

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talzenna 0,1 mg σκληρά καψάκια
Talzenna 0,25 mg σκληρά καψάκια
Talzenna 1 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Talzenna 0,1 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει τοσυλική ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 0,1 mg ταλαζοπαρίμπης.

Talzenna 0,25 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει τοσυλική ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 0,25 mg ταλαζοπαρίμπης.

Talzenna 1 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει τοσυλική ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 1 mg ταλαζοπαρίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Talzenna 0,1 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές, περίπου 14 mm × 5 mm σκληρό καψάκιο με λευκό κάλυμμα (με τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» με μαύρο χρώμα) και λευκό σώμα (με τυπωμένη την ένδειξη «TLZ 0.1» με μαύρο χρώμα).

Talzenna 0,25 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές, περίπου 14 mm × 5 mm σκληρό καψάκιο με ιβουάρ κάλυμμα (με τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» με μαύρο χρώμα) και λευκό σώμα (με τυπωμένη την ένδειξη «TLZ 0.25» με μαύρο χρώμα).

Talzenna 1 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές, περίπου 14 mm × 5 mm σκληρό καψάκιο με ανοικτό κόκκινο κάλυμμα (με τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» με μαύρο χρώμα) και λευκό σώμα (με τυπωμένη την ένδειξη «TLZ 1» με μαύρο χρώμα).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος του μαστού

Το Talzenna ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του HER2 αρνητικού, τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε ενήλικες ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA1/2 της γαμετικής σειράς. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με μια ανθρακυκλίνη ή/και ταζάνη στο (νεο)επιχειρησιακό πλαίσιο θεραπείας, ή για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο, εκτός εάν οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι για αυτές τις θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού θετικό για ορμονικούς υποδοχείς (hormone

receptor, HR) θα πρέπει να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με βάση την ενδοκρινική θεραπεία ή να έχουν κριθεί ακατάλληλοι για θεραπεία με βάση την ενδοκρινική θεραπεία.

Καρκίνος του προστάτη

Το Talzenna ενδείκνυται σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη για την αντιμετώπιση του μεταστατικού ενουχοάντοχου καρκίνου του προστάτη (mCRPC) σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται κλινικά.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Talzenna θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επιλογή ασθενών

Καρκίνος του μαστού

Οι ασθενείς θα πρέπει να επιλέγονται για θεραπεία του καρκίνου του μαστού με Talzenna με βάση την παρουσία επιβλαβών ή πιθανολογούμενων επιβλαβών μεταλλάξεων της γαμετικής σειράς BRCA, όπως προσδιορίζεται από ένα έμπειρο εργαστήριο, με χρήση μιας επικυρωμένης μεθόδου εξέτασης.

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA θα πρέπει να λαμβάνουν γενετική συμβουλευτική όπως αρμόζει σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.

Καρκίνος του προστάτη

Δεν απαιτείται έλεγχος του όγκου για μεταλλάξεις για την επιλογή ασθενών με mCRPC για θεραπεία με το Talzenna.

Δοσολογία

Μονοθεραπεία με Talzenna (καρκίνος του μαστού)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg ταλαζοπαρίμπης, μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Talzenna σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη (καρκίνος του προστάτη)

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,5 mg ταλαζοπαρίμπης σε συνδυασμό με 160 mg ενζαλουταμίδης, μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Ο ιατρικός ευνουχισμός με ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν ευνουχιστεί χειρουργικά.

Ανατρέξτε στις πλήρεις πληροφορίες προϊόντος για την ενζαλουταμίδη σχετικά με τη συνιστώμενη δοσολογία.

Παράλειψη δόσης

Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό ή παραλείψει μία δόση Talzenna, δεν πρέπει να λάβει επιπλέον δόση. Η επόμενη συνταγογραφηθείσα δόση πρέπει να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

Προσαρμογές της δόσης

Για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο φάρμακο, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας ή μείωσης της δόσης με βάση τη βαρύτητα και την κλινική εικόνα (βλ. Πίνακα 1). Τα συνιστώμενα επίπεδα μείωσης της δόσης για τη μονοθεραπεία με ταλαζοπαρίμπη (καρκίνος του μαστού) και για την ταλαζοπαρίμπη όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη (καρκίνος του προστάτη) υποδεικνύονται στον Πίνακα 2 και στον Πίνακα 3, αντίστοιχα.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με ταλαζοπαρίμπη και να παρακολουθείται κάθε μήνα και βάσει των κλινικών ενδείξεων (βλ. Πίνακα 1 και παράγραφο 4.4).

Πίνακας 1. Προσαρμογές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

	Προσωρινή διακοπή του Talzenna μέχρι την επαναφορά των επιπέδων σε	Συνέχιση του Talzenna
Αιμοσφαιρίνη < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Συνέχιση του Talzenna στην επόμενη χαμηλότερη δόση
Αριθμός αιμοπεταλίων < 50.000/μl	≥ 75.000/μl	
Αριθμός ουδετεροφίλων < 1.000/μl	≥ 1.500/μl	
Μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 ή βαθμού 4	≤ Βαθμού 1	Εξετάστε το ενδεχόμενο συνέχισης του Talzenna στην επόμενη χαμηλότερη δόση ή οριστικής διακοπής του

Πίνακας 2. Επίπεδα μείωσης της δόσης για τη μονοθεραπεία με ταλαζοπαρίμπη (καρκίνος του μαστού)

	Επίπεδο δόσης ταλαζοπαρίμπης (καρκίνος του μαστού)
Συνιστώμενη δόση έναρξης	1 mg μία φορά ημερησίως
Πρώτη μείωση δόσης	0,75 mg μία φορά ημερησίως
Δεύτερη μείωση δόσης	0,5 mg μία φορά ημερησίως
Τρίτη μείωση δόσης	0,25 mg μία φορά ημερησίως

Πίνακας 3. Επίπεδα μείωσης της δόσης για την ταλαζοπαρίμπη όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη (καρκίνος του προστάτη)

	Επίπεδο δόσης ταλαζοπαρίμπης (καρκίνος του μαστού)
Συνιστώμενη δόση έναρξης	0,5 mg μία φορά ημερησίως
Πρώτη μείωση δόσης	0,35 mg μία φορά ημερησίως
Δεύτερη μείωση δόσης	0,25 mg μία φορά ημερησίως
Τρίτη μείωση δόσης	0,1 mg μία φορά ημερησίως

Ανατρέξτε στις πλήρεις πληροφορίες προϊόντος για την ενζαλουταμίδη σχετικά με την προσαρμογή της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ενζαλουταμίδη.

Η χρήση για την οποία προορίζεται το καψάκιο 0,1 mg είναι η υποστήριξη των τροποποιήσεων της δόσης και δεν είναι εναλλάξιμο με τις άλλες περιεκτικότητες.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-glycoprotein, P-gp)

Μονοθεραπεία με Talzenna (καρκίνος του μαστού)

Οι ισχυροί αναστολείς της P-gp μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων της P-gp κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ταλαζοπαρίμπη θα πρέπει να αποφεύγεται. Το ενδεχόμενο συγχορήγησης πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών και κινδύνων. Εάν είναι αναπόφευκτη η συγχορήγηση με ισχυρό αναστολέα της P-gp, η δόση του Talzenna θα πρέπει να μειωθεί στην επόμενη χαμηλότερη δόση. Όταν διακοπεί οριστικά ο ισχυρός αναστολέας της P-gp, θα πρέπει να αυξηθεί η δόση του Talzenna (μετά από 3-5 ημίσεις ζωής του αναστολέα της P-gp) έως τη δόση που χρησιμοποιούνταν πριν από την έναρξη του ισχυρού αναστολέα της P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

Talzenna όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη (καρκίνος του προστάτη)

Η επίδραση της συγχρόνησης αναστολέων της P-gp στην έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη όταν η ταλαζοπαρίμπη χορηγείται σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη δεν έχει μελετηθεί. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της P-gp κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ταλαζοπαρίμπη θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ήπιας μορφής (ολική χολερυθρίνη $\leq 1 \times$ ανώτερο φυσιολογικό όριο [upper limit of normal, ULN] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [aspartate aminotransferase, AST] $> \text{ULN}$ ή ολική χολερυθρίνη $> 1,0$ έως $1,5 \times \text{ULN}$ και οποιαδήποτε τιμή AST), ηπατική δυσλειτουργία μέτριας (ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως $3,0 \times \text{ULN}$ και οποιαδήποτε τιμή AST) ή βαριάς μορφής (ολική χολερυθρίνη $> 3,0 \times \text{ULN}$ και οποιαδήποτε τιμή AST) (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χορήγηση του Talzenna σε συνδυασμό με την ενζαλουταμίδη δε συνιστάται σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (ταξινόμηση Child-Pugh C), καθώς η φαρμακοκινητική και η ασφάλεια χορήγησης του συνδυασμού δεν έχουν μελετηθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Καρκίνος του μαστού

