

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Talzenna 0,1 mg kietosios kapsulės
Talzenna 0,25 mg kietosios kapsulės
Talzenna 1 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Talzenna 0,1 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 0,1 mg talazoparibo.

Talzenna 0,25 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 0,25 mg talazoparibo.

Talzenna 1 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 1 mg talazoparibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Talzenna 0,1 mg kietosios kapsulės

Matinė, maždaug 14 mm × 5 mm kietoji kapsulė su baltu dangteliu (ant kurio juodai atspausdinta „Pfizer“) ir baltu korpusu (ant kurio juodai atspausdinta „TLZ 0.1“).

Talzenna 0,25 mg kietosios kapsulės

Matinė, maždaug 14 mm × 5 mm kietoji kapsulė su kreminės spalvos dangteliu (ant kurio juodai atspausdinta „Pfizer“) ir baltu korpusu (ant kurio juodai atspausdinta „TLZ 0.25“).

Talzenna 1 mg kietosios kapsulės

Matinė, maždaug 14 mm × 5 mm kietoji kapsulė su šviesiai raudonos spalvos dangteliu (ant kurio juodai atspausdinta „Pfizer“) ir baltu korpusu (ant kurio juodai atspausdinta „TLZ 1“).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

Talzenna monoterapija skirta gydyti suaugusiems, turintiems gonocitų (germinacinių ląstelių) linijos BRCA1/2 genų mutacijų ir sergantiems HER2 atžvilgiu neigiamu, vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu. Pacientai turi būti anksčiau gydyti taikant antraciklino ir (arba) taksano (neo)adjuvantinę vietiškai išplitusios arba metastazavusios stadijos vėžio terapiją, išskyrus atvejus, kai pacientui toks gydymas netiko (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems diagnozuotas hormonų receptorių (HR) atžvilgiu teigiamas krūties vėžys, turi būti anksčiau taikyta endokrininė terapija arba jie turi būti pripažinti netinkamais endokrininei terapijai.

Prostatos vėžys

Talzenna kartu su enzalutamidu skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergančius metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu (mKAPV), kuriems chemoterapija nėra kliniškai indikuotina.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Talzenna turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Pacientų atranka

Krūties vėžys

Pacientai krūties vėžio gydymui Talzenna parenkami, atsižvelgiant į paveldimų BRCA mutacijų (esant iškritai (delecijai) arba ją įtariant) buvimą, nustatytą patirties turinčioje laboratorijoje, taikančioje patvirtintą tyrimo metodą.

Pacientų, turinčių BRCA mutacijų, genetinį vertinimą reikia atlikti pagal taikomas vietos taisykles.

Prostatos vėžys

Atrenkant mKAPV sergančius pacientus gydymui Talzenna, naviko mutacijų tyrimų atlikti nereikalaujama.

Dozavimas

Talzenna monoterapija (krūties vėžys)

Rekomenduojama dozė yra 1 mg talazoparibo vieną kartą per parą. Pacientus reikia gydyti, kol ima progresuoti liga arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Talzenna kartu su enzalutamidu (prostatos vėžys)

Rekomenduojama dozė yra 0,5 mg talazoparibo kartu su 160 mg enzalutamido vieną kartą per parą. Pacientus reikia gydyti tol, kol ima progresuoti liga arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Pacientams, kuriems nėra atlikta chirurginė kastracija, gydymo metu reikia tęsti medicininę kastraciją naudojant liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) analogą.

Apie rekomenduojamą dozavimą žr. išsamius enzalutamido vaistinio preparato informacinius dokumentus.

Praleista dozė

Jeigu pacientas vemia arba praleidžia Talzenna dozę, papildomos dozės vartoti negalima. Tolesnę skirtą dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Dozės koregavimas

Siekiant suvaldyti nepageidaujamas reakcijas į vaistą, atsižvelgiant į jų sunkumą ir klinikines apraiškas galima apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą arba sumažinti dozę (žr. 1 lentelę). Rekomenduojami dozės mažinimo lygiai taikant talazoparibo monoterapiją (sergant krūties vėžiu) ir vartojant talazoparibą kartu su enzalutamidu (sergant prostatos vėžiu) pateikti atitinkamai 2 ir 3 lentelėse.

Prieš pradėdant gydyti Talzenna reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir stebėti jo rodmenis kartą per mėnesį ir esant klinikiniam poreikiui (žr. 1 lentelę ir 4.4 skyrių).

1 lentelė. Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

	Sustabdyti Talzenna vartojimą, kol vertės pagerės iki	Tęsti gydymą Talzenna
Hemoglobinas <8 g/dl	≥9 g/dl	Tęsti gydymą sumažinant sekančią Talzenna dozę
Kraujo plokštelių skaičius <50 000/μl	≥75 000/μl	
Neutrofilų skaičius <1 000/μl	≥1 500/μl	
Nehematologinė 3 arba 4 laipsnio nepageidaujama reakcija	≤1 laipsnio	Tęsti gydymą sumažinant sekančią Talzenna dozę arba gydymą nutraukti

2 lentelė. Dozės mažinimo lygiai taikant talazoparibo monoterapiją (nuo krūties vėžio)*

	Talazoparibo dozės lygis (krūties vėžys)
Rekomenduojama pradinė dozė	1 mg vieną kartą per parą
Pirmasis dozės mažinimas	0,75 mg vieną kartą per parą
Antrasis dozės mažinimas	0,5 mg vieną kartą per parą
Trečiasis dozės mažinimas	0,25 mg vieną kartą per parą

3 lentelė. Talazoparibo dozės mažinimo lygiai vartojant kartu su enzalutamidu (nuo prostatos vėžio)*

	Talazoparibo dozės lygis (prostatos vėžys)
Rekomenduojama pradinė dozė	0,5 mg vieną kartą per parą
Pirmasis dozės mažinimas	0,35 mg vieną kartą per parą
Antrasis dozės mažinimas	0,25 mg vieną kartą per parą
Trečiasis dozės mažinimas	0,1 mg vieną kartą per parą

Apie dozės koregavimą dėl nepageidaujamų reakcijų, susijusių su enzalutamidu, žr. išsamius enzalutamido vaistinio preparato informacinius dokumentus.

* 0,1 mg kapsulė skirta vartoti tada, kai reikia koreguoti dozę, todėl jos negalima sukeisti su kitokio stiprumo formomis.

Gydymas kartu su P glikoproteino (P-gp) inhibitoriais

Talzenna monoterapija (krūties vėžys)

Stiprūs P-gp inhibitoriai gali padidinti talazoparibo ekspoziciją. Gydant talazoparibu reikia vengti kartu skirti stiprių P-gp inhibitorių. Šiuos vaistinius preparatus skirti kartu galima tik atidžiai įvertinus galimą naudą ir riziką. Jeigu neįmanoma išvengti skyrimo kartu su stipriu P-gp inhibitoriumi, Talzenna dozę reikia sumažinti iki artimiausios mažesnės dozės. Nutraukus stipraus P-gp inhibitoriaus vartojimą, Talzenna dozę reikia padidinti (praėjus 3–5 P-gp inhibitoriaus pusėjimo trukmės periodams) iki dozės, vartotos prieš skiriant stipraus P-gp inhibitoriaus (žr. 4.5 skyrių).

Talzenna, kai vartojamas kartu su enzalutamidu (nuo prostatos vėžio)

Kartu vartojamų P-gp inhibitorių poveikis talazoparibo ekspozicijai, kai talazoparibas vartojamas kartu su enzalutamidu, netirtas. Todėl gydant talazoparibu reikia vengti kartu vartoti P-gp inhibitorių (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai pažeista (bendrasis bilirubinas $\leq 1 \times$ viršutinė normos riba (VNR), o aspartataminotransferazė (AST) $> \text{VNR}$ arba bendrasis bilirubinas $> \text{nuo } 1,0 \text{ iki } 1,5 \times \text{VNR}$, o AST rodmuo bet koks), kurių kepenų funkcija pažeista vidutiniškai (bendrasis bilirubinas $> \text{nuo } 1,5 \text{ iki } 3,0 \times \text{VNR}$, o AST rodmuo bet koks) arba kurių kepenų funkcija pažeista sunkiai (bendrasis bilirubinas $> 3,0 \times \text{VNR}$, o AST rodmuo bet koks), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Talzenna kartu su enzalutamidu nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasės) (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Krūties vėžys

Pacientams, turintiems lengvą inkstų funkcijos pažeidimą ($60 \text{ ml/min} \leq \text{kreatinino klirensas [KrKl]} < 90 \text{ ml/min}$), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, turintiems vidutinį inkstų funkcijos pažeidimą ($30 \text{ ml/min} \leq \text{KrKl} < 60 \text{ ml/min}$), rekomenduojama pradėti gydymą Talzenna 0,75 mg doze vieną kartą per parą. Pacientams, turintiems sunkų inkstų funkcijos pažeidimą ($15 \text{ ml/min} \leq \text{KrKl} < 30 \text{ ml/min}$), rekomenduojama pradėti gydymą Talzenna 0,5 mg doze vieną kartą per parą. Talzenna netirtas su pacientais, kurių $\text{KrKl} < 15 \text{ mL/min}$, arba kuriems reikalinga hemodializė (žr. 5.2 skyrių).

Prostatos vėžys

Pacientams, turintiems lengvą inkstų funkcijos pažeidimą ($60 \text{ ml/min} \leq \text{kreatinino klirensas [KrKl]} < 90 \text{ ml/min}$), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, turintiems vidutinį inkstų funkcijos pažeidimą ($30 \text{ ml/min} \leq \text{KrKl} < 60 \text{ ml/min}$), rekomenduojama Talzenna dozė yra 0,35 mg vieną kartą per parą kartu su per burną vartojamu enzalutamidu vieną kartą per parą. Pacientams, turintiems sunkų inkstų funkcijos pažeidimą ($15 \text{ ml/min} \leq \text{KrKl} < 30 \text{ ml/min}$), rekomenduojama Talzenna dozė yra 0,25 mg vieną kartą per parą kartu su per burną vartojamu enzalutamidu vieną kartą per parą. Talzenna netirtas su pacientais, kurių $\text{KrKl} < 15 \text{ ml/min}$, arba kuriems reikalinga hemodializė (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) dozės koreguoti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Talzenna saugumas ir veiksmingumas vaikams ir < 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Talzenna skirtas vartoti per burną. Siekiant išvengti kontakto su kapsulės turiniu, kapsules reikia nuryti visas – jų negalima atidaryti arba tirpinti. Jas galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mielosupresija

Pranešta, kad talazoparibą vartojusiems pacientams išsivystė mielosupresija, pasireiškianti anemija, leukopenija / neutropenija ir (arba) trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių). Gydymo talazoparibu negalima pradėti, kol paciento organizmas neatsistatė po ankstesnės terapijos sukkelto hematologinio toksinio poveikio (≤ 1 laipsnio).

Reikia imtis atsargumo priemonių ir periodiškai stebėti talazoparibą vartojančių pacientų hematologinius rodmenis ir požymius bei simptomus, susijusius su anemija, leukopenija / neutropenija ir (arba) trombocitopenija. Atsiradus minėtų reiškiniių rekomenduojama koreguoti dozę (sumažinti

dozę arba nutraukti vartojimą) (žr. 4.2 skyrių). Jeigu reikia, galima taikyti palaikomąją priežiūrą atliekant kraujo ir (arba) kraujo plokštelių perpylimus arba jų neatliekant ir (arba) skiriant kolonijas stimuliuojančių faktorių.

Mielodisplazinis sindromas / ūminė mieloidinė leukemija

Gauta pranešimų apie poli(adenozindifosfato ribozės) polimerazės (PARP) inhibitorius, įskaitant talazoparibą, vartojusiems pacientams išsivysčiusį mielodisplazinį sindromą / ūminę mieloidinę leukemiją (MDS / ŪML). Klinikinių tyrimų metu pranešta apie MDS / ŪML, išsivysčiusias iš viso < 1 % solidinių navikų turėjusių pacientų, gydytų talazoparibu (žr. 4.8 skyrių). Galimi papildomi MDS / ŪML išsivystymo veiksniai gali būti ankstesnė chemoterapija platinos vaistiniais preparatais, kitos DNR pažeidimą sukeliančios medžiagos arba spindulinis gydymas. Bendrąjį kraujo tyrimą reikia atlikti pradinio vertinimo metu ir stebėti kas mėnesį, ar neatsiranda toksinio poveikio kraujui požymių gydymo metu. Patvirtinus MDS / ŪML talazoparibo vartojimą reikia nutraukti.

