

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Talzenna 0,1 mg твърди капсули  
Talzenna 0,25 mg твърди капсули  
Talzenna 1 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Talzenna 0,1 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 0,1 mg талазопариб (talazoparib).

### Talzenna 0,25 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 0,25 mg талазопариб (talazoparib).

### Talzenna 1 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 1 mg талазопариб (talazoparib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

### Talzenna 0,1 mg твърди капсули

Непрозрачна твърда капсула, приблизително 14 mm × 5 mm, с бяло капаче (с надпис „Pfizer“ в черно) и бяло тяло (с надпис „TLZ 0.1“ в черно).

### Talzenna 0,25 mg твърди капсули

Непрозрачна твърда капсула, приблизително 14 mm × 5 mm, с бледожълто капаче (с надпис „Pfizer“ в черно) и бяло тяло (с надпис „TLZ 0.25“ в черно).

### Talzenna 1 mg твърди капсули

Непрозрачна твърда капсула, приблизително 14 mm × 5 mm, със светлочервено капаче (с надпис „Pfizer“ в черно) и бяло тяло (с надпис „TLZ 1“ в черно).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Карцином на млечната жлеза

Talzenna е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с герминативни BRCA1/2-мутации, които са с HER2-негативен локално авансирал или метастатичен карцином на млечната жлеза. Пациентите трябва да са били на предшествашо лечение с антрациклин и/или таксан в условията на (нео)адювантно лечение на локално авансирало заболяване или

метастатично заболяване, освен ако са били неподходящи за тези терапии (вж. точка 5.1). Пациентите с позитивен за хормонален рецептор (hormone receptor, HR) карцином на млечната жлеза трябва преди това да са лекувани с хормонална терапия или да се считат за неподходящи за хормонална терапия.

#### Карцином на простатата

Talzenna е показан в комбинация с ензалутамид за лечение на възрастни пациенти с метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), при които химиотерапията не е клинично показана.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Talzenna трябва да се започва и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

#### Подбор на пациентите

##### *Карцином на млечната жлеза*

Пациентите трябва да бъдат избрани за лечение на карцином на млечната жлеза с Talzenna въз основа на наличието на вредни или подозирани вредни герминативни BRCA мутации, определени от специализирана лаборатория, чрез използване на валидиран метод.

Според необходимостта трябва да се проведе генетична консултация при пациентите с BRCA мутации, в съответствие с местните разпоредби.

##### *Карцином на простатата*

Не е необходимо изследване за мутации на тумора при подбора на пациенти с mCRPC за лечение с Talzenna.

#### Дозировка

##### *Talzenna като монотерапия (карцином на млечната жлеза)*

Препоръчителната доза е 1 mg талазопариб веднъж дневно. Пациентите трябва да бъдат лекувани до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

##### *Talzenna в комбинация с ензалутамид (карцином на простатата)*

Препоръчителната доза е 0,5 mg талазопариб в комбинация със 160 mg ензалутамид веднъж дневно. Пациентите трябва да бъдат лекувани до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

Медицинската кастрация с аналог на хормона, освобождаващ лутеинизиращия хормон (luteinising hormone releasing hormone, LHRH), трябва да бъде продължена по време на лечението на пациенти без хирургична кастрация.

Вижте пълната продуктова информация на ензалутамид за препоръчителната дозировка.

##### *Пропусната доза*

Ако пациентът повърне или пропусне доза Talzenna, не трябва да приема допълнителна доза. Следващата предписана доза трябва да се приеме по обичайното време.

##### *Корекции на дозата*

За овладяване на нежелани лекарствени реакции трябва да се обмисли прекъсване на лечението или намаляване на дозата въз основа на тежестта и клиничната картина (вж. таблица 1). Препоръчителните нива на намаление на дозата при монотерапия с талазопариб (карцином на млечната жлеза) и за талазопариб, когато се използва в комбинация с ензалутамид (карцином на простатата), са посочени съответно в таблица 2 и таблица 3.

Преди започване на лечението с талазопариб трябва да се направи пълна кръвна картина и да се извършва проследяване месечно и според клиничната необходимост (вж. таблица 1 и точка 4.4).

**Таблица 1. Корекции на дозата при нежелани реакции**

	Отложете Talzenna до нормализиране на нивата до	Възобновете приема на Talzenna
Хемоглобин < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Възобновете приема на Talzenna при следващата по-ниска доза
Брой на тромбоцитите < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Брой на неутрофилите < 1 000/μl	≥ 1 500/μl	
Нехематологична нежелана реакция степен 3 или степен 4	≤ Степен 1	Обмислете възобновяване на приема на Talzenna при следващата по-ниска доза или прекратете приема

**Таблица 2. Нива на намаление на дозата при монотерапия с талазопариб (карцином на млечната жлеза)**

	Дозово ниво на талазопариб (карцином на млечната жлеза)
Препоръчителна начална доза	1 mg веднъж дневно
Първо намаление на дозата	0,75 mg веднъж дневно
Второ намаление на дозата	0,5 mg веднъж дневно
Трето намаление на дозата	0,25 mg веднъж дневно

**Таблица 3. Нива на намаление на дозата за талазопариб, когато се използва в комбинация с ензалутамид (карцином на простатата)**

	Дозово ниво на талазопариб (карцином на простатата)
Препоръчителна начална доза	0,5 mg веднъж дневно
Първо намаление на дозата	0,35 mg веднъж дневно
Второ намаление на дозата	0,25 mg веднъж дневно
Трето намаление на дозата	0,1 mg веднъж дневно

За корекции на дозата при нежелани реакции, свързани с ензалутамид, вижте пълната продуктова информация на ензалутамид.

Капсулите от 0,1 mg са предназначени за поддържане на промени на дозата и не са взаимозаменяеми с капсулите с различно количество на активното вещество.

*Едновременно лечение с инхибитори на P-гликопротеина (P-gp)*

*Talzenna като монотерапия (карцином на млечната жлеза)*

Силните инхибитори на P-gp могат да доведат до повишаване на експозицията на талазопариб. Едновременно приложение на силни P-gp инхибитори по време на лечението с талазопариб трябва да се избягва. Едновременно приложение трябва да се обмисля само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове. Ако едновременното приложение със силен инхибитор на P-gp е неизбежно, дозата на Talzenna трябва да бъде намалена до следващата по-ниска доза. Когато употребата на силния P-gp инхибитор бъде прекратена, дозата на Talzenna трябва да бъде увеличена (след 3-5 полуживота на P-gp инхибитора) до дозата, използвана преди започване на приложението на силния P-gp инхибитор (вж. точка 4.5).

### Talzenna, когато се използва в комбинация с ензалутамид (карцином на простатата)

Ефектът на едновременното приложение на инхибитори на Р-гр върху експозицията на талазопариб, когато талазопариб се прилага в комбинация с ензалутамид, не е проучван. Поради това съпътстващото приложение на инхибитори на Р-гр по време на лечението с талазопариб трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $\leq 1 \times$  горна граница на нормата [ULN] и аспартат аминотрансфераза (AST)  $> ULN$  или общ билирубин  $> 1,0$  до  $1,5 \times ULN$  независимо от стойността на AST), умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $> 1,5$  до  $3,0 \times ULN$  и независимо от стойността на AST) или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $> 3,0 \times ULN$  и независимо от стойността на AST) (вж. точка 5.2). Talzenna в комбинация с ензалутамид не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), тъй като при тези пациенти не са установени фармакокинетиката и безопасността (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

##### Карцином на млечната жлеза

Не е необходима корекция на дозата при пациентите с лека степен на бъбречно увреждане ( $60 \text{ ml/min} \leq$  креатининов клирънс [CrCL]  $< 90 \text{ ml/min}$ ). При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 60 \text{ ml/min}$ ) препоръчителната начална доза Talzenna е  $0,75 \text{ mg}$  веднъж дневно. При пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане ( $15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) препоръчителната начална доза Talzenna е  $0,5 \text{ mg}$  веднъж дневно. Talzenna не е проучван при пациенти с  $\text{CrCL} < 15 \text{ ml/min}$  или при пациенти, при които е необходима хемодиализа (вж. точка 5.2).

##### Карцином на простатата

Не е необходима корекция на дозата при пациентите с лека степен на бъбречно увреждане ( $60 \text{ ml/min} \leq$  креатининов клирънс [CrCL]  $< 90 \text{ ml/min}$ ). При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 60 \text{ ml/min}$ ) препоръчителната начална доза Talzenna е  $0,35 \text{ mg}$  веднъж дневно в комбинация с ензалутамид перорално веднъж дневно. При пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане ( $15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) препоръчителната доза Talzenna е  $0,25 \text{ mg}$  веднъж дневно в комбинация с ензалутамид веднъж дневно. Talzenna не е проучван при пациенти с  $\text{CrCL} < 15 \text{ ml/min}$  или при пациенти, при които е необходима хемодиализа (вж. точка 5.2).

#### *Старческа възраст*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Talzenna при деца и юноши на възраст  $< 18$  години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Talzenna е предназначен за перорално приложение. За да се избегне контакт със съдържимото на капсулата, капсулите трябва да се гълтат цели и не трябва да се отварят или разтварят. Те може да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Миелосупресия

Съобщава се за миелосупресия, манифестирана чрез анемия, левкопения/неутропения и/или тромбоцитопения при пациенти, лекувани с талазопариб (вж. точка 4.8). Не бива да се започва прием на талазопариб, докато пациентите не се възстановят от хематологична токсичност, причинена от предходно лечение ( $\leq$  степен 1).

Трябва да се вземат предпазни мерки за рутинно проследяване на хематологичните показатели и признаците и симптомите, свързани с анемия, левкопения/неутропения и/или тромбоцитопения при пациенти, получаващи талазопариб. Ако възникнат такива събития, се препоръчват модификации на дозата (намаление или прекъсване) (вж. точка 4.2). Поддържащи грижи със или без трансфузии на кръв и/или тромбоцити и/или прилагане на колониостимулиращи фактори могат да се използват според необходимостта.

##### Миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия

Съобщава се за миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия (МДС/ОМЛ) при пациенти, получаващи инхибитори на поли(аденозин дифосфат-рибоза) полимераза (PARP), включително талазопариб. Общо МДС/ОМЛ се съобщават при  $< 1\%$  от пациентите със солидни тумори, лекувани с талазопариб в клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Потенциалните допринасящи фактори за развитието на МДС/ОМЛ включват предшестваща химиотерапия, съдържаща платина, други средства, увреждащи ДНК, или лъчелечение. Трябва да бъде направена пълна кръвна картина на изходното ниво и да се проследява месечно за признаци на хематологична токсичност по време на лечението. При потвърждаване на МДС/ОМЛ приемът на талазопариб трябва да бъде прекратен.