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήπιας μορφής ($60 \text{ ml/min} \leq$ κάθαρση κρεατινίνης [creatinine clearance, CrCL] $< 90 \text{ ml/min}$). Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μέτριας μορφής ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 60 \text{ ml/min}$), η συνιστώμενη δόση έναρξης του Talzenna είναι $0,75 \text{ mg}$ μία φορά ημερησίως. Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$), η συνιστώμενη δόση έναρξης του Talzenna είναι $0,5 \text{ mg}$ μία φορά ημερησίως. Το Talzenna δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με CrCL $< 15 \text{ ml/min}$ ή σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Καρκίνος του προστάτη

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήπιας μορφής ($60 \text{ ml/min} \leq$ κάθαρση κρεατινίνης [creatinine clearance, CrCL] $< 90 \text{ ml/min}$). Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μέτριας μορφής ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 60 \text{ ml/min}$), η συνιστώμενη δόση του Talzenna είναι $0,35 \text{ mg}$ μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη από του στόματος μία φορά ημερησίως. Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$), η συνιστώμενη δόση του Talzenna είναι $0,25 \text{ mg}$ μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη μία φορά ημερησίως. Το Talzenna δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με CrCL $< 15 \text{ ml/min}$ ή σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Talzenna σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Talzenna προορίζεται για από στόματος χρήση. Για να αποφύγετε την επαφή με το περιεχόμενο του καψακίου, τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν πρέπει να ανοίγονται ή να διαλύονται. Μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυελοκαταστολή

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ταλαζοπαρίμπη έχουν αναφερθεί περιστατικά μυελοκαταστολής όπως αναιμία, λευκοπενία/ουδετεροπενία ή/και θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν θα πρέπει να ξεκινά η λήψη ταλαζοπαρίμπης μέχρι οι ασθενείς να έχουν αναρρώσει από την αιματολογική τοξικότητα που έχει προκληθεί από προηγούμενη θεραπεία (\leq βαθμού 1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την τακτική παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων, καθώς και των σημείων και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αναιμία, λευκοπενία/ουδετεροπενία ή/και θρομβοπενία σε ασθενείς που λαμβάνουν ταλαζοπαρίμπη. Σε περίπτωση που εμφανιστούν τέτοια συμβάντα, συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης (μείωση ή προσωρινή διακοπή) (βλ. παράγραφο 4.2). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί υποστηρικτική φροντίδα με ή χωρίς μεταγγίσεις αίματος ή/και αιμοπεταλίων ή/και χορήγηση παραγόντων διέγερσης αποικιών, όπως αρμόζει.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελοειδής λευχαιμία

Σε ασθενείς που έλαβαν αναστολείς της πολυμεράσης της πολυ-αδενο διφωσφορικής ριβόζης [poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase, PARP], συμπεριλαμβανομένης της ταλαζοπαρίμπης έχουν αναφερθεί περιστατικά με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΜΔΣ/ΟΜΛ). Συνολικά, ΜΔΣ/ΟΜΛ έχει αναφερθεί σε $< 1\%$ των ασθενών με συμπαγείς όγκους που έλαβαν θεραπεία με ταλαζοπαρίμπη σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ενδεχόμενους παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση ΜΔΣ/ΟΜΛ συγκαταλέγονται η προηγούμενη χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα, άλλοι παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA ή η ακτινοθεραπεία. Θα πρέπει να πραγματοποιηθούν γενικές εξετάσεις αίματος κατά την έναρξη και οι ασθενείς να παρακολουθούνται κάθε μήνα για σημεία αιματολογικής τοξικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν επιβεβαιωθεί ΜΔΣ/ΟΜΛ, θα πρέπει να διακοπεί οριστικά η ταλαζοπαρίμπη.

Φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα

Σε ασθενείς με mCRPC παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβάντων με το Talzenna σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη σε σύγκριση με την ενζαλουταμίδη ως μονοθεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής και να αντιμετωπίζονται όπως ιατρικά αρμόζει (βλ. παράγραφο 4.8).

Αντισύλληψη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η ταλαζοπαρίμπη ήταν κλαστογόνος σε έναν *in vitro* προσδιορισμό χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε λεμφοκύτταρα του ανθρώπινου περιφερικού αίματος και σε έναν *in vivo* προσδιορισμό μικροπυρήνων μυελού των οστών σε αρουραίους, αλλά δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε προσδιορισμό Ames (βλ. παράγραφο 5.3), και μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου κατά τη χορήγηση σε έγκυο γυναίκα. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo (βλ. παράγραφο 4.6). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες όσο ή για όσο λαμβάνουν Talzenna και δεν θα πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να πραγματοποιείται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από τη έναρξη της θεραπείας.

Απαιτείται μια εξαιρετικά αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης για γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Talzenna, καθώς και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεδομένου ότι η χρήση ορμονικής αντισύλληψης δεν συνιστάται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται δύο μη ορμονικές και συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6).

Στους άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία ή έγκυες συντρόφους θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και μετά από εκτομή σπερματικού πόρου), κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Talzenna και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταλαζοπαρίμπη είναι υπόστρωμα των μεταφορέων φαρμάκων P-gp και πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (breast cancer resistance protein, BCRP) και αποβάλλεται κυρίως μέσω νεφρικής κάθαρσης, ως αμετάβλητη ουσία.

Παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της ταλαζοπαρίμπης στο πλάσμα

Αναστολείς της P-gp

Επίδραση της ενζαλουταμίδης

Η συγχορήγηση με 160 mg ενζαλουταμίδης αυξάνει την έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη περίπου κατά 2 φορές. Η χορήγηση ταλαζοπαρίμπης 0,5 mg ημερησίως σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδα επιτυγχάνει περίπου την ίδια ελάχιστη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (C_{trough}) που αναφέρθηκε και με ταλαζοπαρίμπη 1 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2). Όταν το Talzenna συγχορηγείται με ενζαλουταμίδα, η δόση έναρξης του Talzenna είναι 0,5 mg (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίδραση αλληλεπίδρασης διαφορετικών δόσεων από 160 mg ενζαλουταμίδης στην ταλαζοπαρίμπη δεν έχει ποσοτικοποιηθεί.

Η επίδραση της συγχορήγησης άλλων αναστολέων της P-gp στην έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη όταν η ταλαζοπαρίμπη χορηγείται σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδα δεν έχει μελετηθεί. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση αναστολέων της P-gp όταν το Talzenna χορηγείται με ενζαλουταμίδα, ο/η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για το ενδεχόμενο αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επίδραση άλλων αναστολέων της P-gp

Τα δεδομένα που προέκυψαν από μια μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους υπέδειξαν ότι η συγχορήγηση πολλαπλών καθημερινών δόσεων ενός αναστολέα της P-gp, της ιτρακοναζόλης 100 mg δύο φορές ημερησίως με μία μεμονωμένη δόση 0,5 mg ταλαζοπαρίμπης αύξησε τη συνολική έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη (AUC_{inf}) και τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) κατά περίπου 56% και 40%, αντίστοιχα, σε σχέση με τη χορήγηση μίας δόσης 0,5 mg ταλαζοπαρίμπης μεμονωμένα. Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση πληθυσμού έχει επίσης καταδείξει ότι η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων της P-gp αύξησε την έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη κατά 45%, σε σχέση με τη χορήγηση ταλαζοπαρίμπης μεμονωμένα.

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων της P-gp (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της αμιοδαρόνης, της καρβεδιλόλης, της κλαριθρομυκίνης, της κομπισιστάτης, της δαρουναβίρης, της δρονεδαρόνης, της ερυθρομυκίνης, της ινδιναβίρης, της ιτρακοναζόλης, της κετοκοναζόλης, της λαπατινίμπης, της λοπιναβίρης, της προπαφαινόνης, της κινιδίνης, της ρανολαζίνης, της ριτοναβίρης, της σακουιναβίρης, της τελαπρεβίρης, της τιπραναβίρης και της βεραπαμίλης) θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν είναι αναπόφευκτη η συγχορήγηση με ισχυρό αναστολέα της P-gp, η δόση του Talzenna θα πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Επαγωγείς της P-gp

Τα δεδομένα που προέκυψαν από μια μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους υπέδειξαν ότι η συγχορήγηση μίας δόσης 1 mg ταλαζοπαρίμπης με πολλαπλές καθημερινές δόσεις ενός επαγωγέα της P-gp, της ριφαμπίνης των 600 mg, με τη ριφαμπίνη

να συγχωρηγείται 30 λεπτά πριν από την ταλαζοπαρίμπη την ημέρα χορήγησης της δόσης ταλαζοπαρίμπης, αύξησε τη C_{max} της ταλαζοπαρίμπης κατά περίπου 37%, ενώ η AUC_{inf} δεν επηρεάστηκε, σε σχέση με τη χορήγηση μίας δόσης 1 mg ταλαζοπαρίμπης μεμονωμένα. Πρόκειται ενδεχομένως για την καθαρή επίδραση τόσο της επαγωγής όσο και της αναστολής της P-gp από τη ριφαμπίνη υπό τις συνθήκες που εξετάστηκαν στη μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης της ταλαζοπαρίμπης κατά τη συγχωρήγηση με ριφαμπίνη. Ωστόσο, η επίδραση άλλων επαγωγέων της P-gp στην έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη δεν έχει μελετηθεί. Άλλοι επαγωγείς της P-gp (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της καρβαμαζεπίνης, της φαινυτοΐνης και του βαλσαμόχορτου [St. John's wort]) μπορεί να μειώνουν την έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη.