Venų tromboembolijos reiškiniai

Pacientams, sergantiems mKAPV ir gydomiems Talzenna kartu su enzalutamidu, stebėtas didesnis venų tromboembolijos reiškinų dažnis, palyginti su pacientais, gydytais vien tik enzalutamidu. Pacientus reikia stebėti dėl giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos klinikinių požymių ir simptomų bei taikyti atitinkamą medicininį gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Vaisingų moterų kontracepcija

Talazoparibas klastogeniškai veikė *in vitro* chromosomų aberacijų tyrime su žmonių periferinio kraujo limfocitais ir *in vivo* kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrime su žiurkėmis, tačiau neturėjo mutageninio poveikio atliekant Ames (*Ames*) tyrimą (žr. 5.3 skyrių). Vaistinis preparatas, jo skyrus nėščiajai, gali pakenkti vaisiui. Nėščiasias reikia įspėti apie galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 skyrių). Vaisingo amžiaus moterys Talzenna vartojimo metu turi vengti pastoti ir neturi būti nėščios pradedant gydymą. Prieš pradedant gydymą visoms vaisingo amžiaus moterims reikia atlikti nėštumo testą.

Gydantis Talzenna ir ne trumpiau kaip 7 mėnesius po gydymo baigimo pacientėms reikia naudoti ypač veiksmingą kontracepcijos metodą. Kadangi krūties vėžiu sergančioms pacientėms hormoninių kontraceptikų vartoti nerekomenduojama, reikia naudoti du ne hormoninius ir papildomus kontracepcijos metodus (žr. 4.6 skyrių).

Pacientams vyrams, turintiems vaisingo amžiaus partnerių moterų arba nėščių partnerių, reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (net jeigu atlikta vazektomija) gydymo Talzenna metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Talazoparibas yra vaistų nešiklių P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substratas, daugiausia nepakitusios formos šalinamas klirenso per inkstus būdu.

Medžiagos, galinčios veikti talazoparibo koncentraciją plazmoje

P-gp inhibitoriai

Enzalutamido poveikis

Vartojant kartu su 160 mg enzalutamido, talazoparibo ekspozicija padidėja maždaug 2 kartus. Vartojant 0,5 mg talazoparibo per parą kartu su enzalutamidu, pasiekama maždaug tokia pati pusiausvrosios būsenos mažiausioji koncentracija (C_{trough}), kaip ir vartojant 1 mg talazoparibo per parą (žr. 5.2 skyrių). Kai Talzenna vartojamas kartu su enzalutamidu, pradinė Talzenna dozė yra 0,5 mg (žr. 4.2 skyrių). Kitų nei 160 mg enzalutamido dozių sąveikos su talazoparibu poveikis nebuvo kiekybiškai įvertintas.

Kartu vartojamų kitų P-gp inhibitorių poveikis talazoparibo ekspozicijai, kai talazoparibas vartojamas kartu su enzalutamidu, netirtas. Jeigu negalima išvengti P-gp inhibitorių skyrimo kartu, kai Talzenna vartojamas kartu su enzalutamidu, pacientą reikia stebėti, ar nepadaugėjo nepageidaujamų reakcijų.

Kitų P-gp inhibitorių poveikis

Vaistų sąveikos tyrimo su pacientais, turinčiais pažengusios stadijos solidinių navikų, duomenys parodė, kad kartu skiriant kelias per parą P-gp inhibitoriaus dozes (itrakonazolo 100 mg du kartus per parą) su paviene 0,5 mg talazoparibo doze, bendroji talazoparibo ekspozicija (AUC_{inf}) ir didžiausia koncentracija (C_{max}) padidėjo atitinkamai 56 % ir 40 %, palyginti su vertėmis, gaunamomis suvartojus paviene 0,5 mg vien talazoparibo dozę. Populiacijos farmakokinetikos (FK) analizė taip pat parodė, kad kartu skiriant stiprių P-gp inhibitorių, talazoparibo ekspozicija padidėja 45 %, palyginti su talazoparibu, vartojamu vienu.

Reikia vengti stiprių P-gp inhibitorių (įskaitant amjodaroną, karvedilolį, klaritromiciną, kobicistatą, darunavirą, dronedaroną, eritromiciną, indinavirą, itrakonazolą, ketokonazolą, lapatinibą, lopinavirą, propafenoną, chinidiną, ranolaziną, ritonavirą, sakvinavirą, telaprevirą, tipranavirą, verapamilį ir kitus) skirti kartu. Jeigu neįmanoma išvengti skyrimo kartu su stipriu P-gp inhibitoriumi, Talzenna dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

P-gp induktoriai

Vaistų sąveikos tyrimo su pacientais, turinčiais pažengusios stadijos solidinių navikų, duomenys parodė, kad paviene 1 mg talazoparibo dozę skiriant kartu su keliomis per parą P-gp induktoriaus (rifampino 600 mg) dozėmis, rifampiną skiriant talazoparibo vartojimo dieną 30 minučių prieš talazoparibą, talazoparibo C_{max} padidėjo 37 %, o AUC_{inf} nepakito, palyginti su vertėmis, gaunamomis suvartojus paviene 1 mg vien talazoparibo dozę. Tai tikriausiai yra grynas P-gp indukcijos ir rifampino slopinimo poveikis tiriamomis sąlygomis vaistų sąveikos tyrime. Skiriant kartu su rifampinu, talazoparibo dozės keisti nereikia, tačiau kitų P-gp induktorių poveikis talazoparibo ekspozicijai netirtas. Kiti P-gp induktoriai (įskaitant karbamazepiną, fenitoiną, paprastosios jonažolės vaistinius preparatus ir kitus) gali sumažinti talazoparibo ekspoziciją.

BCRP inhibitoriai

BCRP inhibitorių poveikis talazoparibo FK *in vivo* netirtas. Talazoparibą skiriant kartu su BCRP inhibitoriais gal padidėti talazoparibo ekspozicija. Reikia vengti stiprių BCRP inhibitorių (įskaitant kurkuminą, ciklosporiną ir kitus) skirti kartu. Jeigu negalima išvengti stiprių BCRP inhibitorių skirti kartu, pacientą reikia stebėti, ar nepadaugėjo nepageidaujamų reakcijų.

Rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų poveikis

Populiacijos FK analizė rodo, kad kartu skiriant rūgštingumą mažinančių medžiagų, įskaitant protonų siurblio inhibitorius ir histamino 2 receptorių antagonistus (H_2RA) arba kitas rūgštingumą mažinančias medžiagas, talazoparibo absorbcija reikšmingai nekinta.

Sisteminė hormoninė kontracepcija

Vaistų sąveikos tyrimai tarp talazoparibo ir geriamųjų kontraceptikų nebuvo atlikti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys Talzenna vartojimo metu turi vengti pastoti ir neturi būti nėščios pradedant gydymą. Prieš pradedant gydymą visoms vaisingos moterims reikia atlikti nėštumo testą (žr. 4.4 skyrių).

Vaisingos moterys turi naudoti ypač veiksmingus kontracepcijos būdus (žr. 4.4 skyrių) prieš pradedant gydymą talazoparibu, jo metu ir 7 mėnesius po gydymo talazoparibu. Kadangi krūties vėžiu sergančioms pacientėms hormoninių kontraceptikų vartoti nerekomenduojama, reikia naudoti du ne hormoninius ir papildomus kontracepcijos metodus. Pacientams vyrams, turintiems vaisingų partnerių

moterų arba nėščių partnerių, reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (net jeigu atlikta vazektomija) gydymo Talzenna metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie Talzenna skyrimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Talzenna gali pakenkti vaisiui, jeigu jo skiriama nėščiajai. Talzenna nepatartina skirti nėštumo metu arba vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontracepcijos priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar talazoparibas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti, todėl gydymo Talzenna metu ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės žindyti negalima (4.3 skyrius).

Vaisingumas

Informacijos apie poveikį pacientų vaisingumui nėra. Remiantis ikiklinikiniais radiniais sėklidėse (iš dalies grįžtamaisiais) ir kiaušidėse (grįžtamaisiais), Talzenna gali pakenkti vaisingo amžiaus vyrų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Talzenna gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus talazoparibo gali pasireikšti nuovargis (astenija) arba svaigulys.

Kai Talzenna vartojamas kartu su enzalutamidu, taip pat žr. išsamius enzalutamido vaistinio preparato informacinius dokumentus apie enzalutamido poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrasis Talzenna saugumo profilis pagrįstas jungtiniais 1 088 pacientų duomenimis, įskaitant 690 pacientų, gavusių 1 mg talazoparibo monoterapiją kasdien solidinių navikų klinikinių tyrimų metu, ir 398 mKAPV sergančius pacientus, kurie gavo 0,5 mg talazoparibo kartu su 160 mg enzalutamido tyrimo TALAPRO-2 metu.

Dažniausiai (≥ 20 %) talazoparibą vartojusiems pacientams pasireiškusi nepageidaujama reakcija šiuose klinikiniuose tyrimuose buvo anemija (55,6 %), nuovargis (52,5 %), pykinimas (35,8 %), neutropenija (30,3 %), trombocitopenija (25,2 %) ir sumažėjęs apetitas (21,1 %). Dažniausia (≥ 10 %) ≥ 3 laipsnio nepageidaujama reakcija į talazoparibą buvo anemija (39,2 %), neutropenija (16,5 %) ir trombocitopenija (11,1 %).

Dozę dėl pasireiškusių įvairių nepageidaujamų reakcijų keisti (mažinti) reikėjo 58,7 % Talzenna 1 mg monoterapiją vartojusių pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo keisti dozę, buvo anemija (33,5 %), neutropenija (11,7 %) ir trombocitopenija (9,9 %).

Visiškai vaistinio preparato vartojimą nutraukti reikėjo 2,9 % Talzenna vartojusių pacientų; dažniausia nepageidaujama reakcija buvo anemija (0,6 %). Ekspozicijos trukmės mediana buvo 5,6 mėn. (diapazonas: 0,0–70,2).

Dėl nepageidaujamų reakcijų Talzenna dozę laikinai nutraukti teko 62,1 % mKAPV sergančių pacientų, kuriems Talzenna buvo skiriamas kartu su enzalutamidu; dažniausiai pasitaikė anemija (44 %). Dėl nepageidaujamų reakcijų Talzenna dozę sumažinti teko 52,8 %; dažniausiai pasitaikė anemija (43,2 %). Dėl nepageidaujamų reakcijų visam laikui nutraukti Talzenna vartojimą teko 18,8 %

pacientų; dažniausiai pasitaikė anemija (8,3 %). Talazoparibo ekspozicijos trukmės mediana buvo 86 savaitės (diapazonas: 0,29–186,14).

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

4 lentelėje pateikta jungtinio duomenų rinkinio nepageidaujamų reakcijų suvestinė, kurioje reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klasę ir dažnio kategoriją. Pagal dažnį poveikis skirstomas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, remiantis 8 tyrimų jungtiniu duomenų rinkiniu (N = 1 088)

Organų sistemų klasė Dažnis Sutartinis terminas	Visų laipsnių n (%)	3 laipsnio n (%)	4 laipsnio n (%)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (įskaitant cistas ir polipus) <i>Nedažnas</i> Mielodisplazinis sindromas / ūminė mieloidinė leukemija ^a	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai <i>Labai dažnas</i> Trombocitopenija ^b Anemija ^c Neutropenija ^d Leukopenija ^e <i>Dažnas</i> Limfopenija ^f	274 (25,2) 605 (55,6) 330 (30,3) 195 (17,9) 88 (8,1)	88 (8,1) 411 (37,8) 163 (15,0) 52 (4,8) 37 (3,4)	33 (3,0) 16 (1,5) 17 (1,6) 2 (0,2) 4 (0,4)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai <i>Labai dažnas</i> Apetito sumažėjimas	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Nervų sistemos sutrikimai <i>Labai dažnas</i> Svaigulys Galvos skausmas <i>Dažnas</i> Disgeuzija	157 (14,4) 207 (19,0) 68 (6,3)	4 (0,4) 8 (0,7) 0 (0,0)	1 (< 0,1) NT 0 (0,0)
Kraujagyslių sutrikimai <i>Dažnas</i> Venų tromboembolija ^{*g}	36 (3,3 %)	23 (2,1 %)	2 (0,2 %)
Virškinimo trakto sutrikimai <i>Labai dažnas</i> Vėmimas Viduriavimas Pykinimas Pilvo skausmas ^h <i>Dažnas</i> Stomatitas Dispepsija	167 (15,3) 205 (18,8) 389 (35,8) 162 (14,9) 54 (5,0) 69 (6,3)	9 (0,8) 4 (0,4) 10 (0,9) 12 (1,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) NT NT 0 (0,0) NT
Odos ir poodinio audinio sutrikimai <i>Labai dažnas</i> Alopecija	189 (17,4)	NT	NT
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai <i>Labai dažnas</i>			

Organų sistemų klasė Dažnis Sutartinis terminas	Visų laipsnių n (%)	3 laipsnio n (%)	4 laipsnio n (%)
Nuovargis ⁱ	571 (52,5)	58 (5,3)	NT

Santrumpos: n = pacientų skaičius; NT = netaikoma.