##### Събития на венозна тромбоемболия

При пациенти с mCRPC се наблюдава по-висока честота на събития на венозна тромбоемболия при Talzenna в комбинация с ензалутамид в сравнение с ензалутамид самостоятелно. Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия и трябва да се лекуват според медицинските нужди (вж. точка 4.8).

##### Контрацепция при жени с детероден потенциал

Талазопариб е кластогенен при *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и при *in vivo* микронуклеарен тест върху костен мозък при плъхове, но не е мутагенен при тест на Ames (вж. точка 5.3); може да предизвика увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена. Бременните жени трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск за фетуса (вж. точка 4.6). Жените с детероден потенциал не трябва да забременяват, докато получават Talzenna, и не трябва да са бременни в началото на лечението. Преди лечението трябва да се направи тест за бременност на всички жени с детероден потенциал.

Изисква се високоефективен метод за контрацепция при пациентките по време на лечението с Talzenna и за поне 7 месеца след завършване на лечението. Тъй като използването на хормонална контрацепция не се препоръчва при пациенти с карцином на млечната жлеза, трябва да се прилагат 2 нехормонални и допълващи се метода на контрацепция. (вж. точка 4.6).

Мъжете, които имат партньорки с репродуктивен потенциал или бременни партньорки, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция (дори след вазектомия) по време на лечение с Talzenna и за поне 4 месеца след последната доза.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Талазопариб е субстрат за лекарствените транспортери P-gp и протеина на резистентност на карцином на млечната жлеза (breast cancer resistance protein, BCRP) и се елиминира главно чрез бъбречния клирънс като непроменено съединение.

Средства, които могат да окажат влияние върху плазмените концентрации на талазопариб

##### *P-gp инхибитори*

###### Ефект на ензалутамид

Едновременното приложение със 160 mg ензалутамид повишава експозицията на талазопариб приблизително 2 пъти. Приложението на талазопариб 0,5 mg дневно в комбинация с ензалутамид постига почти същата най-ниска концентрация ( $C_{\text{trough}}$ ) в стационарно състояние като докладваната за талазопариб 1 mg дневно (вж. точка 5.2). Когато Talzenna се прилага едновременно с ензалутамид, началната доза Talzenna е 0,5 mg (вж. точка 4.2). Ефектът от взаимодействието върху талазопариб при дози, различни от 160 mg ензалутамид, не е определен количествено.

Ефектът на едновременното приложение на други инхибитори на P-gp върху експозицията на талазопариб, когато талазопариб се прилага в комбинация с ензалутамид, не е проучван. Ако едновременното приложение на инхибитори на P-gp не може да се избегне, когато Talzenna се прилага с ензалутамид, трябва да се извърши проследяване на пациента за потенциално увеличаване на нежеланите реакции.

###### Ефект на други инхибитори на P-gp

Данните от проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство при пациенти с авансирани солидни тумори показват, че едновременното многократно приложение на P-gp инхибитор, итраконазол 100 mg два пъти дневно, с единична доза 0,5 mg талазопариб повишава общата експозиция на талазопариб ( $AUC_{\text{inf}}$ ) и пиковата концентрация ( $C_{\text{max}}$ ) с приблизително съответно 56% и 40%, спрямо единична доза 0,5 mg талазопариб, приложена самостоятелно. Популационният фармакокинетичен (ФК) анализ също така показва, че съпътстващата употреба на силни P-gp инхибитори повишава експозицията на талазопариб с 45% спрямо талазопариб самостоятелно.

Трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни P-gp инхибитори (включително, но не само амиодарон, карведилол, кларитромицин, кобицистат, дарунавир, дронедарон, еритромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лапатиниб, лопинавир, пропафенон, хинидин, ранолазин, ритонавир, саквинавир, телапревир, типранавир и верапамил). Ако едновременното приложение със силен инхибитор на P-gp е неизбежно, дозата Talzenna трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2).

##### *P-gp индуктори*

Данните от проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство при пациенти с авансирани солидни тумори показват, че едновременното приложение на единична доза от 1 mg талазопариб с многократно приложение на P-gp индуктор, рифампин 600 mg, като рифампин се прилага едновременно, 30 минути преди талазопариб в деня на прием на талазопариб, повишава  $C_{\text{max}}$  на талазопариб с приблизително 37%, докато  $AUC_{\text{inf}}$  не се повлиява, спрямо единична доза от 1 mg талазопариб, приложена самостоятелно. Това вероятно е нетният ефект от индукцията и инхибирането на P-gp от рифампин при изследваните условия в проучването за взаимодействия от типа лекарство-лекарство. Не са необходими корекции на дозата на талазопариб, когато се прилага едновременно с рифампин. Ефектът на други P-gp индуктори върху експозицията на талазопариб обаче не е изследван. Други P-gp индуктори (включително, но не само карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион) могат да понижат експозицията на талазопариб.

### *BCRP инхибитори*

Ефектът на BCRP инхибитори върху ФК на талазопариб не е проучен *in vivo*. Едновременното приложение на талазопариб с BCRP инхибитори може да повиши експозицията на талазопариб. Съпътстващата употреба на силни BCRP инхибитори (включително, но не само куркумин и циклоспорин) трябва да се избягва. Ако едновременното приложение на силни BCRP инхибитори не може да се избегне, трябва да се извърши проследяване на пациента за потенциално увеличаване на нежеланите реакции.

### *Ефект на средства, понижаващи стомашната киселинност*

Популационният ФК анализ показва, че едновременното приложение на понижаващи стомашната киселинност средства, включително инхибитори на протонната помпа и антагонисти на H<sub>2</sub> хистаминовите рецептори или други понижаващи стомашната киселинност средства, не оказват значимо влияние върху абсорбцията на талазопариб.

### *Системна хормонална контрацепция*

Не са провеждани проучвания за взаимодействия от типа лекарство-лекарство между талазопариб и перорални контрацептиви.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал не трябва да забременяват, докато получават Talzenna, и не трябва да са бременни в началото на лечението. Преди лечението трябва да се направи тест за бременност на всички жени с детероден потенциал (вж. точка 4.4).

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи на контрацепция (вж. точка 4.4) преди започване на лечението с талазопариб, по време на лечението и в рамките на 7 месеца след спиране на лечението с талазопариб. Тъй като използването на хормонална контрацепция не се препоръчва при пациенти с карцином на млечната жлеза, трябва да се прилагат 2 нехормонални и допълващи се метода на контрацепция. Мъжете, които имат партньорки с репродуктивен потенциал или бременни партньорки, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция (дори след вазектомия) по време на лечение с Talzenna и за поне 4 месеца след последната доза (вж. точка 4.4).

### Бременност

Липсват данни от употребата на Talzenna при бременни жени. Проучванията при животни показват ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3). Talzenna може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. Talzenna не се препоръчва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точка 4.4).

### Кърмене

Не е известно дали талазопариб се екскретира в кърмата при хора. Не може да се изключи риск за кърмачетата и поради това кърменето е противопоказано (вж. точка 4.3) по време на лечението с Talzenna и за поне 1 месец след последната доза.

### Фертилитет

Липсва информация относно фертилитета при пациенти. Въз основа на неклиничните находки в тестиси (частично обратими) и яйчници (обратими) Talzenna може да увреди фертилитета при мъже с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3).



#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Talzenna повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След прилагане на талазопариб могат да настъпят умора/астения или замаяност.

Когато Talzenna се прилага в комбинация с ензалутамид, вижте пълната продуктова информация за ензалутамид относно ефектите на ензалутамид върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Talzenna се основава на сборни данни от 1 088 пациенти, включително 690 пациенти, които получават талазопариб 1 mg дневно като монотерапия в клинични изпитвания при солидни тумори, и 398 пациенти с mCRPC, които получават талазопариб 0,5 mg в комбинация с ензалутамид 160 mg в изпитването TALAPRO-2.

Най-честите ( $\geq 20\%$ ) нежелани реакции при пациентите, получаващи талазопариб в тези клинични изпитвания, са анемия (55,6%), умора (52,5%), гадене (35,8%), неутропения (30,3%), тромбоцитопения (25,2%) и намален апетит (21,1%). Най-честите ( $\geq 10\%$ ) степен  $\geq 3$  нежелани реакции на талазопариб са анемия (39,2%), неутропения (16,5%) и тромбоцитопения (11,1%).

Промени на дозата (намаление на дозата или прекъсване на приема) поради нежелани реакции се наблюдават при 58,7% от пациентите, получаващи Talzenna 1 mg като монотерапия. Най-честите нежелани реакции, водещи до промени на дозата, са анемия (33,5%), неутропения (11,7%) и тромбоцитопения (9,9%). Окончателно прекратяване поради нежелана реакция се наблюдава при 2,9% от пациентите, получаващи Talzenna; най-честата е анемия (0,6%). Медианата на продължителността на експозицията е 5,6 месеца (диапазон от 0,0 до 70,2).

Прекъсване на приема на Talzenna поради нежелани реакции се наблюдава при 62,1% от пациентите с mCRPC, получаващи Talzenna в комбинация с ензалутамид; най-честата нежелана реакция е анемия (44%). Намаляване на дозата на Talzenna поради нежелани реакции се наблюдава при 52,8% от пациентите; най-честата нежелана реакция е анемия (43,2%). Окончателно прекратяване на приема на Talzenna поради нежелани реакции се наблюдава при 18,8% от пациентите; най-честата нежелана реакция е анемия (8,3%). Медианата на продължителността на експозицията на талазопариб е 86 седмици (диапазон от 0,29 до 186,14).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 4 са обобщени нежеланите реакции въз основа на сборен набор данни и са изброени по системо-органен клас и категория по честота. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 4. Нежелани реакции, базирани на сборен набор от данни от 8 изпитвания (N = 1 088)**

<b>Системо-органен клас</b> <b>Честота</b> <b>Предпочитан термин</b>	<b>Всички степени* n (%)</b>	<b>Степен 3 n (%)</b>	<b>Степен 4 n (%)</b>
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b> <i>Нечести</i> Миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия <sup>a</sup>	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> <i>Много чести</i> Тромбоцитопения <sup>b</sup> Анемия <sup>b</sup> Неутропения <sup>г</sup> Левкопения <sup>г</sup> <i>Чести</i> Лимфопения <sup>г</sup>	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)
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> <i>Много чести</i> Намален апетит	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
<b>Нарушения на нервната система</b> <i>Много чести</i> Замаяност Главоболие <i>Чести</i> Дисгеузия	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)
<b>Съдови нарушения</b> <i>Чести</i> Венозна тромбоемболия*ж	36 (3,3%)	23 (2,1%)	2 (0,2%)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> <i>Много чести</i> Повръщане Диария Гадене Коремна болка <sup>з</sup> <i>Чести</i> Стоматит Диспепсия	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
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> <i>Много чести</i> Алопеция	189 (17,4)	N/A	N/A
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> <i>Много чести</i> Умора <sup>н</sup>	571 (52,5)	58 (5,3)	N/A

---

Съкращения: n = брой на пациентите; N/A = неприложимо

\* Съобщени са нежелани реакции степен 5.

a. Вижте също точка 4.4.

