

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 0,1 mg tvrdé kapsuly
Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly
Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Talzenna 0,1 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 0,1 mg talazoparibu.

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 0,25 mg talazoparibu.

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 1 mg talazoparibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Talzenna 0,1 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadná tvrdá kapsula s rozmermi približne 14 mm × 5 mm s bielym uzáverom (vytlačený čierny nápis „Pfizer“) a bielym telom (vytlačený čierny nápis „TLZ 0.1“).

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadná tvrdá kapsula s rozmermi približne 14 mm × 5 mm so slonovinovým uzáverom (vytlačený čierny nápis „Pfizer“) a bielym telom (vytlačený čierny nápis „TLZ 0.25“).

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadná tvrdá kapsula s rozmermi približne 14 mm × 5 mm so svetločerveným uzáverom (vytlačený čierny nápis „Pfizer“) a bielym telom (vytlačený čierny nápis „TLZ 1“).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

Talzenna je indikovaná v monoterapii na liečbu dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka. Pacienti majú byť najprv liečení antracyklínom a/alebo taxánom v (neo)adjuvantnom, lokálne pokročilom alebo metastatickom režime, pokiaľ sú vhodní pre túto liečbu (pozri časť 5.1). Pacienti s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) majú byť liečení najskôr endokrinnou liečbou alebo majú byť považovaní za nevhodných na endokrinnú liečbu.

Karcinóm prostaty

Talzenna je indikovaná v kombinácii s enzalutamidom na liečbu dospelých pacientov s metastatickým karcinómom prostaty rezistentným voči kastrácii (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Talzennou má začať a má na ňu dozeráť lekár, ktorý má skúsenosti s používaním liekov proti nádorovému ochoreniu.

Výber pacientov

Karcinóm prsníka

Pacienti majú byť na liečbu karcinómu prsníka Talzennou vyberaní na základe prítomnosti patogénnych alebo potenciálne patogénnych zárodočných mutácií BRCA stanovených skúseným laboratóriom pomocou validovanej testovacej metódy.

Genetické poradenstvo pre pacientov s mutáciami BRCA sa má vykonávať v súlade s miestnymi predpismi podľa potreby.

Karcinóm prostaty

Na výber pacientov s mCRPC na liečbu Talzennou sa nevyžaduje testovanie nádorových mutácií.

Dávkovanie

Talzenna v monoterapii (karcinóm prsníka)

Odporúčaná dávka je 1 mg talazoparibu jedenkrát denne. Pacienti majú byť liečení dovtedy, kým nedôjde k progresii ochorenia alebo neprijateľnej toxicite.

Talzenna v kombinácii s enzalutamidom (karcinóm prostaty)

Odporúčaná dávka je 0,5 mg talazoparibu v kombinácii so 160 mg enzalutamidu jedenkrát denne. Pacienti majú byť liečení dovtedy, kým nedôjde k progresii ochorenia alebo neprijateľnej toxicite.

Farmakologická kastrácia s analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) má pokračovať počas liečby u tých pacientov, ktorí nie sú kastrovaní chirurgicky.

Odporúčané dávkovanie enzalutamidu si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku enzalutamid.

Vynechaná dávka

Ak pacient vyvracia alebo vynechá dávku Talzenny, nesmie užiť dávku navyše. Nasledujúca predpísaná dávka sa má užiť vo zvyčajnom čase.

Úpravy dávok

Za účelom zvládania nežiaducich reakcií na liek sa má zvážiť prerušenie liečby alebo zníženie dávky na základe závažnosti a klinických prejavov (pozri tabuľku 1). Odporúčané úrovne zníženia dávok pre talazoparib v monoterapii (karcinóm prsníka) a talazoparib, keď sa používa v kombinácii s enzalutamidom (karcinóm prostaty), sú uvedené v tabuľke 2 a v tabuľke 3 v uvedenom poradí.

Pred začiatkom liečby Talzennou sa má urobiť kompletne vyšetrenie krvného obrazu a má sa pravidelne sledovať každý mesiac, ak to je klinicky indikované (pozri tabuľku 2 a časť 4.4).

Tabuľka 1. Úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

	Prerušte podávanie Talzenny, kým sa hladiny nevrátia na	Obnovte podávanie Talzenny
Hemoglobín < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Obnovte podávanie Talzenny v nasledujúcej nižšej dávke
Počet trombocytov < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Počet neutrofilov < 1 000/μl	≥ 1 500/μl	
Nehematologická nežiaduca reakcia stupňa 3 alebo 4	≤ stupeň 1	Zvážte obnovenie podávania Talzenny v nasledujúcej nižšej dávke alebo prerušte liečbu

Tabuľka 2. Úrovně zníženia dávok pre talazoparib v monoterapii (karcinóm prsníka)

	Úroveň dávky talazoparibu (karcinóm prsníka)
Odporúčaná úvodná dávka	1 mg jedenkrát denne
Prvé zníženie dávky	0,75 mg jedenkrát denne
Druhé zníženie dávky	0,5 mg jedenkrát denne
Tretie zníženie dávky	0,25 mg jedenkrát denne

Tabuľka 3. Úrovně zníženia dávok pre talazoparib používaný v kombinácii s enzalutamidom (karcinóm prostaty)

	Úroveň dávky talazoparibu (karcinóm prostaty)
Odporúčaná úvodná dávka	0,5 mg jedenkrát denne
Prvé zníženie dávky	0,35 mg jedenkrát denne
Druhé zníženie dávky	0,25 mg jedenkrát denne
Tretie zníženie dávky	0,1 mg jedenkrát denne

Úpravu dávky z dôvodu nežiaducich reakcií spojených s enzalutamidom si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku enzalutamid.

Zamýšľaným použitím 0,1 mg kapsuly je podpora úpravy dávky a nie je zameniteľná s inými silami.

Súbežná liečba inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp)

Talzenna v monoterapii (karcinóm prsníka)

Silné inhibítory P-gp môžu viesť k zvýšenej expozícii talazoparibu. Počas liečby talazoparibom je potrebné sa vyhybať súbežnému používaniu silných P-gp inhibítorov. Súbežné podávanie sa má zvážiť len po dôkladnom zhodnotení možných prínosov a rizík. Ak sa súbežnému podávaniu silného P-gp inhibítora nedá vyhnúť, dávka Talzenny sa má znížiť na nasledujúcu nižšiu dávku. Ak sa vysadí silný inhibítor P-gp, má sa zvýšiť dávka Talzenny (po 3 – 5 polčasoch eliminácie inhibítora P-gp) na dávku používanú pred začiatkom podávania silného inhibítora P-gp (pozri časť 4.5).

Talzenna používaná v kombinácii s enzalutamidom (karcinóm prostaty)

Účinok súbežného podávania inhibítorov P-gp na expozíciu talazoparibu pri podávaní talazoparibu v kombinácii s enzalutamidom sa neskúmalo. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu inhibítorov P-gp počas liečby talazoparibom (pozri časť 4.5).

Špeciálne populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín ≤ 1 × horný limit normálu [ULN] a hladina aspartátaminotransferázy (AST) > ULN alebo celkový bilirubín > 1,0 až 1,5 × ULN a akákoľvek hladina AST), stredne závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5 až 3,0 × ULN a akákoľvek hladina AST) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3,0 × ULN a akákoľvek hladina AST) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Talzenna v kombinácii s enzalutamidom sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie

pečene (Child-Pugh trieda C), pretože farmakokinetika a bezpečnosť neboli u týchto pacientov stanovené (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Karcinóm prsníka

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($60 \text{ ml/min} \leq \text{klírens kreatinínu [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) sa odporúča začiatková dávka Talzenny 0,75 mg jedenkrát denne. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) sa odporúča začiatková dávka Talzenny 0,5 mg jedenkrát denne. Talzenna nebola skúmaná u pacientov s $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ alebo u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu (pozri časť 5.2).

Karcinóm prostaty

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($60 \text{ ml/min} \leq \text{klírens kreatinínu [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$) nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) je odporúčaná dávka Talzenny 0,35 mg jedenkrát denne v kombinácii s enzalutamidom perorálne jedenkrát denne. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) je odporúčaná dávka Talzenny 0,25 mg jedenkrát denne v kombinácii s enzalutamidom jedenkrát denne. Talzenna nebola skúmaná u pacientov s $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ alebo u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Talzenny u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Talzenna je určená na perorálne použitie. Aby sa predišlo kontaktu s obsahom kapsuly, kapsuly sa majú prehĺtať celé a nesmú sa otvárať ani rozpúšťať. Môžu sa užívať spolu s jedlom alebo bez neho (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

U pacientov liečených talazoparibom bola hlásená myelosupresia pozostávajúca z anémie, leukopénie/neutropénie a/alebo trombocytopénie (pozri časť 4.8). Talazoparib sa nemá začať podávať, kým sa pacienti nezotavia z hematologickej toxicity spôsobenej predchádzajúcou liečbou ($\leq$ stupeň 1).

U pacientov užívajúcich talazoparib je potrebné vykonať opatrenia spojené s rutinným monitorovaním hematologických parametrov a príznakov a prejavov spojených s anémiou, leukopéniou/neutropéniou a/alebo trombocytopéniou. Ak k takým udalostiam dôjde, odporúčajú sa úpravy dávok (zníženie alebo prerušenie) (pozri časť 4.2). Podľa potreby sa môže použiť podporná starostlivosť s transúziou krvi a/alebo trombocytov a/alebo podávaním kolónie stimulujúcich faktorov alebo bez nich.

Myelodysplastický syndróm/akútna myeloblastová leukémia

U pacientov užívajúcich inhibítory poly (adenozíndifosfátribózo) polymerázy (PARP) vrátane talazoparibu bol hlásený myelodysplastický syndróm/akútna myeloblastová leukémia (MDS/AML). Celkovo bol MDS/AML hlásený u < 1 % pacientov so solídnym nádorom liečených talazoparibom v klinických štúdiách (pozri časť 4.8). Faktory potenciálne prispievajúce k rozvoju MDS/AML zahŕňajú predchádzajúce podanie chemoterapie obsahujúcej platínu, iné látky poškodzujúce DNA alebo rádioterapiu. Na začiatku liečby sa má urobiť kompletne vyšetrenie krvného obrazu a počas liečby sa má mesačne monitorovať kvôli príznakom hematologickej toxicity. Ak sa potvrdí MDS/AML, talazoparib sa má vysadiť.

Venózne tromboembolické udalosti

U pacientov s mCRPC sa pozorovala vyššia incidencia venózných tromboembolických udalostí s Talzennou v kombinácii s enzalutamidom v porovnaní so samotným enzalutamidom. U pacientov sa majú monitorovať klinické prejavy a príznaky hlbokaj žilovej trombózy a pľúcnej embólie a majú sa liečiť vhodnými medicínskymi postupmi (pozri časť 4.8).