Αναστολείς της BCRP

Η επίδραση των αναστολέων της BCRP στη ΦΚ της ταλαζοπαρίμπης δεν έχει μελετηθεί *in vivo*. Η συγχωρήγηση της ταλαζοπαρίμπης με αναστολείς της BCRP μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων της BCRP (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, της κουρκουμίνης και της κυκλοσπορίνης) θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχωρήγηση ισχυρών αναστολέων της BCRP δεν μπορεί να αποφευχθεί, ο/η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για το ενδεχόμενο αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επίδραση παραγόντων μείωσης των οξέων

Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού υποδεικνύει ότι η συγχωρήγηση παραγόντων μείωσης των οξέων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων και των ανταγωνιστών H_2 υποδοχέων ισταμίνης (H_2RA) ή άλλων παραγόντων μείωσης των οξέων δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στην απορρόφηση της ταλαζοπαρίμπης.

Συστηματική ορμονική αντισύλληψη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της ταλαζοπαρίμπης και των από του στόματος αντισυλληπτικών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες όσο ή για όσο λαμβάνουν Talzenna και δεν θα πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να πραγματοποιείται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματικές μορφές αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4) πριν από την έναρξη της θεραπείας με ταλαζοπαρίμπη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με ταλαζοπαρίμπη. Δεδομένου ότι η χρήση ορμονικής αντισύλληψης δεν συνιστάται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται δύο μη ορμονικές και συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης. Στους άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία ή έγκυες συντρόφους πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και μετά από εκτομή σπερματικού πόρου), κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Talzenna και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Talzenna σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυϊκή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Talzenna μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo, κατά τη χορήγηση σε έγκυο γυναίκα. Το Talzenna δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης ή για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ταλαζοπαρίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για παιδιά που θηλάζουν και, συνεπώς, ο θηλασμός αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Talzenna και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα σε ασθενείς. Με βάση τα μη κλινικά ευρήματα στους όρχεις (εν μέρει αναστρέψιμα) και τις ωοθήκες (αναστρέψιμα), το Talzenna μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Talzenna έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να παρουσιαστεί κόπωση/εξασθένιση ή ζάλη μετά τη χορήγηση ταλαζοπαρίμπης.

Όταν το Talzenna χορηγείται σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη, ανατρέξτε και στις πλήρεις πληροφορίες προϊόντος για την ενζαλουταμίδη σχετικά με τις επιδράσεις της ενζαλουταμίδης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Talzenna βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 1.088 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 690 ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ταλαζοπαρίμπη σε δόση 1 mg ημερησίως σε κλινικές μελέτες για συμπαγείς όγκους και 398 ασθενών με mCRPC που έλαβαν ταλαζοπαρίμπη 0,5 mg σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη 160 mg στη μελέτη TALAPRO-2.

Οι πιο συχνές ($\geq 20\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν ταλαζοπαρίμπη σε αυτές τις κλινικές μελέτες ήταν η αναιμία (55,6%), η κόπωση (52,5%), η ναυτία (35,8%), η ουδετεροπενία (30,3%), η θρομβοπενία (25,2%) και η μειωμένη όρεξη (21,1%). Οι πιο συχνές ($\geq 10\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 της ταλαζοπαρίμπης ήταν η αναιμία (39,2%), η ουδετεροπενία (16,5%) και η θρομβοπενία (11,1%).

Τροποποιήσεις της δόσης (μειώσεις ή προσωρινές διακοπές της δόσης) λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας πραγματοποιήθηκαν στο 58,7% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με Talzenna 1 mg. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε τροποποιήσεις της δόσης ήταν η αναιμία (33,5%), η ουδετεροπενία (11,7%) και η θρομβοπενία (9,9%).

Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας πραγματοποιήθηκε στο 2,9% των ασθενών που έλαβαν Talzenna. Η πιο συχνή ήταν η αναιμία (0,6%). Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 5,6 μήνες (εύρος 0,0 έως 70,2).

Προσωρινές διακοπές της δόσης του Talzenna λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών πραγματοποιήθηκαν στο 62,1% των ασθενών με mCRPC που έλαβαν Talzenna σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη. Η πιο συχνή ήταν η αναιμία (44%). Μειώσεις της δόσης του Talzenna λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών πραγματοποιήθηκαν στο 52,8% των ασθενών. Η πιο συχνή ήταν η αναιμία (43,2%). Οριστική διακοπή του Talzenna λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών πραγματοποιήθηκε στο 18,8% των ασθενών. Η πιο συχνή ήταν η αναιμία (8,3%). Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στην ταλαζοπαρίμπη ήταν 86 εβδομάδες (εύρος 0,29 έως 186,14).

Παράθεση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων και παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων από 8 μελέτες (N=1.088)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Συχνότητα Προτιμώμενος όρος	Όλοι οι βαθμοί n (%)	Βαθμού 3 n (%)	Βαθμού 4 n (%)
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) <i>Όχι συχνές</i> Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία ^α	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος <i>Πολύ συχνές</i> Θρομβοπενία ^β Αναμία ^γ	274 (25,2) 605 (55,6)	88 (8,1) 411 (37,8)	33 (3,0) 16 (1,5)
Ουδετεροπενία ^δ Λευκοπενία ^ε <i>Συχνές</i> Λεμφοπενία ^{στ}	330 (30,3) 195 (17,9) 88 (8,1)	163 (15,0) 52 (4,8) 37 (3,4)	17 (1,6) 2 (0,2) 4 (0,4)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης <i>Πολύ συχνές</i> Μειωμένη όρεξη	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος <i>Πολύ συχνές</i> Ζάλη Κεφαλαλγία <i>Συχνές</i> Δυσγευσία	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)
Αγγειακές διαταραχές <i>Συχνές</i> Φλεβική θρομβοεμβολή* ^ζ	36 (3,3%)	23 (2,1%)	2 (0,2%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού <i>Πολύ συχνές</i> Έμετος Διάρροια Ναυτία Κοιλιακό άλγος ^η <i>Συχνές</i> Στοματίτιδα Δυσπεψία	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
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού <i>Πολύ συχνές</i> Αλωπεκία	189 (17,4)	N/A	N/A
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης <i>Πολύ συχνές</i> Κόπωση ^θ	571 (52,5)	58 (5,3)	N/A

Συντομογραφίες: n=αριθμός ασθενών, N/A=δεν εφαρμόζεται.

* Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 5.

- α. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.
- β. Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της θρομβοπενίας και του μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων.
- γ. Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της αναιμίας, του μειωμένου αιματοκρίτη, της μειωμένης αιμοσφαιρίνης και του μειωμένου αριθμού ερυθροκυττάρων.
- δ. Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της ουδετεροπενίας και του μειωμένου αριθμού ουδετεροφίλων.
- ε. Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της λευκοπενίας και του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων.
- στ. Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους του μειωμένου αριθμού λεμφοκυττάρων και της λεμφοπενίας.
- ζ. Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της πνευμονικής εμβολής, της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, της φλεβικής εμβολής και της φλεβικής θρόμβωσης. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.
- η. Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους του κοιλιακού άλγους, του άλγους άνω κοιλιακής χώρας, της κοιλιακής δυσφορίας και του άλγους κάτω κοιλιακής χώρας.
- θ. Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της κόπωσης και της εξασθένησης.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Οι σχετιζόμενες με μυελοκαταστολή ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η αναιμία, η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία αναφέρονταν πολύ συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ταλαζοπαρίμπη. Τα ποσοστά των σχετιζόμενων με μυελοκαταστολή συμβάντων βαθμού 3 και βαθμού 4 που αναφέρθηκαν ήταν: για την αναιμία στο 37,8% και 1,5% των ασθενών, για την ουδετεροπενία στο 15,0% και 1,6% και για τη θρομβοπενία στο 8,1% και 3,0%, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι λόγω σχετιζόμενων με μυελοκαταστολή ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στις μελέτες μονοθεραπείας (πληθυσμός με δόση 1 mg/ημέρα), τα πιο συχνά σχετιζόμενα με μυελοκαταστολή ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε τροποποιήσεις της δόσης ήταν η αναιμία (33,5%), η ουδετεροπενία (11,7%) και η θρομβοπενία (9,9%) που αναφέρθηκαν έως και στο 30% περίπου των ασθενών του πληθυσμού που λάμβανε δόση ταλαζοπαρίμπης 1 mg/ημέρα, ενώ το ανεπιθύμητο συμβάν που συσχετίστηκε με οριστική διακοπή του φαρμάκου της μελέτης ήταν η αναιμία που αναφέρθηκε στο 0,6% των ασθενών.