* Gauta pranešimų apie 5 laipsnio nepageidaujamas reakcijas.

- Taip pat žr. 4.4 skyrių.
- Įskaitant sutartinius terminus trombocitopenija ir kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas.
- Įskaitant sutartinius terminus anemija, hematokrito sumažėjimas, hemoglobino sumažėjimas ir raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas.
- Įskaitant sutartinius terminus neutropenija ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas.
- Įskaitant sutartinius terminus leukopenija ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas.
- Įskaitant sutartinius terminus limfocitų skaičiaus sumažėjimas ir limfopenija.
- Įskaitant sutartinius terminus plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, venų embolija ir venų trombozė. Taip pat žr. 4.4 skyrių.
- Įskaitant sutartinius terminus pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo diskomfortas ir apatinės pilvo dalies skausmas.
- Įskaitant sutartinius terminus nuovargis ir astenija.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Mielosupresija

Labai dažnai gauta pranešimų apie su mielosupresija susijusias nepageidaujamas reakcijas (anemiją, neutropeniją ir trombocitopeniją), pasireiškusias talazoparibo vartojusiems pacientams. Pranešta apie šiuos 3-iojo ir 4-ojo laipsnių su mielosupresija susijusius reiškinius: anemija atitinkamai 37,8 % ir 1,5 % pacientų, neutropenija – 15,0 % ir 1,6 %, trombocitopenija – 8,1 % ir 3,0 %. Pranešimų apie mirtis dėl nepageidaujamų reakcijų, susijusių su mielosupresija, negauta.

Monoterapijos tyrimuose (1 mg per parą populiacija) dažniausi nepageidaujami reiškiniai, susiję su mielosupresija, dėl kurių reikėjo keisti dozes maždaug 30 % talazoparibo 1 mg per parą populiacijos, buvo anemija (33,5 %), neutropenija (11,7 %) ir trombocitopenija (9,9 %), o nepageidaujamas reiškinys, dėl kurio tiriamojo vaistinio preparato vartojimą reikėjo nutraukti visam laikui, buvo anemija – 0,6 % pacientų.

Pacientams, sergantiems mKAPV ir gydomiems talazoparibu kartu su enzalutamidu, dėl anemijos talazoparibo dozės vartojimą teko laikinai nutraukti 44,0 % pacientų, dėl sumažėjusio neutrofilų skaičiaus – 13,6 %, o dėl sumažėjusio trombocitų skaičiaus – 7,8 % pacientų. Iš viso 42,5 % pacientų prirėkė kraujo transfuzijų. Dažniausios transfuzijos buvo eritrocitų masės transfuzijos – 39,2 %. Nutraukti visam laikui dėl anemijos, neutropenijos ir trombocitopenijos prirėkė atitinkamai 8,3 %, 3,3 % ir 0,5 % pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Talazoparibo perdozavimo patirtis ribota. Vienam pacientui atsitiktinai savarankiškai suvartojus trisdešimt 1 mg talazoparibo kapsulių 1-ąją parą ir nedelsiant atlikus skrandžio dekontaminaciją, apie nepageidaujamas reakcijas nepranešta. Perdozavimo simptomai neištirti. Perdozavimo atveju reikia sustabdyti talazoparibo vartojimą, o gydytojai turi apsvarstyti skrandžio dekontaminacijos galimybę ir taikyti simptominių gydymą bendrosiomis palaikomosiomis priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai vaistiniai preparatai, kiti antineoplaziniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XK04.

Veikimo mechanizmas

Talazoparibas yra PARP fermentų (PARP1 ($IC_{50} = 0,7 \text{ nM}$) ir PARP2 ($IC_{50} = 0,3 \text{ nM}$)) inhibitorius. PARP fermentai dalyvauja signalų perdavimo mechanizmuose, susijusiuose su reakcija į DNR pažeidimą, pvz., DNR pataisos (reparacijos), genų nurašymo (transkripcijos) ir ląstelės mirties procesuose. PARP inhibitoriai (PARPi) citotoksiškai veikia vėžines ląsteles 2 būdais: slopindami PARP katalizinį veikimą ir blokuodami PARP, kai PARP baltymas, prisijungęs prie PARPi, lengvai neatsiskiria nuo DNR pažeidimo, todėl nevyksta DNR pataisa, dvigubėjimas (replikacija) ir nurašymas tuo būdu sukeliantis apoptozę ir (arba) ląstelės mirtį. Talazoparibu kaip paviene medžiaga gydant vėžinių ląstelių linijas, turinčias DNR pataisos genų defektų, padidėja γ H2AX (dvigrandės DNR trūkių zondo) koncentracija, silpnėja ląstelių vešėjimas ir padažnėja apoptozė. Talazoparibo antinavikinis veikimas taip pat stebėtas tiriant iš anksčiau platinos vaistiniais preparatais gydyto paciento paimto ksenotransplanto (angl. *Patient-Derived Xenograft*, PDX) krūties vėžio esant BRCA mutacijai modelį, taip pat androgenų receptoriams (AR) teigiamo prostatos vėžio ksenotransplanto modelį. Šiuose PDX modeliuose talazoparibas sumažino naviko augimą ir padidino γ H2AX koncentraciją bei padažnino apoptozę navikuose.

Kombinuotai slopinant PARP ir AR aktyvumą, priešnavikinis poveikis grindžiamas šiais mechanizmais: AR signalų perdavimo slopinimas slopina homologinės rekombinacijos reparacijos (HRR) genų, įskaitant BRCA1, raišką, todėl atsiranda jautrumas PARP slopinimui. Nustatyta, kad PARP1 aktyvumas yra reikalingas maksimaliai AR funkcijai, todėl, slopinant PARP, gali sumažėti AR signalų perdavimas ir padidėti jautrumas AR signalų perdavimo inhibitoriams. Klinikinis atsparumas AR blokadii kartais siejamas su bendra RB1 ir BRCA2 delecija, kuri savo ruožtu siejama su jautrumu PARP slopinimui.

Širdies elektrofiziologija

Talazoparibo poveikis širdies repolarizacijai tirtas naudojant pagal laiką pritaikytas elektrokardiogramas (EKG) ir vertinant QT intervalo, koreguoto pagal širdies susitraukimų dažnį (QTc), pokyčio nuo pradinio vertinimo ir atitinkamos talazoparibo koncentracijos plazmoje santykį 37 pacientams, turintiems pažengusių solidinių navikų. Talazoparibas kliniškai reikšmingo poveikio QTc pailgėjimui neturėjo skiriant maksimalią kliniškai rekomenduojamą 1 mg monoterapijos dozę vieną kartą per parą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

HER2 atžvilgiu neigiamas, lokaliai pažengęs arba metastazavęs krūties vėžys, esant gonocitų linijos BRCA mutacijoms (gBRCAm)

Tyrimas EMBRACA

EMBRACA buvo atvirasis, atsitiktinių imčių, 2 lygiagrečių grupių daugiacentris tyrimas, kuriuo Talzenna lygintas su chemoterapija (kapecitabinu, eribulinu, gemcitabinu, vinorelbinu) pacientams, sergantiems lokaliai pažengusiu arba metastazavusiu HER2 neigiamu krūties vėžiu esant gonocitų linijos BRCA mutacijoms, kai pacientams jau buvo taikyti ne daugiau kaip 3 ankstesni citotoksinės chemoterapijos kursai metastazavusiai arba lokaliai pažengusiai ligai gydyti. Reikalauta, kad pacientai būtų gydyti antraciklinu ir (arba) taksanu (išskyrus atvejus, kai šie vaistiniai preparatai kontraindikuojami) taikant neoadjuvantinę, adjuvantinę ir (arba) metastazavusios ligos terapiją. Pacientams, kurių pažengusi liga anksčiau gydyta platina, neturėjo būti nustatyta ligos progresavimo gydymo platina metu. Ankstesnis gydymas PARPi neleistas.

408 (95 %) pacientams iš 431, atsitiktinių imčių būdu atrinktų į tyrimą EMBRACA, centrinėje laboratorijoje klinikinio tyrimo analizės metodu patvirtinta gBRCAm iškrita arba įtariama iškrita; 354 (82 %) iš jų šis radinys patvirtintas naudojant „BRCAAnalysis CDx“. Atsparumo krūties vėžiui (angl. *BRCA1* *Cancer*, BRCA) genų mutacijų atžvilgiu, atsparumo krūties 1-ojo geno [BRCA1] mutacijų arba atsparumo krūties vėžiui 2-ojo geno [BRCA2] mutacijų turėjusių pacientų skaičius abiejose gydymo grupėse buvo panašus.

Iš viso 431 pacientas santykiu 2:1 atsitiktinių imčių būdu paskirtas vartoti Talzenna 1 mg kapsules vieną kartą per parą arba chemoterapiją standartinėmis dozėmis, gydymą tęsiant iki progresuos liga arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. Iš 431 paciento, atsitiktinių imčių būdu atrinkto dalyvauti EMBRACA, 287 paskirti į Talzenna grupę, o 144 – į chemoterapijos grupę. Atsitiktinė imtis stratifikuota pagal anksčiau taikytą chemoterapiją metastazavusiai ligai gydyti (0, palyginti su 1, 2 arba 3), pagal trigubai neigiamą ligos būklę (krūties vėžys nesant trijų hormonų receptorių [angl. *Triple-Negative Breast Cancer*, TNBC], palyginti su ne TNBC būkle) ir metastazių centrinėje nervų sistemoje anamnezę (taip, palyginti su ne).

Pacientų demografiniai, pradinio vertinimo ir ligos duomenys tyrimo grupėse buvo iš esmės panašūs (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Demografiniai, pradinio vertinimo ir ligos duomenys. Tyrimas EMBRACA

	Talazoparibas (N = 287)	Chemoterapija (N = 144)
Amžiaus mediana (m. [diapazonas])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Amžiaus kategorija (m.), n (%)		
<50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
nuo 50 iki <65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Lytis, n (%)		
Moterys	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Vyrai	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Rasė, n (%)		
Azijiečiai	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Juodaodžiai arba afroamerikiečiai	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Baltaodžiai	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Kita	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Nenurodyta	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)
Fizinė būklė pagal ECOG, n (%)		
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Duomenų nėra	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Hormonų receptorių būklė, n (%)		
HER2 teigiama	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Trigubai neigiama	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Hormonų receptoriams teigiama (ER teigiama arba PgR teigiama)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
BRCA būklė, nustatyta centrinės arba vietos laboratorijos, n (%)	287 (100,0 %)	144 (100,0 %)
Nustatyta BRCA1 mutacija	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
Nustatyta BRCA2 mutacija	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
Laikas nuo pradinės krūties vėžio diagnozės iki pažengusio krūties vėžio diagnozės (metais)		
n	286	144
Mediana	1,9	2,7
Minimali vertė, maksimali vertė	0, 22	0, 24
Laiko nuo pradinės krūties vėžio diagnozės iki pažengusio krūties vėžio diagnozės kategorijos		
<12 mėn.	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)

5 lentelė. Demografiniai, pradinio vertinimo ir ligos duomenys. Tyrimas EMBRACA

	Talazoparibas (N = 287)	Chemoterapija (N = 144)
≥12 mėn.	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Anksčiau taikytų citotoksinių režimų lokaliai pažengusiai arba metastazavusiai ligai gydyti skaičius		
Vidurkis (stand. nuokr.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Mediana	1	1
Minimali vertė, maksimali vertė	0, 4	0, 3
Pacientų, kuriems anksčiau taikyti citotoksiniai režimai lokaliai pažengusiai arba metastazavusiai ligai gydyti, skaičius, 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 %)
Pacientų, kuriems anksčiau taikytos nurodytos terapijos, skaičius, n (%)		
Taksanas	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
Antraciklinas	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Platina	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Santrumpos: BRCA = atsparumo krūties vėžiui genas; ER = estrogeno receptoriai; HER2 = žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-asis receptoriai; N = pacientų skaičius; n = atitinkamos kategorijos pacientų skaičius; PgR = progesterono receptoriai.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP), įvertintas pagal solidinių navikų reakcijos į gydymą vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) 1.1 versiją, atliekant nepriklausomą centrinę peržiūrą pagal koduotus duomenis (NCPpKD). Antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako rodiklis (OAR), bendrasis išgyvenamumas (BI), saugumas ir FK.