Antikoncepcia u žien vo fertilnom veku

Talazoparib bol v *in vitro* teste chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch z periférnej krvi a v mikrojadrovom *in vivo* teste v kostnej dreni u potkanov klastogénny, ale v Amesovom teste nebol mutagénny (pozri časť 5.3), a pri podávaní gravidným ženám môže spôsobiť poškodenie plodu. Gravidné ženy majú byť oboznámené s možným rizikom pre plod (pozri časť 4.6). Ženy vo fertilnom veku nesmú počas užívania Talzenny otehotnieť a nesmú byť na začiatku liečby gravidné. Pred liečbou sa má všetkým ženám vo fertilnom veku urobiť tehotenský test.

U pacientok ženského pohlavia sa počas liečby Talzennou a aspoň 7 mesiacov po dokončení liečby vyžaduje vysokoúčinná metóda antikoncepcie. Keďže sa u pacientiek s karcinómom prsníka používanie hormonálnej antikoncepcie neodporúča, majú sa použiť dve nehormonálne a doplnkové antikoncepcné metódy (pozri časť 4.6).

Mužskí pacienti so ženskými partnerkami vo fertilnom veku alebo gravidnými partnerkami majú byť poučení, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby Talzennou a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke (aj ak sú po vazektómii).

4.5 Liekové a iné interakcie

Talazoparib je substrát pre liekové prenášače P-gp a proteín spôsobujúci rezistenciu karcinómu prsníka (BCRP – breast cancer resistance protein) a je prevažne eliminovaný obličkami ako nezmenená zlúčenina.

Látky, ktoré môžu ovplyvniť koncentrácie talazoparibu v plazme

Inhibítory P-gp

Účinok enzalutamidu

Súbežné podávanie so 160 mg enzalutamidu zvyšuje expozíciu talazoparibu približne 2-násobne. Podávaním talazoparibu 0,5 mg jedenkrát denne v kombinácii s enzalutamidom sa dosahuje približne rovnaká koncentrácia v ustálenom stave (C_{trough}), ako bola hlásená pre talazoparib 1 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2). Keď sa Talzena podáva súbežne s enzalutamidom, začiatková dávka Talzenny je 0,5 mg (pozri časť 4.2). Interakčný účinok iných dávok ako 160 mg enzalutamidu na talazoparib sa nekvantifikoval.

Účinok súbežného podávania iných inhibítorov P-gp na expozíciu talazoparibu pri podávaní talazoparibu v kombinácii s enzalutamidom sa neskúmal. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému

podávaníu inhibítorov P-gp, keď sa Talzenna podáva s enzalutamídom, pacient sa musí sledovať z hľadiska potenciálneho zvýšenia nežiaducich reakcií.

Účinok iných inhibítorov P-gp

Údaje zo štúdie liekových interakcií u pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi ukazujú, že súbežné podávanie viacerých denných dávok inhibítora P-gp, 100 mg itrakonazolu dvakrát denne s jednorazovou 0,5 mg dávkou talazoparibu zvýšilo celkovú expozíciu (AUC_{inf}) o približne 56 % a maximálnu koncentráciu (C_{max}) talazoparibu o 40 %, v porovnaní s jednorazovou 0,5 mg dávkou talazoparibu podanou samostatne. Populačná farmakokinetická (PK) analýza tiež ukázala, že súbežné používanie silných inhibítorov P-gp zvýšilo expozíciu talazoparibu o 45 % v porovnaní s talazoparibom podávaným samostatne.

Je potrebné sa vyhýbať súbežnému používaniu silných inhibítorov P-gp (okrem iného vrátane amiodarónu, karvedilolu, klaritromycínu, kobicistátu, darunaviru, dronedarónu, erytromycínu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, lapatinibu, lopinaviru, propafenónu, chinidínu, ranolazínu, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, tipranaviru a verapamilu). Ak sa súbežnému podávaniu silného P-gp inhibítora nedá vyhnúť, dávka Talzenny sa má znížiť (pozri časť 4.2).

Induktory P-gp

Údaje zo štúdie liekových interakcií u pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi ukazujú, že súbežné podávanie jednorazovej 1 mg dávky talazoparibu s viacerými dennými dávkami induktora P-gp, 600 mg rifampínu, pričom sa rifampín podával 30 minút pred talazoparibom v deň podania dávky talazoparibu, zvýšilo C_{max} talazoparibu o približne 37 % oproti jednorazovej 1 mg dávke talazoparibu podávanej samostatne, pričom AUC_{inf} nebolo ovplyvnené. Toto je pravdepodobne čistý účinok oboch, indukcie P-gp aj inhibície rifampínom, za testovacích podmienok v štúdií liekových interakcií. Pri súbežnom podávaní s rifampínom sa nevyžadujú žiadne úpravy dávok talazoparibu. Účinok iných induktorov P-gp na expozíciu talazoparibu však nebol skúmaný. Iné induktory P-gp (okrem iného vrátane karbamazepínu, fenytoínu a ľubovníka bodkovaného) môžu znížiť expozíciu talazoparibu.

Inhibítory BCRP

Účinok inhibítorov BCRP na PK talazoparibu nebol skúmaný *in vivo*. Súbežné podávanie talazoparibu s inhibítormi BCRP môže zvýšiť expozíciu talazoparibu. Je potrebné sa vyhýbať súbežnému používaniu silných inhibítorov BCRP (okrem iného vrátane kurkumínu a cyklosporínu). Ak sa nedá súbežnému podávaniu silných inhibítorov BCRP vyhnúť, pacienta je potrebné monitorovať ohľadom možného zvýšeného rizika nežiaducich reakcií.

Účinok látok redukujúcich kyseliny

Populačná PK analýza ukazuje, že súbežné podávanie látok redukujúcich kyseliny vrátane inhibítorov protónovej pumpy a antagonistov histamínového receptora 2 (H_2RA) alebo iných látok redukujúcich kyseliny nemá žiaden významný vplyv na absorpciu talazoparibu.

Systémová hormonálna antikoncepcia

Štúdie liekových interakcií medzi talazoparibom a perorálnymi kontraceptívami sa neuskutočnili.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku nesmú počas užívania Talzenny otehotnieť a nesmú byť na začiatku liečby gravidné. Pred liečbou sa má všetkým ženám vo fertilnom veku urobiť tehotenský test (pozri časť 4.4).

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysokoúčinné formy antikoncepcie (pozri časť 4.4) pred začiatkom liečby talazoparibom, počas liečby a 7 mesiacov po ukončení liečby talazoparibom. Keďže sa u pacientiek s karcinómom prsníka používanie hormonálnej antikoncepcie neodporúča, majú sa použiť dve nehormonálne a doplnkové antikoncepčné metódy. Poučte mužských pacientov so ženskými partnerkami vo fertilnom veku alebo gravidnými partnerkami, aby používali účinnú

antikoncepciu počas liečby Talzennou a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke (aj ak sú po vazektómii) (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Talzenny u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Talzenna môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Talzenna sa neodporúča užívať počas gravidity alebo u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa talazoparib vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko u dojčiat nemožno vylúčiť, a preto je dojčenie kontraindikované (pozri časť 4.3) počas liečby Talzennou a aspoň 1 mesiac po poslednej dávke.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o fertilitu u pacientov. Na základe neklinických nálezov na semenníkoch (čiastočne reverzibilných) a vaječníkoch (reverzibilných) môže Talzenna ovplyvniť fertilitu u mužov vo fertilnom veku (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Talzenna má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní talazoparibu sa môže vyskytnúť únava/asténia alebo závrat.

Keď sa Talzenna podáva v kombinácii s enzalutamidom, vplyv enzalutamidu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje si pozrite aj v súhrne charakteristických vlastností lieku enzalutamid.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Talzenny je založený na združených údajoch od 1 088 pacientov vrátane 690 pacientov, ktorí dostávali talazoparib v monoterapii v dávke 1 mg denne v klinických štúdiách so solídnymi nádormi, a 398 pacientov s mCRPC, ktorí dostávali talazoparib 0,5 mg v kombinácii s enzalutamidom 160 mg v štúdiu TALAPRO-2.

Najčastejšie (≥ 20 %) nežiaduce reakcie u pacientov užívajúcich talazoparib v týchto klinických štúdiách boli anémia (55,6 %), únava (52,5 %), nevoľnosť (35,8 %), neutropénia (30,3 %), trombocytopénia (25,2 %) a znížená chuť do jedla (21,1 %). Najčastejšie (≥ 10 %) nežiaduce reakcie stupňa ≥ 3 na talazoparib boli anémia (39,2 %), neutropénia (16,5 %) a trombocytopénia (11,1 %).

K úpravám dávky (zníženiu alebo prerušeniu dávky) kvôli akejkoľvek nežiaducej reakcii došlo u 58,7 % pacientov užívajúcich Talzennu 1 mg v monoterapii. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k úpravám dávky boli anémia (33,5 %), neutropénia (11,7 %) a trombocytopénia (9,9 %). K trvalému vysadeniu kvôli nežiaducej reakcii došlo u 2,9 % pacientov užívajúcich Talzennu, pričom najčastejšou bola anémia (0,6 %). Medián trvania expozície bol 5,6 mesiaca (rozsah 0,0 až 70,2).

K prerušeniu dávkovania Talzenny z dôvodu nežiaducich reakcií došlo u 62,1 % pacientov s mCRPC užívajúcich Talzennu v kombinácii s enzalutamidom, pričom najčastejšou bola anémia (44 %). K zníženiam dávky Talzenny z dôvodu nežiaducich reakcií došlo u 52,8 % pacientov, pričom najčastejšou bola anémia (43,2 %). K trvalému vysadeniu Talzenny z dôvodu nežiaducich reakcií došlo u 18,8 % pacientov, pričom najčastejšou bola anémia (8,3 %). Medián trvania expozície talazoparibu bol 86 týždňov (rozsah 0,29 až 186,14).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 4 zhrňa nežiaduce reakcie na základe združeného súboru údajov uvedené v kategóriách podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie založené na združených súboroch údajov z 8 štúdií (N = 1 088)

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín	Všetky stupne n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) <i>Menej časté</i> Myelodysplastický syndróm/akútna myeloblastová leukémia ^a	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Poruchy krvi a lymfatického systému <i>Veľmi časté</i> Trombocytopénia ^b Anémia ^c Neutropénia ^d Leukopénia ^c <i>Časté</i> Lymfopénia ^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)
Poruchy metabolizmu a výživy <i>Veľmi časté</i> Znížená chuť do jedla	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Poruchy nervového systému <i>Veľmi časté</i> Závrat Bolesť hlavy <i>Časté</i> Dysgeúzia	157 (14,4) 207 (19,0) 68 (6,3)	4 (0,4) 8 (0,7) 0 (0,0)	1 (< 0,1) N/A 0 (0,0)
Poruchy ciev <i>Časté</i> Venózný tromboembolizmus*	36 (3,3 %)	23 (2,1 %)	2 (0,2 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu <i>Veľmi časté</i> Vracanie Hnačka Nevoľnosť Bolesť brucha ^h <i>Časté</i> Stomatitída Dyspepsia	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) N/A N/A 0 (0,0) N/A
Poruchy kože a podkožného tkaniva <i>Veľmi časté</i> Alopécia	189 (17,4)	N/A	N/A
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania <i>Veľmi časté</i> Únava ⁱ	571 (52,5)	58 (5,3)	N/A

Skratky: n = počet pacientov, N/A = neaplikovateľné.