Στους ασθενείς με mCRPC που έλαβαν θεραπεία με ταλαζοπαρίμπη σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη, η αναιμία οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της δόσης της ταλαζοπαρίμπης στο 44,0% των ασθενών, σε μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων στο 13,6% και σε μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων στο 7,8%. Συνολικά, το 42,5% των ασθενών χρειάστηκαν μεταγγίσεις αίματος. Η πιο συχνή μετάγγιση αίματος ήταν μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων 39,2%. Οριστική διακοπή λόγω αναιμίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας πραγματοποιήθηκε, αντίστοιχα, στο 8,3%, 3,3% και 0,5% των ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία της ταλαζοπαρίμπης. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε έναν ασθενή ο οποίος έλαβε μόνος του ακούσια τριάντα καψάκια ταλαζοπαρίμπης του 1 mg την Ημέρα 1 και ο οποίος αντιμετωπίστηκε αμέσως με αφαίρεση της τοξικής ουσίας από το στομάχι. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν έχουν καθοριστεί. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με ταλαζοπαρίμπη θα πρέπει να διακόπτεται και οι ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο αφαίρεσης της τοξικής ουσίας από το στομάχι, να ακολουθήσουν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να αντιμετωπίσουν τα συμπτώματα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XK04

Μηχανισμός δράσης

Η ταλαζοπαρίμπη είναι ένας αναστολέας των ενζύμων PARP και πιο συγκεκριμένα των PARP1 ($IC_{50}=0,7$ nM) και PARP2 ($IC_{50}=0,3$ nM). Τα ένζυμα PARP συμβάλλουν στη διαδικασία ανταπόκρισης σε τυχόν βλάβες του κυτταρικού DNA, όπως στην επιδιόρθωση των βλαβών του DNA, τη μεταγραφή των γονιδίων και τον κυτταρικό θάνατο. Οι αναστολείς της PARP (PARPi) ασκούν κυτταροτοξική δράση στα καρκινικά κύτταρα μέσω 2 μηχανισμών, μέσω της αναστολής της καταλυτικής δραστηριότητας της PARP και μέσω της παγίδευσης της PARP στο DNA. Μετά τη δέσμευση της πρωτεΐνης PARP σε έναν PARPi δεν αποσυνδέεται πλέον εύκολα από τη βλάβη του DNA, αποτρέποντας έτσι την επιδιόρθωση των βλαβών του DNA, την αντιγραφή και τη μεταγραφή, και οδηγώντας τελικά στην απόπτωση ή/και τον κυτταρικό θάνατο. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ταλαζοπαρίμπη σε καρκινικές κυτταρικές σειρές οι οποίες φέρουν ελαττώματα στα γονίδια επιδιόρθωσης βλαβών του DNA οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα γ H2AX, ενός δείκτη θραύσεων του δίκλωνου DNA και προκαλεί μειωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αυξημένη απόπτωση. Η αντινεοπλασματική δραστηριότητα της ταλαζοπαρίμπης παρατηρήθηκε επίσης σε ένα μοντέλο ξενομοσχεύματος καρκίνου του μαστού με μετάλλαξη BRCA προερχόμενου από ασθενή (patient-derived xenograft, PDX), όπου ο/η ασθενής είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία με σχήμα που βασιζόταν στην πλατίνα, καθώς και σε ένα μοντέλο ξενομοσχεύματος καρκίνου του προστάτη θετικού στους υποδοχείς ανδρογόνων (Androgen Receptor, AR). Σε αυτά τα μοντέλα PDX, η ταλαζοπαρίμπη μείωσε την ανάπτυξη του όγκου και αύξησε το επίπεδο του γ H2AX και την απόπτωση στους όγκους.

Οι αντινεοπλασματικές επιδράσεις της συνδυασμένης αναστολής της δραστηριότητας των PARP και AR βασίζονται στους ακόλουθους μηχανισμούς: Η αναστολή της σηματοδότησης των AR καταστέλλει την έκφραση των γονιδίων επιδιόρθωσης μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού (HRR), συμπεριλαμβανομένου του BRCA1, με αποτέλεσμα την ευαισθησία στην αναστολή της PARP. Η δραστηριότητα της PARP1 έχει αποδειχθεί ότι απαιτείται για τη μέγιστη λειτουργία των AR και, ως εκ τούτου, η αναστολή της PARP μπορεί να μειώσει τη σηματοδότηση των AR και να αυξήσει την ευαισθησία στους αναστολείς σηματοδότησης των AR. Η κλινική αντίσταση στον αποκλεισμό των AR σχετίζεται μερικές φορές με την ταυτόχρονη απαλοιφή των RB1 και BRCA2, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με την ευαισθησία στην αναστολή της PARP.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση της ταλαζοπαρίμπης στην καρδιακή επαναπόλωση αξιολογήθηκε με χρήση χρονικά αντιστοιχισμένων ηλεκτροκαρδιογραφημάτων (ΗΚΓ) για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της αλλαγής του διορθωμένου ως προς την καρδιακή συχνότητα διαστήματος QT (QT interval corrected, QTc) από την έναρξη και των αντίστοιχων συγκεντρώσεων της ταλαζοπαρίμπης στο πλάσμα, σε 37 ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους. Η ταλαζοπαρίμπη δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην παράταση του QTc, στη μέγιστη κλινικά συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας 1 mg μία φορά ημερησίως.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

HER2-αρνητικός, τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος του μαστού με μετάλλαξη BRCA (gBRCAm) της γαμετικής σειράς

Μελέτη EMBRACA

Η μελέτη EMBRACA ήταν μια τυχαιοποιημένη, παράλληλη, πολυκεντρική, μελέτη ανοικτής επισήμανσης, 2 σκελών του Talzenna έναντι της χημειοθεραπείας (καπεσιταβίνη, εριβουλίνη, γεμισιταβίνη, βινορελβίνη) σε ασθενείς με HER2-αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό

καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη BRCA της γαμετικής σειράς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει περισσότερα από 3 προηγούμενα σχήματα κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας για τη μεταστατική ή τοπικά προχωρημένη νόσο τους. Οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να έχουν λάβει θεραπεία με μια ανθρακυκλίνη ή/και μια ταξάνη (εκτός εάν αντενδεικνυόταν) στο νεοεπικουρικό ή επικουρικό πλαίσιο θεραπείας ή/και για μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα για προχωρημένη νόσο ήταν απαραίτητο να μην είχαν καμία ένδειξη εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πλατίνα. Δεν επιτρεπόταν καμία προηγούμενη θεραπεία με PARPi.

Από τους 431 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη EMBRACA, για τους 408 (95%) επιβεβαιώθηκε κεντρικά, με τη χρήση ενός προσδιορισμού της κλινικής μελέτης, ότι είχαν επιβλαβή ή πιθανολογούμενη επιβλαβή gBRCAm. Από αυτούς, οι 354 (82%) επιβεβαιώθηκαν με τη χρήση BRCAanalysis CDx. Η κατάσταση μεταλλάξεων του BRCA (θετικό γονίδιο ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού 1 [BRCA1] ή θετικό γονίδιο ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού 2 [BRCA2]) ήταν παρόμοια και για τα δύο σκέλη θεραπείας.

Συνολικά 431 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στη λήψη καψακίων Talzenna 1 mg μία φορά ημερησίως ή χημειοθεραπείας στα συνήθη δοσολογικά σχήματα, μέχρι την εξέλιξη ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Από τους 431 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη EMBRACA, 287 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος Talzenna και 144 στο σκέλος χημειοθεραπείας. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τη λήψη προηγούμενων γραμμών χημειοθεραπείας για μεταστατική νόσο (0 έναντι 1, 2 ή 3), με βάση την τριπλά αρνητική κατάσταση της νόσου (τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού [triple-negative breast cancer, TNBC] έναντι μη TNBC) και το ιστορικό μετάστασης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ναι έναντι όχι).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας της μελέτης (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, χαρακτηριστικά κατά την έναρξη και χαρακτηριστικά της νόσου—μελέτη EMBRACA

	Ταλαζοπαρίμπη (N=287)	Χημειοθεραπεία (N=144)
Διάμεση ηλικία (y [εύρος])	45,0 (27,0, 84,0)	50,0 (24,0, 88,0)
Ηλικιακή κατηγορία (y), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
50 έως < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Φύλο, n (%)		
Θήλυ	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Άρρεν	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Φυλή, n (%)		
Ασιατική	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Μαύρη ή Αφροαμερικάνικη	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Λευκή	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Άλλη	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Δεν αναφέρθηκε	47 (16,4%)	18 (12,5%)
Κατάσταση απόδοσης κατά ECOG, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Απουσιάζει	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων, n (%)		
HER2-θετικός	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Τριπλά αρνητικός	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Θετικός για υποδοχείς ορμονών (ER θετικός ή PgR θετικός)	157 (54,7%)	84 (58,3%)

Πίνακας 5. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, χαρακτηριστικά κατά την έναρξη και χαρακτηριστικά της νόσου—μελέτη EMBRACA

