenie apoptozy. Aktywność przeciwnowotworową talazoparybu obserwowano także w modelu raka piersi w przeszczepie ksenogenicznym pochodzącym od pacjenta (PDX, ang. patient-derived xenograft) z mutacjami w genach BRCA, w którym pacjent był wcześniej poddawany chemioterapii opartej na związkach platyny. W modelu tym talazoparyb zmniejszał wzrost guza nowotworowego i zwiększał poziom γ H2AX oraz apoptozę w guzach.

Elektrofizjologia serca

Wpływ talazoparybu na repolaryzację mięśnia serca analizowano u 37 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi za pomocą dopasowanych czasowo elektrokardiogramów (EKG), oceniając zależność między zmianą odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca (QTc) w stosunku do wartości wyjściowej a odpowiadającym stężeniem talazoparybu w osoczu. W wyniku tej analizy nie stwierdzono, by talazoparyb wykazywał klinicznie istotny wpływ na wydłużenie odstępu QTc przy maksymalnej zalecanej klinicznie dawce 1 mg raz na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie III fazy z randomizacją EMBRACA

Badanie kliniczne EMBRACA było otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją, prowadzonym w 2 grupach równoległych, w którym oceniano skuteczność stosowania produktu Talzenna w porównaniu z chemioterapią (kapecytabiną, eribuliną, gemcytabiną, winorelbiną) u pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których występowały mutacje germinalne w genach BRCA i którzy wcześniej nie byli leczeni więcej niż 3 schematami chemioterapii cytotoksycznej z powodu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nowotworu. Jednym z warunków udziału w tym badaniu było wcześniejsze przebycie chemioterapii opartej na antracyklinach i (lub) taksanach (chyba, że była ona przeciwwskazana) w ramach leczenia neoadjuwantowego, adjuwantowego i (lub) leczenia choroby przerzutowej. U pacjentów, u których stosowano wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej, nie mogły w trakcie tej chemioterapii występować żadne oznaki progresji choroby. W badaniu nie mogli brać udziału pacjenci wcześniej leczeni inhibitorem PARP.

Spośród 431 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu EMBRACA u 408 (95%) potwierdzono w laboratorium centralnym występowanie szkodliwej lub potencjalnie szkodliwej mutacji germinalnej w genach BRCA (gBRCAm) przy użyciu testu opracowanego wyłącznie na potrzeby tego badania klinicznego; z których u 354 (82%) pacjentów występowanie tych mutacji potwierdzono za pomocą testu BRCAAnalysis CDx[®]. Status mutacyjny genów BRCA [obecność genu podatności na raka piersi 1 (BRCA1) lub obecność genu podatności na raka piersi 2 (BRCA2)] był podobny w obu badanych grupach.

W sumie 431 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Talzenna w postaci kapsułek 1 mg raz na dobę lub do grupy poddawanej chemioterapii w standardowych dawkach. Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Spośród 431 pacjentów zrandomizowanych w badaniu EMBRACA 287 przydzielono losowo do grupy otrzymującej produkt Talzenna, a 144 do grupy poddawanej chemioterapii. Przy randomizacji pacjenci zostali poddani stratyfikacji ze względu na liczbę przeżytych cykli chemioterapii z powodu choroby przerzutowej („0” albo „1, 2 lub 3”), potrójnie ujemny status choroby [„potrójnie ujemny rak piersi” (TNBC, ang. triple-negative breast cancer) albo „nie-TNBC”) oraz stwierdzoną obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego („tak” albo „nie”).

Dane demograficzne, parametry wyjściowe i parametry chorobowe pacjentów były na ogół podobne w obu badanych grupach (patrz tabela 4).

Tabela 4. Dane demograficzne, parametry wyjściowe i parametry chorobowe pacjentów w badaniu EMBRACA

	Talazoparyb (N = 287)	Chemioterapia (N = 144)
Mediana wieku [w latach (zakres)]	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Kategoria wiekowa (w latach), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
od 50 do < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Płeć, n (%)		
Kobiety	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Mężczyźni	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Rasa, n (%)		
Azjatycka	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Czarna lub afroamerykańska	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Biała	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Inna	5 (1,7%)	1 (0,7%)

Tabela 4. Dane demograficzne, parametry wyjściowe i parametry chorobowe pacjentów w badaniu EMBRACA

	Talazoparyb (N = 287)	Chemioterapia (N = 144)
Nie zgłoszono	47 (16,4%)	18 (12,5%)
Stan sprawności na skali ECOG, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Brak danych	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Status receptorowy, n (%)		
HER2-dodatni	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Potrójnie ujemny	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Receptor hormonalny-dodatni (ER dodani lub PgR dodatni)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
Status mutacyjny genów BRCA według oceny centralnego lub lokalnego laboratorium, n (%)		
Obecność mutacji w genie BRCA1	133 (46,3%)	63 (43,8%)
Obecność mutacji w genie BRCA2	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Czas od pierwszego rozpoznania raka piersi do rozpoznania zaawansowanego raka piersi (lata)		
n	286	144
Mediana	1,9	2,7
Wartość minimalna, wartość maksymalna	0; 22	0; 24
Kategorie dotyczące czasu od pierwszego rozpoznania raka piersi do rozpoznania zaawansowanego raka piersi		
< 12 miesięcy	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 miesięcy	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Liczba zastosowanych wcześniej schematów chemioterapii z powodu nowotworu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego		
Średnia (odchylenie standardowe)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Mediana	1	1
Wartość minimalna, wartość maksymalna	0; 4	0; 3
Liczba pacjentów, którzy byli poddawani wcześniejszej chemioterapii z powodu nowotworu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego		
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%)
Liczba pacjentów, którzy byli wcześniej poddawani następującym rodzajom chemioterapii, n (%)		
Taksany	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antracykliny	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Związki platyny	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Skróty: BRCA = gen podatności na raka piersi; ER = receptor estrogenowy; HER2 = receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; N = liczba pacjentów; n = liczba pacjentów w danej kategorii; PgR = receptor progesteronowy