Tyrimas parodė statistiškai reikšmingą IbLP (pirminės veiksmingumo baigties) pagerėjimą Talzenna grupėje, palyginti su chemoterapija. Statistiškai reikšmingo poveikio BI galutinės BI analizės metu nenustatyta. EMBRACA veiksmingumo duomenų suvestinė pateikta 6 lentelėje. Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) IbLP ir BI kreivės atitinkamai pateiktos 1 pav. ir 3 pav.

6 lentelė. Duomenų apie veiksmingumą suvestinė. Tyrimas EMBRACA*

	Talazoparibas	Chemoterapija
IbLP (pagal NCPpKD)	N = 287	N = 144
Įvykių skaičius (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Mediana (95 % PI), mėnesiais	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Santykinė rizika ^a (95 % PI)	0,54 (0,41; 0,71)	
Dvipusio kriterijaus p vertė ^b	p < 0,0001	
BI (galutinė analizė) ^c	N = 287	N = 144
Įvykių skaičius (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Mediana (95 % PI), mėnesiais	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Santykinė rizika ^a (95% PI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
Dvipusio kriterijaus p vertė ^b	p = 0,1693	
Objektyvusis atsakas tyrėjo vertinimu ^{d,e}	N = 219	N = 114
OAR, % (95 % PI)	62.6 (55.8, 69.0)	27.2 (19.3, 36.3)
Galimybių santykis (95 % CI)	4.99 (2.93, 8.83)	
Dvipusio kriterijaus p vertė ^f	p < 0,0001	
Atsako trukmė tyrėjo vertinimu ^d	N = 137	N = 31
Mediana (ItK), mėnesiais	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

6 lentelė. Duomenų apie veiksmingumą suvestinė. Tyrimas EMBRACA*

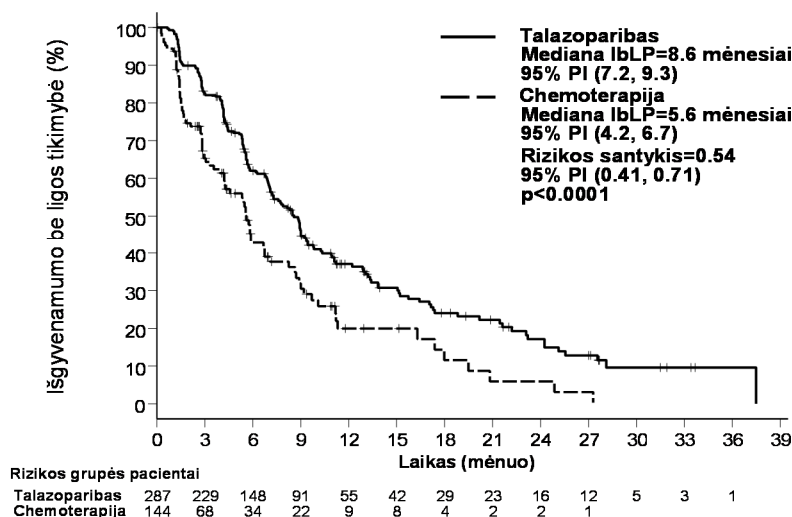
	Talazoparibas	Chemoterapija
--	---------------	---------------

Santrumpos: NCPpKD = nepriklausoma centrinė peržiūra pagal koduotus duomenis; PI = pasikliautinis intervalas; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel tyrimas; VA = visiškas atsakas; ItK = intervalas tarp kvartilų; ITT = angl. *intent-to-treat*, ketinama gydyti; N = pacientų skaičius; OAR = objektyvaus atsako rodiklis; BI = bendrasis išgyvenamumas; PARP = poli (adenozindifosfato ribozės) polimerazė; IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; DA = dalinis atsakas; RECIST 1.1 = solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijų 1.1 versija.

* IbLP, OAR ir atsako trukmės vertės nustatytos, atsižvelgiant į duomenų rinkimo pabaigos datą 2017 m. rugsėjo 15 d. ir 13,0 mėnesių (95 % PI: 11,1; 18,4) IbLP stebėjimo medianą talazoparibo grupėje bei 7,2 mėnesių (95 % PI: 4,6; 11,1) – chemoterapijos grupėje. BI vertės nustatytos, atsižvelgiant į duomenų rinkimo pabaigos datą 2019 m. rugsėjo 30 d. ir 44,9 mėnesių (95 % PI: 37,9; 47,0) stebėjimo medianą talazoparibo grupėje bei 36,8 mėnesių (95 % PI: 34,3; 43,0) – chemoterapijos grupėje.

- Santykinė rizika nustatyta taikant stratifikuotą Kokso (Cox) regresijos modelį, kur naudotas vienintelis kovariantas – gydymo būdas (stratifikavimo veiksniai – anksčiau taikyti citotoksinės chemoterapijos režimai, trigubai neigiama būklė, metastazių centrinėje nervų sistemoje anamnezė) ir ji buvo panaši į bendrąjį chemoterapijos rodiklį <1 talazoparibo naudai.
- Stratifikuotas logranginis testas.
- Galutinės BI analizės metu 46,3 % pacientų, atsitiktinių imčių būdu paskirtų į talazoparibo grupę, palyginti su 41,7 % pacientų, paskirtų į chemoterapijos grupę, paskui taikytą platinos chemoterapija, o atitinkamai 4,5 %, palyginti su 32,6 %, paskui taikytas gydymas PARP inhibitoriumi.
- Atlikta ITT populiacijoje, kurios narių ligą buvo galima įvertinti matavimais ir kuriems nustatytas objektyvusis atsakas. Visiško atsako rodiklis talazoparibo grupėje buvo 5,5 %, palyginti su 0 % chemoterapijos grupėje.
- Pagal RECIST 1.1, VA/DA patvirtinimas nereikalingas..
- Stratifikuotas CMH testas.

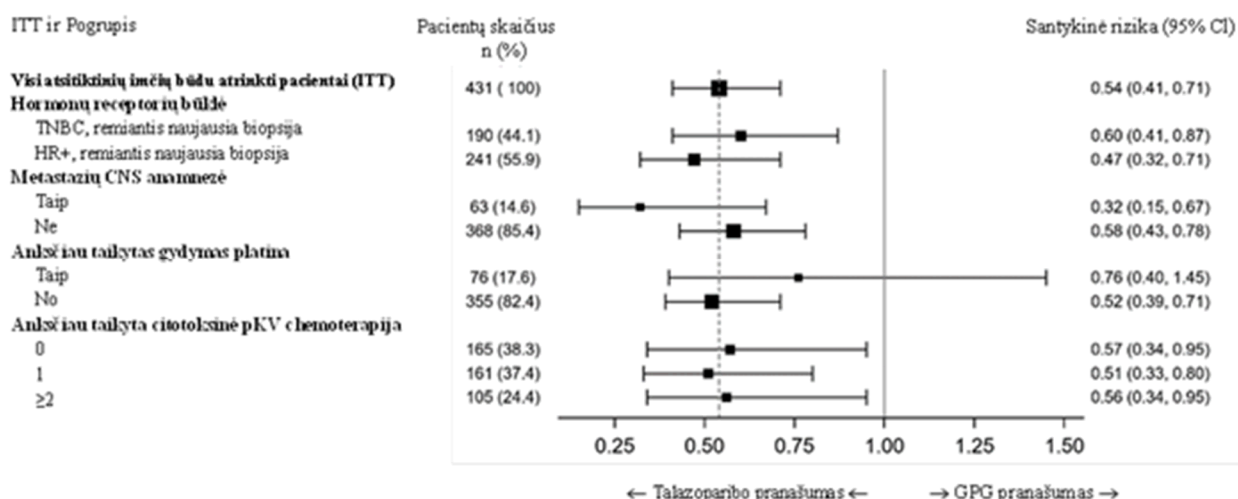
1 pav. IbLP Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) kreivės. Tyrimas EMBRACA



Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo.

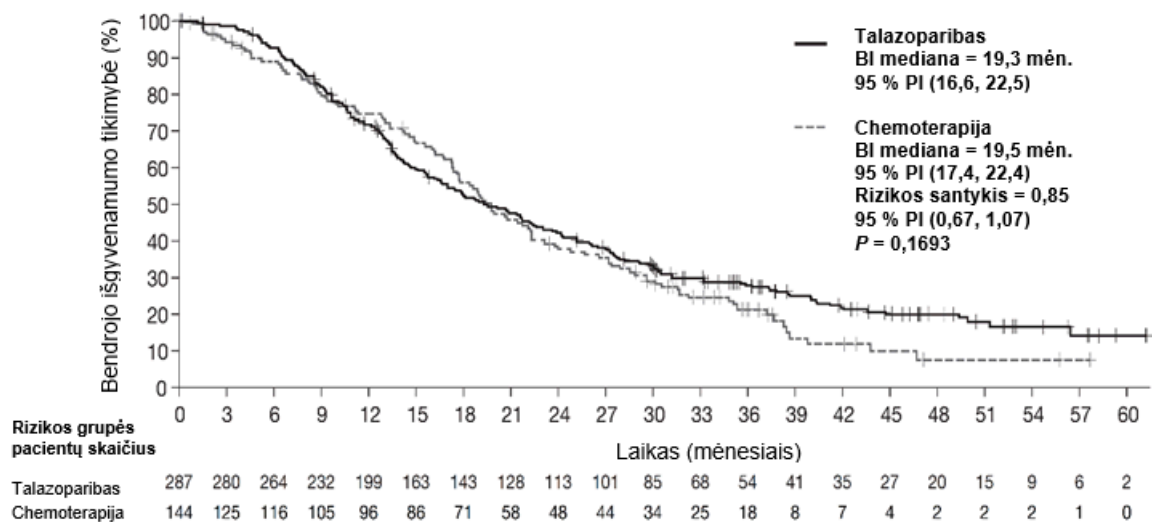
Siekiant ištirti vidinį tyrimo poveikio vertinimo nuoseklumą, remiantis prognozės veiksniais ir pirminio vertinimo charakteristikomis atliktos iš anksto apibūdinto IbLP pogrupio analizės. Pagal bendruosius rezultatus, ligos progresavimo arba mirties rizikos rezultatai buvo palankesni visuose atskiruose talazoparibo grupės pogrupiuose (2 pav.).

2 pav. IbLP pagrindiniuose pogrūpiuose blobograma (angl. *Forest plot*). Tyrimas EMBRACA



Santrumpos: pKV = pažengęs krūties vėžys; PI = pasikliautinis intervalas; CNS = centrinė nervų sistema; HR+ = nustatyta hormonų receptorių; ITT = ketinama gydyti; GPG = gydytojo parinktas gydymas (chemoterapija); IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; TNBC = krūties vėžys nesant trijų hormonų receptorių

3 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) kreivės. Tyrimas EMBRACA



Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; BI = bendrasis išgyvenamumas.
Pirminės analizės p vertė apskaičiuota stratifikuoto logranginio testo metodu.

Metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys (mKAPV)

Tyrimas TALAPRO-2

TALAPRO-2 buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu mKAPV sergantys pacientai (N = 805) buvo santykiu 1:1 randomizuoti vartoti Talzenna 0,5 mg vieną kartą per parą kartu su 160 mg enzalutamido vieną kartą per parą, palyginti su lyginamąja grupe, kurioje buvo vartojamas placebo kartu su 160 mg enzalutamido vieną kartą per parą. Visi pacientai gavo gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnAH) analogą arba jiems prieš tai buvo atlikta abipusė orchiektomija, be to, reikėjo, kad jų liga būtų progresavusi prieš tai gaunant androgenų deprivacijos terapiją. Buvo leidžiamas ir ankstesnis gydymas abiraterono arba taksano chemoterapija nuo metastazavusio kastracijai jautraus prostatos vėžio (mKJPV).

Randomizacija buvo suskirstyta pagal (1) gavusius gydymą abiraterono arba taksano chemoterapija ir tokio gydymo negavusius, ir pagal (2) HRR genų mutacijų statusą, kuris buvo perspektyviai ištirtas atliekant naujos kartos naviko audinio, naudojant „FoundationOne CDx“, arba cirkuliuojančios naviko DNR (cnDNR), naudojant „FoundationOne Liquid CDx“, sekoskaitą; pacientai, turintys naviko HRR genų mutacijų (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 arba RAD51C), palyginti su pacientais, neturinčiais naviko HRR genų mutacijų arba kurių statusas nežinomas.

Amžiaus mediana buvo 71 metai (diapazonas: 36–91) abiejose grupėse; 62 % buvo baltieji, 31 % buvo azijiečiai ir 2 % buvo juodaodžiai. Daugumos dalyvių (66 %) abiejose grupėse fizinė būklė pagal ECOG buvo 0. Tarp Talzenna gydytų pacientų dalis tų, kurių liga tyrimo pradžioje galėjo būti NCPpKD įvertinta pagal RECIST 1.1, buvo 30 %. Dvidešimt aštuoni procentai (28 %) pacientų prieš tai buvo gavę abiraterono arba taksano chemoterapiją. Dvidešimt procentų (20 %) pacientų turėjo navikus, kuriems buvo nustatytos HRR genų mutacijos, o 80 % pacientų navikų nebuvo nustatytos HRR genų mutacijos arba jų statusas buvo nežinomas.

Pagrindinis veiksmingumo rezultatas buvo radiografinis išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIbLP), įvertintas pagal RECIST 1.1 versiją ir Prostatos vėžio klinikinių tyrimų darbo grupės kriterijai 3 (angl. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group Criteria 3*, PCWG3) (kaulų) kriterijus, nustatytus NCPpKD. BI buvo pagal alfa kontroliuojama antrinė vertinamoji baigtis. Papildomos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo NCPpKD įvertintas OAR, PSA atsakas, laikas iki PSA progresavimo, laikas iki citotoksinės chemoterapijos inicijavimo, laikas iki antineoplazinės terapijos inicijavimo ir PFS2.

Nustatytas statistiškai reikšmingas NCPpKD įvertinto rIbLP pagerėjimas Talzenna kartu su enzalutamidu grupėje, palyginti su placebo kartu su enzalutamidu grupe. Tyrėjų vertinamo rIbLP jautrumo analizė atitiko NCPpKD įvertinto rIbLP rezultatus.

TALAPRO-2 veiksmingumo rezultatai pateikti 7 lentelėje ir 4 pav.

7 lentelė. Veiksmingumo rezultatų santrauka – TALAPRO-2 (mKAPV)*

	Talazoparibas + enzalutamidas	Placebas + enzalutamidas
NCPpKD įvertintas rIbLP	N = 402	N = 403
Įvykių skaičius (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NP (27,5, NP)	21,9 (16,6, 25,1)
Santykinė rizika (95 % PI) ^a p vertė ^b	0,627 (0,506, 0,777) p < 0,0001	
Antrasis tarpinis BI		
Įvykių skaičius (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NP (37,3, NP)	38,2 (34,1, 43,1)
Santykinė rizika (95 % PI) ^a	0,837 (0,674, 1,040)	

Santrumpos: NCPpKD = nepriklausoma centrinė peržiūra pagal koduotus duomenis; PI = pasikliautinis intervalas; KJPV = kastracijai jautrus prostatos vėžys; HRR = homologinė rekombinacinė reparacija; mKAPV = metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys; N = pacientų skaičius; NHT = naujoviška hormonų terapija; NP = nepasiekta; BI = bendras išgyvenamumas; rIbLP = radiografinis išgyvenamumas be ligos progresavimo.

* rIbLP vertės nustatytos atsižvelgiant į duomenų rinkimo pabaigos datą 2022 m. rugpjūčio 16 d. ir rIbLP stebėjimo medianą, kuri buvo 24,9 mėnesių (95 % PI: 24,7, 25,3) talazoparibo kartu su enzalutamidu grupėje ir 24,6 mėnesių (95 % PI: 22,1, 24,9) placebo kartu su enzalutamidu grupėje. Antrasis tarpinis BI nustatytas atsižvelgiant į duomenų rinkimo pabaigos datą 2023 m. kovo 28 d. ir stebėjimo medianą, kuri buvo 35,8 mėnesių (95 % PI: 33,6, 35,9) talazoparibo kartu su enzalutamidu grupėje ir 34,6 mėnesių (95 % PI: 32,7, 35,9) placebo kartu su enzalutamidu grupėje.

- ^a Santykinė rizika pagrįsta Kokso (Cox) proporcinės rizikos modeliu, stratifikuojant pagal ankstesnį gydymą NHT (abiraterono) arba taksano chemoterapija nuo KJPV (taip palyginti su ne) ir pagal HRR mutacijų statusą (deficitas palyginti su nedeficitas / nežinomas), kai < 1 yra talazoparibo naudai.
- ^b P vertės (dvipusės) iš logranginio testo, stratifikuojant pagal ankstesnį gydymą NHT (abiraterono) arba taksano chemoterapija nuo KJPV ir pagal HRR mutacijų statusą.

8 lentelė. Pogrupių analizės veiksmingumo rezultatų santrauka – TALAPRO-2 (mKAPV)*

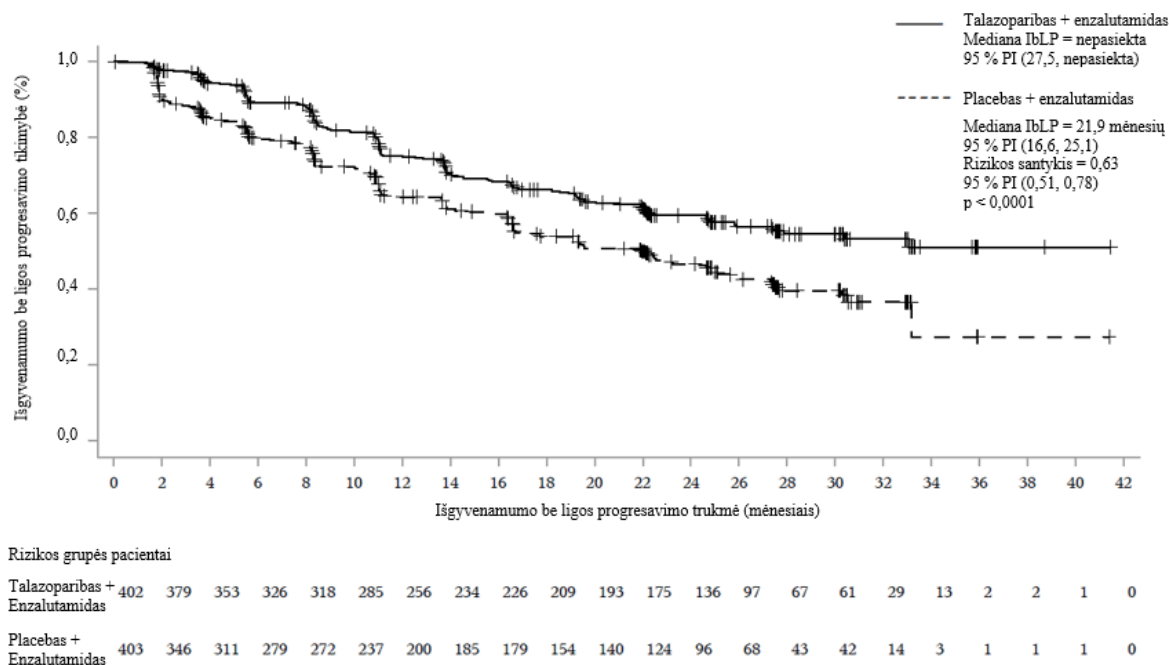
	Talazoparibas + enzalutamidas	Placebas + enzalutamidas
HRRm pogrupių analizės ^a		
HRRm	N = 85	N = 82
rIbLP pagal NCpKD		
Įvykių skaičius (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	27,9 (16,8, NP)	13,8 (10,9, 19,5)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b	0,424 (0,275, 0,653)	
Antrasis tarpinis BI		
Įvykių skaičius (%)	30 (35,3)	41 (50,0)
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	41.9 (36.4, NP)	30,8 (25,6, 38,8)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b	0,516 (0,320, 0,831)	
Ne HRRM	N = 207	N = 219
rIbLP pagal NCpKD		
Įvykių skaičius (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NP (25,8, NP)	22,4 (16,6, NP)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b	0,695 (0,511, 0,944)	
Antrasis tarpinis BI		
Įvykių skaičius (%)	82 (39,6)	96 (43,8)
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NP (33, NP)	38 (33,9, NP)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b	0,880 (0,654, 1,182)	
BRCAm pogrupių analizės ^a		
BRCAm	N = 27	N = 32
rIbLP pagal NCpKD		
Įvykių skaičius (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NP (16,8, NP)	11 (7,4, 24,6)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b	0,232 (0,101, 0,529)	
Antrasis tarpinis BI		
Įvykių skaičius (%)	12 (44,4)	18 (56,3)
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	41,9 (24,9, NP)	26,1 (15,2, NP)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b	0,558 (0,263, 1,187)	

Santrumpos: NCPpKD = nepriklausoma centrinė peržiūra pagal koduotus duomenis; BRCAm = angl. *breast cancer gene mutated*, mutavęs krūties vėžio genas; PI = pasikliautinasis intervalas; KJPV = kastracijai jautrus prostatos vėžys; cnDNR = cirkuliuojanti naviko DNR; HRRm = angl. *homologous recombination repair gene mutated*, homologinės rekombinacijos reparacijos geno mutacija; mKAPV = metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys; N = pacientų skaičius; NHT = naujoviška hormonų terapija; NP = nepasiekta; BI = bendras išgyvenamumas; rIbLP = radiografinis išgyvenamumas be ligos progresavimo.

* Atsižvelgiant į duomenų rinkimo pabaigos datą 2022 m. rugpjūčio 16 d. ir rIbLP stebėjimo medianą, kuri buvo 24,9 mėnesių (95 % PI: 24,7, 25,3) talazoparibo kartu su enzalutamidu grupėje ir 24,6 mėnesių (95 % PI: 22,1, 24,9) placebo kartu su enzalutamidu grupėje. Antrojo tarpinio BI vertės nustatytos atsižvelgiant į duomenų rinkimo pabaigos datą 2023 m. kovo 28 d. ir stebėjimo medianą, kuri buvo 35,8 mėnesių (95 % PI: 33,6, 35,9) talazoparibo kartu su enzalutamidu grupėje ir 34,6 mėnesių (95 % PI: 32,7, 35,9) placebo kartu su enzalutamidu grupėje.