б. Включва предпочитаните термини тромбоцитопения и понижен брой на тромбоцитите.

в. Включва предпочитаните термини анемия, понижен хематокрит, понижен хемоглобин и понижен брой на червените кръвни клетки.

г. Включва предпочитаните термини неутропения и понижен брой на неутрофилите.

д. Включва предпочитаните термини левкопения и понижен брой на левкоцитите.

е. Включва предпочитаните термини понижен брой на лимфоцитите и лимфопения.

ж. Включва предпочитаните термини белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, венозна емболия и венозна тромбоза. Вижте също точка 4.4.

з. Включва предпочитаните термини коремна болка, болка в горната част на корема, дискомфорт в корема и болка в долната част на корема.

и. Включва предпочитаните термини умора и астения.

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Миелосупресия*

Свързаните с миелосупресия нежелани реакции анемия, неутропения и тромбоцитопения се съобщават много често при пациенти, лекувани с талазопариб. Степен 3 и степен 4 свързани с миелосупресия събития се съобщават за анемия при 37,8% и 1,5% от пациентите, неутропения при 15,0% и 1,6%, както и тромбоцитопения при 8,1% и 3,0% от пациентите. Не се съобщава за смъртни случаи, дължащи се на свързани с миелосупресия нежелани реакции.

В проучвания при монотерапия (популация с 1 mg/ден) най-честите свързани с миелосупресия нежелани събития, при които се изискват промени на дозата, са анемия (33,5%), неутропения (11,7%) и тромбоцитопения (9,9%), които се съобщават при до приблизително 30% от пациентите в популацията на талазопариб 1 mg/ден, а тази, свързана с окончателно прекратяване на приема на изпитваното лекарство, е анемия, съобщавана при 0,6% от пациентите.

При пациентите с mCRPC, лекувани с талазопариб в комбинация с ензалутамид, анемията води до прекъсване на приема на талазопариб при 44,0% от пациентите, понижен брой на неутрофилите при 13,6% и понижен брой на тромбоцитите при 7,8%. Като цяло при 42,5% от пациентите са необходими трансфузии на кръв. Най-често това е трансфузия на еритроцитна маса 39,2%. Прекратяване на приема поради анемия, неутропения и тромбоцитопения се наблюдава при съответно 8,3%, 3,3% и 0,5% от пациентите.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

Опитът при предозиране на талазопариб е ограничен. Не се съобщава за нежелани реакции при един пациент, който случайно сам е приел тридесет капсули от 1 mg талазопариб на ден 1 и незабавно му е било приложено лечение чрез стомашна промивка. Симптомите на предозиране не са установени. В случай на предозиране лечението с талазопариб трябва да се спре и лекарят трябва да обмисли стомашна промивка, последвана от общи поддържащи мерки и симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XK04

#### Механизъм на действие

Талазопариб е инхибитор на PARP ензимите PARP1 ( $IC_{50} = 0,7 \text{ nM}$ ) и PARP2 ( $IC_{50} = 0,3 \text{ nM}$ ). PARP ензимите участват в сигналните пътища за отговор при увреждане на клетъчната ДНК като поправка на ДНК, генна транскрипция и клетъчна смърт. PARP инхибиторите (PARPi) оказват цитотоксичен ефект върху раковите клетки по 2 механизма – инхибиране на каталитичната активност на PARP и чрез улавяне на PARP, при което PARP, свързан към PARPi, не се дисоциира лесно от ДНК лезията, с което предотвратява поправката, репликацията и транскрипцията на ДНК, което води до апоптоза и/или клетъчна смърт. Третирането на ракови клетъчни линии с налични дефекти в гените за поправка на ДНК с талазопариб като самостоятелно средство води до повишаване на нивата на  $\gamma\text{H2AX}$  – маркер на разкъсване на двойноверижната ДНК и води до намаляване на клетъчната пролиферация и повишава апоптозата. Антитуморното действие на талазопариб се наблюдава и в модел на карцином на млечната жлеза с BRCA-мутация, с получен от пациент ксенографт (PDX), при който пациентът е с предшестваща терапия на базата на платина, както и при модел на ксенографт на положителен за андрогенен рецептор (AR) карцином на простатата. В тези PDX модели талазопариб намалява туморния растеж и повишава нивото на  $\gamma\text{H2AX}$  и апоптозата в туморите.

Противотуморните ефекти на комбинираното инхибиране на активността на PARP и AR са базирани на следните механизми: инхибирането на AR сигналите потиска експресията на гени на поправка чрез хомоложна рекомбинация (homologous recombination repair, HRR), включително BRCA1, което води до чувствителност към инхибиране на PARP. Доказано е, че е необходима активност на PARP1 за максимална AR функция и по този начин инхибирането на PARP може да намали AR сигналите и да повиши чувствителността към инхибиторите на AR сигналите. Клиничната резистентност към блокиране на AR понякога се свързва с коделеция на RB1 и BRCA2, което от своя страна е свързано с чувствителност към инхибиране на PARP.

#### Електрофизиология на сърцето

Ефектът на талазопариб върху реполяризацията на сърцето е оценен чрез съответстващи по време електрокардиограми (ЕКГ) при оценка на връзката между промяната на QT интервала, коригиран за сърдечната честота (QTc интервал) спрямо изходно ниво, и съответните плазмени концентрации на талазопариб при 37 пациенти с авансирани солидни тумори. Талазопариб няма клинично значим ефект върху удължаването на QTc интервала при максималната клинично значима доза при монотерапия 1 mg веднъж дневно.

#### Клинична ефикасност и безопасност

*HER2-негативен локално авансирал или метастатичен карцином на млечната жлеза с герминативна BRCA-мутация (gBRCAm)*

#### Изпитване EMBRACA

EMBRACA е открито, рандомизирано, паралелно, многоцентрово изпитване с 2 рамена на Talzenna спрямо химиотерапия (капецитабин, ерибулин, гемцитабин, винорелбин) при пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на млечната жлеза с герминативни BRCA-мутации и негативен за HER2, които са получили не повече от 3 предходни цитотоксични химиотерапевтични схеми за своето метастатично или локално авансирало заболяване. Изисква се пациентите да са получавали лечение с антрациклин и/или таксан (освен ако са противопоказани) в условията на неoadювантно, адювантно лечение и/или метастатично заболяване. Изисква се пациентите с предходна терапия на базата на платина за авансирало

заболяване да нямат данни за прогресия на заболяването по време на лечението с платина. Не е разрешено предшествашо лечение с PARPi.

От 431 пациенти, рандомизирани в изпитването EMBRACA, за 408 (95%) е централно потвърдено с тест по клиничното проучване, че имат вредни или подозирани вредни gBRCAm, като 354 (82%) от тях са потвърдени чрез BRACAnalysis CDx. Статусът по отношение на BRCA мутация (позитивен за гена на податливост на карцином на млечната жлеза 1 [BRCA1] или гена на податливост на карцином на млечната жлеза 2 [BRCA2]) е сходен в двете терапевтични рамена.

Общо 431 пациенти са рандомизирани 2:1 да получават Talzenna 1 mg капсули веднъж дневно, или химиотерапия в стандартни дози до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. От 431 пациенти, рандомизирани в EMBRACA, 287 са рандомизирани в рамото на Talzenna, а 144 – в рамото на химиотерапия. Рандомизирането е стратифицирано по предходна употреба на химиотерапия за метастатично заболяване (0 спрямо 1, 2 или 3), по тройнонегативен статус на заболяването (тройнонегативен карцином на млечната жлеза [TNBC] спрямо не-TNBC), както и анамнеза за метастази в централната нервна система (да спрямо не).

Демографските, изходни и болестни характеристики на пациентите като цяло са сходни между терапевтичните рамена на изпитването (вж. таблица 5).

**Таблица 5. Демографски, изходни и болестни характеристики – изпитване EMBRACA**

	<b>Талазопариб (N=287)</b>	<b>Химиотерапия (N=144)</b>
Медиана на възрастта (у [диапазон])	45,0 (27,0, 84,0)	50,0 (24,0, 88,0)
Категория по възраст (у), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
50 до < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Пол, n (%)		
Жени	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Мъже	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Раса, n (%)		
Азиатци	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Чернокожи или афроамериканци	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Бели	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Други	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Не се съобщава	47 (16,4%)	18 (12,5%)
Функционално състояние по ECOG, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Липсва	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Статус по отношение на хормоналния рецептор, n (%)		
HER2-позитивен	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Тройнонегативен	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Позитивен за хормонален рецептор (ER позитивен или PgR позитивен)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
BRCA статус, съгласно оценка на централна или местна лаборатория, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
BRCA1-позитивен	133 (46,3%)	63 (43,8%)
BRCA2-позитивен	154 (53,7%)	81 (56,3%)

	<b>Талазопариб (N=287)</b>	<b>Химиотерапия (N=144)</b>
Време от първоначално диагностициране на карцином на млечната жлеза до диагностициране на авансирал карцином на млечната жлеза (години)		
n	286	144
Медиана	1,9	2,7
Мин., макс.	0, 22	0, 24
Категории за време от първоначално диагностициране на карцином на млечната жлеза до диагностициране на авансирал карцином на млечната жлеза		
< 12 месеца	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 месеца	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Брой на предходни цитотоксични схеми за локално авансирало или метастатично заболяване		
Средно (Ст. откл.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Медиана	1	1
Мин., макс.	0, 4	0, 3
Брой пациенти, получили предходни цитотоксични схеми за локално авансирало или метастатично заболяване, 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%)
Брой пациенти, получили следните предходни терапии, n (%)		
Таксан	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Антрациклин	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Платина	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Съкращения: BRCA = ген на податливост на карцином на млечната жлеза; ER = естрогенен рецептор; HER2 = рецептор на човешкия епидермален растежен фактор 2; N = брой на пациентите; n = брой на пациентите в категория; PgR = прогестеронов рецептор.

Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (PFS), оценена съгласно критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), версия 1.1, както е оценено чрез заслепен, независим, централизиран преглед (Blinded Independent Central Review, BICR). Вторичните цели са честота на обективен отговор (objective response rate, ORR), обща преживяемост (overall survival, OS), безопасност и ФК.

В изпитването се доказва статистически значимо подобрение на PFS, първичен резултат за ефикасност, за Talzena в сравнение с химиотерапия. Няма статистически значим ефект върху OS към момента на окончателния анализ на OS. Данните за ефикасност за EMBRACA са обобщени в таблица 6. Кривите на Kaplan-Meier за PFS и OS са показани съответно на фигура 1 и фигура 3.