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym oceny skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival) określany przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną pracującą w warunkach zaślepienia (BICR, ang. blinded independent central review) przy zastosowaniu kryteriów oceny odpowiedzi w przypadku nowotworów litych (RECIST, ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) w wersji 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. overall response rate), całkowity czas przeżycia (OS, ang. overall survival), bezpieczeństwo i farmakokinetyka.

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę wartości PFS, pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego oceny skuteczności, na korzyść produktu Talzenna w porównaniu z chemioterapią. Podczas analizy końcowej OS nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na OS. Dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu EMBRACA przedstawiono w tabeli 5. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS oraz OS przedstawiono odpowiednio na rycinie 1 i rycinie 3.

Tabela 5. Podsumowanie wyników dotyczących oceny skuteczności – badanie EMBRACA*

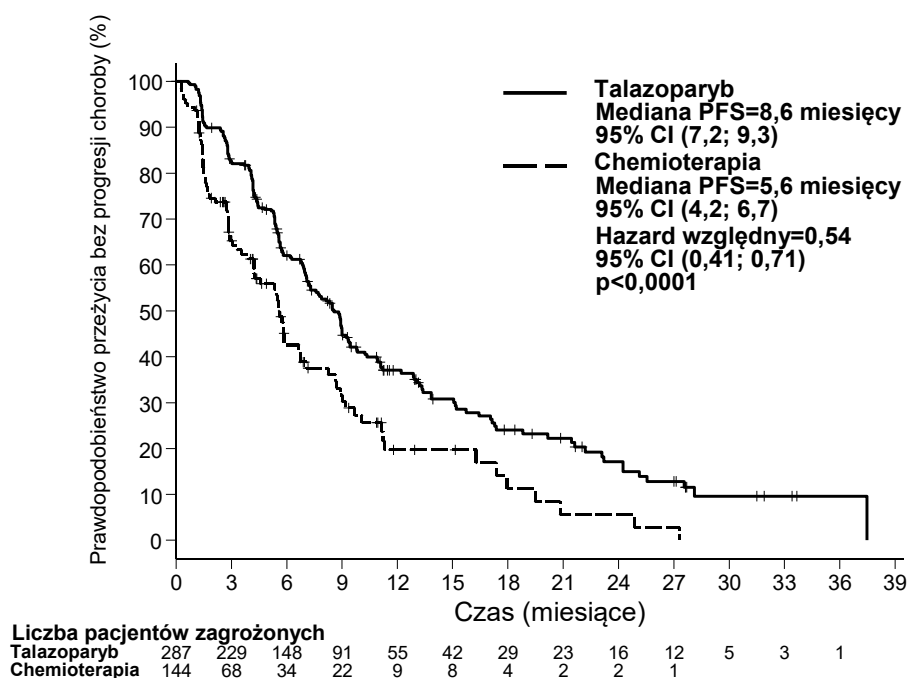
	Talazoparyb	Chemioterapia
PFS według BICR	N = 287	N = 144
Zdarzenia, liczba (%)	186 (65%)	83 (58%)
Mediana (95% CI), miesiące	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Hazard względny ^a (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
Wartość p w teście dwustronnym ^b	p < 0,0001	
OS (analiza końcowa) ^c	N = 287	N = 144
Zdarzenia, liczba (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Mediana (95% CI), miesiące	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Hazard względny ^a (95% CI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
Wartość p w teście dwustronnym ^b	p = 0,1693	
Obiektywne odpowiedzi według badacza ^{d, e}	N = 219	N = 114
ORR, % (95% CI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Iloraz szans (95% CI)	4,99 (2,93; 8,83)	
Wartość p w teście dwustronnym ^f	p < 0,0001	
Czas utrzymywania się odpowiedzi według badacza ^d	N = 137	N = 31
Mediana (IQR), miesiące	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Objaśnienie skrótów: BICR = niezależna centralna komisja weryfikacyjna pracująca w warunkach zaślepienia; CI = przedział ufności; CMH = test Cochran-Mantel-Haenszela; CR = odpowiedź całkowita; IQR = rozstęp międzykwartylowy; ITT = pacjenci zaplanowani do leczenia; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS = całkowity czas przeżycia; PARP = polimeraza poli(ADP-rybozy); PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby; PR = odpowiedź częściowa; RECIST 1.1 = kryteria oceny odpowiedzi w przypadku nowotworów litych, wersja 1.1

* PFS, ORR i czas trwania odpowiedzi określono na podstawie danych zebranych do dnia 15 września 2017 oraz mediany czasu obserwacji dla PFS w grupie leczonej talazoparybem, która wyniosła 13,0 miesiący (95% CI: 11,1; 18,4), a grupie poddawanej chemioterapii 7,2 miesiąca (95% CI: 4,6; 11,1). OS określono na podstawie danych zgromadzonych do dnia 30 września 2019 oraz na podstawie mediany czasu obserwacji, która w grupie leczonej talazoparybem wyniosła 44,9 miesiąca (95% CI: 37,9; 47,0), a w grupie poddawanej chemioterapii 36,8 miesiąca (95% CI: 34,3; 43,0).