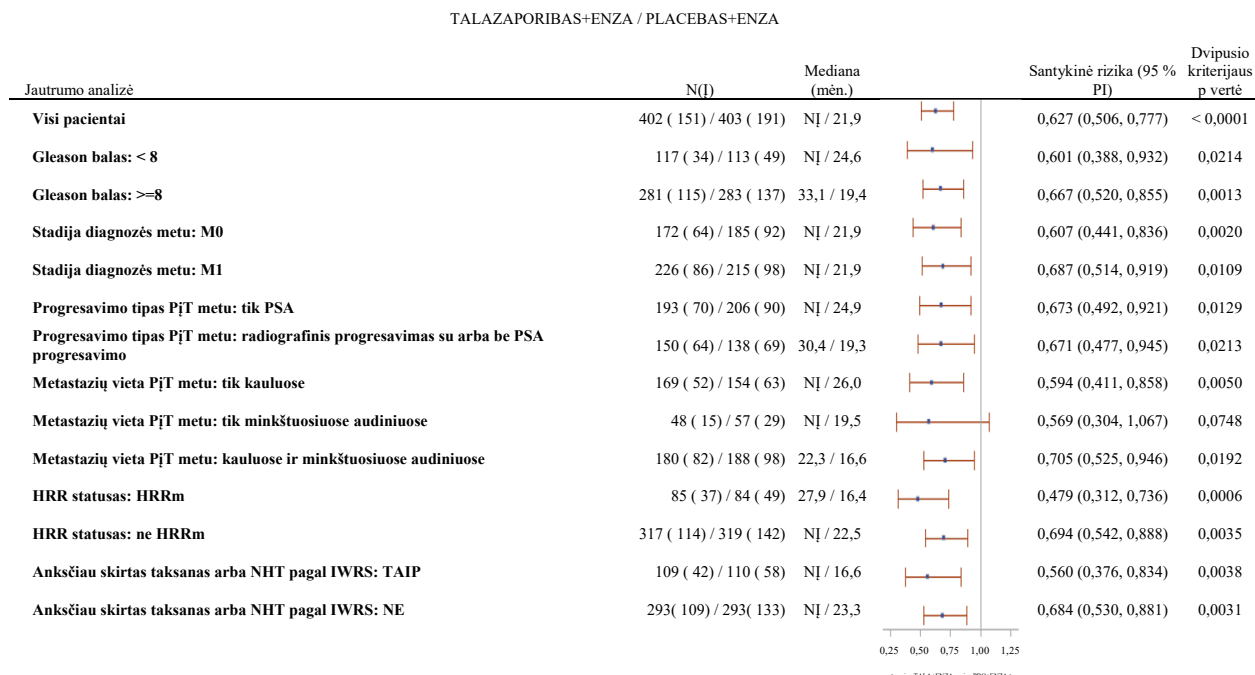
- a. Išvesta pagal perspektyvinius naviko audinio rezultatus (rezultatai žinomi iki randomizacijos) ir perspektyvinius kraujo cnDNR rezultatus (rezultatai žinomi iki randomizacijos).
- b. Santykinė rizika pagrįsta Kokso (Cox) proporcinės rizikos modeliu, stratifikuojant pagal ankstesnį gydymą NHT (abiraterono) arba taksano chemoterapija nuo KJPV (taip palyginti su ne), kai < 1 yra talazoparibo naudai.

4 pav. rIbLP Kaplan-Meier kreivės pagal NCPpKD – TALAPRO-2 (mKAPV)



Santrumpos: NCPpKD = nepriklausoma centrinė peržiūra pagal koduotus duomenis;
 PI = pasikliautinis intervalas; mKAPV = metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys;
 IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; rIbLP = radiografinis išgyvenamumas be ligos progresavimo.

5 pav. Pagrindinių iš anksto nustatytų pogrupių rIbLP analizių blobograma (angl. *Forest plot*) – TALAPRO-2 (mKAPV)



Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; ENZA = enzalutamidas; HRR = homologinė rekombinacinė reparacija; IWRS = angl. *Interactive Web Response System*, interaktyvi atsako žiniatinkliu sistema; mKAPV = metastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys; N = dalyvių skaičius; NĮ = neįvertinama / nepasiekta; NHT = naujoviška hormonų terapija; PBO = placebas; PSA = prostatos specifinis antigenas; rIbLP = radiografinis išgyvenamumas be ligos progresavimo; PĮT = patekimas į tyrimą; TALA = talazoparibas.

Rizikos santykis visų pacientų grupėje yra paremtas Cox modeliu, kuris buvo stratifikuotas pagal stratifikavimo veiksnius naudotus randomizavimo stadijoje. Pogrupių analizėje, rizikos santykis paremtas nestratifikuotu Cox modeliu, kai gydymas buvo vienintelis kintamasis. Rizikos santykis <1 rodo talazoparibo naudą.

HRR statusas nustatytas prospektyviai tiriant naviko audinio biopsijos medžiagą ir prospektyviai tiriant cirkuliuojančią naviko DNR.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti talazoparibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties vėžio ir prostatos vėžio indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vartojant kelias 0,025 mg – 2 mg diapazono dozes per parą, talazoparibo ekspozicija iš esmės didėja tiesiogiai proporcingai dozei. Pacientams skiriant 1 mg talazoparibo monoterapiją nuo krūties vėžio kelis kartus per parą, talazoparibo geometrinis vidurkis (kintamumo koeficientas % [KK%]) sritis po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė (AUC) ir maksimalios stebėtos koncentracijos plazmoje (C_{max}) diapazonas esant pusiausvirajai būsenai atitinkamai buvo nuo 126 (107) ng•h/ml iki 208 (37) ng•h/ml ir nuo 11 (90) ng/ml iki 19 (27) ng/ml. Vartojant per burną 0,5 mg talazoparibo vieną kartą per parą kartu su enzalutamidu pacientams, sergantiems mKAPV, pusiausvrios būsenos C_{trough} geometrinis vidurkis (CV%) per vizitus svyravo nuo 3,29 iki 3,68 ng/ml (45–48 %), t. y. buvo panašus į stebėtas 3,53 (61 %) ng/ml vertes, kai talazoparibo monoterapija po 1 mg vieną kartą per parą buvo skiriama krūties vėžiu sergančioms pacientėms. Vaistinio preparato skiriant kelis kartus per parą, talazoparibo koncentracija plazmoje pasiekė pusiausvirą būseną per 2–3 savaites, kai jo buvo skiriama vieno, ir per maždaug 9 savaites, kai jo buvo skiriama kartu su enzalutamidu. Talazoparibo kaupimosi rodiklio mediana vartojant kartotines 1 mg monoterapijos dozes vieną kartą per parą buvo nuo 2,3 iki 5,2. Talazoparibas yra nešiklių P-gp ir BCRP substratas.

Absorbcija

Per burną suvartojus talazoparibo, laiko iki C_{max} susidarymo (T_{max}) mediana paprastai siekė 1–2 valandas po dozės suvartojimo. Absoliučiojo biologinio prieinamumo tyrimo su žmonėmis neatlikta, tačiau remiantis išsiskyrimo su šlapimu duomenimis, absoliutusias prieinamumas siekia ne mažiau kaip 41 %, iš kurių ne mažiau kaip 69 % yra absorbuojama dalis (žr. „Eliminacija“). Manoma, kad talazoparibo ekspozicijai rūgštingumą mažinančios medžiagos reikšmingo poveikio neturi, nes talazoparibui būdingas pakankamas tirpumas esant bet kuriai pH vertei nuo 1 iki 6,8. Dvidešimt aštuoni procentai (28 %) pacientų registraciniame tyrime vartojo rūgštingumą mažinančių medžiagų, daugiausia protonų siurblio inhibitorius.

Maisto poveikis

Vartojant su maistu sumažėjo talazoparibo absorbcijos greitis, bet ne apimtis. Po pavienės talazoparibo dozės, suvartotos per burną su riebiu kaloringu maistu (maždaug 827 kalorijos, 57 % riebalų), vidutinė talazoparibo C_{max} sumažėjo maždaug 46 %, T_{max} mediana pailgėjo 1–4 valandomis, tačiau AUC_{inf} nepakito. Remiantis šiais rezultatais, Talzenna galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Talazoparibo populiacijai būdingas vidutinis akivaizdusis pasiskirstymo tūris (V_{ss}/F) siekė 420 l. *In vitro* maždaug 74 % talazoparibo susiriša su plazmos baltymais; priklausomybės nuo koncentracijos, kai jos diapazonas nuo 0,01 μM iki 1 μM, nenustatyta. Manoma, kad inkstų arba

kepenų funkcijos pažeidimas neturi įtakos talazoparibo rišimuisi su baltymais, nes prastėjant inkstų funkcijai arba kepenų funkcijai akivaizdaus polinkio į vidutinės nesusirišusio talazoparibo frakcijos (f_u) žmogaus plazmoje kitimą *in vivo* nepastebėta.

Biotransformacija

Žmonių organizme talazoparibas minimaliai skaidomas metabolizmo kepenyse būdu. Žmonėms per burną suvartojus pavienę 1 mg [^{14}C]talazoparibo dozę, plazmoje pagrindinių cirkuliuojančių metabolitų nenustatyta – talazoparibas buvo vienintelis cirkuliuojantis vaisto kilmės darinys. Šlapime ir išmatose nerasta metabolitų, iš kurių nors vieno kiekis būtų didesnis kaip 10 % suvartotos dozės.

In vitro talazoparibas neveikė kaip citochromų (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4/5 inhibitorius arba CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4 induktorius esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

In vitro talazoparibas neslopino jokių svarbių nešiklių per žarnų, kepenų ar inkstų membranas (P-gp, BCRP, organinius anijonus transportuojančių polipeptidų [OATP]1B1, OATP1B3; organinių katijonų nešiklių [angl. *Organic Kationic Transporter*, OCT] OCT1, OCT2; organinių anijonų nešiklių [angl. *Organic Anion Transporter*, OAT] OAT1, OAT3; tulžies rūgščių eksporto siurblio [angl. *Bile salt export pump*, BSEP]; dauginių vaistų ir toksinų išstūmimo [angl. *Multidrug And Toxin Extrusion*, MATE] baltymų MATE1 ir MATE2-K) esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

In vitro talazoparibas neslopino jokių svarbių uridindifosfato gliukuronoziltransferazės (UGT) izoformų (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 ir 2B15) esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

Eliminacija

Pagrindinis talazoparibo eliminacijos būdas yra nepakitusio vaistinio preparato šalinimas per inkstus (pasyvioji filtracija ir aktyvioji sekrecija). Tikėtina, kad talazoparibo aktyviosios sekrecijos per inkstus procese dalyvauja P-gp. Vėžiu sergantiems pacientams talazoparibo vidutinė ($\pm$ standartinis nuokrypis) galutinė pusėjimo plazmoje trukmė siekė 90 (± 58) valandų, o populiacijai būdingas vidutinis (kintamumas tarp tiriamųjų) akivaizdusis per burną suvartotos dozės klirensas (angl. CL/F) – 6,5 (31 %) l/h. 6 pacientams per burną suvartojus pavienę [^{14}C]talazoparibo dozę, maždaug 69 % ($\pm 8,6$ %) skirtos radioaktyvios dozės išsiskyrė su šlapimu, o 20 % ($\pm 5,5$ %) – su išmatomis. Pagrindinis eliminacijos būdas buvo nepakitusio talazoparibo šalinimas su šlapimu (taip pasišalino 55 % skirtos dozės), o 14 % nepakitusio talazoparibo išsiskyrė su išmatomis.

Ypatingosios populiacijos

Amžius, lytis ir kūno masė

Populiacijos FK analizė atlikta naudojant 490 vėžiu sergančių pacientų, gavusių 1 mg talazoparibo kasdien monoterapiją, duomenis, siekiant įvertinti amžiaus (nuo 18 iki 88 metų), lyties (53 vyrai ir 437 moterys) ir kūno masės (nuo 35,7 kg iki 162 kg) svarbą talazoparibo FK. Rezultatai parodė, kad amžius, lytis ir kūno masė kliniškai reikšmingo poveikio talazoparibo FK neturi.

Rasė

Remiantis populiacijos FK analizės, į kurią įtraukta 490 pacientų, gavusių 1 mg talazoparibo kasdien monoterapiją, iš kurių 41 pacientas buvo azijietis, 449 pacientai buvo neazijiečiai (361 baltaodis, 16 juodaodžių, 9 kitų rasių ir 63, kurių rasė nežinoma), duomenimis, azijiečiams pacientams nustatyta 23,7 % didesnė talazoparibo CL/F vertė, palyginti su neazijiečiais pacientais; tai sąlygojo 19,2 % mažesnę ekspoziciją (pagal AUC), būdingą azijiečiams pacientams.