* Boli hlásené nežiaduce reakcie stupňa 5.

a. Pozri aj časť 4.4.

b. Zahŕňa preferované termíny trombocytopénia a znížený počet krvných doštičiek.

- c. Zahŕňa preferované termíny anémia, znížený hematokrit, znížená hladina hemoglobínu a znížený počet červených krviniek.
- d. Zahŕňa preferované termíny neutropénia a znížený počet neutrofilov.
- e. Zahŕňa preferované termíny leukopénia a znížený počet bielych krviniek.
- f. Zahŕňa preferované termíny znížený počet lymfocytov a lymfopénia.
- g. Zahŕňa preferované termíny pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza, žilová embólia a žilová trombóza. Pozri aj časť 4.4.
- h. Zahŕňa preferované termíny bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, nepríjemný pocit v bruchu a bolesť dolnej časti brucha.
- i. Zahŕňa preferované termíny únava a asténia.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Myelosupresia

Nežiaduce reakcie spojené s myelosupresiou, ako napríklad anémia, neutropénia a trombocytopénia, boli u pacientov liečených talazoparibom hlásené veľmi často. Udalosti spojené s myelosupresiou stupňa 3 a 4 boli hlásené pre anémiu u 37,8 % a 1,5 % pacientov, pre neutropéniu u 15,0 % a 1,6 % a pre trombocytopéniu u 8,1 % a 3,0 %. Neboli hlásené žiadne úmrtia kvôli nežiaducim reakciám spojeným s myelosupresiou.

V monoterapeutických štúdiách (populácia 1 mg/deň) boli najčastejšie nežiaduce udalosti súvisiace s myelosupresiou spojené s úpravami dávky anémia (33,5 %), neutropénia (11,7 %) a trombocytopénia (9,9 %), ktoré boli hlásené až u približne 30 % pacientov v populácii liečenej talazoparibom 1 mg/deň, pričom tou, ktorá súvisela s trvalým vysadením skúšaného lieku, bola anémia hlásená u 0,6 % pacientov.

U pacientov s mCRPC liečených talazoparibom v kombinácii s enzalutamidom viedla anémia k prerušeniu dávkovania talazoparibu u 44,0 % pacientov, znížený počet neutrofilov u 13,6 % pacientov a znížený počet krvných doštičiek u 7,8 % pacientov. Transfúzie krvi vyžadovalo celkovo 42,5 % pacientov. Najčastejšou krvnou transfúziou bola transfúzia erytrocytov 39,2 %. K ukončeniu liečby z dôvodu anémie, neutropénie a trombocytopénie došlo u 8,3 %, 3,3 % a 0,5 % pacientov v uvedenom poradí.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním talazoparibom sú obmedzené skúsenosti. U jedného pacienta, ktorý si omylom sám podal tridsať kapsúl talazoparibu 1 mg v 1. deň a bol okamžite ošetrovaný dekontamináciou žalúdka, neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie. Prejavy predávkovania nie sú stanovené. V prípade predávkovania sa má liečba talazoparibom zastaviť a lekár má zvážiť dekontamináciu žalúdka, postupovať podľa všeobecných podporných opatrení a liečiť symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XK04

Mechanizmus účinku

Talazoparib je inhibítorom enzýmov PARP, PARP1 ($IC_{50} = 0,7 \text{ nM}$) a PARP2 ($IC_{50} = 0,3 \text{ nM}$). Enzýmy PARP sú súčasťou signálnych dráh odpovede na poškodenie bunkovej DNA, ako napríklad

oprava DNA, génová transkripcia a bunková smrť. Inhibítory PARP (PARPi) uplatňujú cytotoxické účinky na nádorové bunky 2 mechanizmami – inhibíciou katalytickej aktivity PARP a zachytávaním PARP, pričom sa proteín PARP naviazaný na PARPi nedokáže ľahko uvoľniť z lézie na DNA, čím zabráňuje oprave DNA, replikácii a transkripcii, čím vedie k apoptóze a/alebo bunkovej smrti. Liečba línii nádorových buniek nesúcich defekty v génoch opravy DNA talazoparibom v monoterapii vedie k zvýšeným hladinám γ H2AX (marker dvojreťazcových zlomov v DNA), čoho výsledkom je znížená proliferácia buniek a zvýšená apoptóza. Protinádorová aktivita talazoparibu bola tiež pozorovaná na modeli so xenograftom karcinómu prsníka s mutáciou BRCA odvodeným od pacienta (PDX – patient derived xenograft), kedy bol pacient predtým liečený režimom založeným na platine, ako aj na modeli so xenograftom karcinómu prostaty pozitívneho na androgénny receptor (AR). V týchto PDX modeloch znížil talazoparib rast nádoru a zvýšil hladinu γ H2AX aj apoptózu v nádoroch.

Protinádorové účinky kombinovanej inhibície PARP a aktivity AR sú založené na týchto mechanizmoch: inhibícia signalizácie AR potláča expresiu génov pre opravu homológnu rekombináciou (HRR) vrátane BRCA1, čo vedie k citlivosti na inhibíciu PARP. Ukázalo sa, že aktivita PARP1 je nutná na maximálnu funkciu AR, takže inhibovanie PARP môže znížiť signalizáciu AR a zvýšiť citlivosť voči inhibítorom signalizácie AR. Klinická rezistencia voči blokáde AR sa niekedy spája so súbežnou deléciou RB1 a BRCA2, ktorá sa zase spája s citlivosťou na inhibíciu PARP.

Elektrofyziológia srdca

Účinok talazoparibu na srdcovú repolarizáciu bol hodnotený pomocou časovo zladených elektrokardiogramov (EKG) pri hodnotení vzťahu medzi zmenou intervalu QT korigovaného podľa srdcovej frekvencie (QTc) oproti východiskovej hodnote a zodpovedajúcimi koncentraciami talazoparibu v plazme u 37 pacientov s pokročilými solídnymi nádormi. Talazoparib nemal klinicky významný účinok na predĺženie intervalu QTc pri maximálnej klinicky odporúčanej monoterapeutickej dávke 1 mg jedenkrát denne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka so zárodočnou mutáciou BRCA (gBRCAm)

Štúdia EMBRACA

EMBRACA bola otvorená, randomizovaná, multicentrická štúdia s 2 paralelnými ramenami porovnávajúca Talzennu oproti chemoterapii (kapecitabín, eribulín, gemcitabín, vinorelbín) u pacientov s HER2-negatívnym lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka so zárodočnou mutáciou BRCA, ktorí dostávali nie viac ako 3 predchádzajúce režimy cytotoxickej chemoterapie na ich metastatické alebo lokálne pokročilé ochorenie. U pacientov sa vyžadovalo, aby dostávali liečbu antracyklínom a/alebo taxánom (ak nebola kontraindikovaná) v neoadjuvantnom, adjuvantnom a/alebo metastatickom nastavení. Od pacientov s predchádzajúcou liečbou platinou pri pokročilom ochorení sa vyžadovalo, aby nemali žiaden záznam o progresii ochorenia počas liečby platinou. Nebola povolená žiadna predchádzajúca liečba PARPi.

Zo 431 pacientov randomizovaných v štúdi EMBRACA malo 408 (95 %) centrálne potvrdenú patogénnu alebo potenciálne patogénnu gBRCAm pomocou testu v klinickej štúdi, z ktorých 354 (82 %) bolo potvrdených testom BRCAAnalysis CDx. Stav mutácie BRCA (pozitívny na gén náchylnosti na karcinóm prsníka 1 [BRCA1] alebo pozitívny na gén náchylnosti na karcinóm prsníka 2 [BRCA2]) bol podobný v oboch ramenách liečby.

Celkom bolo 431 pacientov randomizovaných v pomere 2 : 1 k podávaniu 1 mg kapsúl Talzenny jedenkrát denne alebo chemoterapie v štandardných dávkach, kým nedošlo k progresii alebo neprijateľnej toxicite. Zo 431 pacientov randomizovaných v štúdi EMBRACA bolo 287 randomizovaných do ramena s Talzennou a 144 do ramena s chemoterapiou. Randomizácia bola stratifikovaná podľa predchádzajúceho použitia chemoterapie na metastatické ochorenie (0 oproti 1, 2

alebo 3), podľa triple negatívneho stavu ochorenia (triple negative breast cancer [TNBC] oproti non-TNBC) a anamnézy metastáz v centrálnej nervovej sústave (áno oproti nie).

Demografické údaje pacientov, východiskové hodnoty a charakteristiky ochorenia boli medzi ramenami liečby v štúdií vo všeobecnosti podobné (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5. Demografické údaje, východiskové hodnoty a charakteristiky ochorenia – štúdia EMBRACA

	Talazoparib (N = 287)	Chemoterapia (N = 144)
Medián veku (roky, [rozsah])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Veková kategória (roky), n (%)		
< 50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
50 až < 65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥ 65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Pohlavie, n (%)		
Ženy	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Muži	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Rasa, n (%)		
Aziati	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Černosi alebo Afroameričania	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Belosi	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Iné	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Neuvedené	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)
Výkonnostný stav podľa ECOG, n (%)		
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Chýba	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Stav hormónálnych receptorov, n (%)		
HER2-pozitívny	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Triple negatívny	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Pozitívny na hormálne receptory (ER-pozitívny alebo PgR-pozitívny)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
Stav BRCA podľa hodnotenia centrálnym alebo miestnym laboratóriom, n (%)		
Pozitívny na mutáciu BRCA1	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
Pozitívny na mutáciu BRCA2	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
Čas od počiatočnej diagnózy karcinómu prsníka po diagnózu pokročilého karcinómu prsníka (roky)		
n	286	144
Medián	1,9	2,7
Minimum, maximum	0, 22	0, 24
Kategórie pre čas od počiatočnej diagnózy karcinómu prsníka po diagnózu pokročilého karcinómu prsníka		
< 12 mesiacov	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 mesiacov	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Počet predchádzajúcich cytotoxických režimov pre lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie		
Priemer (štandardná odchýlka)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Medián	1	1
Minimum, maximum	0, 4	0, 3
Počet pacientov, ktorí dostali predchádzajúce cytotoxické režimy na lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie, n (%)		
0	111 (38,7 %)	54 (37,5 %)

Tabuľka 5. Demografické údaje, východiskové hodnoty a charakteristiky ochorenia – štúdia EMBRACA

	Talazoparib (N = 287)	Chemoterapia (N = 144)
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 %)
Počet pacientov, ktorí dostali nasledujúce predchádzajúce liečby, n (%)		
Taxán	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
Antracyklín	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Platina	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Skratky: BRCA = gén náchylnosti na karcinóm prsníka, ER = estrogénový receptor, HER2 = receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor 2, N = počet pacientov, n = počet pacientov v kategórii, PgR = progesterónový receptor.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené v súlade s kritériami RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) verziou 1.1, podľa zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (BICR). Sekundárnymi cieľmi boli miera objektívna odpovede (ORR), celkové prežívanie (OS), bezpečnosť a PK.

Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS, primárneho cieľa účinnosti, pre Talzennu v porovnaní s chemoterapiou. V čase finálnej analýzy OS nedošlo k žiadnemu štatisticky významnému účinku na OS. Údaje o účinnosti zo štúdie EMBRACA sú zhrnuté v tabuľke 6. Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS sú zobrazené na obrázku 1 a na obrázku 3 v uvedenom poradí.

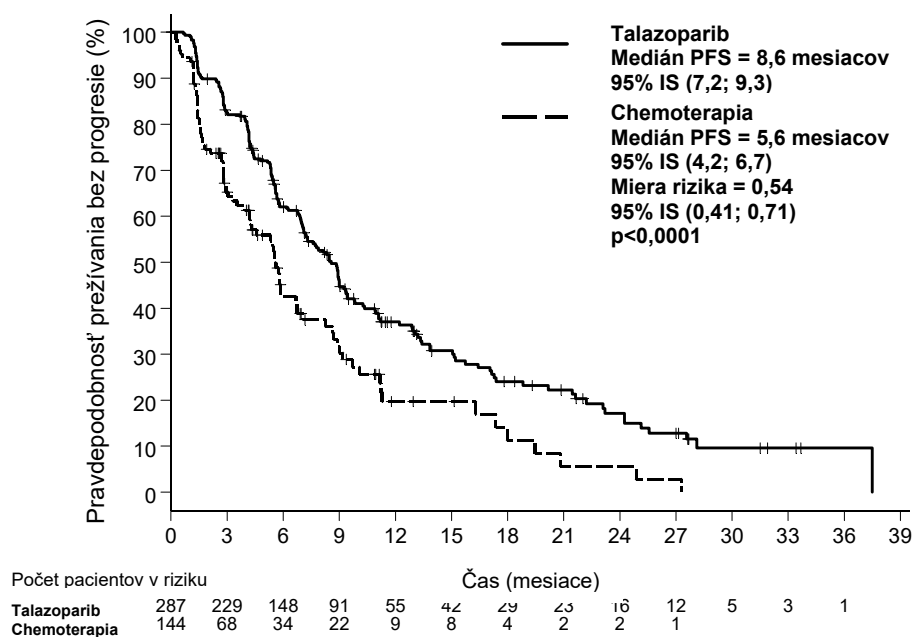
Tabuľka 6. Súhrn výsledkov účinnosti – štúdia EMBRACA*

	Talazoparib	Chemoterapia
PFS podľa BICR	N = 287	N = 144
Udalosti, počet (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Medián (95 % IS), mesiace	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Miera rizika ^a (95 % IS)	0,54 (0,41; 0,71)	
2-stranná p-hodnota ^b	p < 0,0001	
OS (finálna analýza) ^c	N = 287	N = 144
Udalosti, počet (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Medián (95 % IS), mesiace	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Miera rizika ^a (95 % IS)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
2-stranná p-hodnota ^b	p = 0,1693	
Objektívna odpoveď podľa skúšajúceho lekára ^{d, e}	N = 219	N = 114
ORR, % (95 % IS)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Pomer šancí (95 % IS)	4,99 (2,93; 8,83)	
2-stranná p-hodnota ^f	p < 0,0001	
Trvanie odpovede podľa skúšajúceho lekára ^d	N = 137	N = 31
Medián (IQR), mesiace	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Skratky: BICR = zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie, IS = interval spoľahlivosti, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, CR = kompletná odpoveď, IQR = interkvartilový rozsah, ITT = populácia „s úmyslom liečiť“, N = počet pacientov, ORR = miera objektívnej odpovede, OS = celkové prežívanie, PARP = poly (adenozíndifosfátribózo) polymeráza, PFS = prežívanie bez progresie, PR = parciálna odpoveď, RECIST 1.1 = kritériá hodnotenia odpovede u solídnych nádorov verzia 1.1.

- * PFS, ORR a trvanie odpovede sa vzťahujú na dátum ukončenia zberu údajov 15. septembra 2017 a medián následného sledovania pre PFS 13,0 mesiaca (95 % IS: 11,1; 18,4) v talazoparibovom ramene a 7,2 mesiaca (95 % IS: 4,6; 11,1) v chemoterapeutickom ramene. OS sa vzťahuje na dátum ukončenia zberu údajov 30. septembra 2019 a medián následného sledovania 44,9 mesiaca (95 % IS: 37,9; 47,0) v talazoparibovom ramene a 36,8 mesiaca (95 % IS: 34,3; 43,0) v chemoterapeutickom ramene.
- a. Miera rizika bola založená na stratifikovanom Coxovom regresnom modeli s liečbou ako jediným kovariantom (stratifikačné faktory: počet predchádzajúcich režimov cytotoxickej chemoterapie, triple negatívny stav, anamnéza metastáz v centrálnej nervovej sústave) a relatívne k chemoterapii všeobecne < 1 je v prospech talazoparibu.
- b. Stratifikovaný log-rank test.
- c. V čase finálnej analýzy OS dostávalo 46,3 % pacientov randomizovaných do talazoparibového ramena a 41,7 % pacientov randomizovaných do chemoterapeutického ramena následne platinovú liečbu a 4,5 % pacientov randomizovaných do talazoparibového ramena a 32,6 % pacientov randomizovaných do chemoterapeutického ramena dostávalo následne liečbu PARP inhibítorom.
- d. Vykonávaná v ITT populácii s merateľným ochorením, ktorá mala objektívnu odpoveď. Podiel kompletných odpovedí bol u talazoparibu 5,5 % oproti ramenu s chemoterapiou, kde to bolo 0 %.
- e. Podľa kritérií RECIST 1.1, nevyžadovalo sa potvrdenie CR/PR.
- f. Stratifikovaný test CMH.

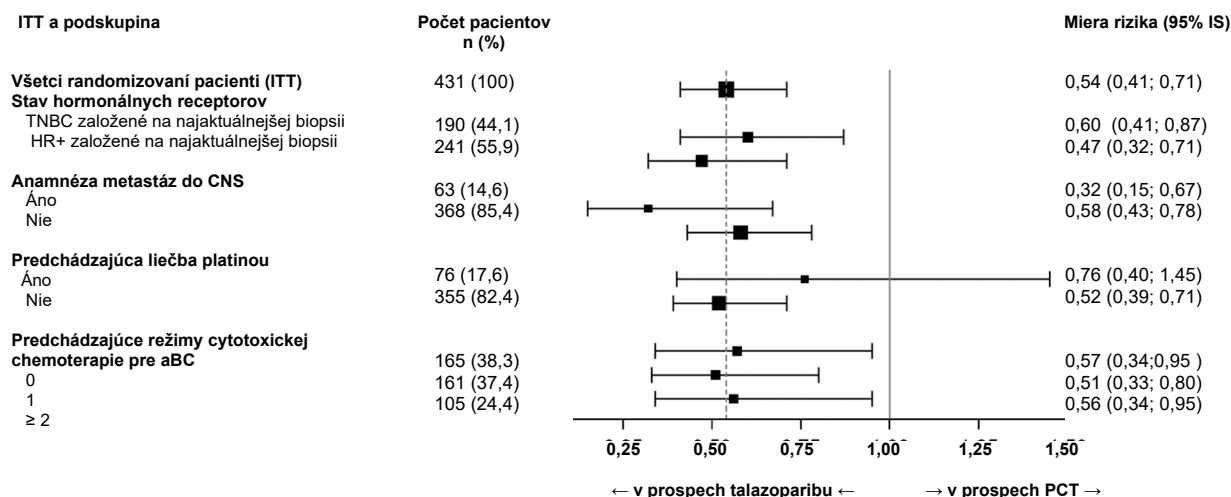
Obrázok 1. Kaplanove-Meierove krivky PFS – štúdia EMBRACA



Skratky: IS = interval spoľahlivosti, PFS = prežívanie bez progresie.

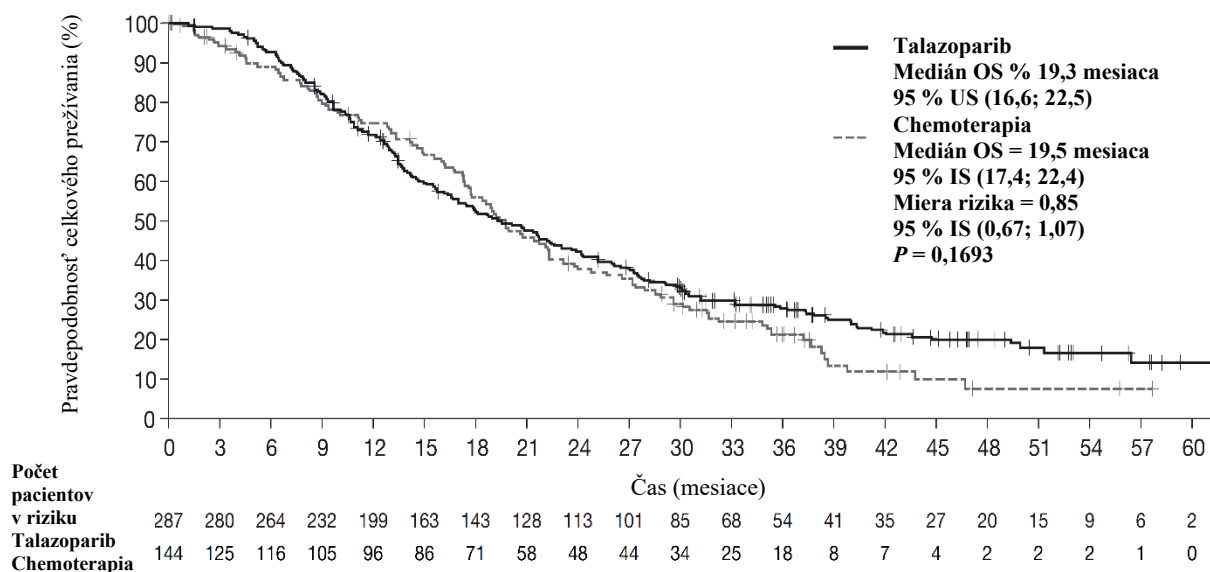
Vykonala sa séria vopred špecifikovaných podskupinových analýz PFS na základe prognostických faktorov a východiskových charakteristík, aby sa preskúmala vnútorná konzistencia liečebného účinku. V súlade s celkovými výsledkami sa pozorovalo zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v prospech ramena talazoparibu vo všetkých samostatných podskupinách pacientov (obrázok 2).

Obrázok 2. „Forest plot“ pre analýzy PFS podľa kľúčových podskupín – štúdia EMBRACA



Skratky: aBC = pokročilý karcinóm prsníka, IS = interval spoľahlivosti, CNS = centrálna nervová sústava, HR+ = pozitívita na hormálne receptory, ITT = populácia „s úmyslom sa liečiť“, PCT = liečba podľa výberu lekára (chemoterapia), PFS = prežívanie bez progresie, TNBC = triple negatívny karcinóm prsníka.