- a. Hazard względny wyliczono w oparciu o stratyfikowany model regresji Coxa, w którym jedyną współzmienną był rodzaj zastosowanego leczenia (czynniki stratyfikacji: liczba wcześniejszych schematów chemioterapii cytotoksycznej, status potrójnie ujemny, obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego) i był względny w stosunku do ogólnej chemioterapii, w którym przyjęto wartość < 1 na korzyść talazoparybu.
- b. Logarytmiczny test rang ze stratyfikacją.
- c. W końcowej analizie OS 46,3% pacjentów z grupy leczonej talazoparybem i 41,7% pacjentów otrzymujących chemioterapię poddano następnie leczeniu związkami platyny, a 4,5% pacjentów z grupy leczonej talazoparybem i 32,6% pacjentów otrzymujących chemioterapię poddano następnie leczeniu inhibitorem PARP.
- d. Przeprowadzono w populacji ITT z mierzalną chorobą, u której wystąpiła obiektywna odpowiedź. Odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 5,5% w grupie leczonej talazoparybem, natomiast w grupie poddawanej chemioterapii wyniósł 0%.
- e. Według RECIST 1.1, nie wymagano potwierdzenia CR/PR.
- f. Test CMH ze stratyfikacją.

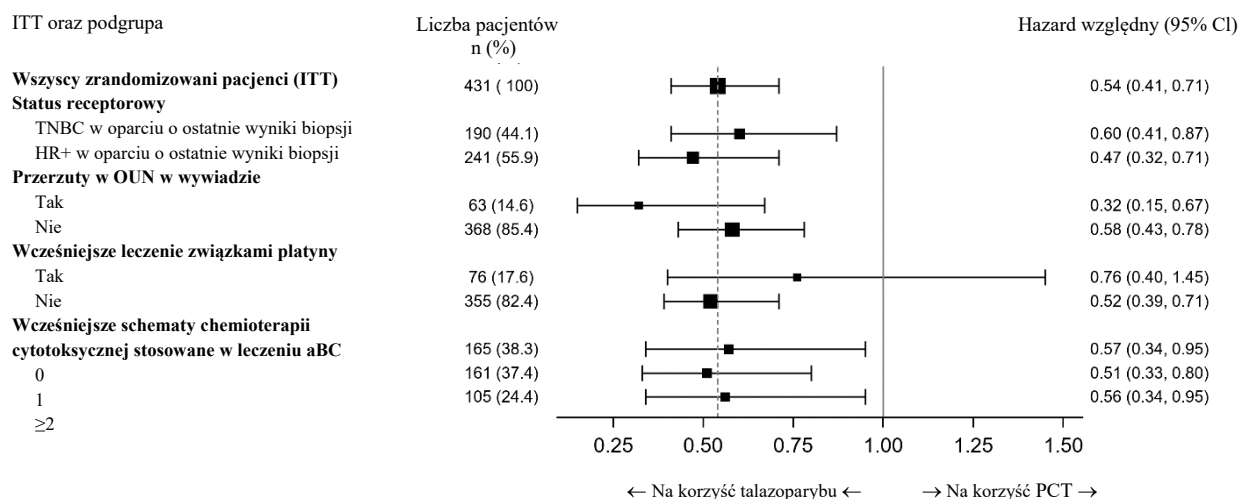
Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS – badanie EMBRACA



Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

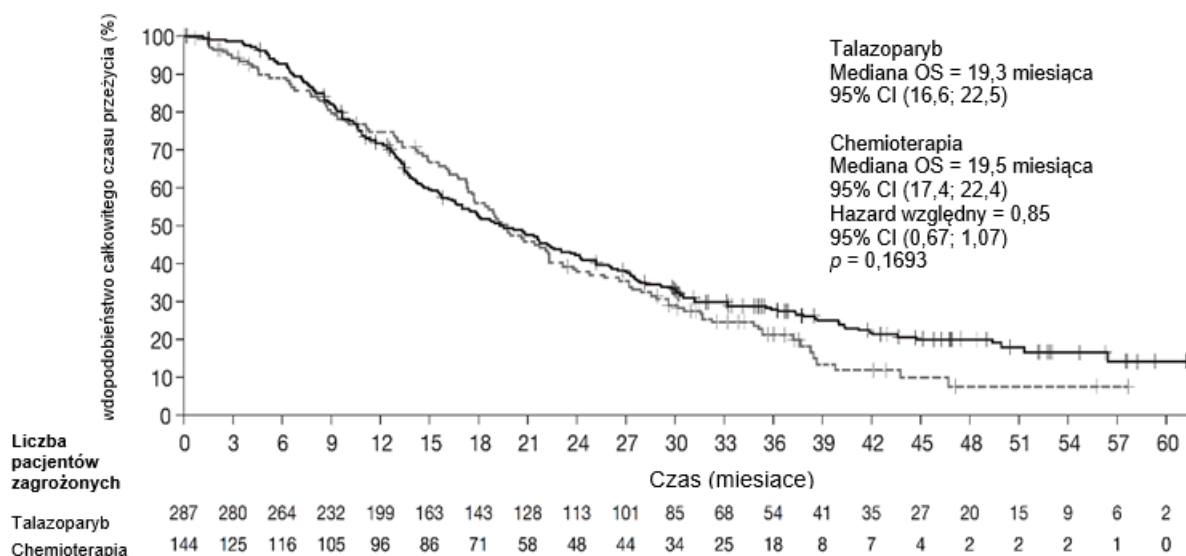
Przeprowadzono też, zgodnie z planem zawartym w protokole badania, analizy PFS w podgrupach wyróżnionych ze względu na czynniki prognostyczne i charakterystykę wyjściową w celu zbadania wewnętrznej spójności uzyskanych efektów leczenia. Podobnie jak w analizie całej populacji badanej, również we wszystkich tych podgrupach stwierdzono zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie leczonej talazoparybem (rycina 2).