	Ταλαζοπαρίμπη (N=287)	Χημειοθεραπεία (N=144)
Κατάσταση BRCA βάσει αξιολόγησης από το κεντρικό ή το τοπικό εργαστήριο, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
Θετικός για μετάλλαξη BRCA1	133 (46,3%)	63 (43,8%)
Θετικός για μετάλλαξη BRCA2	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Χρόνος από την αρχική διάγνωση του καρκίνου του μαστού μέχρι τη διάγνωση προχωρημένου καρκίνου του μαστού (έτη)		
n	286	144
Διάμεση τιμή	1,9	2,7
Ελάχιστος, μέγιστος	0, 22	0, 24
Κατηγοριοποίηση με βάση τον χρόνο από την αρχική διάγνωση του καρκίνου του μαστού μέχρι τη διάγνωση προχωρημένου καρκίνου του μαστού		
< 12 μήνες	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 μήνες	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Αριθμός προηγούμενων κυτταροτοξικών σχημάτων για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο		
Μέση τιμή (Τυπ. απόκλιση)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Διάμεση τιμή	1	1
Ελάχιστος, μέγιστος	0, 4	0, 3
Αριθμός ασθενών που έλαβαν προηγούμενα κυτταροτοξικά σχήματα για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο, 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%)
Αριθμός ασθενών που έλαβαν τις παρακάτω προηγούμενες θεραπείες, n (%)		
Ταξάνη	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Ανθρακυκλίνη	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Πλατίνα	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Συντομογραφίες: BRCA=γονίδιο ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού, ER=υποδοχέας οιστρογόνων, HER2=υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, N=αριθμός ασθενών, n=αριθμός ασθενών στην κατηγορία, PgR=υποδοχέας προγεστερόνης.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (progression-free survival, PFS), αξιολογούμενη σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) έκδοση 1.1, όπως εκτιμήθηκαν από τυφλό, ανεξάρτητο, κεντρικό έλεγχο (blinded independent central review, BICR). Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (objective response rate, ORR), η συνολική επιβίωση (overall survival, OS), η ασφάλεια και η ΦΚ.

Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS, την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας, για το Talzenna σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση στην OS κατά τον χρόνο της τελικής ανάλυσης της OS. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη EMBRACA συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS εμφανίζονται στο Σχήμα 1 και στο Σχήμα 3, αντίστοιχα.

Πίνακας 6. Σύνοψη αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας—Μελέτη EMBRACA*

	Ταλαζοπαρίμπη	Χημειοθεραπεία
PFS, βάσει BICR	N=287	N=144
Συμβάντα, αριθμός (%)	186 (65%)	83 (58%)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	8,6 (7,2, 9,3)	5,6 (4,2, 6,7)
Αναλογία κινδύνου ^α (95% CI)	0,54 (0,41, 0,71)	
Αμφίπλευρη τιμή p ^β	p<0,0001	
OS (τελική ανάλυση) ^γ	N=287	N=144
Συμβάντα, αριθμός (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	19,3 (16,6, 22,5)	19,5 (17,4, 22,4)
Αναλογία κινδύνου ^α (95% CI)	0,85 (0,67, 1,07) ^γ	
Αμφίπλευρη τιμή p ^β	p=0,1693	
Αντικειμενική ανταπόκριση εκτιμώμενη από τον ερευνητή ^{δ,ε}	N=219	N=114
ORR, % (95% CI)	62,6 (55,8, 69,0)	27,2 (19,3, 36,3)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	4,99 (2,93, 8,83)	
Αμφίπλευρη τιμή p ^{στ}	p<0,0001	
Διάρκεια ανταπόκρισης εκτιμώμενη από τον ερευνητή ^δ	N=137	N=31
Διάμεση τιμή (IQR), μήνες	5,4 (2,8, 11,2)	3,1 (2,4, 6,7)

Συντομογραφίες: BICR=τυφλός, ανεξάρτητος, κεντρικός έλεγχος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel, CR=πλήρης ανταπόκριση, IQR=ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ITT=με πρόθεση θεραπείας, N=αριθμός ασθενών, ORR=ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS=συνολική επιβίωση, PARP=πολυμεράση της πολυ (ριβόζης-διφωσφορικής αδενοσίνης), PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη, PR=μερική ανταπόκριση, RECIST 1.1=Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους, έκδοση 1.1.

* Οι τιμές της PFS, του ORR και της διάρκειας ανταπόκρισης υπολογίστηκαν βάσει της ημερομηνίας διακοπής συλλογής δεδομένων 15 Σεπτεμβρίου 2017 με διάμεση παρακολούθηση της PFS 13,0 μήνες (95% CI: 11,1, 18,4) στο σκέλος ταλαζοπαρίμπης και 7,2 μήνες (95% CI: 4,6, 11,1) στο σκέλος χημειοθεραπείας. Η ανάλυση της OS έγινε βάσει της ημερομηνίας διακοπής συλλογής δεδομένων 30 Σεπτεμβρίου 2019 με διάμεση παρακολούθηση της PFS 44,9 μήνες (95% CI: 37,9, 47,0) στο σκέλος ταλαζοπαρίμπης και 36,8 μήνες (95% CI: 34,3, 43,0) στο σκέλος χημειοθεραπείας.

^α. Η αναλογία κινδύνου βασίστηκε σε ένα στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης Cox με τη θεραπεία ως τη μοναδική συμμεταβλητή (παράγοντες στρωματοποίησης: αριθμός προηγούμενων κυτταροτοξικών σχημάτων χημειοθεραπείας, τριπλά αρνητική κατάσταση, ιστορικό μετάστασης στο κεντρικό νευρικό σύστημα) και σχετιζόταν με τη συνολική χημειοθεραπεία, με < 1 υπέρ της ταλαζοπαρίμπης.

^β. Στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank).

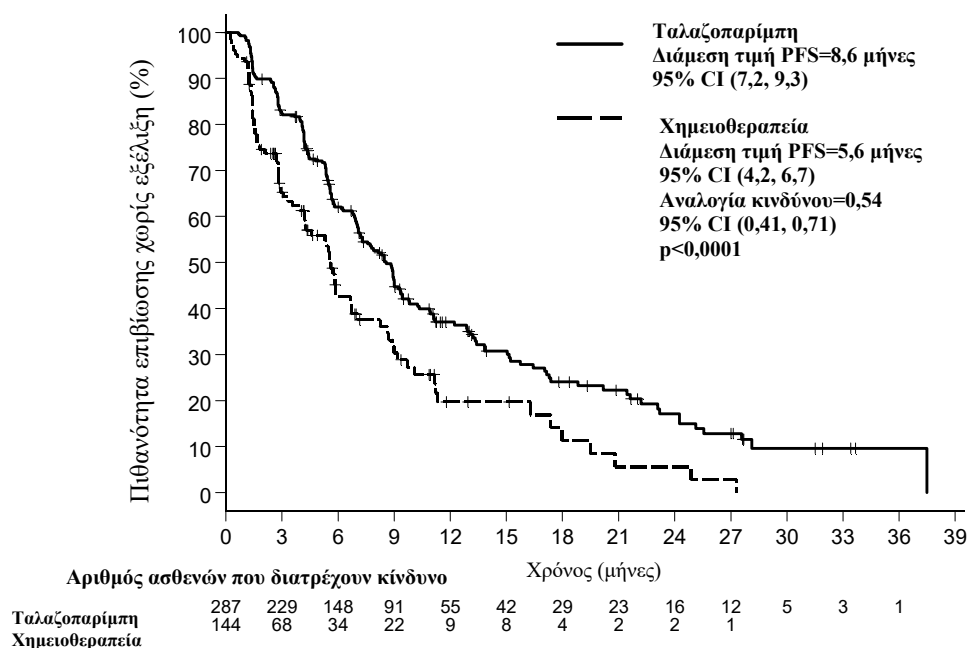
^γ. Κατά τον χρόνο της τελικής ανάλυσης της OS, 46,3% έναντι 41,7% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος ταλαζοπαρίμπης και στο σκέλος χημειοθεραπείας, αντίστοιχα, έλαβαν επακόλουθα θεραπεία με πλατίνα, και 4,5% έναντι 32,6% έλαβαν επακόλουθα θεραπεία με αναστολέα της PARP.

^δ. Πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό ITT με μετρήσιμη νόσο που είχε παρουσιάσει αντικειμενική ανταπόκριση. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 5,5% για την ταλαζοπαρίμπη σε σύγκριση με 0% για το σκέλος της χημειοθεραπείας.

^ε. Βάσει RECIST 1.1, δεν ήταν απαραίτητη η επιβεβαίωση της CR/PR.

^{στ}. Στρωματοποιημένη δοκιμασία CMH.