Obrázok 3. Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania – štúdia EMBRACA



Skratky: IS = interval spoľahlivosti; OS = celkové prežívanie.
P-hodnota v primárnej analýze bola založená na stratifikovanom log-rank teste.

Metastatický karcinóm prostaty rezistentný voči kastrácii (mCRPC)

Štúdia TALAPRO-2

TALAPRO-2 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, v ktorej sa pacienti (N = 805) s mCRPC randomizovali v pomere 1:1 na užívanie Talzenny 0,5 mg jedenkrát denne v kombinácii s enzalutamidom 160 mg jedenkrát denne a do porovnávacieho ramena s placebom v kombinácii s enzalutamidom 160 mg jedenkrát denne. Všetci pacienti dostávali analóg gonadotropín uvoľňujúceho hormónu (GnRH) alebo v minulosti podstúpili obojstrannú orchiektómiu a muselo u nich dôjsť k progresii počas predchádzajúcej androgénovej deprivačnej terapie. Povolená bola predchádzajúca liečba abiraterónom alebo chemoterapiou na báze taxánu na metastatický karcinóm prostaty citlivý na kastráciu (mCSPC).

Randomizácia bola stratifikovaná podľa (1) predchádzajúcej liečby abiraterónom alebo chemoterapiou na báze taxánu oproti žiadnej takejto predchádzajúcej liečbe a podľa (2) stavu mutácií génov HRR, ktorý bol prospektívne testovaný sekvenovaním novej generácie z nádorového tkaniva použitím FoundationOne CDx alebo z cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) použitím FoundationOne Liquid CDx; pacienti s nádorovými mutáciami génov HRR (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 alebo RAD51C) oproti pacientom bez nádorových mutácií génov HRR alebo pacientom s neznámym stavom.

Medián veku bol 71 rokov (rozsah 36 až 91) v oboch ramenách, 62 % bolo belochov, 31 % aziatov a 2 % černochoch. Väčšina účastníkov (66 %) v oboch ramenách mala výkonnostný stav 0 podľa ECOG. U pacientov liečených Talzennou bol podiel pacientov s merateľným ochorením na základe kritérií RECIST 1.1 pri vstupe do štúdie 30 % podľa BICR. Dvadsaťosem percent (28 %) pacientov dostávalo predchádzajúcu liečbu abiraterónom alebo chemoterapiou na báze taxánu. Dvadsať percent (20 %) malo nádor s mutáciami génov HRR a 80 % malo nádory, ktoré nemali mutácie génov HRR alebo mali neznámy stav.

Primárnym výsledkom účinnosti bolo prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS) vyhodnocované na základe kritérií RECIST verzie 1.1 a kritérií pracovnej skupiny pre klinické skúšania karcinómu prostaty 3 (PCWG3) (kritériá pre kosť) vyhodnocovaných podľa BICR. OS bolo sekundárnym koncovým ukazovateľom kontrolovaným na hladine alfa.

Bolo preukázané štatisticky signifikantné zlepšenie v rPFS vyhodnocované podľa BICR pre Talzennu v kombinácii s enzalutamidom v porovnaní s placebom v kombinácii s enzalutamidom. Analýza citlivosti pomocou hodnotenia rPFS skúšajúcim bola v súlade s výsledkami rPFS vyhodnocovanými prostredníctvom BICR.

Výsledky účinnosti v štúdiu TALAPRO-2 sú uvedené v tabuľke 7 a na obrázku 4.

Tabuľka 7. Zhrnutie výsledkov účinnosti – TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
rPFS podľa BICR	N = 402	N = 403
Udalosti, počet (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Medián (95 % IS), mesiace	NR (27,5, NR)	21,9 (16,6; 25,1)
Miera rizika (95 % IS) ^a p-hodnota ^b	0,627 (0,506; 0,777) p < 0,0001	
Druhé predbežné OS		
Udalosti, počet (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Medián (95 % IS), mesiace	NR (37,3, NR)	38,2 (34,1; 43,1)
Miera rizika (95 % IS) ^a	0,837 (0,674; 1,040)	

Skratky: BICR = zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie; IS = interval spoľahlivosti; CSPC = karcinóm prostaty citlivý na kastráciu; HRR = oprava homológno rekombináciou; mCRPC = metastatický karcinóm prostaty rezistentný voči kastrácii; N = počet pacientov; NHT = nová hormonálna terapia; NR = nedosiahnuté; OS = celkové prežívanie;; rPFS = prežívanie bez rádiografickej progresie.

* rPFS je založené na údajoch do dátumu ukončenia zberu údajov 16. augusta 2022 a mediáne ďalšieho sledovania pre rPFS 24,9 mesiaca (95 % IS: 24,7; 25,3) v ramene talazoparib plus enzalutamid a 24,6 mesiaca (95 % IS: 22,1; 24,9) v ramene placebo plus enzalutamid. Druhé predbežné OS je založené na údajoch do dátumu ukončenia zberu údajov 28. marca 2023 a mediáne ďalšieho sledovania 35,8 mesiaca (95 % IS: 33,6; 35,9) v ramene talazoparib plus enzalutamid a 34,6 mesiaca (95 % IS: 32,7; 35,9) v ramene placebo plus enzalutamid.

^a Miera rizika založená na Coxovom proporčnom modeli rizík stratifikovanom podľa predchádzajúcej liečby s NHT (abiraterón) alebo chemoterapiou na báze taxánu pre CSPC (áno verus nie) a podľa stavu mutácie HRR (deficiencia verus bez deficiencie/neznámy stav) < 1 je v prospech talazoparibu.

^b P-hodnoty (2-stranné) z log-rank testu stratifikovaného podľa predchádzajúcej liečby s NHT (abiraterón) alebo chemoterapiou na báze taxánu na CSPC a podľa stavu mutácie HRR.

Tabuľka 8. Súhrn výsledkov účinnosti pre podskupinovú analýzu – TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
Podskupinové analýzy HRRm ^a		
HRRm	N = 85	N = 82
rPFS podľa BICR		
Udalosti, počet (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Medián (95 % IS), mesiace	27,9 (16,8, NR)	13,8 (10,9; 19,5)
Miera rizika (95 % IS) ^b	0,424 (0,275; 0,653)	
Druhé priebežné OS		
Udalosti, počet (%)	30 (35,3)	41 (50,0)
Medián (95 % IS), mesiace	41,9 (36,4, NR)	30,8 (25,6; 38,8)
Miera rizika (95 % IS) ^b	0,516 (0,320; 0,831)	
Bez HRRm	N = 207	N = 219
rPFS podľa BICR		
Udalosti, počet (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Medián (95 % IS), mesiace	NR (25,8, NR)	22,4 (16,6, NR)
Miera rizika (95 % IS) ^b	0,695 (0,511; 0,944)	
Druhé priebežné OS		
Udalosti, počet (%)	82 (39,6)	96 (43,8)
Medián (95 % IS), mesiace	NR (33, NR)	38 (33,9, NR)
Miera rizika (95 % IS) ^b	0,880 (0,654; 1,182)	
Podskupinové analýzy BRCAm ^a		
BRCAm	N = 27	N = 32
rPFS podľa BICR		
Udalosti, počet (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Medián (95 % IS), mesiace	NR (16,8, NR)	11 (7,4; 24,6)
Miera rizika (95 % IS) ^b	0,232 (0,101; 0,529)	
Druhé priebežné OS		
Udalosti, počet (%)	12 (44,4)	18 (56,3)
Medián (95 % IS), mesiace	41,9 (24,9, NR)	26,1 (15,2, NR)
Miera rizika (95 % IS) ^b	0,558 (0,263; 1,187)	

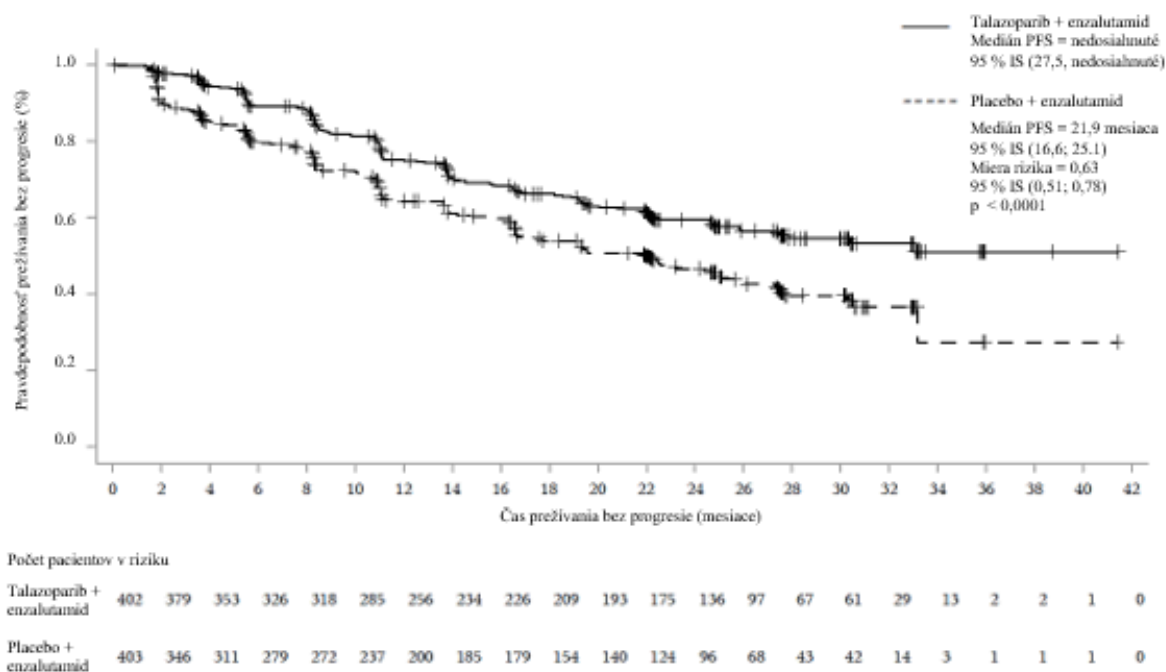
Skratky: BICR = zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie; BRCAm = mutovaný gén karcinómu prsníka; IS = interval spoľahlivosti; CSPA = karcinóm prostaty citlivý na kastráciu; ctDNA = cirkulujúca nádorová DNA; HRRm = mutovaný gén opravy homológnou rekombináciou; mCRPC = metastatický karcinóm prostaty rezistentný voči kastrácii; N = počet pacientov; NHT = nová hormonálna terapia; NR = nedosiahnuté; OS = celkové prežítie; rPFS = prežívanie bez rádiografickej progresie.