Rycina 2. Wykres przedstawiający wynik PFS dla kluczowych podgrup pacjentów – badanie EMBRACA



Skróty: aBC = zaawansowany rak piersi; CI = przedział ufności; OUN = ośrodkowy układ nerwowy; HR+ = obecność receptora hormonalnego; ITT = pacjenci zaplanowani do leczenia; PCT = schemat leczenia wybrany przez lekarza (chemioterapia); PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby; TNBC = potrójnie ujemny rak piersi.

Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące całkowitego czasu przeżycia – badanie EMBRACA



Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności; OS = całkowity czas przeżycia

Wartość p w analizie pierwotnej oparto na logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań talazoparybu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu rak piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na talazoparyb ogólnie zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,025 mg do 2 mg podawanych raz na dobę w dawkach wielokrotnych. W przypadku podawania w dawkach wielokrotnych talazoparybu w dawce 1 mg raz na dobę średnia geometryczna [% współczynnika zmienności (CV%)] pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC) i maksymalne obserwowane stężenie talazoparybu w osoczu (C_{max}) w stanie stacjonarnym mieściły się w zakresie, odpowiednio, od 126 (107) ng•h/ml do 208 (37) ng•h/ml i od 11 (90) ng/ml do 19 (27) ng/ml. W przypadku podawania talazoparybu w dawkach wielokrotnych raz na dobę jego stężenie w osoczu osiągało stan stacjonarny w ciągu 2 do 3 tygodni. Mediana współczynnika kumulacji talazoparybu po wielokrotnym podawaniu doustnym w dawce 1 mg raz na dobę mieściła się w zakresie wartości od 2,3 do 5,2. Talazoparyb jest substratem transporterów P-gp i BCRP.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym talazoparybu mediana czasu do osiągnięcia C_{max} (t_{max}) wynosiła zazwyczaj od 1 do 2 godzin po podaniu. Nie przeprowadzono badania bezwzględnej dostępności biologicznej u ludzi. Jednak na podstawie danych dotyczących wydalania z moczem szacuje się, że bezwzględna biodostępność wynosi co najmniej 41%, przy czym frakcja wchłonięta wynosi co najmniej 69% (patrz, Eliminacja). Nie oczekuje się, aby leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego w żołądku wywierały znaczący wpływ na ekspozycję na talazoparyb, zważywszy, że przy wszystkich wartościach pH między 1 a 6,8 talazoparyb wykazuje wystarczającą rozpuszczalność. Dwadzieścia osiem procent (28%) pacjentów w badaniu rejestracyjnym przyjmowało leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego, głównie inhibitory pompy protonowej.

Wpływ pokarmu

Spożycie pokarmu zmniejszało szybkość, ale nie stopień wchłaniania talazoparybu. Podanie pojedynczej doustnej dawki talazoparybu z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem (o wartości energetycznej 827 kalorii i zawartości 57% tłuszczu) spowodowało zmniejszenie średniej wartości C_{max} talazoparybu o około 46% i wydłużenie mediany t_{max} z 1 do 4 godzin, natomiast nie

miało żadnego wpływu na wartość AUC_{inf} . Na podstawie tych wyników można stwierdzić, że produkt Talzenna może być przyjmowany wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Średnia populacyjna pozorna objętość dystrybucji talazoparybu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) wyniosła 420 l. W warunkach *in vitro* talazoparyb wiąże się z białkami osocza w około 74% niezależnie od stężenia w zakresie stężeń od 0,01 μ M do 1 μ M. Wydaje się, że zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie mają wpływu na wiązanie się talazoparybu z białkami, ponieważ nie zaobserwowano wyraźnej zależności średniego udziału frakcji niezwiązanej (f_u) talazoparybu w osoczu ludzkim *in vivo* od stopnia upośledzenia czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

Talazoparyb ulega minimalnemu metabolizmowi wątrobowemu u ludzi. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg talazoparybu znakowanego izotopem węgla [^{14}C] u ludzi nie stwierdzono żadnych metabolitów głównych krążących w osoczu, a talazoparyb był jedyną krążącą jednostką składową leku. Nie odzyskano żadnych metabolitów wydalonych z moczem ani kałem, z których każde z osobna reprezentowałyby więcej niż 10% podanej dawki.