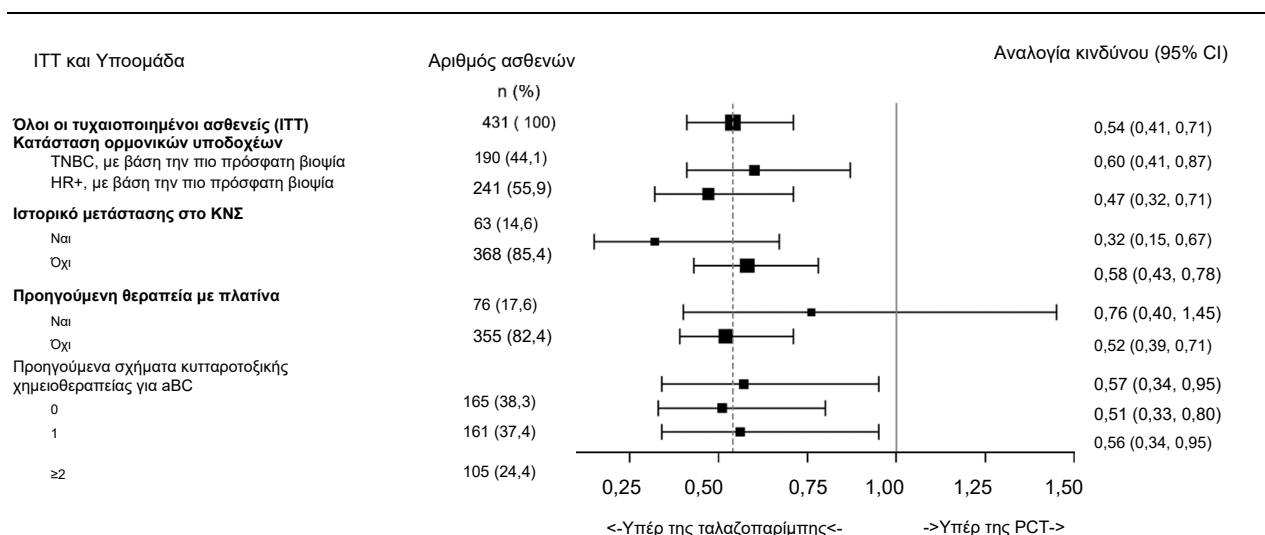
Σχήμα 1. Καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS—Μελέτη EMBRACA



Συντομογραφίες: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη.

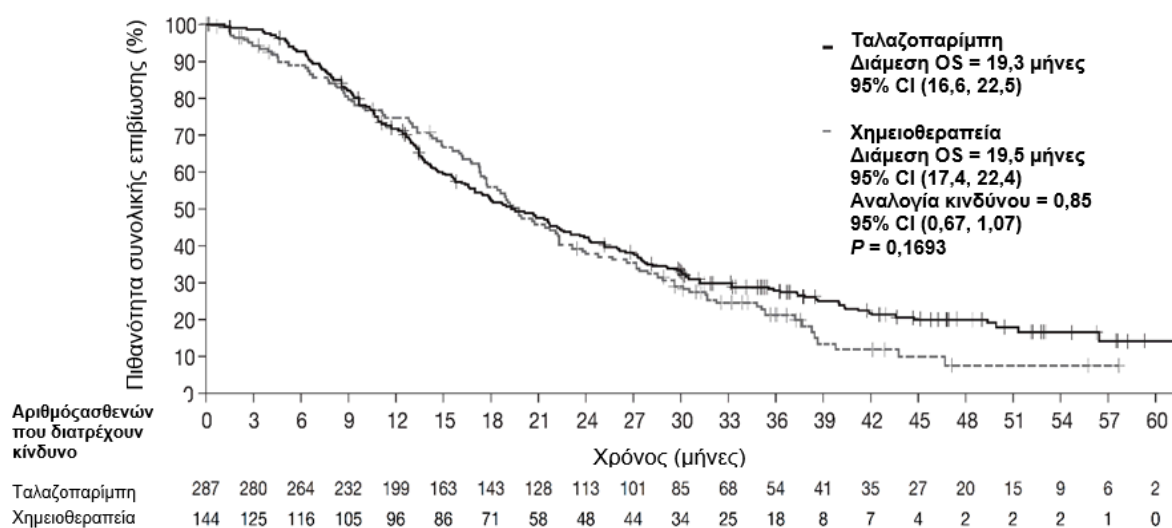
Πραγματοποιήθηκε μια σειρά αναλύσεων της PFS σε προκαθορισμένες υποομάδες με βάση τους προγνωστικούς παράγοντες και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη, ώστε να διερευνηθεί η εσωτερική συνέπεια του θεραπευτικού αποτελέσματος. Σύμφωνα με τα συνολικά αποτελέσματα, παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου υπέρ του σκέλους της ταλαζοπαρίμπης σε όλες τις επιμέρους υποομάδες ασθενών (Σχήμα 2).

Σχήμα 2. Διάγραμμα «δάσος» (forest plot) των αναλύσεων PFS για τις βασικές υποομάδες—Μελέτη EMBRACA



Συντομογραφίες: aBC=προχωρημένος καρκίνος του μαστού, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ΚΝΣ=κεντρικό νευρικό σύστημα, HR+=θετικός για υποδοχείς ορμονών, ITT=με πρόθεση θεραπείας, PCT=θεραπεία επιλογής του ιατρού (χημειοθεραπεία), PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη, TNBC=τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού.

Σχήμα 3 Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης—Μελέτη EMBRACA



Συντομογραφίες: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, OS=συνολική επιβίωση.

Η τιμή p της κύριας ανάλυσης βασίστηκε σε στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank).

Μεταστατικός εννουχοάντοχος καρκίνος του προστάτη (mCRPC)

Μελέτη TALAPRO-2

Η TALAPRO-2 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία οι ασθενείς (N=805) με mCRPC τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 στη λήψη Talzenna 0,5 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη 160 mg μία φορά ημερησίως, έναντι ενός συγκριτικού σκέλους εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη 160 mg μία φορά ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) ή είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή και έπρεπε να έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου επί προηγούμενης θεραπείας στέρησης ανδρογόνων. Επιτρεπόταν προηγούμενη θεραπεία με αμπιρατερόνη ή χημειοθεραπεία βασισμένη σε ταξάνη για μεταστατικό εννουχοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (mCSPC).

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση (1) τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με αμπιρατερόνη ή χημειοθεραπείας βασισμένης σε ταξάνη έναντι καμίας τέτοιας προηγούμενης θεραπείας, και με βάση (2) την κατάσταση μετάλλαξης στα γονίδια HRR, η οποία ελέγχθηκε προοπτικά με αλληλουχία επόμενης γενιάς του νεοπλασματικού ιστού με τη χρήση FoundationOne CDx ή του κυκλοφορούντος καρκινικού DNA (ctDNA) με τη χρήση FoundationOne Liquid CDx, σε ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια HRR του όγκου (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ή RAD51C) έναντι ασθενών χωρίς μεταλλάξεις στα γονίδια HRR του όγκου ή με άγνωστη κατάσταση ως προς τις μεταλλάξεις στα γονίδια HRR του όγκου.

Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος 36 έως 91) και στα δύο σκέλη. Το 62% ήταν Λευκοί, το 31% ήταν Ασιάτες και το 2% ήταν Μαύροι. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες (66%) και στα δύο σκέλη είχαν λειτουργική κατάσταση κατά ECOG 0. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Talzenna, το ποσοστό των ασθενών με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 βάσει BICR ήταν 30%. Το 28% των ασθενών είχε λάβει προηγουμένως αμπιρατερόνη ή χημειοθεραπεία βασισμένη σε ταξάνη. Το 20% είχε όγκους με μεταλλάξεις στα γονίδια HRR και το 80% είχε όγκους χωρίς μεταλλάξεις στα γονίδια HRR ή άγνωστη κατάσταση ως προς τις μεταλλάξεις στα γονίδια HRR του όγκου.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου (rPFS), αξιολογούμενη σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοσης 1.1 και τα κριτήρια (για τα οστά) PCWG3 [Prostate Cancer Clinical Trials Working Group Criteria 3 (Κριτήρια Ομάδας Εργασίας για

τις Κλινικές Δοκιμές Καρκίνου του Προστάτη 3)], όπως εκτιμήθηκαν βάσει BICR. Η συνολική επιβίωση ήταν ένα ελεγχόμενο ως προς το επίπεδο άλφα δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην εκτιμώμενη βάσει BICR rPFS για το Talzenna σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη. Η ανάλυση ευαισθησίας της rPFS βάσει εκτίμησης του ερευνητή ήταν σύμφωνη με τα αποτελέσματα της rPFS όπως εκτιμήθηκε βάσει BICR.

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας της μελέτης TALAPRO-2 παρέχονται στον Πίνακα 7 και στο Σχήμα 4.

Πίνακας 7. Σύνοψη εκβάσεων αποτελεσματικότητας—Μελέτη TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Ταλαζοπαρίμπη + ενζαλουταμίδη	Εικονικό φάρμακο + ενζαλουταμίδη
rPFS, βάσει BICR	N=402	N=403
Συμβάντα, αριθμός (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	NR (27,5, NR)	21,9 (16,6, 25,1)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^a	0,627 (0,506, 0,777)	
τιμή p ^β	p<0,0001	
Δεύτερη ενδιάμεση OS		
Συμβάντα, αριθμός (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	NR (37,3, NR)	38,2 (34,1, 43,1)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^a	0,837 (0,674, 1,040)	

Συνομογραφίες: BICR=τυφλός, ανεξάρτητος, κεντρικός έλεγχος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CSPC = ευνοχο-ευαίσθητος καρκίνος του προστάτη, HRR= επιδιόρθωση μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού, mCRPC=μεταστατικός ευνοχοάντοχος καρκίνος του προστάτη, N=αριθμός ασθενών, NHT=ορμονοθεραπεία επόμενης γενιάς (Novel Hormone Therapy), NR=δεν επιτεύχθηκε, OS=Συνολική επιβίωση, rPFS= επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου.