Vaikų populiacija

Talazoparibo farmakokinetika <18 metų amžiaus pacientams neištirta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Talazoparibo monoterapija

FK tyrimo su pažengusiu vėžiu sergančiais pacientais, turinčiais įvairių laipsnių inkstų funkcijos pažeidimą, duomenys rodo, kad bendroji talazoparibo ekspozicija (AUC_{0-24}) po kartotinių talazoparibo dozių, vartotų kartą per parą, buvo atitinkamai 92 % ir 169 % didesnė pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista vidutiniškai ($aGFR\ 30 - <60\text{ ml/min}$) ir sunkiai ($aGFR < 30\text{ ml/min}$), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali ($aGFR \geq 90\text{ ml/min}$). Talazoparibo C_{maks} buvo atitinkamai 90 % ir 107 % didesnė pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista vidutiniškai arba sunkiai, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Talazoparibo ekspozicija pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista silpnai ($aGFR\ 60 - <90\text{ ml/min}$) buvo panaši į tų, kurių inkstų funkcija normali. Be to, remiantis populiacijos FK analize, atlikta naudojant 490 pacientų duomenis, iš kurių 132 pacientų inkstų funkcija buvo lengvai pažeista ($60\text{ ml/min} \leq CrCl < 90\text{ ml/min}$), 33 pacientų – vidutiniškai pažeista ($30\text{ ml/min} \leq CrCl < 60\text{ ml/min}$), o 1 paciento – sunkiai pažeista ($CrCl < 30\text{ ml/min}$), pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista lengvai arba vidutiniškai, nustatytas atitinkamai 14 % ir 37 % mažesnis talazoparibo CL/F (tai atitinkamai reiškia 17 % ir 59 % AUC padidėjimą), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali ($CrCl \geq 90\text{ ml/min}$). Talazoparibo FK pacientams, kuriems reikia hemodializės, neiširta (žr. 4.2 skyrių).

Talazoparibo vartojimas kartu su enzalutamidu

Buvo remtasi populiacijos FK analize, kurioje dalyvavo 412 mKAPV pacientų, kuriems talazoparibas buvo skiriamas kartu su enzalutamidu: 152 pacientai turėjo lengvą inkstų funkcijos sutrikimą ($60\text{ ml/min} \leq CrCl < 90\text{ ml/min}$), 72 pacientai turėjo vidutinį inkstų funkcijos sutrikimą ($30\text{ ml/min} \leq CrCl < 60\text{ ml/min}$) ir 2 pacientai turėjo sunkų inkstų funkcijos sutrikimą ($CrCl < 30\text{ ml/min}$). Prognozuojamas talazoparibo CL/F sumažėjo 8,0 % ir 27,1 %, o AUC atitinkamai padidėjo 9 % ir 37 % pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai ir vidutiniškai, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Talazoparibo FK pacientams, kuriems reikia hemodializės, neiširta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Talazoparibo monoterapija

Remiantis populiacijos FK analize, atlikta naudojant 490 pacientų, gavusių 1 mg talazoparibo kasdien monoterapiją, duomenis, iš kurių 118 pacientų kepenų funkcija buvo pažeista lengvai (bendrasis bilirubinas $\leq 1,0 \times VNR$, o AST $> VNR$, arba bendrasis bilirubinas $> \text{nuo } 1,0 \text{ iki } 1,5 \times VNR$, o AST rodmuo bet koks), silpnai pažeista kepenų funkcija įtakos talazoparibo FK neturi. Talazoparibo FK pacientams, kurių kepenų funkcija normali arba kurių kepenų funkcija pažeista lengvai, vidutiniškai (bendrasis bilirubinas $\text{nuo } > 1,5 \text{ iki } 3,0 \times VNR$, o AST rodmuo bet koks) arba sunkiai (bendrasis bilirubinas $> 3,0 \times VNR$, o AST rodmuo bet koks), buvo tirta FK tyrimu. Populiacijos FK analizė, atlikta naudojant duomenis iš šio FK tyrimo, parodė, kad lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos pažeidimas reikšmingos įtakos talazoparibo farmakokinetikai neturėjo (žr. 4.2 skyrių).

Talazoparibas, vartojamas kartu su enzalutamidu

Talazoparibo kartu su enzalutamidu FK netirta pacientams, turintiems vidutinio sunkumo arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su talazoparibu neatlikta.

Genotoksiškumas

Bakterijų grįžtamųjų mutacijų Amesio (*Ames*) bandymu talazoparibo mutageninio poveikio nenustatyta. Talazoparibas klastogeniškai veikė *in vitro* atliekant chromosomų aberacijų tyrimą su

žmonių periferinio kraujo limfocitais ir *in vivo* atliekant kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą su žiurkėmis, kai ekspozicija buvo panaši į pasiekiamą vartojant klinikinės dozės. Šis klastogeniškumas atitiko genomo nestabilumą, sukliamą pagrindinio talazoparibo farmakologinio poveikio, ir rodo galimą genotoksinį poveikį žmonėms.

Kartotinių dozių toksiškumas

Pagrindiniai kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir šunimis radiniai esant subterapinėms ekspozicijoms buvo kaulų čiulpų ląstelių trūkumas (hipoceliuliniai kaulų čiulpai) su nuo dozės priklausomu kraujodaros ląstelių sumažėjimu, dauginių organų limfoidinio audinio sunykimas ir sėklidžių, prielipų bei sėklinių kanalėlių atrofija ir (arba) degeneraciniai pokyčiai. Papildomi radiniai esant didesnėms ekspozicijoms buvo nuo dozės priklausomas apoptozės (nekrozės) virškinimo trakte (VT), kepenyse ir kiaušidėse atvejų padažnėjimas. Dauguma histopatologinių radinių praėjus 4 savaitėms po dozavimo nutraukimo iš esmės atsistatė, o radiniai sėklidėse – atsistatė iš dalies. Šie toksinio poveikio radiniai atitinka talazoparibo farmakologines savybes ir jo pasiskirstymo audiniuose pobūdį.

Toksinis poveikis vystymuisi

Embriofetalinio vystymosi tyrime su žiurkėmis talazoparibas sukėlė embrionų (vaisių) žūtį, vaisių formavimosi ydas (įkritusios akys, mažos akys, skelti krūtinkaulio slanksteliai, susiliejusios kaklo slankstelių arkos) ir kaulų struktūros pakitimus, kai sisteminė vaikingų patelių ekspozicija pagal AUC₂₄ sudarė maždaug 0,09-ąją dalį ekspozicijos, būdingos rekomenduojamą dozę vartojantiems žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Silicinta mikrokristalinė celiuliozė (mikrokristalinė celiuliozė ir silicio dioksidas)

0,1 mg kapsulės apvalkalas

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)

0,25 mg kapsulės apvalkalas

Hipromeliozė
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)

1 mg kapsulės apvalkalas

Hipromeliozė
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)

Užrašo rašalas

Šelakas (E904)
Propilenglikolis (E1520)
Amonio hidroksidas (E527)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Kalio hidroksidas (E525)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Talzenna 0,1 mg kietosios kapsulės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas ir polipropileno (PP) uždoris su karštuoju indukcijos būdu uždarytu sandarikliu. Pakuotės dydis: kartoninės dėžutės, kuriose yra 30 kapsulių DTPE buteliuke.

Talzenna 0,25 mg kietosios kapsulės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas ir polipropileno (PP) uždoris su karštuoju indukcijos būdu uždarytu sandarikliu. Pakuotės dydis: kartoninės dėžutės, kuriose yra 30 kapsulių DTPE buteliuke.

Polivinilchlorido / polivinilidenchlorido (PVC / PVdC) perforuota dalomoji lizdinė plokštelė su nulupama aliuminio folijos nugarėle. Pakuotės dydžiai: kartoninės dėžutės, kuriose yra 30 × 1 kapsulių, 60 × 1 kapsulių arba 90 × 1 kapsulių dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Talzenna 1 mg kietosios kapsulės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas ir polipropileno (PP) uždoris su karštuoju indukcijos būdu uždarytu sandarikliu. Pakuotės dydis: kartoninės dėžutės, kuriose yra 30 kapsulių DTPE buteliuke.

Polivinilchlorido / polivinilidenchlorido (PVC / PVdC) perforuota dalomoji lizdinė plokštelė su nulupama aliuminio folijos nugarėle. Pakuotės dydis: kartoninės dėžutės, kuriose yra 30 × 1 kapsulių dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Talzenna 0,1 mg kietosios kapsulės

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg kietosios kapsulės

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg kietosios kapsulės

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. birželio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2024 m. balandžio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
PAES: siekiant išsamiau apibūdinti ilgalaikį talazoparibo kartu su enzalutamidu veiksmingumą pacientams, sergantiems mKAPV ir dalyvaujantiems tyrime C3441021 (TALAPRO-2), registruotojas turi pateikti galutinių BI duomenų analizę visoje pacientų populiacijoje ir visuose biologinių žymenų pogrupiuose (pagal BRCAm ir HRRm statusą), įskaitant visų pogrupių rIbLP ir BI KM kreives. Klinikinio tyrimo ataskaita turi būti pateikta iki:	2025 m. vasario mėn.

•

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Talzenna 0,1 mg kietosios kapsulės
talazoparibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra talazoparibo tozilate, atitinkančio 0,1 mg talazoparibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
30 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Nurykite visą. Kapsulių negalima atidaryti, traiškyti arba kramtyti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1377/007 (30 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Talzenna 0,1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Talzenna 0,1 mg kietosios kapsulės
talazoparibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 0,1 mg talazoparibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
30 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną. Nurykite visą.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1377/007 (30 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Talzenna 0,25 mg kietosios kapsulės
talazoparibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 0,25 mg talazoparibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
30 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Nurykite visą. Kapsulių negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1377/001 (30 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Talzenna 0,25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Talzenna 0,25 mg kietosios kapsulės
talazoparibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 0,25 mg talazoparibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
30 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną. Nurykite visą.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1377/001 (30 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Talzenna 0,25 mg kietosios kapsulės
talazoparibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 0,25 mg talazoparibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
30 × 1 kapsulių
60 × 1 kapsulių
90 × 1 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Nurykite visą. Kapsulių negalima atidaryti, traiškyti arba kramtyti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Talzenna 0,25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Talzenna 0,25 mg kapsulės
talazoparibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Talzenna 1 mg kietosios kapsulės
talazoparibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 1 mg talazoparibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
30 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Nurykite visą. Kapsulių negalima atidaryti, traiškyti arba kramtyti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1377/005 (30 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Talzenna 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Talzenna 1 mg kietosios kapsulės
talazoparibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 1 mg talazoparibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
30 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną. Nurykite visą.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1377/005 (30 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Talzenna 1 mg kietosios kapsulės
talazoparibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 1 mg talazoparibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
30 × 1 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Nurykite visą. Kapsulių negalima atidaryti, traiškyti arba kramtyti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1377/006 (30 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Talzenna 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Talzenna 1 mg kapsulės
talazoparibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Talzenna 0,1 mg kietosios kapsulės
Talzenna 0,25 mg kietosios kapsulės
Talzenna 1 mg kietosios kapsulės
talazoparibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Talzenna ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Talzenna
3. Kaip vartoti Talzenna
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Talzenna
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Talzenna ir kam jis vartojamas

Kas yra Talzenna ir kaip jis veikia

Talzenna sudėtyje yra veikliosios medžiagos talazoparibo. Tai yra vaisto tipas, kuriuo gydomas vėžys; šis vaistas vadinamas poli(ADF- ribozės) polimerazės (PARP) inhibitoriumi (slopikliu).

Talzenna veikia blokuodamas PARP fermentą, taisantį tam tikrą pažeistą vėžinių ląstelių DNR. Todėl vėžinės ląstelės negali atsigaivinti ir žūva.

Kam vartojamas Talzenna

Talzenna yra vaistas, skiriamas

- vienas suaugusiems, sergantiems krūties vėžiu, dar vadinamu HER2 atžvilgiu neigiamu krūties vėžiu), kurie turi įgimtą pažeistą BRCA geną. Sveikatos priežiūros specialistas išters Jus, kad nustatytų, jog Talzenna Jums tinka.
- kartu su vaistu, kuris vadinasi enzalutamidas, gydyti prostatos vėžiu sergančius suaugusiuosius, kurių testosterono lygio nebepavyksta sumažinti taikant hormonų terapiją arba chirurginį gydymą.

Talzenna skiriamas kai vėžys išplitęs už pirminio naviko ribų arba į kitas kūno vietas (metastazavęs).