**Таблица 6. Резюме на резултатите за ефикасност – изпитване EMBRACA\***

	<b>Талазопариб</b>	<b>Химиотерапия</b>
PFS чрез BICR	N=287	N=144
Събития, брой (%)	186 (65%)	83 (58%)
Медиана (95% CI), месеци	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Коефициент на риск <sup>a</sup> (95% CI)	0,54 (0,41, 0,71)	
2-странна р-стойност <sup>b</sup>	p<0,0001	
OS (окончателен анализ) <sup>b</sup>	N=287	N=144
Събития, брой (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Медиана (95% CI), месеци	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Коефициент на риск <sup>a</sup> (95% CI)	0,85 (0,67; 1,07) <sup>b</sup>	
2-странна р-стойност <sup>b</sup>	p=0,1693	
Обективен отговор според изследователя <sup>г,д</sup>	N=219	N=114
ORR, % (95% CI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Коефициент на риск (95% CI)	4,99 (2,93, 8,83)	
2-странна р-стойност <sup>е</sup>	p<0,0001	
Продължителност на отговора според изследователя <sup>г</sup>	N=137	N=31
Медиана (IQR), месеци	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Съкращения: BICR = заслепен, независим, централизиран преглед; CI = доверителен интервал; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = пълен отговор; IQR = интерквартилен диапазон; ITT = intent-to-treat; N = брой пациенти; ORR = честота на обективен отговор; OS = обща преживяемост; PARP = поли (аденозин дифосфат-рибоза) полимераза; PFS = преживяемост без прогресия; PR = частичен отговор; RECIST 1.1 = критерии за оценка на отговора при солидни тумори, версия 1.1;

\* PFS, ORR и продължителност на отговора са базирани на дата на заключване на данните 15 септември 2017 г. и медиана на проследяване за PFS 13,0 месеца (95% CI: 11,1; 18,4) в рамото с талазопариб и 7,2 месеца (95% CI: 4,6; 11,1) в рамото с химиотерапия. OS е базирана на дата на заключване на данните 30 септември 2019 г. и медиана на проследяване 44,9 месеца (95% CI: 37,9; 47,0) в рамото с талазопариб и 36,8 месеца (95% CI: 34,3; 43,0) в рамото с химиотерапия.

<sup>a</sup>. Коефициентът на риск е базиран на стратифициран регресионен модел на Cox, като лечението е единствената ковариата (стратификационни фактори: брой на предходни цитотоксични химиотерапевтични режими, тройнонегативен статус, анамнеза за метастази в централната нервна система) и съответства на общата химиотерапия, с < 1 в полза на талазопариб.

<sup>b</sup>. Стратифициран логаритмично преобразуван рангов тест.

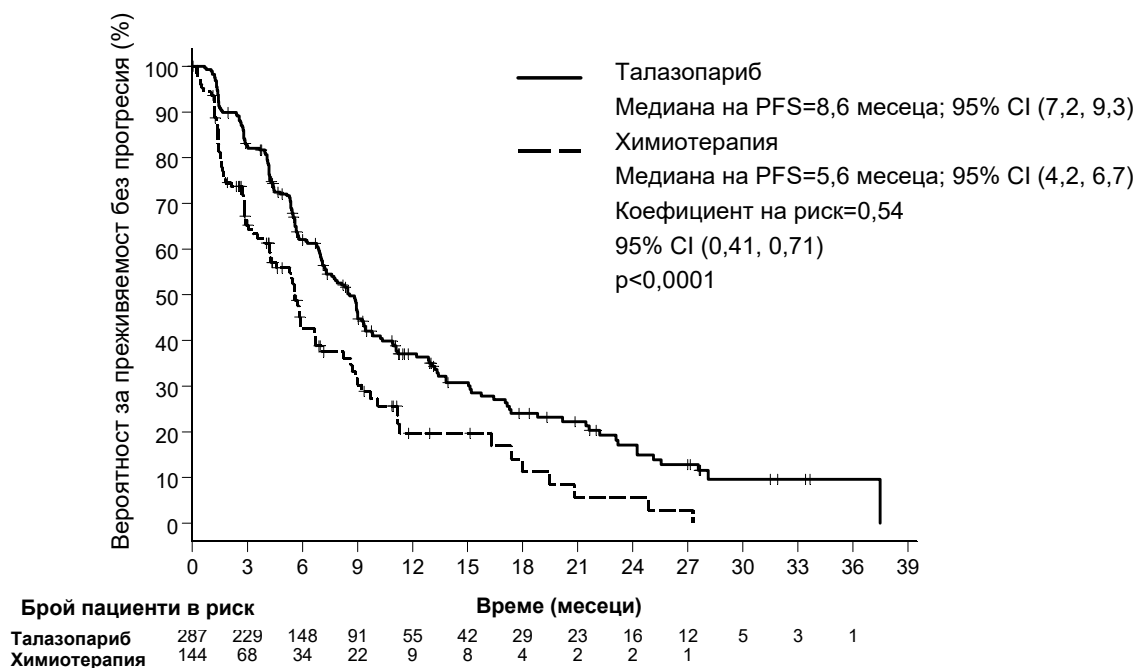
<sup>b</sup>. Към момента на окончателния анализ на OS 46,3% спрямо 41,7% от пациентите, рандомизирани съответно в рамената с талазопариб и химиотерапия, получават след това терапия с платина и 4,5% спрямо 32,6% получават след това лечение с PARP инхибитор.

<sup>г</sup>. Проведено в ITT с популация с измеримо заболяване, с обективен отговор. Честотата на пълен отговор е 5,5% за талазопариб в сравнение с 0% за рамото на химиотерапия.

<sup>д</sup>. Според RECIST 1.1, потвърждение на CR/PR не се изисква.

<sup>е</sup>. Стратифициран CMH тест.

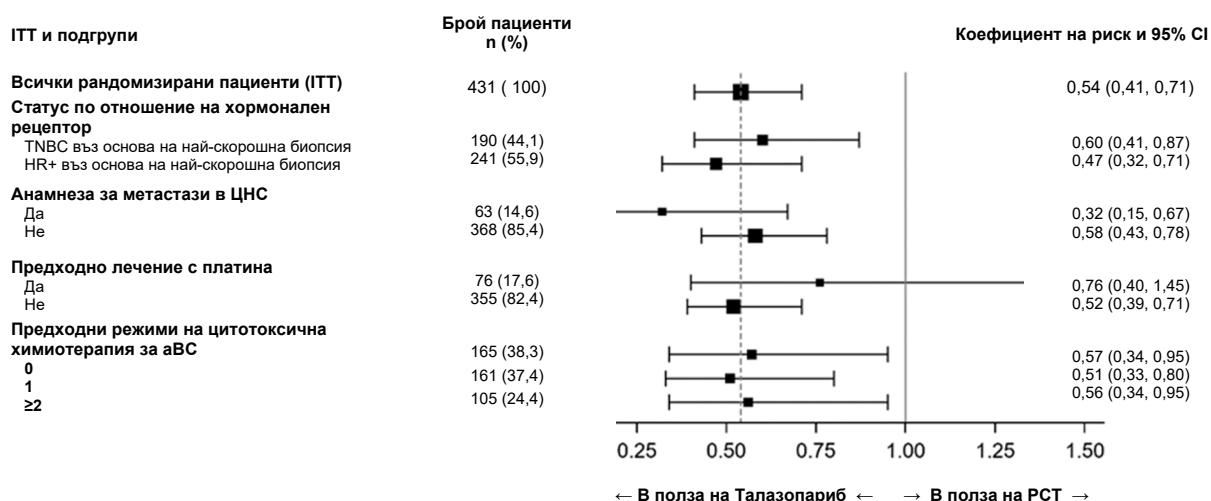
**Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за PFS – изпитване EMBRACA**



Съкращения: CI = доверителен интервал; PFS = преживяемост без прогресия

Серия от предварително определени подгрупови PFS анализи са извършени въз основа на прогностичните фактори и изходните характеристики с цел проучване на вътрешното съответствие на лечебния ефект. В съответствие с общите резултати, намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на рамото с талазопариб се наблюдава във всички отделни подгрупи пациенти (фигура 2).

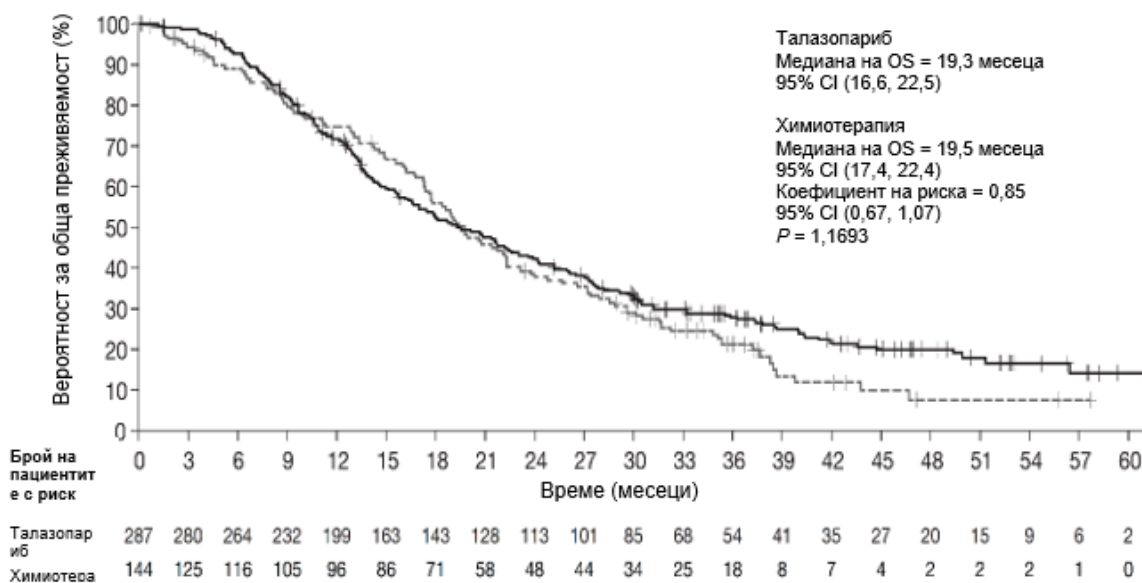
**Фигура 2. Диаграма forest plot на анализите на PFS за основните подгрупи – изпитване EMBRACA**



Съкращения: aBC = авансирал карцином на млечната жлеза; CI = доверителен интервал; CNS = централна нервна система; HR+ = позитивен за хормонален рецептор; ИТТ = intent to treat; PCT = лечение по избор на лекаря (химиотерапия); PFS = преживяемост без прогресия; TNBC = тройнонегативен карцином на млечната жлеза.



**Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост – изпитване EMBRACA**



Съкращения: CI = доверителен интервал; OS = обща преживяемост.

p-стойността на първичния анализ е базирана на стратифициран логаритмично преобразуван ранков тест.

### *Метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата (mCRPC)*

#### Изпитване TALAPRO-2

TALAPRO-2 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване, в което пациентите (N = 805) с mCRPC са рандомизирани 1:1 да получават Talzenna 0,5 mg веднъж дневно в комбинация с ензалутамид 160 mg веднъж дневно спрямо сравнително рамо на плацебо в комбинация с ензалутамид 160 mg веднъж дневно. Всички пациенти получават аналог на гонадотропин-освобождаващ хормон (GnRH) или са с предходна двустранна орхиектомия, като е трябвало да имат прогресия при предходна андроген-депривационна терапия. Разрешено е предходно лечение с абиратерон или химиотерапия на базата на таксан за метастатичен чувствителен на кастрация карцином на простатата (mCSPC).

Рандомизирането е стратифицирано по (1) предходно лечение с абиратерон или химиотерапия на базата на таксан спрямо липса на подобно предходно лечение и по (2) HRR генен мутационен статус, който е изследван проспективно чрез секвениране от следващо поколение на туморни тъкани с използване на FoundationOne CDx или циркулираща туморна ДНК (ctDNA) с използване на FoundationOne Liquid CDx; пациенти с HRR мутации (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 или RAD51C) спрямо пациентите без HRR мутации или с неизвестен статус.

Медианата на възрастта е 71 години (диапазон от 36 до 91) в двете рамена; 62% от бялата раса, 31% азиатци и 2% чернокожи. Повечето участници (66%) в двете рамена са с функционално състояние по ECOG 0. При пациентите, лекувани с Talzenna, делът на пациентите с измеримо чрез RECIST 1.1 заболяване на изходното ниво чрез BICR е 30%. Двадесет и осем процента (28%) от пациентите са получавали предходно лечение с абиратерон или химиотерапия на базата на таксан. Двадесет процента (20%) са с тумори с HRR мутация и 80% са с тумори без HRR мутации или са с неизвестен статус.

Резултатът за първична ефикасност е преживяемост без рентгенографски данни за прогресия (rPFS), оценена по RECIST версия 1.1 и по критерий 3 на Работна група за клинични изпитвания при простатен карцином (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group Criteria 3, PCWG3) (кости) чрез BICR. OS е алфа-контролирана вторична крайна точка.

Статистически значимо подобрение на rPFS, оценена чрез BICR, е доказано при Talzenna в комбинация с ензалутамид в сравнение с плацебо в комбинация с ензалутамид. Анализът на чувствителността на оценената от изследователя rPFS е консистентен с резултатите за rPFS, оценена чрез BICR.

Резултатите за ефикасност от TALAPRO-2 са представени в таблица 7 и фигура 4.

**Таблица 7. Резюме на резултатите за ефикасност – TALAPRO-2 (mCRPC)\***

	<b>Талазопариб + ензалутамид</b>	<b>Плацебо + ензалутамид</b>
<b>rPFS чрез BICR</b>	<b>N = 402</b>	<b>N = 403</b>
Събития, брой (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Медиана, месеци (95% CI)	NR (27,5, NR)	21,9 (16,6, 25,1)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>a</sup> p-стойност <sup>b</sup>	0,627 (0,506, 0,777) p < 0,0001	
<b>Втора междинна OS</b>		
Събития, брой (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Медиана, месеци (95% CI)	NR (37,3, NR)	38,2 (34,1, 43,1)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>a</sup>	0,837 (0,674, 1,040)	

Съкращения: BICR = заслепен, независим, централизиран преглед; CI = доверителен интервал; CSPC = чувствителен към кастрация карцином на простатата; HRR = репарация чрез хомоложна рекомбинация; mCRPC = метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата; N = брой пациенти; NHT = нова хормонална терапия; NR = не е постигнато; OS = обща преживяемост; rPFS = преживяемост без рентгенографски данни за прогресия.

\* rPFS е базирана на данни с дата на заключване на данните 16 август 2022 г. и медиана на проследяване за rPFS 24,9 месеца (95% CI: 24,7, 25,3) в рамото на талазопариб плюс ензалутамид и 24,6 месеца (95% CI: 22,1; 24,9) в рамото на плацебо плюс ензалутамид. Втората междинна OS е базирана на данни с дата на заключване на данните 28 март 2023 г. и медиана на проследяване 35,8 месеца (95% CI: 33,6, 35,9) в рамото на талазопариб плюс ензалутамид и 34,6 месеца (95% CI: 32,7, 35,9) в рамото на плацебо плюс ензалутамид.

<sup>a</sup> Коефициент на риск, базиран на модела на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по предходно лечение с NHT (абиратерон) или химиотерапия на базата на таксан за CSPC (да спрямо не) и по HRR мутационен статус (отрицателен спрямо положителен/неизвестен) с < 1 в полза на талазопариб.

<sup>b</sup> p-стойности (2-странни) от логаритмично трансформиран рангов тест, стратифициран по предходно лечение с NHT (абиратерон) или химиотерапия на базата на таксан за CSPC и по HRR мутационен статус.

**Таблица 8. Резюме на резултатите за ефикасност от подгрупов анализ —TALAPRO-2 (mCRPC)\***

	<b>Талазопариб + ензалутамид</b>	<b>Плацебо + ензалутамид</b>
<b>HRRm подгрупови анализи<sup>a</sup></b>		
<b>HRRm</b>	<b>N = 85</b>	<b>N = 82</b>
<b>rPFS чрез BICR</b>		
Събития, брой (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Медиана, месеци (95% CI)	27,9 (16,8, NR)	13,8 (10,9, 19,5)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>б</sup>	0,424 (0,275; 0,653)	
<b>Втора междинна OS</b>		
Събития, брой (%)	30 (35,3)	41 (50,0)
Медиана месеци (95% CI)	41,9 (36,4, NR)	30,8 (25,6, 38,8)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>б</sup>	0,516 (0,320, 0,831)	
<b>Не-HRRm</b>		
<b>rPFS чрез BICR</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 219</b>
Събития, брой (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Медиана, месеци (95% CI)	NR (25,8, NR)	22,4 (16,6, NR)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>б</sup>	0,695 (0,511, 0,944)	
<b>Втора междинна OS</b>		
Събития, брой (%)	82 (39,6)	96 (43,8)
Медиана, месеци (95% CI)	NR (33, NR)	38 (33,9, NR)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>б</sup>	0,880 (0,654, 1,182)	
<b>BRCAm подгрупови анализи<sup>a</sup></b>		
<b>BRCAm</b>	<b>N = 27</b>	<b>N = 32</b>
<b>rPFS чрез BICR</b>		
Събития, брой (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Медиана, месеци (95% CI)	NR (16,8, NR)	11 (7,4, 24,6)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>б</sup>	0,232 (0,101; 0,529)	
<b>Втора междинна OS</b>		
Събития, брой (%)	12 (44,4)	18 (56,3)
Медиана, месеци (95% CI)	41,9 (24,9, NR)	26,1 (15,2, NR)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>б</sup>	0,558 (0,263, 1,187)	

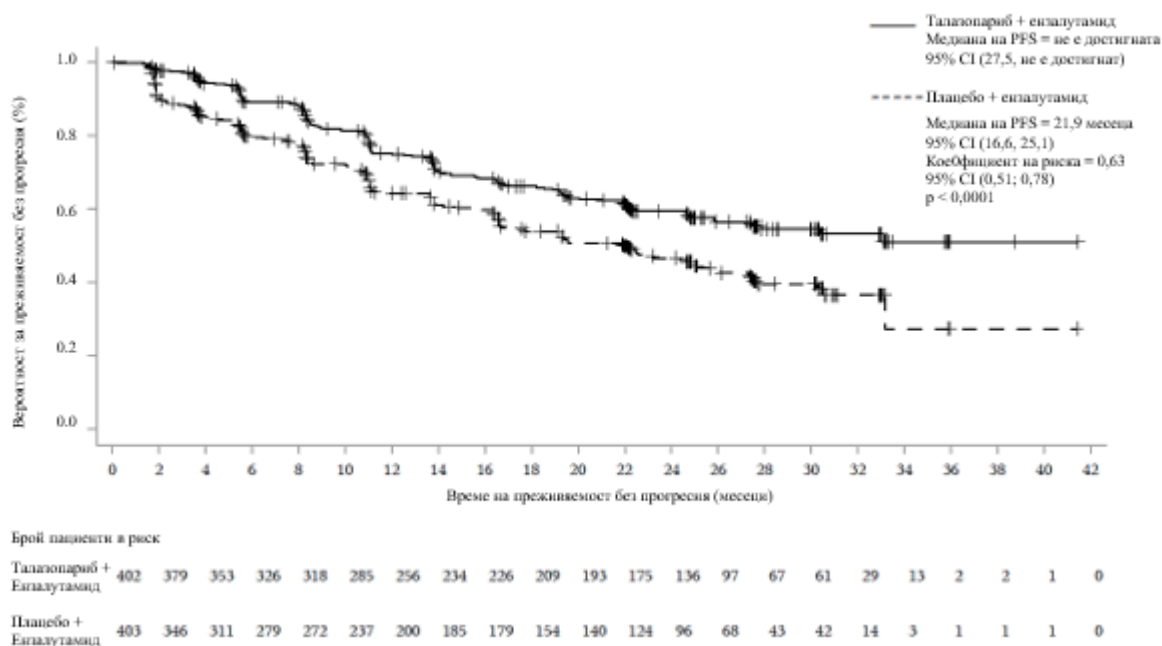
Съкращения: BICR = заслепен, независим, централизиран преглед; BRCAm = мутирал ген на карцином на млечната жлеза; CI = доверителен интервал; CSPS = чувствителен към кастрация карцином на простатата; ctDNA = циркулираща туморна ДНК; HRRm = мутирал ген на репарацията чрез хомоложна рекомбинация; mCRPC = метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата; N = брой пациенти; ННТ = нова хормонална терапия; NR = не е постигнато; OS = обща преживяемост; rPFS = преживяемост без рентгенографски данни за прогресия.

\* Базиран на данни с дата на заключение на данните 16 август 2022 г. и медиана на проследяване за rPFS 24,9 месеца (95% CI: 24,7, 25,3) в рамото на талазопариб плюс ензалутамид и 24,6 месеца (95% CI: 22,1, 24,9) в рамото на плацебо плюс ензалутамид. Втората междинна OS е базирана на данни с дата на заключение на данните 28 март 2023 г. и медиана на проследяване 35,8 месеца (95% CI: 33,6, 35,9) в рамото на талазопариб плюс ензалутамид и 34,6 месеца (95% CI: 32,7, 35,9) в рамото на плацебо плюс ензалутамид.