* Η τιμή της rPFS υπολογίστηκε βάσει της ημερομηνίας διακοπής συλλογής δεδομένων 16 Αυγούστου 2022 με διάμεση παρακολούθηση της rPFS 24,9 μήνες (95% CI: 24,7, 25,3) στο σκέλος ταλαζοπαρίμπης συν ενζαλουταμίδης και 24,6 μήνες (95% CI: 22,1, 24,9) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου συν ενζαλουταμίδης. Η δεύτερη ενδιάμεση OS υπολογίστηκε βάσει της ημερομηνίας διακοπής συλλογής δεδομένων 28 Μαρτίου 2023 με διάμεση παρακολούθηση 35,8 μήνες (95% CI: 33,6, 35,9) στο σκέλος ταλαζοπαρίμπης συν ενζαλουταμίδης και 34,6 μήνες (95% CI: 32,7, 35,9) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου συν ενζαλουταμίδης.

^a. Η αναλογία κινδύνου βασίστηκε σε ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox, στρωματοποιημένο με βάση την προηγούμενη θεραπεία με NHT (αμπιρατερόνη) ή χημειοθεραπεία βασισμένη σε ταξάνη για CSPC (ναι έναντι όχι) και με βάση την κατάσταση μετάλλαξης στα γονίδια HRR (ανεπάρκεια έναντι μη ανεπάρκειας/άγνωστης κατάστασης) με < 1 υπέρ της ταλαζοπαρίμπης.

^β. Τιμές p (αμφίπλευρες) από τη δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank) στρωματοποιημένη βάσει προηγούμενης θεραπείας με NHT (αμπιρατερόνη) ή χημειοθεραπείας βασισμένης σε ταξάνη για CSPC και με βάση την κατάσταση μετάλλαξης στα γονίδια HRR.

Πίνακας 8. Σύνοψη των εκβάσεων αποτελεσματικότητας για ανάλυση υποομάδων – TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Ταλαζοπαρίμπη + ενζαλουταμίδη	Εικονικό φάρμακο + ενζαλουταμίδη
Αναλύσεις υποομάδας HRRm^a		
HRRm	N=85	N=82
rPFS βάσει BICR		
Συμβάντα, αριθμός (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	27,9 (16,8, NR)	13,8 (10,9, 19,5)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β	0,424 (0,275, 0,653)	
Δεύτερη ενδιάμεση OS		
Συμβάντα, αριθμός (%)	30 (35,3)	41 (50,0)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	41,9 (36,4, NR)	30,8 (25,6, 38,8)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β	0,516 (0,320, 0,831)	
Χωρίς HRRm		
rPFS βάσει BICR	N=207	N=219
rPFS βάσει BICR		
Συμβάντα, αριθμός (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	NR (25,8, NR)	22,4 (16,6, NR)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β	0,695 (0,511, 0,944)	
Δεύτερη ενδιάμεση OS		
Συμβάντα, αριθμός (%)	82 (39,6)	96 (43,8)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	NR (33, NR)	38 (33,9, NR)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β	0,880 (0,654, 1,182)	
Αναλύσεις υποομάδας BRCAm^a		
BRCAm	N=27	N=32
rPFS βάσει BICR		
Συμβάντα, αριθμός (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	NR (16,8, NR)	11 (7,4, 24,6)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β	0,232 (0,101, 0,529)	
Δεύτερη ενδιάμεση OS		
Συμβάντα, αριθμός (%)	12 (44,4)	18 (56,3)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	41,9 (24,9, NR)	26,1 (15,2, NR)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β	0,558 (0,263, 1,187)	

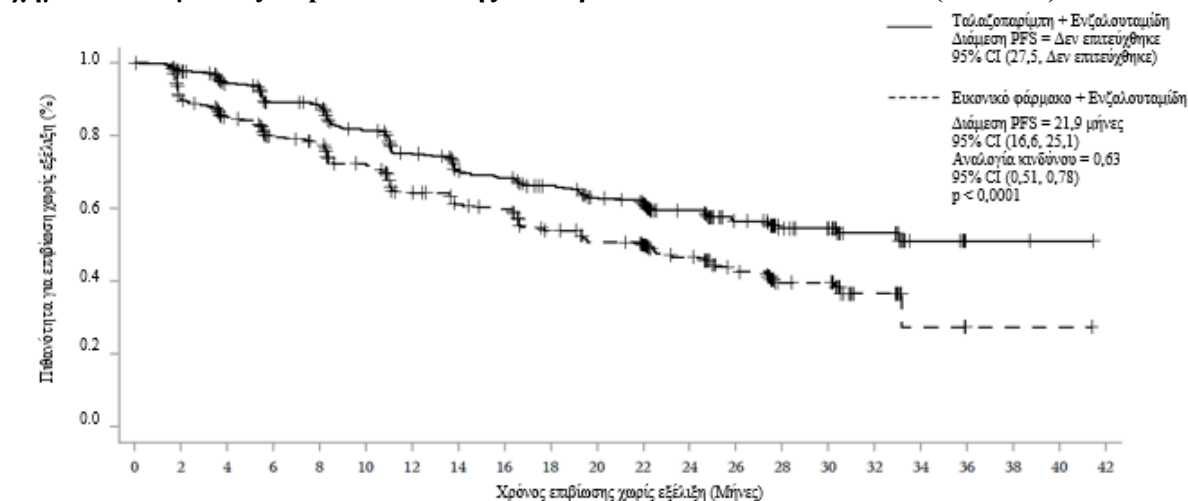
Συντομογραφίες: BICR=τυφλός, ανεξάρτητος, κεντρικός έλεγχος, BRCAm=μετάλλαξη στο γονίδιο ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CSPC = ευνοχο-ευαίσθητος καρκίνος του προστάτη, ctDNA=κυκλοφορούν καρκινικό DNA, HRRm= μετάλλαξη γονιδίου επιδιόρθωσης μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού, mCRPC=μεταστατικός ευνοχοχάντοχος καρκίνος του προστάτη, N=αριθμός ασθενών, NHT=ορμονοθεραπεία επόμενης γενιάς (Novel Hormone Therapy), NR=δεν επιτεύχθηκε, OS=Συνολική επιβίωση, rPFS= επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου.

* Βάσει της ημερομηνίας διακοπής συλλογής δεδομένων 16 Αυγούστου 2022 με διάμεση παρακολούθηση της rPFS 24,9 μήνες (95% CI: 24,7, 25,3) στο σκέλος ταλαζοπαρίμπης συν ενζαλουταμίδης και 24,6 μήνες (95% CI: 22,1, 24,9) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου συν ενζαλουταμίδης. Η δεύτερη ενδιάμεση OS βασίζεται στην ημερομηνία διακοπής συλλογής δεδομένων 28 Μαρτίου 2023 με διάμεση παρακολούθηση 35,8 μηνών (95% CI: 33,6, 35,9) στο σκέλος της ταλαζοπαρίμπης συν ενζαλουταμίδης και 34,6 μήνες (95% CI: 32,7, 35,9) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν ενζαλουταμίδης.

^a. Προέκυψαν από προοπτικά αποτελέσματα με βάση τον νεοπλασματικό ιστό (αποτελέσματα γνωστά πριν την τυχαιοποίηση) και προοπτικά αποτελέσματα με βάση το ctDNA στο αίμα (αποτελέσματα γνωστά πριν την τυχαιοποίηση).

^β. Η αναλογία κινδύνου βασίστηκε σε ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox, στρωματοποιημένο με βάση την προηγούμενη θεραπεία με NHT (αμπιρατερόνη) ή χημειοθεραπεία βασισμένη σε ταξάνη για CSPC (ναι έναντι όχι) με < 1 υπέρ της ταλαζοπαρίμπης.

Σχήμα 4. Καμπύλες Kaplan-Meier της rPFS βάσει BICR—TALAPRO-2 (mCRPC)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

Ταλαζοπαρίμπη + Ενζαλουταμίδη	402	379	353	326	318	285	256	234	226	209	193	175	136	97	67	61	29	13	2	2	1	0
Εικονικό φάρμακο + Ενζαλουταμίδη	403	346	311	279	272	237	200	185	179	154	140	124	96	68	43	42	14	3	1	1	1	0

Συνομογραφίες: BICR= τυφλός, ανεξάρτητος, κεντρικός έλεγχος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, mCRPC=μεταστατικός ευνοχοάντοχος καρκίνος του προστάτη, PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη, rPFS= επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου.