Jeigu turite klausimų, kaip Talzenna veikia arba kodėl šio vaisto skyrė Jums, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Talzenna

Talzenna vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija talazoparibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu žindote kūdikį.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu prieš pradėdant vartoti Talzenna arba gydant Jus pasireiškia šiame skyriuje aprašytų simptomų, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Mažas kraujo ląstelių skaičius

Talzenna mažina kraujo ląstelių skaičių, pvz., raudonųjų kraujo kūnelių skaičių (anemija), baltųjų kraujo kūnelių skaičių (neutropenija) arba kraujo plokštelių skaičių (trombocitopenija). Turite atkreipti dėmesį į šiuos požymius ir simptomus:

- **Anemija.** Jeigu dūstate, jaučiatės labai pavargę, Jūsų oda blyški arba sparčiai plaka širdis – tai gali rodyti, kad sumažėjo raudonųjų kraujo kūnelių (eritrocitų) skaičius.
- **Neutropenija.** Jeigu susirgote infekcine liga, jaučiate šaltkrėtį ar drebulį arba karščiujate – tai gali rodyti, kad sumažėjo baltųjų kraujo kūnelių skaičius.
- **Trombocitopenija.** Jeigu susižeidus greičiau nei įprastai susidaro kraujosruvos arba ilgiau nei įprastai kraujuojate – tai gali rodyti, kad sumažėjo kraujo plokštelių skaičius.

Gydantis Talzenna, Jums bus reguliariai tiriamas kraujas, siekiant patikrinti kraujo ląsteles (baltuosius kraujo kūnelius, raudonuosius kraujo kūnelius ir kraujo plokšteles).

Rimti kaulų čiulpų sutrikimai

Retais atvejais mažas kraujo ląstelių skaičius gali rodyti rimtesnius kaulų čiulpų sutrikimus, pvz., mielodisplazinį sindromą (MDS) arba ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML). Galbūt gydytojas norės atlikti kaulų čiulpų tyrimą, kad patikrintų, ar nėra šių sutrikimų.

Kraujo krešuliai

Talzenna gali sukelti kraujo krešulių susidarymą venose. Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jei pasireiškia kraujo krešulių venose požymiai ar simptomai, tokie kaip skausmas ar sustingimas, pažeistos kojos (arba rankos) patinimas ir paraudimas, krūtinės skausmas, dusulys ar galvos svaigimas.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Galinės pastoti moterys ir vyrai turintys partneres, kurios gali pastoti, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žemiau žiūrėkite skyrių „Vyrų ir moterų kontracepcija“.

Vaikams ir paaugliams

Talzenna neskirtas vaikams arba paaugliams (jaunesniems nei 18 metų amžiaus).

Kiti vaistai ir Talzenna

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, net jeigu tie vaistai įsigijami be recepto arba tai žoliniai vaistai. To reikia, nes Talzenna gali keisti tam tikrų vaistų veikimo pobūdį. Kai kurie vaistai taip pat gali keisti Talzenna veikimo pobūdį.

Ypač šie vaistai gali didinti Talzenna šalutinio poveikio riziką:

- Amiodaronas, karvedilolis, dronedaronas, propafenonas, chinidinas, ranolazinas ir verapamilis - paprastai skirti širdies ligoms gydyti.
- Antibiotikai klaritromicinas ir eritromicinas - skirti bakterinėms infekcijoms gydyti.
- Itrakonazolas ir ketokonazolas - skirti grybelinėms infekcijoms gydyti.
- Kobicistatas, darunaviras, indinaviras, lopinaviras, ritonaviras, sakvinaviras, telapreviras ir tipranaviras - skirti ŽIV infekcijai (AIDS) gydyti.
- Ciklosporinas - skirtas atmetimo reakcijoms po organų persodinimo išvengti.
- Lapatinibas - skirtas pacientams, sergantiems tam tikrų rūšių krūties vėžiu, gydyti.
- Kurkuminas (randamas, pvz., ciberžolės šaknyje), esantis kai kuriuose vaistuose (žemiau žiūrėkit skyrių „Talzenna vartojimas su maistu ir gėrimais“).

Šie vaistai gali sumažinti Talzenna poveikį:

- Karbamazepinas ir fenitoinas - vaistai nuo epilepsijos, skirti priepuoliams arba traukuliams gydyti.
- Paprastosios jonažolės (lot. *Hypericum perforatum*) - žoliniai vaistai, skirti lengvai depresijai ir nerimui gydyti.

Talzenna vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami Talzenna nevartokite maisto papildų su kurkuminu, nes jis gali padidinti Talzenna šalutinį poveikį. Kurkumino yra randama dažinės ciberžolės šaknyje, todėl reikia nevartoti ciberžolės šaknies dideliais kiekiais, tačiau nėra tikėtina, kad vartojimas su maisto prieskoniais gali sukelti problemų.

Nėštumas

Talzenna gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Prieš pradėdamas gydymą Talzenna, gydytojas Jums skirs nėštumo testą.

- Jeigu esate nėščia, Talzenna vartoti draudžiama, nebent gydytojas manytų, jog tai būtina.
- Jums negalima pastoti vartojant Talzenna.
- Esant bet kokiai galimybei Jums arba Jūsų partnerei pastoti, pasitarkite su gydytoju dėl kontracepcijos.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Moterys, kurios gali pastoti, turi naudoti veiksmingą pastojimo kontrolės (kontracepcijos) metodą gydymo Talzenna metu ir ne trumpiau kaip 7 mėnesius po paskutinės Talzenna dozės. Kadangi hormoninių kontracepcijos priemonių vartoti nerekomenduojama, jei sergate krūties vėžiu, turite naudoti du ne hormoninius kontracepcijos metodus.

Pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu apie pastojimo kontrolės metodus, kurie gali Jums tikti.

Vyrai, turintys nėščią arba galinčią pastoti partnerę, turi naudoti veiksmingą apvaisinimo kontrolės (kontracepcijos) metodą (net jeigu jiems atlikta vazektomija) gydymo Talzenna metu ir ne trumpiau kaip 4 mėnesius po paskutinės vaisto dozės.

Žindymas

Vartojant Talzenna ir mažiausiai 1 mėnesį po paskutinės dozės, žindyti negalima. Nežinoma, ar Talzenna patenka į motinos pieną.

Vaisingumas

Talazoparibas gali sumažinti vaisingo amžiaus vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Talzenna gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Jeigu jaučiatės apsvaigę, silpni arba pavargę (tai labai dažnas šalutinis Talzenna poveikis), turite nevairuoti arba nevaldyti mechanizmų.

3. Kaip vartoti Talzenna

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Talzenna vartojamas per burną vieną kartą per parą. Rekomenduojama dozė yra:

- sergant krūties vėžiu: viena 1 mg Talzenna kapsulė.
- sergant prostatos vėžiu: Talzenna vartojamas su vaistu, kuris vadinasi enzalutamidas. Įprastinė Talzenna dozė yra 0,5 mg (dvi 0,25 mg kapsulės).

Jeigu vartojant Talzenna vieną arba kartu su enzalutamidu pasireišk tam tikras šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių), gydytojas gali sumažinti dozę, laikinai sustabdyti gydymą arba jį visai nutraukti. Vartokite Talzenna ir enzalutamidą tiksliai, kaip nurodė gydytojas.

Talzenna galite vartoti su maistu arba tarp valgymų. Kapsulę reikia nuryti nepažeistą, užgeriant stikline vandens. Nekramtykite arba netrinkite kapsulių. Neatidarykite kapsulių. Venkite sąlyčio su kapsulės turiniu.

Ką daryti pavartojus per didelę Talzenna dozę?

Jei suvartojote didesnę Talzenna dozę nei Jums skirta, iškart kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Jums gali reikėti skubaus gydymo.

Pasiimkite vaisto dėžutę ir šį pakuotės lapelį, kad gydytojas žinotų, ką suvartojote.

Pamiršus pavartoti Talzenna

Jeigu praleidote dozę arba vėmėte, kitą dozę vartokite pagal grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštas išgerti arba išvemtą kapsules.

Nustojus vartoti Talzenna

Nenustokite vartoti Talzenna, kol nenurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Iškart pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį iš šių simptomų, galinčių rodyti rimtą kraujo sutrikimą:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Jeigu dūstate, jaučiatės labai pavargę, Jūsų oda blyški arba sparčiai plaka širdis – tai gali rodyti, kad sumažėjo raudonųjų kraujo kūnelių (eritrocitų) skaičius (anemija).
- Jeigu susirgote infekcine liga, jaučiate šaltkrėtį, drebulį, jaučiate, kad karščiuojate arba pakilo kūno temperatūra – tai gali rodyti, kad sumažėjo baltųjų kraujo kūnelių skaičius (neutropenija).
- Jeigu susižeidus greičiau nei įprastai susidaro kraujosruvos arba ilgiau nei įprastai kraujuoja – tai gali rodyti, kad sumažėjo kraujo plokštelių skaičius (trombocitopenija).

Pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį kitą šalutinį poveikį. Tai gali būti:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Mažas baltųjų kraujo kūnelių, raudonųjų kraujo kūnelių ir kraujo plokštelių skaičius
- Apetito sumažėjimas
- Svaigimo pojūtis
- Galvos skausmas
- Bloga savijauta (pykinimas)
- Blogavimas (vėmimas)
- Viduriavimas
- Pilvo skausmas
- Plaukų slinkimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Skonio pojūčio pakitimas (disgeuzija)
- Skausmingas kojos patinimas, krūtinės skausmas, dusulys, padažnėjęs kvėpavimas ar padažnėjęs širdies plakimas, nes tai gali būti kraujo krešulių venoje požymiai

- Virškinimo sutrikimas
- Burnos uždegimas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Nenormalus kraujo ląstelių skaičius dėl rimtų kaulų čiulpų sutrikimų (mielodisplazinis sindromas arba ūminė mieloidinė leukemija). Žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Talzenna

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ arba lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Šio vaisto vartoti negalima, jei pakuotė yra pažeista arba yra apgadinimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Talzenna sudėtis

Veiklioji medžiaga yra talazoparibas. Talzenna kietosios kapsulės tiekiamos įvairaus stiprumo.

- Talzenna 0,1 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 0,1 mg talazoparibo.
- Talzenna 0,25 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 0,25 mg talazoparibo.
- Talzenna 1 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra talazoparibo tozilato, atitinkančio 1 mg talazoparibo.

Pagalbinės medžiagos:

- Kapsulės turinys: silicinta mikrokristalinė celiuliozė (mikrokristalinė celiuliozė ir silicio dioksidas).
- 0,1 mg kapsulės apvalkalas: hipromeliozė ir titano dioksidas (E171).
- 0,25 mg kapsulės apvalkalas: hipromeliozė, geltonasis geležies oksidas (E172) ir titano dioksidas (E171).
- 1 mg kapsulės apvalkalas: hipromeliozė, geltonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171) ir raudonasis geležies oksidas (E172).
- Užrašo rašalas: šelakas (E904), propilenglikolis (E1520), amonio hidroksidas (E527), juodasis geležies oksidas (E172) ir kalio hidroksidas (E525).

Talzenna išvaizda ir kiekis pakuotėje

Talzenna 0,1 mg tiekama kaip matinė, maždaug 14 mm × 5 mm kietoji kapsulė su baltu dangteliu (ant kurio juodai atspausdinta „Pfizer“) ir baltu korpusu (ant kurio juodai atspausdinta „TLZ 0.1“).

Talzenna 0,25 mg tiekama kaip matinė, maždaug 14 mm × 5 mm kietoji kapsulė su kreminės spalvos dangteliu (ant kurio juodai atspausdinta „Pfizer“) ir baltu korpusu (ant kurio juodai atspausdinta „TLZ 0.25“).

Talzenna 1 mg tiekama kaip matinė, maždaug 14 mm × 5 mm kietoji kapsulė su šviesiai raudonos spalvos dangteliu (ant kurio juodai atspausdinta „Pfizer“) ir baltu korpusu (ant kurio juodai atspausdinta „TLZ 1“).

Talzenna 0,1 mg tiekiamas plastikiniuose buteliukuose po 30 kietųjų kapsulių.

Talzenna 0,25 mg tiekiamas perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, pakuotėse po 30 x 1, 60 x 1 arba 90 x 1 kietųjų kapsulių ir plastikiniuose buteliukuose, kuriuose yra po 30 kietųjų kapsulių.

Talzenna 1 mg tiekiamas perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, pakuotėse po 30 x 1 kietųjų kapsulių ir plastikiniuose buteliukuose, kuriuose yra po 30 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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)800 63 34 636

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 A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

Polska

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

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)9 430 040

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.