<sup>a</sup> Получени въз основа на проспективни резултати, базирани на туморна тъкан (резултати, известни преди рандомизирането) и проспективни резултати за ctDNA, базирани на кръв (резултати, известни преди рандомизирането).

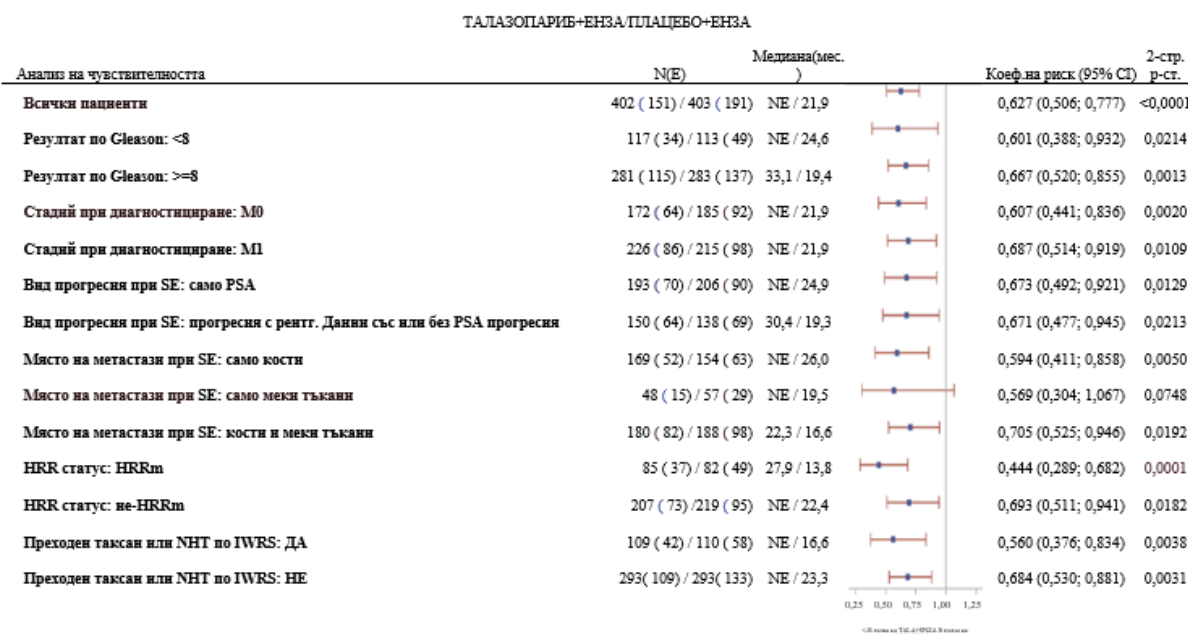
<sup>б</sup> Коефициент на риск, базиран на модела на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по предходно лечение с ННТ (абиратерон) или химиотерапия на базата на таксан за CSPC (да спрямо не) с < 1 в полза на талазопариб.

**Фигура 4. Криви на Kaplan-Meier за rPFS чрез BICR – TALAPRO-2 (mCRPC)**



Съкращения: BICR = заслепен, независим, централизиран преглед; CI = доверителен интервал; mCRPC = метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата; PFS = преживяемост без прогресия; rPFS = преживяемост без рентгенографски данни за прогресия.

**Фигура 5. Диаграма forest plot на rPFS анализите за основните подгрупи – TALAPRO-2 (mCRPC)**



Съкращения: CI = доверителен интервал; ctDNA = циркулираща туморна ДНК; ENZA = ензалутамид; HRR = репарация чрез хомоложна рекомбинация; HRRm = мутирал ген на репарацията чрез хомоложна рекомбинация; IWRS (Interactive Web Response System) = интерактивна уебсистема за отговор; mCRPC = метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата; N = брой на участниците; NE = не е оценимо/не е постигнато; NHT = нова хормонална терапия; PBO = плацебо; PSA = простатно-специфичен антиген; rPFS = преживяемост без рентгенографски данни за прогресия; SE = включване в изпитването; TALA = талазопариб; w/o = без.

Коефициентът на риск за всички пациенти е базиран на модела на Cox, стратифициран по рандомизирани фактори на стратификацията. За всички подгрупи, коефициентът на риск е базиран на нестратифициран модел на Cox с лечение като единствена ковариата. Коефициент на риск < 1 е в полза на талазопариб.

HRR статус е получен въз основа на прогнозни резултати на базата на туморна тъкан и ctDNA в кръвта.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с талазопариб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на карцином на млечната жлеза и карцином на простатата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Експозицията на талазопариб, като цяло, се увеличава пропорционално на дозата, в диапазона от 0,025 mg до 2 mg, след многократно приложение веднъж дневно. След многократно приложение веднъж дневно на 1 mg талазопариб като монотерапия при пациенти с карцином на млечната жлеза, геометричната средна (% коефициент на вариация [CV%]) площ под кривата плазмена концентрация-време (AUC) и максималната наблюдавана плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на талазопариб в стационарно състояние са в диапазона от 126 (107) ng•hr/ml до 208 (37) ng•hr/ml и 11 (90) ng/ml до 19 (27) ng/ml. След перорално приложение на 0,5 mg талазопариб веднъж дневно в комбинация с ензалутамид при пациенти с mCRPC геометричната средна (CV%)  $C_{trough}$  в стационарно състояние при визитите варира от 3,29 до 3,68 ng/ml (45 до 48%), което е сходно с наблюдаваните стойности от 3,53 (61%) ng/ml при прилагане на талазопариб като монотерапия 1 mg веднъж дневно при пациенти с карцином на млечната жлеза. След многократно приложение веднъж дневно плазмените концентрации на талазопариб достигат стационарно състояние в рамките на 2 до 3 седмици при самостоятелно приложение и приблизително в рамките на 9 седмици при едновременно приложение с ензалутамид. Медианата на индекса на кумулиране на талазопариб след многократно перорално приложение на 1 mg веднъж дневно като монотерапия е в диапазона от 2,3 до 5,2. Талазопариб е субстрат на P-gp и BCRP транспортерите.

### Абсорбция

След перорално приложение на талазопариб медианата на времето до  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) по принцип е между 1 до 2 часа след прием. Не е провеждано проучване за абсолютна бионаличност при хора. Въз основа на данните за екскреция с урината абсолютната бионаличност е поне 41% с абсорбирана фракция поне 69% (вж. „Елиминиране“). Не се очаква значим ефект на средства, понижаващи стомашната киселинност, върху експозицията на талазопариб, като се има предвид достатъчната разтворимост на талазопариб при всички стойности на рН между 1 и 6,8. Двадесет и осем процента (28%) от пациентите в основното изпитване приемат средства, понижаващи стомашната киселинност, главно инхибитори на протонната помпа.

### *Ефект на храната*

Приемът на храна намалява скоростта, но не и степента на абсорбция на талазопариб. След единична перорална доза талазопариб с храна с високо съдържание на мазнини и калории (приблизително 827 калории, 57% мазнини), средната  $C_{max}$  на талазопариб намалява с приблизително 46%, медианата на  $T_{max}$  се забавя от 1 до 4 часа, докато  $AUC_{inf}$  не е повлияна. Въз основа на тези резултати Talzenna може да се приема със или без храна (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Средният привиден обем на разпределение ( $V_{ss}/F$ ) на талазопариб за популацията е 420 l. *In vitro* талазопариб се свързва приблизително 74% с плазмените протеини без зависимост от концентрацията в диапазона на концентрацията от 0,01  $\mu$ M до 1  $\mu$ M. Изглежда, че бъбречното или чернодробното увреждане не оказва влияние върху свързването на талазопариб с протеините, тъй като няма явна тенденция, показателна за връзка между средната фракция на

несвързания ( $f_u$ ) талазопариб в човешката плазма *in vivo* и влошаване на бъбречната или чернодробната функция.

### Биотрансформация

Талазопариб претърпява минимален чернодробен метаболизъм при хора. След перорално приложение на единична доза 1 mg [ $^{14}\text{C}$ ] талазопариб при хора, не са идентифицирани основни циркулиращи метаболити в плазмата, а талазопариб е единственото идентифицирано циркулиращо вещество, получено от лекарството. В урината и фецеса не са открити метаболити, които индивидуално да представляват повече от 10% от приложената доза.

*In vitro* талазопариб не е инхибитор на цитохром (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5 или индуктор на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 в клинично значими концентрации.

*In vitro* талазопариб не инхибира основните чревни, чернодробни или бъбречни мембранни транспортери (P-гр, BCRP, транспортиращия органични аниони полипептид [OATP]1B1, OATP1B3, транспортера на органични катиони [OCT]1, OCT2, транспортера на органични аниони [OAT]1, OAT3, експортната помпа за жлъчни соли [BSEP], протеина за екструзия на множество лекарства и токсини [MATE]1 и MATE2-K) при клинично значими концентрации.

*In vitro* талазопариб не инхибира основните изоформи на уридин-дифосфат глюкуронилтрансфераза (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 и 2B15) при клинично значими концентрации.

### Елиминиране

Бъбречното елиминиране на непромененото лекарство (пасивна филтрация и активна секреция) е основният път на елиминиране на талазопариб. P-гр вероятно участва в активната бъбречна секреция на талазопариб. Средният ( $\pm$  стандартно отклонение) терминален плазмен полуживот на талазопариб е 90 ( $\pm$  58) часа, а средният (интериндивидуална вариабилност) привиден перорален клирънс (CL/F) за популацията е 6,5 (31%) l/h при пациентите с рак. При 6 пациентки, на които е приложена единична перорална доза [ $^{14}\text{C}$ ] талазопариб, средно 69% ( $\pm$  8,6%) и 20% ( $\pm$  5,5%) от общата приложена радиоактивна доза се открива съответно в урина и фецес. Екскрецията на непроменен талазопариб в урината е основният път на елиминиране, отговорен за 55% от приложената доза, докато непромененият талазопариб, открит във фецеса, представлява 14%.

### Специални популации

#### *Възраст, пол и телесно тегло*

Проведен е популационен ФК анализ с използване на данни от 490 пациенти с рак, които получават талазопариб 1 mg дневно като монотерапия, с цел оценка на ефекта на възрастта (варираща от 18 до 88 години), пола (53 мъже и 437 жени), както и телесното тегло (вариращо от 35,7 kg до 162 kg) върху ФК на талазопариб. Резултатите показват, че възрастта, полът и телесното тегло нямат клинично значим ефект върху ФК на талазопариб.

#### *Раса*

Въз основа на популационен ФК анализ, включващ 490 пациенти, които получават талазопариб 1 mg дневно като монотерапия, от които 41 пациенти са от азиатски произход, а 449 пациенти са от неазиатски произход (361 от бялата раса, 16 чернокожи, 9 други и 63 не са съобщили), CL/F на талазопариб е по-висок при пациентите от азиатски произход в сравнение с пациентите от неазиатски произход, водещо до 19% по-ниска експозиция (AUC) при пациентите от азиатски произход.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на талазопариб не е оценена при пациенти на възраст < 18 години.