* Založené na údajoch do dátumu ukončenia zberu údajov 16. augusta 2022 a mediáne ďalšieho sledovania pre rPFS 24,9 mesiaca (95 % IS: 24,7; 25,3) v ramene talazoparib plus enzalutamid a 24,6 mesiaca (95 % IS: 22,1; 24,9) v ramene placebo plus enzalutamid. Druhé priebežné OS je založené na údajoch do dátumu ukončenia zberu údajov 28. marca 2023 a medián následného sledovania 35,8 mesiaca (95 % IS: 33,6; 35,9) v ramene talazoparib plus enzalutamid a 34,6 mesiaca (95 % IS: 32,7; 35,9) v ramene placebo plus enzalutamid.

^a Odvodené na základe prospektívnych výsledkov na báze nádorového tkaniva (výsledky známe pred randomizáciou) a prospektívnych výsledkov ctDNA z krvi (výsledky známe pred randomizáciou).

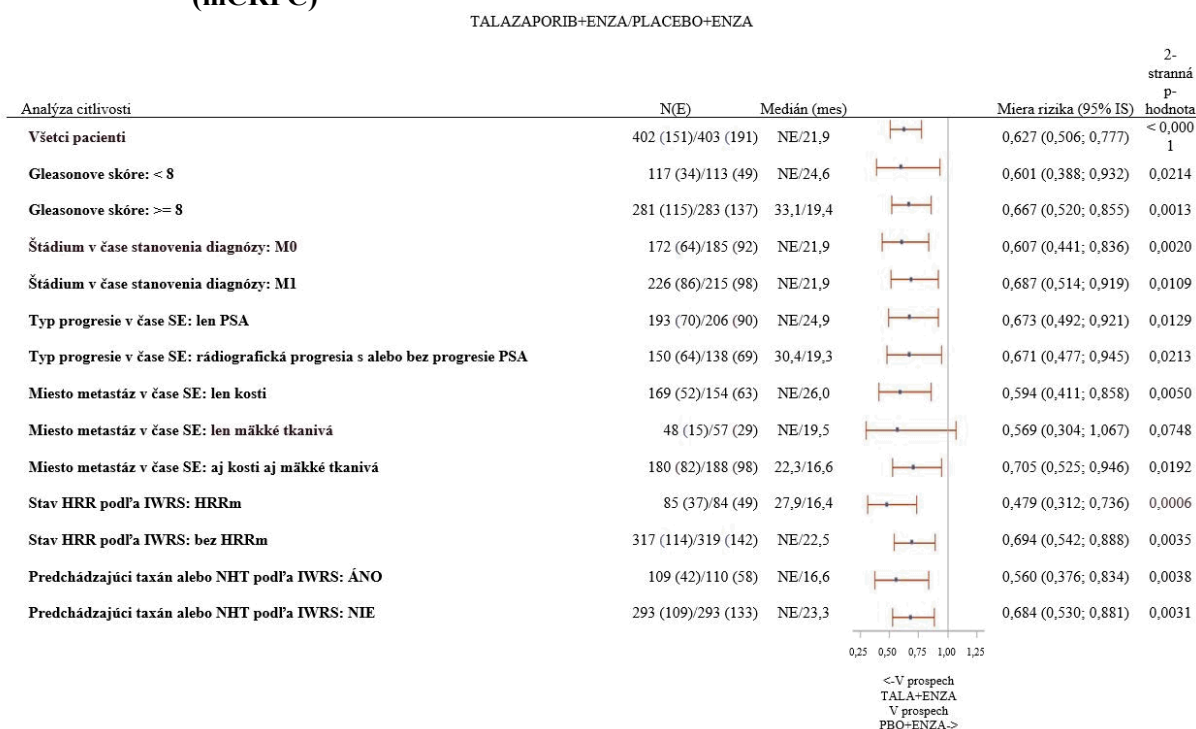
^b Miera rizika založená na Coxovom proporčnom modeli rizika stratifikovanom podľa predchádzajúcej liečby s NHT (abiraterón) alebo chemoterapiou na báze taxánu pre CSPC (áno verus nie) < 1 je v prospech talazoparibu.

Obrázok 4. Kaplanove-Meierove krivky rPFS podľa BICR – TALAPRO-2 (mCRPC)



Skratky: BICR = zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie; IS = interval spoľahlivosti; mCRPC = metastatický karcinóm prostaty rezistentný voči kastrácii; PFS = prežívanie bez progresie; rPFS = prežívanie bez rádiografickej progresie.

Obrázok 5. „Forest plot“ pre analýzy rPFS podľa kľúčových podskupín – TALAPRO-2 (mCRPC)



Skratky: IS = interval spoľahlivosti; ctDNA = cirkulujúca nádorová DNA; ENZA = enzalutamid; HRR = oprava homológnoú rekombináciou; HRRm = mutovaný gén opravy homológnoú rekombináciou; IWRS = interaktívny webový systém odozvy; mCRPC = metastatický karcinóm prostaty rezistentný voči kastrácii; N = počet účastníkov; NE = nevyhodnotiteľné/nedosiahnuté; NHT = nová hormonálna terapia; PBO = placebo; PSA = prostatický špecifický antigén; rPFS = prežívanie bez rádiografickej progresie; SE = začiatok štúdie; TALA = talazoparib; w/o = bez.

Miera rizika pre všetkých pacientov bola založená na Coxovom modeli stratifikovanom podľa randomizačných stratifikačných faktorov. Pre všetky podskupiny bola miera rizika založená na nestratifikovanom Coxovom modeli s liečbou ako jediným kovariantom. Miera rizika < 1 je v prospech talazoparibu. Stav HRR je odvodený od prospektívnych výsledkov na báze nádorového tkaniva a prospektívnych výsledkov ctDNA z krvi.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s talazoparibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri karcinóme prsníka a karcinóme prostaty (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozícia talazoparibu sa vo všeobecnosti úmerne zvyšovala s dávkou v rozsahu 0,025 mg až 2 mg po dennom podaní viacerých dávok. Po opakovanom dennom podávaní 1 mg talazoparibu v monoterapii pacientom s karcinómom prsníka, boli geometrický priemer (% variačného koeficientu [CV %]) plochy pod krivkou (AUC) pre závislosť plazmatickej koncentrácie od času a maximálna pozorovaná koncentrácia v plazme (C_{max}) pre talazoparib v ustálenom stave v rozsahoch 126 (107) ng.h/ml až 208 (37) ng.h/ml a 11 (90) ng/ml až 19 (27) ng/ml. Po perorálnom podávaní 0,5 mg talazoparibu jedenkrát denne v kombinácii s enzalutamidom u pacientov s mCRPC bol geometrický priemer (CV%) hodnoty v ustálenom stave C_{trough} pri všetkých návštevách 3,29 až 3,68 ng/ml (45 až 48 %), čo je podobné ako pozorované hodnoty 3,53 (61 %) ng/ml, keď sa talazoparib v monoterapii podával v dávke 1 mg jedenkrát denne pacientom s karcinómom prsníka. Po opakovanom dennom podávaní dosiahli koncentrácie talazoparibu v plazme ustálený stav po 2 až 3 týždňoch, keď sa podával samostatne, a približne po 9 týždňoch, keď sa podával súbežne s enzalutamidom. Medián miery akumulácie talazoparibu po opakovanom perorálnom podaní 1 mg v monoterapii jedenkrát denne bol v rozsahu 2,3 až 5,2. Talazoparib je substrátom transportérov P-gp a BCRP.

Absorpcia

Po perorálnom podaní talazoparibu bol medián času do C_{max} (T_{max}) vo všeobecnosti medzi 1 až 2 hodinami po podaní dávky. Štúdia absolútnej biologickej dostupnosti nebola u ľudí vykonaná. Na základe údajov vylučovania močom je však absolútna biologická dostupnosť minimálne 41 % s absorbovanou frakciou minimálne 69 % (pozri časť Eliminácia). Neočakáva sa žiaden významný účinok látok redukujúcich kyseliny na expozíciu talazoparibu, keďže je rozpustnosť talazoparibu dostatočná pri všetkých pH medzi 1 a 6,8. Dvadsaťosem percent (28 %) pacientov v pivotnej štúdii užívalo látky redukujúce kyseliny, najmä inhibítory protónovej pumpy.

Účinok jedla

Požitie jedla znížilo rýchlosť, ale nie rozsah absorpcie talazoparibu. Po jednorazovej perorálnej dávke talazoparibu s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tukov (približne 827 kalórií, 57 % tuku) sa priemerná C_{max} talazoparibu znížila o približne 46 %, medián T_{max} sa predĺžil z 1 hodiny na 4 hodiny a AUC_{inf} nebola ovplyvnená. Na základe týchto výsledkov sa môže Talzenna podávať s jedlom alebo bez neho (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem (V_{ss}/F) talazoparibu v populácii bol 420 l. *In vitro* sa približne 74 % talazoparibu viaže na plazmatické bielkoviny bez koncentračnej závislosti v rozsahu koncentrácií 0,01 μ M až 1 μ M. Nezdá sa, že by porucha funkcie obličiek alebo pečene mala vplyv na väzbu talazoparibu na bielkoviny, pretože sa *in vivo* nepozoroval pri zhoršovaní funkcie obličiek alebo funkcie pečene žiadny zjavný trend v priemernej frakcii talazoparibu vo forme nenaviazaného lieku (f_u) v ľudskej plazme.

Biotransformácia

Talazoparib u ľudí podlieha minimálnemu metabolizmu v pečeni. Po perorálnom podaní jednorazovej 1 mg dávky [^{14}C]talazoparibu ľuďom neboli v plazme identifikované žiadne hlavné cirkulujúce metabolity a talazoparib bol jedinou identifikovanou cirkulujúcou od lieku odvodenou entitou. Z moču ani stolice sa nezískali žiadne metabolity, ktoré by individuálne zastupovali viac ako 10 % podanej dávky.

In vitro talazoparib v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje cytochrómy (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5 a neindukuje CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

In vitro talazoparib v klinicky relevantných koncentráciách neinhiboval žiadne hlavné črevné, pečenné ani obličkové membránové prenášače (P-gp, BCRP, polypeptid prenášajúci organické anióny [OATP]1B1, OATP1B3, prenášač organických kationov [OCT]1, OCT2, prenášač organických aniónov [OAT]1, OAT3, exportnú pumpu žľových solí [BSEP], multiliekové a toxínové extrúzie [MATE]1 a MATE2-K).

In vitro talazoparib v klinicky relevantných koncentráciách neinhiboval žiadne hlavné izoformy uridíndifosfátglukuronosyltransferázy (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 a 2B15).