W warunkach *in vitro* talazoparyb w stężeniach istotnych klinicznie nie jest inhibitorem następujących izoenzymów cytochromu P450 (CYP): CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5. Nie jest też induktorem CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

W warunkach *in vitro* talazoparyb nie hamował żadnego z głównych transporterów błonowych [P-gp, BCRP, polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1 i OATP1B3, transporterów kationów organicznych OCT1 i OCT2, transporterów anionów organicznych OAT1 i OAT3, pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP, ang. bile salt export pump) ani transporterów MATE (ang. multidrug and toxin extrusion) MATE1 i MATE2-K] w jelitach, wątrobie ani nerkach w klinicznie istotnych stężeniach.

W warunkach *in vitro* talazoparyb nie hamował żadnej z głównych izoform UDP-glukuronozylotransferazy (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 ani 2B15) w stężeniach istotnych klinicznie.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji talazoparybu jest eliminacja przez nerki w postaci niezmienionej (filtracja bierna i wydzielanie czynne). P-gp prawdopodobnie bierze udział w czynnym wydzielaniu nerkowym talazoparybu. Średnia wartość (\pm odchylenie standardowe) okresu półtrwania talazoparybu w osoczu w końcowej fazie eliminacji wyniosła 90 (\pm 58) godzin, a średni populacyjny (zmiennosc międzypersonalna) pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) wyniósł 6,5 (31%) l/h u pacjentów onkologicznych. U 6 pacjentek, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną talazoparybu znakowanego izotopem węgla [^{14}C], średnio 69% (\pm 8,6%) i 20% (\pm 5,5%) całkowitej podanej dawki radioaktywnej odzyskano, odpowiednio, w moczu i w kale. Wydalanie niezmienionej postaci talazoparybu z moczem było główną drogą eliminacji, stanowiąc 55% podanej dawki, podczas gdy niezmieniona postać talazoparybu odzyskana z kałem stanowiła 14%.

Wiek, płeć, masa ciała

Przeprowadzono analizę farmakokinetyki populacyjnej z wykorzystaniem danych uzyskanych od 490 pacjentów onkologicznych w celu oceny wpływu wieku (od 18 do 88 lat), płci (53 mężczyzn i 437 kobiet) oraz masy ciała (od 35,7 kg do 162 kg) na farmakokinetykę talazoparybu. Wyniki wykazały, że wiek, płeć i masa ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę talazoparybu.

Rasa

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej uwzględniającej 490 pacjentów, spośród których 41 pacjentów było pochodzenia azjatyckiego, a 449 nieazjatyckiego (361 rasy białej, 16 rasy czarnej, 9 rasy innej i 63 rasy niekreślonej w analizie), wykazały, że pozorny całkowity klirens talazoparybu po podaniu doustnym (CL/F) był większy u pacjentów pochodzenia azjatyckiego niż u pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego, co wskazuje, że ekspozycja na lek (AUC) u pacjentów pochodzenia azjatyckiego jest o 19% mniejsza.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano farmakokinetyki talazoparybu u pacjentów w wieku < 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Dane z badania farmakokinetyki przeprowadzonego z udziałem pacjentów z zaawansowanym nowotworem i różnym stopniem zaburzeń czynności nerek wykazały, że całkowita ekspozycja na talazoparyb (AUC_{0-24}) po wielokrotnym podaniu dawek talazoparybu raz na dobę wzrosła, odpowiednio, o 92% i 169% u pacjentów z umiarkowanymi ($eGFR\ 30 - < 60\ \text{ml/min}$) i ciężkimi ($eGFR < 30\ \text{ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek ($eGFR \geq 90\ \text{ml/min}$). Wartość C_{max} talazoparybu zwiększyła się, odpowiednio, o 90% i 107% u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR\ 60 - < 90\ \text{ml/min}$) ekspozycja na talazoparyb była podobna do zaobserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponadto wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej uwzględniającej 490 pacjentów, spośród których u 132 występowały łagodne zaburzenia czynności nerek ($CrCl$ od 60 do < 90 ml/min), u 33 pacjentów umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($CrCl$ od 30 do < 60 ml/min), a u 1 pacjenta ciężkie zaburzenia czynności nerek ($CrCl < 30\ \text{ml/min}$), wykazały, że pozorny całkowity klirens talazoparybu po podaniu doustnym (CL/F) był zmniejszony, odpowiednio, o 14% i 37% u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, co odpowiada zwiększeniu wartości AUC o 17% i 59%, w porównaniu z CL/F u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($CrCl \geq 90\ \text{ml/min}$). Nie badano farmakokinetyki talazoparybu u pacjentów wymagających hemodializy (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej uwzględniającej 490 pacjentów, spośród których u 118 występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq 1,0 \times GGN$ i AspAT $> GGN$ lub bilirubina całkowita od $> 1,0$ do $1,5 \times GGN$ i dowolna wartość aktywności AspAT), wykazały, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę talazoparybu. Przeprowadzono badanie kliniczne dotyczące farmakokinetyki talazoparybu u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita od $> 1,5$ do $3,0 \times GGN$ i dowolna wartość aktywności AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $> 3,0 \times GGN$ i dowolna wartość aktywności AspAT). Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której wykorzystano dane z tego badania, wykazały, że łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę talazoparybu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania talazoparybu.