## *Бъбречно увреждане*

### Талазопариб като монотерапия

Данните от ФК проучване при пациенти с авансирал рак с различна степен на бъбречно увреждане показват, че общата експозиция на талазопариб ( $AUC_{0-24}$ ) след многократни дози талазопариб веднъж дневно се повишава със съответно 92% и 169% при пациенти с умерена ( $eGFR\ 30 - < 60\ ml/min$ ) и тежка ( $eGFR < 30\ ml/min$ ) степен на бъбречно увреждане спрямо пациентите с нормална бъбречна функция ( $eGFR \geq 90\ ml/min$ ).  $C_{max}$  на талазопариб се повишава със съответно 90% и 107% при пациенти с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Експозицията на талазопариб е сходна при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане ( $eGFR\ 60 - < 90\ ml/min$ ) и при тези с нормална бъбречна функция. Освен това, въз основа на популационен ФК анализ, включващ 490 пациенти, от които 132 пациенти са с лека степен на бъбречно увреждане ( $60\ ml/min \leq CrCL < 90\ ml/min$ ), 33 пациенти са с умерена степен на бъбречно увреждане ( $30\ ml/min \leq CrCL < 60\ ml/min$ ) и 1 пациент е с тежка степен на бъбречно увреждане ( $CrCL < 30\ ml/min$ ),  $CL/F$  на талазопариб намалява със съответно 14% и 37% при пациентите с лека и умерена степен на бъбречно увреждане, което отговаря съответно на 17% и 59% повишение на  $AUC$  при сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция ( $CrCL \geq 90\ ml/min$ ). ФК на талазопариб не е проучвана при пациенти с необходимост от хемодиализа (вж. точка 4.2).

### Талазопариб, приложен едновременно с ензалутамид

Въз основа на популационен ФК анализ, включващ 412 пациенти с mCRPC, получаващи талазопариб, прилаган едновременно с ензалутамид, като 152 пациенти са с лека степен на бъбречно увреждане ( $60\ ml/min \leq CrCL < 90\ ml/min$ ), 72 пациенти са с умерена степен на бъбречно увреждане ( $30\ ml/min \leq CrCL < 60\ ml/min$ ) и 2 пациенти са с тежка степен на бъбречно увреждане ( $CrCL < 30\ ml/min$ ),  $CL/F$  на талазопариб се намалява с 8% и 27%, съответстващо на повишение от 9% и 37% на  $AUC$ , при пациенти съответно с лека и умерена степен на бъбречно увреждане, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. ФК на талазопариб не е проучвана при пациенти с необходимост от хемодиализа (вж. точка 4.2).

## *Чернодробно увреждане*

### Монотерапия с талазопариб

Въз основа на популационен ФК анализ, включващ 490 пациенти, които получават талазопариб 1 mg дневно като монотерапия, от които 118 пациенти са с леко чернодробно увреждане (общ билирубин  $\leq 1,0 \times ULN$  и  $AST > ULN$  или общ билирубин  $> 1,0$  до  $1,5 \times ULN$  и каквато и да е стойност на  $AST$ ), лекото чернодробно увреждане не оказва ефект върху ФК на талазопариб. ФК на талазопариб при пациенти с нормална чернодробна функция, лека степен на чернодробно увреждане, умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $> 1,5$  до  $3,0 \times ULN$  и каквато и да е стойност на  $AST$ ) или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $> 3,0 \times ULN$  и каквато и да е стойност на  $AST$ ) е проучвана във ФК проучване. Популационният ФК анализ с използване на данни от това ФК проучване показва, че леката, умерената или тежката степен на чернодробно увреждане не оказва значителен ефект върху ФК на талазопариб (вж. точка 4.2).

### Талазопариб, приложен едновременно с ензалутамид

ФК на талазопариб в комбинация с ензалутамид не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Карциногенност

Не са провеждани проучвания за карциногенност с талазопариб.

## Генотоксичност

Талазопариб не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames). Талазопариб е кластогенен при *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити и при *in vivo* микронуклеарен тест върху костен мозък при плъхове, при експозиции, сходни с тези при клинично значими дози. Тази кластогенност съответства на геномната нестабилност в резултат на първичната фармакодинамика на талазопариб, което показва потенциал за генотоксичност при хора.

## Токсичност при многократно приложение

В проучвания за токсичността при многократно приложение при плъхове и кучета, основните находки при субтерапевтични експозиции включват хипоцелуларност на костния мозък със зависимост от дозата намаляване на хемопоезичните клетки, изчерпване на лимфоидната тъкан в множество органи и атрофия и/или дегенеративни промени в тестисите, епидидима и семенните канали. Допълнителните находки при по-високи експозиции включват зависимост от дозата повишение на апоптозата/некрозата в стомашно-чревния (СЧ) тракт, черния дроб и яйчниците. Повечето от хистопатологичните находки обикновено са обратими, а находките в тестисите са частично обратими 4 седмици след прекратяване на приема. Тези токсикологични находки са в съответствие с фармакологията на талазопариб и модела на разпределение в тъканите.

## Токсичност за развитието

При проучване за ембриофеталното развитие при плъхове талазопариб води до ембриофетална смърт, фетални малформации (хлътнала очна ябълка, малко око, несрастнали сегменти на гръдната кост, фузия на цервикалната прешленна дъга) и структурни вариации в костите, при системна АUC<sub>24</sub> експозиция на майката, приблизително 0,09 пъти съответната експозиция при хора при препоръчителната доза.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Силицицирана микрокристална целулоза (микрокристална целулоза и силициев диоксид).

#### 0,1 mg – състав на капсулата

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)

#### 0,25 mg – състав на капсулата

Хипромелоза  
Жълт железен оксид (E172)  
Титанов диоксид (E171)

#### 1 mg – състав на капсулата

Хипромелоза  
Червен железен оксид (E172)  
Жълт железен оксид (E172)  
Титанов диоксид (E171)



## Печатно мастило

Шеллак (E904)  
Пропиленгликол (E1520)  
Амониев хидроксид (E527)  
Черен железен оксид (E172)  
Калиев хидроксид (E525)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### Talzenna 0,1 mg твърди капсули

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) и запушалка от полипропилен (PP), с индукционно запечатване. Вид опаковка: картонена опаковка с 30 капсули в бутилка от HDPE.

#### Talzenna 0,25 mg твърди капсули

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) и запушалка от полипропилен (PP), с индукционно запечатване. Вид опаковка: картонена опаковка с 30 капсули в бутилка от HDPE.

Перфориран блистер с единични дози от поливинилхлорид/поливинилиден хлорид (PVC/PVdC), запечатан с отлепващо се алуминиево фолио. Видове опаковки: картонена опаковка с 30 × 1 капсули или 60 × 1 капсули, или 90 × 1 капсули в блистери с единични дози.

#### Talzenna 1 mg твърди капсули

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) и запушалка от полипропилен (PP), с индукционно запечатване. Вид опаковка: картонена опаковка с 30 капсули в бутилка от HDPE.

Перфориран блистер с единични дози от поливинилхлорид/поливинилиден хлорид (PVC/PVdC), запечатан с отлепващо се алуминиево фолио. Видове опаковки: картонена опаковка с 30 × 1 капсули в блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles  
Белгия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Talzenna 0,1 mg твърди капсули

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg твърди капсули

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg твърди капсули

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2019 г.

Дата на последно подновяване: 15 април 2024 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

### **• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се охарактеризира допълнително дългосрочната ефикасност на талазопагриб в комбинация с ензалутамид за лечение на възрастни пациенти с метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), при които химиотерапията не е клинично показана, ПРУ трябва да предостави	

окончателни резултати от проучването C3441021 (TALAPRO-2), включително окончателните анализи на данните за OS в общата популация пациенти и във всички подгрупи по биомаркери (по BRCAm и HRrm статус), включително криви на KM за rPFS и OS за всички подгрупи.

Докладът от клиничното проучване трябва да бъде подаден до:

ноември 2024 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Talzenna 0,1 mg твърди капсули  
талазопариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 0,1 mg талазопариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула  
30 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Поглъщайте капсулите цели. Недейте да ги отваряте, разтрошавате или дъвчете.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**



**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1377/007 (30 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Talzenna 0,1 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Talzenna 0,1 mg твърди капсули  
талазопариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 0,1 mg талазопариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула  
30 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение. Погълчайте капсулите цели.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1377/007 (30 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Talzenna 0,25 mg твърди капсули  
талазопариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 0,25 mg талазопариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула  
30 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Поглъщайте капсулите цели. Недейте да ги отваряте, разтрошавате или дъвчете.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1377/001 (30 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Talzenna 0,25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Talzenna 0,25 mg твърди капсули  
талазопариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 0,25 mg талазопариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула  
30 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение. Погълчайте капсулите цели.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1377/001 (30 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БЛИСТЕРА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Talzenna 0,25 mg твърди капсули  
талазопариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 0,25 mg талазопариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула  
30 × 1 капсули  
60 × 1 капсули  
90 × 1 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Поглъщайте капсулите цели. Недейте да ги отваряте, разтрошавате или дъвчете.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Talzenna 0,25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Talzenna 0,25 mg капсули  
талазопариб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Talzenna 1 mg твърди капсули  
талазопариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 1 mg талазопариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула  
30 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Поглъщайте капсулите цели. Недейте да ги отваряте, разтрошавате или дъвчете.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1377/005 (30 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Talzenna 1 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Talzenna 1 mg твърди капсули  
талазопариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 1 mg талазопариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула  
30 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение. Погълчайте капсулите цели.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1377/005 (30 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БЛИСТЕРА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Talzenna 1 mg твърди капсули  
талазопариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 1 mg талазопариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула  
30 × 1 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Поглъщайте капсулите цели. Недейте да ги отваряте, разтрошавате или дъвчете.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1377/006 (30 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Talzenna 1 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Talzenna 1 mg капсули  
талазопариб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Talzenna 0,1 mg твърди капсули

### Talzenna 0,25 mg твърди капсули

### Talzenna 1 mg твърди капсули талазопариб (talazoparib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Talzenna и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Talzenna
3. Как да приемате Talzenna
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Talzenna
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Talzenna и за какво се използва

##### Какво представлява Talzenna и как действа

Talzenna съдържа активното вещество талазопариб. Това е вид противораково лекарство, познато като инхибитор на поли(АДФ-рибоза) полимеразата.

Talzenna действа като блокира поли(АДФ-рибоза) полимеразата – ензим, който поправя увредената ДНК в някои ракови клетки. В резултат раковите клетки вече не могат да се поправят и умират.