Eliminácia

Hlavnou cestou eliminácie talazoparibu je renálna eliminácia nezmeneného lieku (pasívna filtrácia a aktívna sekrécia). Na aktívnej renálnej sekrécii talazoparibu sa pravdepodobne podieľa P-gp. Priemer ($\pm$ smerodajná odchýlka) koncového polčasu eliminácie talazoparibu v plazme bol 90 (± 58) hodín a priemer zdanlivého perorálneho klírensu (CL/F) v populácii (variabilita medzi účastníkmi) bol 6,5 (31 %) l/h u pacientov s nádorovým ochorením. U 6 pacientok, ktorým bola podaná jedna perorálna dávka [^{14}C]talazoparibu, sa priemerne z moču a stolice získalo 69 % ($\pm 8,6$ %) a 20 % ($\pm 5,5$ %), z celkovej podanej rádioaktívnej dávky. Vylučovanie nezmeneného talazoparibu v moči bolo hlavnou cestou eliminácie tvoriac 55 % podanej dávky, pričom nezmenený talazoparib zachytený v stolici tvoril 14 %.

Špeciálne populácie

Vek, pohlavie a telesná hmotnosť

Vykonala sa populačná analýza PK s použitím údajov od 490 pacientov s nádorovým ochorením, ktorí dostávali talazoparib 1 mg jedenkrát denne ako monoterapiu, za účelom hodnotenia vplyvu veku (od 18 do 88 rokov), pohlavia (53 mužov a 437 žien) a telesnej hmotnosti (od 35,7 kg do 162 kg) na PK talazoparibu. Výsledky ukázali, že vek, pohlavie ani telesná hmotnosť nemajú žiaden klinicky relevantný účinok na PK talazoparibu.

Rasa

Na základe populačnej analýzy PK zahŕňajúcej 490 pacientov, ktorí dostávali talazoparib 1 mg jedenkrát denne ako monoterapiu, z čoho bolo 41 pacientov aziatov a 449 pacientov neaziatov (361 belochov, 16 černochoch, 9 iných a 63 nehlásených), bol CL/F talazoparibu vyšší u aziatov ako u neaziatov, čo vedie k o 19 % nižšej expozícii (AUC) u aziatov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika talazoparibu nebola hodnotená u pacientov vo veku < 18 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Talazoparib v monoterapii

Údaje z PK štúdie u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek ukázali, že celková expozícia talazoparibu (AUC_{0-24}) po viacerých dávkach talazoparibu jedenkrát denne bola vyššia o 92 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie

obličiek (eGFR 30 – < 60 ml/min) a o 169 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (eGFR ≥ 90 ml/min). C_{max} talazoparibu sa zvýšila o 90 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a o 107 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Expozícia talazoparibu bola podobná u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60 – < 90 ml/min) a u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Okrem toho, na základe populačnej analýzy PK vykonanej u 490 pacientov, kde malo 132 pacientov miernu poruchu funkcie obličiek ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), 33 pacientov malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) a 1 pacient mal závažnú poruchu funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), sa CL/F talazoparibu znížilo o 14 % u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek zodpovedajúcich 17 % zvýšeniu AUC a o 37 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek zodpovedajúcich 59 % zvýšeniu AUC v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). U pacientov vyžadujúcich hemodialýzu sa neskúmala PK talazoparibu (pozri časť 4.2).

Talazoparib podávaný súbežne s enzalutamidom

Na základe populačnej analýzy PK, ktorá zahŕňala 412 pacientov s mCRPC, ktorí dostávali talazoparib súbežne podávaný s enzalutamidom, kde malo 152 pacientov miernu poruchu funkcie obličiek ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), 72 pacientov malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) a 2 pacienti mali závažnú poruchu funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), CL/F talazoparibu sa znížilo o 8 % u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek zodpovedajúcich 9 % zvýšeniu AUC a o 27 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek zodpovedajúcich 37 % zvýšeniu AUC v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. U pacientov vyžadujúcich hemodialýzu sa PK talazoparibu neskúmala (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Talazoparib v monoterapii

Na základe populačnej analýzy PK, ktorá zahŕňala 490 pacientov, ktorí dostávali talazoparib 1 mg jedenkrát denne ako monoterapiu, kde malo 118 pacientov miernu poruchu funkcie pečene (celkový bilirubín $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ a AST $> \text{ULN}$ alebo celkový bilirubín $> 1,0$ až $1,5 \times \text{ULN}$ a akékoľvek AST), nemala mierna porucha funkcie pečene žiadny vplyv na PK talazoparibu. V PK štúdiu sa študovala PK talazoparibu u pacientov s normálnou funkciou pečene, miernou poruchou funkcie pečene, stredne závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $> 1,5$ až $3,0 \times \text{ULN}$ a akékoľvek AST) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $> 3,0 \times \text{ULN}$ a akékoľvek AST). Na základe populačnej analýzy PK využívajúcej údaje z tejto PK štúdie vyplynulo, že mierna, stredne závažná ani závažná porucha funkcie pečene nemajú žiadny signifikantný vplyv na PK talazoparibu (pozri časť 4.2).

Talazoparib podávaný súbežne s enzalutamidom

Farmakokinetika talazoparibu v kombinácii s enzalutamidom sa neštudovala u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity s talazoparibom neboli vykonané.

Genotoxicita

Talazoparib nebol mutagénny v bakteriálnom teste reverzných mutácií (Amesov test). Talazoparib bol klastogénny v *in vitro* teste chromozómových aberácií v lymfocytoch z ľudskej periférnej krvi a *in vivo* mikrojadrovom teste u potkanov pri expozíciách podobných klinicky relevantným dávkam. Táto klastogenita je konzistentná s genómovou nestabilitou vyplývajúcou z primárnej farmakológie talazoparibu, čo naznačuje možnú genotoxicitu pre ľudí.

Toxicita po opakovanom podaní

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní u potkanov a psov zahŕňali hlavné nálezy pri subterapeutických expozíciách hypocelularitu kostnej drene s poklesom hematopoetických buniek závislým od dávky, spotrebovanie lymfoidného tkaniva vo viacerých orgánoch a atrofiu a/alebo degeneratívne zmeny v semenníkoch, nadsemenníkoch a semenotvorných tubuloch. Ďalšie nálezy pri vyšších expozíciách zahŕňali nárast v apoptóze/nekróze závislý od dávky v gastrointestinálnom trakte (GI), pečeni a vaječníkoch. Väčšina histopatologických nálezov bola vo všeobecnosti reverzibilná, pričom nálezy na semenníkoch boli čiastočne reverzibilné po 4 týždňoch od prerušenia dávkovania. Tieto nálezy týkajúce sa toxicity sú konzistentné s farmakológiou talazoparibu a jeho spôsobom distribúcie v tkanivách.

Vývojová toxikológia

V štúdiu embryu-fetálneho vývoja u potkanov viedol talazoparib k embryu-fetálnemu úmrtiu, malformácii plodu (zasunutým očiam, malým očiam, oddeleniu častí hrudnej kosti, spojeniu oblúka cervikálnych stavcov) a štruktúrnym variáciám kostí pri systémovej expozícii samíc AUC₂₄ približne 0,09-násobnej z relevantnej expozície u ľudí pri odporúčanej dávke.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza a oxid kremičitý)

Obal 0,1 mg kapsuly

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)

Obal 0,25 mg kapsuly

hypromelóza
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

Obal 1 mg kapsuly

hypromelóza
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

Tlačiarský atrament

šlak (E904)
propylénglykol (E1520)
hydroxid amónny (E527)
čierny oxid železitý (E172)
hydroxid draselný (E525)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Talzenna 0,1 mg tvrdé kapsuly

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) uzáverom s tesniacou vložkou. Veľkosť balenia: škatule s 30 kapsulami vo fľaši z HDPE.

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) uzáverom s tesniacou vložkou. Veľkosť balenia: škatule s 30 kapsulami vo fľaši z HDPE.

Polyvinylchlorid/polyvinylidénchloridový (PVC/PVdC) perforovaný blister s jednotlivými dávkami prekrytý hliníkovou odlupovacou fóliou. Veľkosti balenia: škatule 30 x 1 kapsula, 60 x 1 kapsula alebo 90 x 1 kapsula v blistroch s jednotlivými dávkami.

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) uzáverom s tesniacou vložkou. Veľkosť balenia: škatule s 30 kapsulami vo fľaši z HDPE.

Polyvinylchlorid/polyvinylidénchloridový (PVC/PVdC) perforovaný blister s jednotlivými dávkami prekrytý hliníkovou odlupovacou fóliou. Veľkosť balenia: škatule 30 x 1 kapsula v blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Talzenna 0,1 mg tvrdé kapsuly

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. júna 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. apríla 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Na podrobnejšiu charakterizáciu dlhodobej účinnosti talazoparibu v kombinácii s enzalutamidom v liečbe dospelých pacientov s metastatickým karcinómom prostaty rezistentným voči kastrácii (mCRPC), u ktorých nie je klinicky indikovaná chemoterapia, má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť finálne výsledky štúdie C3441021 (TALAPRO-2), vrátane finálnych analýz OS údajov v celkovej patientskej populácii a vo všetkých podskupinách podľa biomarkerov (podľa BRCAm a HRRm stavu) vrátane rPFS a OS KM kriviek pre všetky podskupiny.	
Správa o klinickej štúdii sa má predložiť do:	februára 2025

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA FEAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 0,1 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 0,1 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
30 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie
Prehltajte celé. Neotvárajte, nelámate ani nežujte kapsuly.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/007 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Talzenna 0,1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FLAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Talzenna 0,1 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 0,1 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula
30 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie. Prehltnite celé.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/007 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA FEAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 0,25 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
30 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie
Prehltnite celé. Neotvárajte, nelámte ani nežujte kapsuly.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/001 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Talzenna 0,25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FLAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 0,25 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula
30 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie. Prehltnite celé.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/001 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA BLISTRA****1. NÁZOV LIEKU**

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 0,25 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula
30 × 1 kapsula
60 × 1 kapsula
90 × 1 kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Prehltnite celé. Neotvárajte, nelámte ani nežuňte kapsuly.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Talzenna 0,25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 0,25 mg kapsuly
talazoparib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA FEAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 1 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
30 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Prehltnite celé. Neotvárajte, nelámate ani nežujte kapsuly.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/005 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Talzenna 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FLAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 1 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula
30 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie. Prehltajte celé.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/005 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly
talazoparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 1 mg talazoparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
30 × 1 kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Prehltnite celé. Neotvárajte, nelámate ani nežujte kapsuly.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1377/006 (30 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Talzenna 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Talzenna 1 mg kapsuly
talazoparib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Talzenna 0,1 mg tvrdé kapsuly

Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly

Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly

talazoparib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Talzenna a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Talzennu
3. Ako užívať Talzennu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Talzennu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Talzenna a na čo sa používa

Čo je Talzenna a ako funguje

Talzenna obsahuje liečivo talazoparib. Je to typ protinádorového lieku známy ako „inhibitor PARP“ (poly-ADP ribózo polymerázy).

Talzenna pôsobí tak, že blokuje PARP, čo je enzým obnovujúci poškodenú DNA v určitých nádorových bunkách. Výsledok tohto pôsobenia je taký, že nádorové bunky sa už nedokážu samostatne obnovovať a zomierajú.