Genotoksyczność

Talazoparyb nie wykazywał działania mutagennego w bakteryjnym teście rewersji mutacji (Amesa). Talazoparyb wykazywał działanie klastogenne w teście aberracji chromosomowej w warunkach *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz w teście mikrojąderkowym w warunkach *in vivo* u szczurów przy ekspozycji podobnej do klinicznie istotnych dawek. Stwierdzone działanie klastogenne jest spójne z niestabilnością genomową wynikającą z głównego działania farmakologicznego talazoparybu, co wskazuje na możliwość wywierania przez tę substancję czynną działania genotoksycznego u ludzi.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzonych na szczurach i psach przy subterapeutycznych poziomach ekspozycji zaobserwowano głównie następujące objawy toksyczności: ubogokomórkowość szpiku kostnego z zależnym od dawki spadkiem liczby komórek krwiotwórczych, zmniejszenie ilości tkanki limfoidalnej w wielu narządach oraz zanik i (lub) zmiany zwyrodnieniowe jąder, najądrzy i kanalików nasiennych. Ponadto przy wyższym poziomie ekspozycji zaobserwowano również zależne od dawki nasilenie apoptozy/martwicy w przewodzie pokarmowym, wątrobie i jajnikach. Większość odchyłeń stwierdzonych w badaniach histopatologicznych było na ogół odwracalnych, a wpływ niniejszego produktu leczniczego na jądra był częściowo odwracalny po 4 tygodniach od zaprzestania jego stosowania. Te wyniki dotyczące toksyczności są zgodne z farmakologią talazoparybu i jego dystrybucją w poszczególnych tkankach.

Toksykologia rozwojowa

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów wykazano, że talazoparyb powoduje śmierć zarodka i płodu, wady rozwojowe płodu (zahamowanie uwypuklenia oczu, małowocze, rozszczep mostka, zrośnięcie łuku kręgow szyjnych) i zmiany strukturalne w kościach przy ekspozycji ogólnoustrojowej AUC₂₄ u matki, która to ekspozycja stanowi około 0,09-krotność odpowiadającej jej ekspozycji u ludzi w zalecanej dawce.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (sMCC) (celuloza mikrokrystaliczna i krzemu dwutlenek)

Otoczka kapsułki 0,25 mg

Hypromeloza (HPMC)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

Otoczka kapsułki 1 mg

Hypromeloza (HPMC)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)

Amonu wodorotlenek (E527)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek (E525)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP) z wkładką uszczelniającą zgrzewaną indukcyjnie. Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawierające 30 kapsułek w butelce z HDPE.

Blister perforowany, jednodawkowy z polichlorku winylu/chlorku poliwinylidenu (PVC/PVdC) pokryty odrywaną folią aluminiową. Wielkości opakowań: pudełko tekturowe zawierające 30 × 1 kapsułka, 60 × 1 kapsułka lub 90 × 1 kapsułka w blisterach jednodawkowych.

Talzenna 1 mg kapsułki twarde

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP) z wkładką uszczelniającą zgrzewaną indukcyjnie. Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawierające 30 kapsułek w butelce z HDPE.

Blister perforowany, jednodawkowy z polichlorku winylu/chlorku poliwinylidenu (PVC/PVdC) pokryty odrywaną folią aluminiową. Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawierające 30 × 1 kapsułka w blisterach jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde

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

Talzenna 1 mg kapsułki twarde

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde
talazoparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera tosyłan talazoparybu w ilości odpowiadającej 0,25 mg talazoparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda
30 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Kapsułki połykać w całości. Nie należy ich otwierać, kruszyć ani żuć.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1377/001 (30 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Talzenna 0,25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde
talazoparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera tosyłan talazoparybu w ilości odpowiadającej 0,25 mg talazoparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda
30 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Kapsułki połykać w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1377/001 (30 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO NA BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde
talazoparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera tosyłan talazoparybu w ilości odpowiadającej 0,25 mg talazoparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda
30 × 1 kapsułka
60 × 1 kapsułka
90 × 1 kapsułka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Kapsułki połykać w całości. Nie należy ich otwierać, kruszyć ani żuć.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Talzenna 0,25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Talzenna 0,25 mg kapsułki
talazoparyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Talzenna 1 mg kapsułki twarde
talazoparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera tosyłan talazoparybu w ilości odpowiadającej 1 mg talazoparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda
30 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Kapsułki połykać w całości. Nie należy ich otwierać, kruszyć ani żuć.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1377/005 (30 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Talzenna 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Talzenna 1 mg kapsułki twarde
talazoparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera tosyłan talazoparybu w ilości odpowiadającej 1 mg talazoparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda
30 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Kapsułki połykać w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1377/005 (30 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO NA BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Talzenna 1 mg kapsułki twarde
talazoparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera tosyłan talazoparybu w ilości odpowiadającej 1 mg talazoparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda
30 × 1 kapsułka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Kapsułki połykać w całości. Nie należy ich otwierać, kruszyć ani żuć.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1377/006 (30 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Talzenna 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Talzenna 1 mg kapsułki
talazoparyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde

Talzenna 1 mg kapsułki twarde

talazoparyb

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Talzenna i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Talzenna
3. Jak przyjmować lek Talzenna
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Talzenna
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Talzenna i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Talzenna i jaki jest mechanizm jego działania

Lek Talzenna zawiera substancję czynną o nazwie talazoparyb. Talzenna jest rodzajem leku przeciwnowotworowego zwanym inhibitorem PARP [polimerazy poli(ADP-rybozy)].