##### За какво се използва Talzenna

Talzenna е лекарство, което се използва

- самостоятелно за лечение на възрастни с вид рак на гърдата, познат като HER2-отрицателен рак на гърдата, които имат променен наследен BRCA ген. Вашият медицински специалист ще извърши тест, за да се увери, че Talzenna е подходящ за Вас.
- в комбинация с лекарство, наречено ензалутамид, за лечение на възрастни пациенти с рак на простатата, които вече не се повлияват от хормонална терапия или хирургично лечение за понижаване на тестостерона.

Talzenna се използва, когато ракът се е разраснал отвъд мястото на първоначалния тумор или се е разпространил и в други части на тялото.

Ако имате някакви въпроси за това как действа Talzenna или защо това лекарство Ви е предписано, попитайте Вашия лекар.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Talzenna

### Не приемайте Talzenna

- ако сте алергични към талазопаиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако кърмите.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Talzenna и по време на лечението, ако получите признаците или симптомите, описани в тази точка.

### Нисък брой кръвни клетки

Talzenna понижава броя на Вашите кръвни клетки, като например броя на червените кръвни клетки (анемия), броя на белите кръвни клетки (неутропения) или броя на тромбоцитите (тромбоцитопения). Признаците и симптомите, за които трябва да следите:

- **Анемия:** недостиг на въздух, силна умора, бледа кожа или учестен сърдечен ритъм – те може да са признаци на нисък брой червени кръвни клетки
- **Неутропения:** инфекция, втрисане или треперене, или треска – това може да са признаци на нисък брой бели кръвни клетки
- **Тромбоцитопения:** поява на синини или по-дълго от обичайното кървене при нараняване – това може да са признаци на нисък брой на тромбоцитите.

По време на лечението Ви с Talzenna редовно ще Ви се правят кръвни изследвания, за да се проверява броят на кръвните клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити).

### Сериозни проблеми с костния мозък

В редки случаи ниският брой кръвни клетки може да е признак на по-сериозни проблеми с костния мозък, като миелодиспластичен синдром (МДС) или остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Вашият лекар може да изследва костния Ви мозък, за да провери за тези проблеми.

### Кръвни съсиреци

Talzenna може да предизвика образуване на кръвни съсиреци във вените. Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите признаци или симптоми на кръвни съсиреци във вените, като болка или скованост, подуване и зачервяване на засегнатия крак (или ръка), болка в гърдите, задух или световъртеж.

### Контрацепция при мъже и жени

Жените, които могат да забременеят и мъже с партньорки, които са бременни или могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция. Вижте точка „Контрацепция при мъже и жени“ по-долу.

### Деца и юноши

Talzenna не трябва да се използва при деца или юноши (на възраст под 18 години).

### Други лекарства и Talzenna

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без лекарско предписание, и билкови лекарства. Това е така, тъй като Talzenna може да окаже влияние върху действието на някои други лекарства. Също така, някои лекарства може да окажат влияние върху действието на Talzenna.

По-конкретно лекарствата по-долу могат да увеличат риска от нежелани реакции на Talzenna:

- Амиодарон, карведилол, дронедазон, пропafenон, хинидин, ранолазин и верапамил, които по принцип се използват за лечение на сърдечни проблеми.
- Антибиотиците кларитромицин и еритромицин, използвани за лечение на бактериални инфекции.

- Итраконазол и кетоконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции.
- Кобицистат, дарунавир, индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир и типранавир, използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН.
- Циклоспорин, използван при трансплантация на органи за предотвратяване на отхвърляне.
- Лапатиниб, използван за лечение на пациенти с определени видове рак на гърдата.
- Куркумин (например в корен от куркума) в някои лекарства (вижте по-долу Talzenna с храна и напитки).

Следните лекарства могат да намалят ефекта на Talzenna:

- Карбамазепин и фенитоин – антиепилептици, използвани за лечение на гърчове или припадъци.
- Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство, използвано за лечение на лека депресия и тревожност.

### **Talzenna с храна и напитки**

Не употребявайте хранителни добавки с куркумин, докато приемате Talzenna, тъй като той може да увеличи нежеланите реакции на Talzenna. Куркуминът се намира в корена от куркума и не бива да използвате големи количества корен от куркума, но използването на подправки в храната не се счита за вероятно да предизвика проблеми.

### **Бременност**

Talzenna може да увреди плода. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще Ви направи тест за бременност преди започване на Talzenna.

- Не трябва да използвате Talzenna, ако сте бременна, освен ако не се счита за необходимо от Вашия лекар.
- Не бива да забременявате, докато приемате Talzenna.
- Обсъдете контрацепцията с Вашия лекар, ако има някаква вероятност да забременеете (или, ако сте мъж – Вашата партньорка).

### **Контрацепция при мъже и жени**

**Жените**, които могат да забременяват, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Talzenna и за поне 7 месеца след последната доза Talzenna. Тъй като употребата на хормонални контрацептиви не се препоръчва, ако имате рак на гърдата, трябва да използвате два нехормонални метода за контрацепция.

Разговаряйте с Вашия медицински специалист относно методите за контрацепция, които може да са подходящи за Вас.

**Мъжете** с партньорки, които са бременни или могат да забременяват, трябва да използват ефективен метод на контрол на раждаемостта (контрацепция) дори след вазектомия по време на лечението с Talzenna и за поне 4 месеца след последната доза.

### **Кърмене**

Не трябва да кърмите, докато приемате Talzenna и за поне 1 месец след последната доза. Не е известно дали Talzenna преминава в кърмата.

### **Фертилитет**

Талазопариб може да намали фертилитета при мъже.

### **Шофиране и работа с машини**

Talzenna може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ако усетите замаяност, слабост или умора (това са много чести нежелани реакции на Talzenna), не трябва да шофирате или да работите с машини.

### **3. Как да приемате Talzenna**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Колко да приемате**

Talzenna се приема през устата веднъж дневно. Препоръчителната доза е:

- за рак на млечната жлеза: една капсула Talzenna от 1 mg.
- за рак на простатата: Talzenna се приема с лекарство, наречено ензалутамид. Обичайната доза Talzenna е 0,5 mg (две капсули от 0,25 mg).

Ако получите определени нежелани реакции, докато приемате Talzenna самостоятелно или в комбинация с ензалутамид (вижте точка 4), Вашият лекар може да намали дозата или да спре лечението временно или окончателно. Приемайте Talzenna и ензалутамид точно както Ви е казал Вашият лекар.

Можете да приемате Talzenna с храна или между храненията. Погълчайте капсулата цяла с чаша вода. Не дъвчете и не разтрошавайте капсулите. Не отваряйте капсулите. Трябва да се избягва контакт със съдържимото на капсулата.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Talzenna**

Ако сте приели повече от обичайната доза Talzenna, незабавно се свържете с Вашия лекар или най-близката болница. Може да е необходимо спешно лечение.

Вземете опаковката и тази листовка, за да знае лекарят какво сте приели.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Talzenna**

Ако сте пропуснали доза или повърнете, приемете следващата доза, както е планирано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите или повърнатите капсули.

#### **Ако сте спрели приема на Talzenna**

Не спирайте приема на Talzenna, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Незабавно информирайте Вашия лекар, ако забележите някой от следните симптоми, които може да са признак на сериозно нарушение на кръвта:**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- недостиг на въздух, силна умора, бледа кожа или учестен сърдечен ритъм – те може да са признаци на нисък брой на червените кръвни клетки (анемия).
- инфекция, втрисане или треперене или треска, или усещане за горещина – това може да са признаци на нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения).
- поява на синини или по-дълго от обичайното кървене при нараняване – това може да са признаци на нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения).

**Говорете с Вашия лекар, ако получите някакви други нежелани реакции. Те може да включват:**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намален брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите
- намален апетит
- замаяност
- главоболие
- гадене
- повръщане
- диария
- болка в корема
- косопад

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- промяна на вкуса (дисгеузия)
- болезнен подут крак, болка в гърдите, задух, учестено дишане или учестен пулс, тъй като те може да са признаци на кръвни съсиреци във вените
- нарушено храносмилане
- възпаление на устата

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- отклонения в броя на кръвните клетки поради сериозни проблеми с костния мозък (миелодиспластичен синдром или остра миелоидна левкемия). Вижте „Предупреждения и предпазни мерки“ в точка 2.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани лекарствени реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Talzenna**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“ или на блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако опаковката е повредена или се вижда, че е отваряна.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Talzenna

Активното вещество е талазопариб. Talzenna твърди капсули се предлагат с различно количество на активното вещество в дозова единица.

- Talzenna 0,1 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 0,1 mg талазопариб.
- Talzenna 0,25 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 0,25 mg талазопариб.
- Talzenna 1 mg твърди капсули: всяка твърда капсула съдържа талазопарибов тозилат, еквивалентно на 1 mg талазопариб.

Другите съставки са:

- състав на капсулата: силисцирана микрокристална целулоза (микрокристална целулоза и силициев диоксид)
- 0,1 mg – състав на капсулата: хипромелоза и титанов диоксид (E171)
- 0,25 mg – състав на капсулата: хипромелоза, жълт железен оксид (E172) и титанов диоксид (E171).
- 1 mg – състав на капсулата: хипромелоза, жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171) и червен железен оксид (E172)
- Печатно мастило: шеллак (E904), пропиленгликол (E1520), амониев хидроксид (E527), черен железен оксид (E172) и калиев хидроксид (E525).

### Как изглежда Talzenna и какво съдържа опаковката

Talzenna 0,1 mg се доставя като непрозрачна твърда капсула, приблизително 14 mm × 5 mm, с бяло капаче (с надпис „Pfizer“ в черно) и бяло тяло (с надпис „TLZ 0.1“ в черно).

Talzenna 0,25 mg се доставя като непрозрачна твърда капсула, приблизително 14 mm × 5 mm, с бледожълто капаче (с надпис „Pfizer“ в черно) и бяло тяло (с надпис „TLZ 0.25“ в черно).

Talzenna 1 mg се доставя като непрозрачна твърда капсула, приблизително 14 mm × 5 mm, със светлочервено капаче (с надпис „Pfizer“ в черно) и бяло тяло (с надпис „TLZ 1“ в черно).

Talzenna 0,1 mg се доставя в пластмасови бутилки с 30 твърди капсули.

Talzenna 0,25 mg се предлага в перфорирани блистери с единични дози с 30 × 1 или 60 × 1, или 90 × 1 твърди капсули и в пластмасови бутилки с 30 твърди капсули.

Talzenna 1 mg се предлага в перфорирани блистери с единични дози с 30 × 1 твърди капсули и в пластмасови бутилки с 30 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

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



За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
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

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 52 51 4000

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

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

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**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 farmaceutске 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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Дата на последно преразглеждане на листовката ММ /ГГГГ.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.