Na čo sa Talzenna používa

Talzenna je liek, ktorý sa používa

- samostatne na liečbu dospelých s karcinómom prsníka typu známeho ako HER2-negatívny karcinóm prsníka, ktorí majú zdedený abnormálny gén BRCA. Váš lekár urobí test, aby sa uistil, že je pre vás Talzenna vhodná;
- v kombinácii s liekom nazývaným enzalutamid na liečbu dospelých s karcinómom prostaty, ktorí už nereagujú na hormonálnu liečbu ani na chirurgickú liečbu na zníženie testosterónu.

Talzenna sa použije vtedy, keď sa nádorové ochorenie rozšíri z pôvodného nádoru alebo do iných častí tela.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa pôsobenia Talzenny alebo dôvodu, prečo vám bol tento liek predpísaný, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Talzennu

Neužívajte Talzennu

- Ak ste alergický na talazoparib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Talzennu a počas liečby týmto liekom, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky alebo prejavy popísané v tejto časti.

Nízke počty krviniek

Talzenna znižuje počty vašich krviniek, ako napríklad počet červených krviniek (anémia), počet bielych krviniek (neutropénia) alebo počet krvných doštičiek (trombocytopénia). Príznaky a prejavy, ktoré musíte sledovať, zahŕňajú nasledujúce:

- **Anémia:** dýchavičnosť, pocit veľkej únavy, bledá pokožka alebo rýchly tep – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu červených krviniek.
- **Neutropénia:** infekcia, rozvíjajúca sa zimnica alebo triaška, alebo horúčka – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu bielych krviniek.
- **Trombocytopénia:** tvorba modrín alebo krvácanie trvajúce dlhšie ako zvyčajne po tom, čo sa zraníte – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek.

Počas liečby Talzennou budete podstupovať pravidelné krvné testy na kontrolu vašich krvných buniek (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky).

Závažné problémy s kostnou dreňou

Zriedkavo môžu byť nízke počty krviniek príznakom závažnejších problémov s kostnou dreňou, ako napríklad myelodysplastický syndróm (MDS) alebo akútna myeloblastová leukémia (AML). Váš lekár vám možno bude chcieť otestovať kostnú dreň kvôli týmto problémom.

Krvné zrazeniny

Talzenna môže spôsobiť krvné zrazeniny v žilách. Ak sa u vás objavia prejavy alebo príznaky krvných zrazenín v žilách, ako sú bolesť alebo stuhnutosť, opuch a začervenanie postihnutej dolnej končatiny (alebo hornej končatiny), bolesť na hrudi, dýchavičnosť alebo točenie hlavy, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť a muži s partnerkami, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepciu.

Pozri časť „Antikoncepcia u mužov a žien“ nižšie.

Deti a dospievajúci

Talzenna sa nesmie používať u detí a dospievajúcich (mladších ako 18 rokov).

Iné lieky a Talzenna

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Týka sa to aj voľnopredajných liekov a bylinných prípravkov. Je to kvôli tomu, že Talzenna môže ovplyvniť spôsob, ktorým fungujú niektoré iné lieky. Niektoré lieky tiež môžu ovplyvniť spôsob, ktorým funguje Talzenna.

Hlavne nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov Talzenny:

- amiodarón, karvedilol, dronedarón, propafenón, chinidín, ranolazín a verapamil – vo všeobecnosti používané na liečbu problémov so srdcom,
- klaritromycín a erytromycín – antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií,
- itraconazol a ketokonazol – používané na liečbu hubových infekcií,

- kobicistát, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir a tipranavir – používané na liečbu infekcií HIV/AIDS,
- cyklosporín – používaný pri transplantáciách orgánov na prevenciu odmietnutia transplantátu,
- lapatinib – používaný na liečbu pacientov s určitými typmi karcinómu prsníka,
- kurkumín (nachádza sa napríklad v koreni kurkumy) v niektorých liekoch (pozri tiež časť Talzenna a jedlo a nápoje nižšie).

Nasledujúce lieky môžu znižovať účinok Talzenny:

- karbamazepín a fenytoín – antiepileptiká používané na liečbu záchvatov alebo krčv
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – prírodný produkt používaný na liečbu miernej depresie a úzkosti.

Talzenna a jedlo a nápoje

Počas užívania Talzenny neužívajte kurkumín v doplnkoch stravy, pretože môže zhoršiť vedľajšie účinky Talzenny. Kurkumín sa nachádza v koreni kurkumy. Nesmiete požívať veľké množstvá koreňa kurkumy, ale je nepravdepodobné, že by požívanie korenia v jedle spôsobilo problém.

Tehotenstvo

Talzenna môže poškodiť ešte nenarodené dieťa. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár vám pred začiatkom užívania Talzenny urobí tehotenský test.

- Ak ste tehotná, nesmiete užívať Talzennu, pokiaľ to váš lekár nepovažuje za nevyhnutné.
- Počas užívania Talzenny nesmiete otehotnieť.
- Ak existuje nejaká šanca, že otehotníte vy alebo vaša partnerka, poraďte sa so svojím lekárom ohľadom antikoncepcie.

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Talzennou a aspoň 7 mesiacov po poslednej dávke Talzenny. Keďže sa v prípade karcinómu prsníka používanie hormonálnej antikoncepcie neodporúča, použite dve nehormonálne antikoncepčné metódy.

Ohľadom vhodných metód antikoncepcie pre vás sa poraďte so svojím lekárom.

Muži s partnerkami, ktoré sú tehotné alebo plodné, musia počas liečby Talzennou a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu, dokonca aj ak sú po vazektómii.

Dojčenie

Počas užívania Talzenny a aspoň 1 mesiac po poslednej dávke nesmiete dojčiť. Nie je známe, či Talzenna prechádza do materského mlieka.

Plodnosť

Talazoparib môže znižovať plodnosť mužov.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Talzenna môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak cítite závrat, slabosť alebo únavu (ide o veľmi časté vedľajšie účinky Talzenny), nesmiete viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Talzennu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku užiť

Talzenna sa užíva ústami jedenkrát denne. Odporúčaná dávka je:

- na karcinóm prsníka: jedna 1 mg kapsula Talzenny.
- na karcinóm prostaty: Talzenna sa užíva s liekom s názvom enzalutamid. Zvyčajná dávka Talzenny je 0,5 mg (dve 0,25 mg kapsuly).

Ak sa u vás počas užívania Talzenny samostatne alebo v kombinácii s enzalutamidom objavia nejaké vedľajšie účinky (pozri časť 4), váš lekár môže znížiť vašu dávku alebo zastaviť liečbu buď dočasne alebo natrvalo. Talzennu a enzalutamid užívajte presne tak, ako vám povedal váš lekár.

Talzennu môžete užiť s jedlom alebo medzi jedlami. Prehltnite kapsulu vcelku a zapite pohárom vody. Kapsuly nežujte ani nedrvté. Kapsuly neotvárajte. Je potrebné sa vyhnúť kontaktu s obsahom kapsuly.

Ak užijete viac Talzenny, ako máte

Ak užijete viac Talzenny ako je vaša normálna dávka, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu. Môže byť potrebné urgentné ošetrovanie.

Vezmite so sebou škatuľu a túto písomnú informáciu, aby lekár vedel, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Talzennu

Ak zabudnete užiť dávku alebo vraciate, užite ďalšiu dávku podľa harmonogramu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané alebo vyvrátené kapsuly.

Ak prestanete užívať Talzennu

Neprestávajúce užívať Talzennu, kým vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak si všimnete akýkoľvek z nasledujúcich prejavov, ktoré môžu byť príznakom závažnej poruchy krvi, okamžite sa obráťte na svojho lekára:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- dýchavičnosť, pocit veľkej únavy, bledá pokožka alebo rýchly tep – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu červených krviniek (anémia),
- infekcia, rozvíjajúca sa zimnica alebo triaška, alebo horúčka, alebo pocit horúčavy – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu bielych krviniek (neutropénia),
- tvorba modrín alebo krvácanie trvajúce dlhšie ako zvyčajne po tom, čo sa zraníte – toto môžu byť príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopenia).

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek iné vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára. Tieto môžu zahŕňať:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nízky počet bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek,
- znížená chuť do jedla,
- pocit závratov,
- bolesť hlavy,
- nevoľnosť (nauzea),
- vracanie,
- hnačka,
- bolesť brucha,

- vypadávanie vlasov.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- zmena chuti (dysgeúzia),
- bolestivý opuch dolnej končatiny, bolesť na hrudi, dýchavičnosť, rýchle dýchanie alebo rýchly srdcový tep, pretože to môžu byť prejavy krvných zrazenín v žile,
- problémy s trávením,
- zápal úst.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- neobvyklý počet bielych krviniek spôsobený vážnymi problémami s kostnou dreňou (myelodysplastický syndróm alebo akútna myeloidná leukémia). Pozri Upozornenia a opatrenia v časti 2.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Talzennu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak je obal poškodený alebo vykazuje známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Talzenna obsahuje

Liečivo je talazoparib. Tvrdé kapsuly Talzenny sú dostupné v rôznych silách.

- Talzenna 0,1 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 0,1 mg talazoparibu.
- Talzenna 0,25 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 0,25 mg talazoparibu.
- Talzenna 1 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje talazoparib-tozylát zodpovedajúci 1 mg talazoparibu.

Ďalšie zložky sú:

- Obsah kapsuly: silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza a oxid kremičitý).
- Obal 0,1 mg kapsuly: hypromelóza a oxid titaničitý (E171).
- Obal 0,25 mg kapsuly: hypromelóza, žltý oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171).
- Obal 1 mg kapsuly: hypromelóza, žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171) a červený oxid železitý (E172).
- Tlačiarenský atrament: šelak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid amónny (E527), čierny oxid železitý (E172) a hydroxid draselný (E525).

Ako vyzerá Talzenna a obsah balenia

Talzenna 0,1 mg sa dodáva ako nepriehľadná tvrdá kapsula s rozmermi približne 14 mm × 5 mm s bielym uzáverom (vytlačený čierny nápis „Pfizer“) a bielym telom (vytlačený čierny nápis „TLZ 0.1“).

Talzenna 0,25 mg sa dodáva ako nepriehľadná tvrdá kapsula s rozmermi približne 14 mm × 5 mm so slonovinovým uzáverom (vytlačený čierny nápis „Pfizer“) a bielym telom (vytlačený čierny nápis „TLZ 0.25“).

Talzenna 1 mg sa dodáva ako nepriehľadná tvrdá kapsula s rozmermi približne 14 mm × 5 mm so svetločerveným uzáverom (vytlačený čierny nápis „Pfizer“) a bielym telom (vytlačený čierny nápis „TLZ 1“).

Talzenna 0,1 mg je dostupná v plastových fľašiach s obsahom 30 tvrdých kapsúl.

Talzenna 0,25 mg je dostupná v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami po 30 x 1, 60 x 1 alebo 90 x 1 tvrdá kapsula a v plastových fľašiach s obsahom 30 tvrdých kapsúl.

Talzenna 1 mg je dostupná v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami po 30 x 1 tvrdá kapsula a v plastových fľašiach s obsahom 30 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.