Pacjenci, u których występują zmiany (mutacje) w genach o nazwie BRCA są narażeni na ryzyko rozwoju niektórych nowotworów złośliwych. Lek Talzenna blokuje PARP - enzym naprawiający uszkodzone DNA w niektórych komórkach nowotworowych, co powoduje, że komórki nowotworowe nie mogą się dłużej naprawiać i obumierają.

W jakim celu stosuje się lek Talzenna

Lek Talzenna stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje nowotwór złośliwy piersi zwany HER2-ujemnym rakiem piersi z nieprawidłowym odziedziczonym genem BRCA.

Lek Talzenna jest stosowany, gdy nowotwór rozprzestrzenił się poza pierwotne ognisko lub do innych części ciała.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz wykona test w celu sprawdzenia, czy lek Talzenna jest odpowiedni dla pacjenta.

Ze wszelkimi pytaniami dotyczącymi mechanizmu działania leku Talzenna oraz powodu, z którego lek ten został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Talzenna

Kiedy nie przyjmować leku Talzenna

- Jeśli pacjent ma uczulenie na talazoparyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem i w trakcie przyjmowania leku Talzenna należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta wystąpią objawy opisane w tym punkcie.

Zmniejszona liczba krwinek

Lek Talzenna powoduje zmniejszenie liczby krwinek, w tym liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), liczby krwinek białych (neutropenia) i liczby płytek krwi (małopłytkowość).

Objawami, na które należy zwrócić uwagę są:

- **niedokrwistość:** duszność, uczucie zmęczenia, bladość skóry lub przyspieszone bicie serca – mogą to być objawy zmniejszonej liczby krwinek czerwonych.
- **neutropenia:** zakażenie, wystąpienie dreszczy albo uczucia zimna lub gorączka – mogą to być objawy zmniejszonej liczby krwinek białych.
- **małopłytkowość:** większa niż zwykle skłonność do powstawania siniaków lub dłuższe niż zwykle krwawienie po zranieniu – mogą to być objawy zmniejszonej liczby płytek krwi.

Podczas leczenia lekiem Talzenna pacjent będzie regularnie poddawany badaniom krwi, aby sprawdzić liczbę krwinek (krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi).

Ciężkie choroby szpiku kostnego

W rzadkich przypadkach zmniejszona liczba krwinek może być objawem poważniejszych chorób szpiku kostnego, takich jak zespół mielodysplastyczny lub ostra białaczka szpikowa. Aby sprawdzić, czy u pacjenta nie doszło do rozwoju tych chorób, lekarz może skierować go na badanie szpiku kostnego.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety, które mogą zajść w ciążę i mężczyźni z partnerkami, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Patrz „Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet” poniżej.

Dzieci i młodzież

Lek Talzenna nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek Talzenna a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków wydawanych bez recepty i preparatów ziołowych. Wynika to z faktu, że lek Talzenna może wpływać na działanie innych leków. Niektóre leki również mogą mieć wpływ na działanie leku Talzenna.

Następujące leki w szczególności mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Talzenna:

- amiodaron, karwedilol, dronedaron, propafenon, chinidyna, ranolazyna i werapamil - leki stosowane głównie w leczeniu chorób serca.
- klarytromycyna i erytromycyna - antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- itraconazol i ketokonazol - leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- kobicystat, darunawir, indynawir, lopinawir, rytonawir, sakwinawir, telaprewir i typranawir - leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS.
- cyklosporyna - lek stosowany po przeszczepieniu narządów w celu odrzucenia przeszczepu.
- lapatynib - lek stosowany w leczeniu pacjentów z niektórymi typami raka piersi.

- kurkumina (np. występująca w korzeniu kurkumy) wchodząca w skład niektórych leków (patrz również „Stosowanie leku Talzenna z jedzeniem i pićm” poniżej).

Poniższe leki mogą zmniejszać działanie leku Talzenna:

- karbamazepina i fenytoina - leki przeciwpadaczkowe stosowane w leczeniu napadów padaczkowych lub napadów drgawkowych.
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) - preparaty ziołowe stosowane w leczeniu łagodnej depresji i lęku).

Stosowanie leku Talzenna z jedzeniem i pićm

Podczas przyjmowania leku Talzenna nie należy przyjmować kurkuminy w suplementach diety, ponieważ może ona nasilać działania niepożądane leku Talzenna. Kurkumina występuje w korzeniu kurkumy i nie należy spożywać dużych ilości korzenia kurkumy, natomiast stosowanie przypraw w posiłkach nie powinno spowodować problemu.

Ciąża

Lek Talzenna może wywierać szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Przed rozpoczęciem stosowania leku Talzenna lekarz wykona u pacjentki test ciążowy.

- Nie należy stosować leku Talzenna, jeśli pacjentka jest w ciąży.
- Podczas stosowania leku Talzenna pacjentka nie powinna zajść w ciążę.
- Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka lub partnerka pacjenta przyjmującego lek może zajść w ciążę, należy omówić z lekarzem skuteczne metody antykoncepcji.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (antykoncepcję) podczas leczenia lekiem Talzenna i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Talzenna. Ponieważ nie zaleca się stosowania hormonalnej antykoncepcji u pacjentów z rakiem piersi, należy stosować dwie niehormonalne metody antykoncepcji. Pacjentka powinna porozmawiać ze swoim lekarzem na temat odpowiednich dla niej metod antykoncepcji.

Mężczyźni, których partnerki są w ciąży lub w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży (antykoncepcję) (nawet po zabiegu wazektomii) podczas leczenia lekiem Talzenna i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Pacjentka nie powinna karmić piersią podczas stosowania leku Talzenna i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy lek Talzenna przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

U mężczyzn lek Talzenna może zmniejszać płodność.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Talzenna może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli pacjent ma zawroty głowy, odczuwa osłabienie lub zmęczenie (które należą do bardzo częstych działań niepożądanych leku Talzenna), nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak przyjmować lek Talzenna

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku należy przyjmować

Zalecana dawka to jedna kapsułka 1 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.

Jeśli podczas przyjmowania leku Talzenna wystąpią u pacjenta określone działania niepożądane (patrz punkt 4), lekarz będzie mógł zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie, tymczasowo lub na stałe. Dawkę można zmniejszyć do 0,75 mg (przyjmowanych w postaci trzech kapsułek 0,25 mg) raz na dobę lub 0,5 mg (przyjmowanych w postaci dwóch kapsułek 0,25 mg) raz na dobę, lub 0,25 mg (przyjmowanych w postaci jednej kapsułki 0,25 mg) raz na dobę.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Kapsułek nie należy żuć ani kruszyć. Lek Talzenna można przyjmować z posiłkiem lub pomiędzy posiłkami. Kapsułek nie należy otwierać. Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu z zawartością kapsułki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Talzenna

W przypadku przyjęcia większej dawki leku Talzenna niż zalecana należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem. Może zaistnieć konieczność pilnej interwencji medycznej.

Należy zabrać ze sobą pudełko i niniejszą ulotkę, aby pokazać lekarzowi przyjmowany lek.

Pominięcie przyjęcia leku Talzenna

Jeśli dawka leku została pominięta lub wymiotowana, kolejną należy przyjąć zgodnie z planem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej lub wymiotowanej kapsułki.

Przerwanie przyjmowania leku Talzenna

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Talzenna, chyba że zostanie to zalecone przez lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów mogących być objawem ciężkiego zaburzenia krwi:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- duszność, uczucie zmęczenia, bledność skóry lub przyspieszone bicie serca – mogą to być objawy zmniejszonej liczby krwinek czerwonych (niedokrwistości).
- zakażenie, wystąpienie dreszczy albo uczucia zimna lub gorączka albo wystąpienie uczucia gorąca – mogą to być objawy zmniejszonej liczby krwinek białych (neutropenii).
- większa niż zwykle skłonność do powstawania siniaków lub dłuższe niż zwykle krwawienie po zranieniu – mogą to być objawy zmniejszonej liczby płytek krwi (małopłytkowość).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek inne działania niepożądane. Do działań tych zalicza się:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- mała liczba krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi
- zmniejszone łaknienie
- zawroty głowy
- ból głowy
- nudności
- wymioty
- biegunka
- ból brzucha

- wypadanie włosów

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zaburzenia odczuwania smaku
- niestrawność
- zapalenie jamy ustnej

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Talzenna

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce lub blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub wykazuje oznaki naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Talzenna

- Substancją czynną leku jest talazoparyb. Lek Talzenna w postaci kapsułek twardych występuje w różnych mocach.
- Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde: każda kapsułka twarda zawiera tosylan talazoparybu w ilości odpowiadającej 0,25 mg talazoparybu.
- Talzenna 1 mg kapsułki twarde: każda kapsułka twarda zawiera tosylan talazoparybu w ilości odpowiadającej 1 mg talazoparybu.

Pozostałe składniki to:

- Zawartość kapsułki: celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (sMCC) (celuloza mikrokrystaliczna i krzemu dwutlenek).
- Otoczka kapsułki 0,25 mg: hypromeloza (HPMC), żelaza tlenek żółty (E172) i tytanu dwutlenek (E171).
- Otoczka kapsułki 1 mg: hypromeloza (HPMC), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek czerwony (E172).

Tusz do nadruku: szelak (E904), glikol propylenowy (E1520), amonu wodorotlenek (E527), żelaza tlenek czarny (E172) i potasu wodorotlenek (E525)

Jak wygląda lek Talzenna i co zawiera opakowanie

Talzenna 0,25 mg występuje w postaci nieprzezroczystej kapsułki twardej o wymiarach około 14,30 mm x 5,32 mm z wieczkiem koloru kości słoniowej (z czarnym nadrukiem „Pfizer”) oraz białym korpusem (z czarnym nadrukiem „TLZ 0.25”).

Talzenna 1 mg występuje w postaci nieprzezroczystej kapsułki twardej o wymiarach około 14,30 mm x 5,32 mm z jasnoczerwonym wieczkiem (z czarnym nadrukiem „Pfizer”) oraz białym korpusem (z czarnym nadrukiem „TLZ 1”).

Talzenna 0,25 mg jest dostępny w perforowanych, jednodawkowych blistrach zawierających 30, 60 lub 90 kapsułek twardych i w plastikowych butelkach zawierających 30 kapsułek twardych.

Talzenna 1 mg jest dostępny w perforowanych, jednodawkowych blistrach zawierających 30 kapsułek twardych i w plastikowych butelkach zawierających 30 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161