Σχήμα 5. Διάγραμμα forest plot των αναλύσεων της rPFS βασικών υποομάδων—TALAPRO-2 (mCRPC)

ΤΑΛΑΖΑΠΟΡΙΜΠΗ+ΕΝΖΑ / ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ+ΕΝΖΑ	Ανάλυση ευαισθησίας	N(E)	Διάμεση τιμή (μήνες)	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	Αμφίπλευρη τιμή p
Όλοι οι ασθενείς		402 (151) / 403 (191)	NE / 21,9	0,627 (0,506, 0,777)	<0,0001
Βαθμολογία Gleason: <8		117 (34) / 113 (49)	NE / 2,6	0,601 (0,388, 0,932)	0,0214
Βαθμολογία Gleason: >=8		281 (115) / 283 (137)	33,1 / 19,4	0,667 (0,520, 0,855)	0,0013
Στάδιο κατά τη διάγνωση: M0		172 (64) / 185 (92)	NE / 21,9	0,607 (0,441, 0,836)	0,0020
Στάδιο κατά τη διάγνωση: M1		226 (86) / 215 (98)	NE / 21,9	0,687 (0,514, 0,919)	0,0109
Τύπος εξέλιξης κατά την SE: Μόνο PSA		193 (70) / 206 (90)	NE / 24,9	0,673 (0,492, 0,921)	0,0129
Τύπος εξέλιξης κατά την SE: ακτινολογική εξέλιξη με ή χωρίς εξέλιξη PSA		150 (64) / 138 (69)	30,4 / 19,3	0,671 (0,477, 0,945)	0,0213
Θέση μετάστασης κατά την SE: Μόνο οστό		169 (52) / 154 (63)	NE / 26,0	0,594 (0,411, 0,858)	0,0050
Θέση μετάστασης κατά την SE: Μόνο μαλακός ιστός		48 (15) / 57 (29)	NE / 19,5	0,569 (0,304, 1,067)	0,0748
Θέση μετάστασης κατά την SE: Και οστό και μαλακός ιστός		180 (82) / 188 (98)	22,3 / 16,6	0,705 (0,525, 0,946)	0,0192
Κατάσταση HRR: HRRm		85 (37) / 82 (49)	27,9 / 13,8	0,444 (0, 289, 0,682)	0,0001
Κατάσταση HRR: Μη HRRm		207 (73) / 219 (95)	NE / 22,4	0,693 (0,511, 0,941)	0,0182
Προηγούμενη θεραπεία με ταξάνη ή NHT κατά IWRS: NAI		109 (42) / 110 (58)	NE / 16,6	0,560 (0,376, 0,834)	0,0038
Προηγούμενη θεραπεία με ταξάνη ή NHT κατά IWRS: OXI		293 (109) / 293 (133)	NE / 23,3	0,684 (0,530, 0,881)	0,0031

Συνομογραφίες: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ctDNA=κυκλοφορούν καρκινικό DNA, ENZA=ενζαλουταμίδη, HRR= επιδιόρθωση μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού, HRRm= μετάλλαξη γονιδίου επιδιόρθωσης μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού, IWRS=διαδραστικό διαδίκτυακό σύστημα απόκρισης, mCRPC=μεταστατικός ευνοχοανθεκτικός καρκίνος του προστάτη, N=αριθμός ασθενών, NE=μη αξιολογήσιμο/δεν επιτεύχθηκε, NHT=ορμονοθεραπεία επόμενης γενιάς (Novel Hormone Therapy), PBO=εικονικό φάρμακο, PSA=ειδικό προστατικό αντιγόνο, rPFS= επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, SE=ένταξη στη μελέτη, TALA=ταλαζοπαρίμπη, w/o=χωρίς

Η αναλογία κινδύνου για όλους τους ασθενείς βασίστηκε σε ένα μοντέλο Cox στρωματοποιημένο με βάση τους παράγοντες στρωματοποίησης της τυχαίοποίησης. Για όλες τις υποομάδες, η αναλογία κινδύνου βασίστηκε σε ένα μη στρωματοποιημένο μοντέλο Cox με τη θεραπεία ως μοναδική συμμεταβλητή. Μια αναλογία κινδύνου <

1 ευνοεί την ταλαζοπαρίμπη.

Η κατάσταση HRR προκύπτει βάσει προοπτικών αποτελεσμάτων με βάση τον νεοπλασματικό ιστό και προοπτικών αποτελεσμάτων με βάση το ctDNA στο αίμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ταλαζοπαρίμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού και τον καρκίνο του προστάτη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη γενικά αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση σε όλο το εύρος των 0,025 mg έως 2 mg, μετά από καθημερινή χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Μετά από επαναλαμβανόμενη καθημερινή χορήγηση δόσης του 1 mg ταλαζοπαρίμπης ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η γεωμετρική μέση τιμή (% συντελεστή διακύμανσης [CV%]) για το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου (area under the plasma concentration-time curve, AUC) και για τη μέγιστη παρατηρηθείσα συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) της ταλαζοπαρίμπης σε σταθερή κατάσταση ήταν στο εύρος τιμών από 126 (107) ng•hr/ml έως 208 (37) ng•hr/ml και από 11 (90) ng/ml έως 19 (27) ng/ml, αντίστοιχα. Μετά την από του στόματος χορήγηση 0,5 mg ταλαζοπαρίμπης μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη σε ασθενείς με mCRPC, η γεωμετρική μέση τιμή (CV%) για τη C_{trough} σε σταθερή κατάσταση σε όλες τις επισκέψεις κυμάνθηκε από 3,29 έως 3,68 ng/ml (45 έως 48%), ήτοι παρόμοια με τις τιμές 3,53 (61%) ng/ml που παρατηρήθηκαν όταν η ταλαζοπαρίμπη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε δόση του 1 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Μετά από επαναλαμβανόμενη καθημερινή χορήγηση δόσης, οι συγκεντρώσεις της ταλαζοπαρίμπης στο πλάσμα έφτασαν σε σταθερή κατάσταση εντός 2 έως 3 εβδομάδων όταν χορηγήθηκε μεμονωμένα, και εντός περίπου 9 εβδομάδων όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ενζαλουταμίδη. Ο διάμεσος λόγος συσσώρευσης της ταλαζοπαρίμπης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 1 mg από του στόματος ως μονοθεραπεία μία φορά ημερησίως ήταν στο εύρος τιμών από 2,3 έως 5,2. Η ταλαζοπαρίμπη αποτελεί υπόστρωμα της P-gp και των μεταφορέων BCRP.

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση ταλαζοπαρίμπης, ο διάμεσος χρόνος έως τη C_{max} (T_{max}) ήταν γενικά μεταξύ 1 έως 2 ωρών μετά τη χορήγηση δόσης. Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας σε ανθρώπους. Ωστόσο, με βάση τα δεδομένα από την απέκκριση στα ούρα, η απόλυτη διαθεσιμότητα είναι τουλάχιστον 41%, με το κλάσμα που απορροφάται να είναι τουλάχιστον 69% (βλ. παράγραφο «Αποβολή»). Δεν αναμένεται καμία σημαντική επίδραση των παραγόντων μείωσης των οξέων στην έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη, δεδομένης της ικανοποιητικής διαλυτότητας της ταλαζοπαρίμπης σε όλες τις τιμές pH, μεταξύ 1 και 6,8. Είκοσι οκτώ τοις εκατό (28%) των ασθενών στην κύρια μελέτη λάμβανε παράγοντες μείωσης των οξέων, κυρίως αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Η επίδραση της τροφής

Η πρόσληψη τροφής μείωσε τον ρυθμό, αλλά όχι τον βαθμό, της απορρόφησης της ταλαζοπαρίμπης. Μετά από μια μεμονωμένη δόση ταλαζοπαρίμπης από του στόματος με τροφές με υψηλά λιπαρά και πολλές θερμίδες (περίπου 827 θερμίδες, 57% λιπαρά), η μέση C_{max} της ταλαζοπαρίμπης μειώθηκε κατά περίπου 46%, ο διάμεσος T_{max} καθυστέρησε από τις 1 στις 4 ώρες, ενώ η AUC_{inf} δεν επηρεάστηκε. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το Talzenna μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής (volume of distribution, V_{ss}/F) της ταλαζοπαρίμπης στον πληθυσμό ήταν 420 l. *In vitro*, η ταλαζοπαρίμπη είναι κατά 74% περίπου δεσμευμένη σε πρωτεΐνες

του πλάσματος, χωρίς να υπάρχει εξάρτηση από τη συγκέντρωση, στο εύρος τιμών συγκέντρωσης από 0,01 μΜ έως 1 μΜ. Η νεφρική ή η ηπατική δυσλειτουργία δεν φαίνεται να επηρεάζει τη δέσμευση της ταλαζοπαρίμπης σε πρωτεΐνες, καθώς με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή της ηπατικής λειτουργίας δεν φάνηκε σαφής τάση στο μέσο κλάσμα του μη δεσμευμένου φαρμάκου (f_u) της ταλαζοπαρίμπης σε ανθρώπινο πλάσμα *in vivo*.

Βιομετασχηματισμός

Η ταλαζοπαρίμπη υποβάλλεται σε ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό στους ανθρώπους. Μετά από την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης του 1 mg [^{14}C] ταλαζοπαρίμπης σε ανθρώπους, δεν αναγνωρίστηκε κανένας σημαντικός μεταβολίτης στην κυκλοφορία στο πλάσμα και η ταλαζοπαρίμπη ήταν η μόνη προερχόμενη από το φάρμακο ένωση που αναγνωρίστηκε στην κυκλοφορία. Δεν ανακτήθηκε κανένας μεταβολίτης που να αντιπροσωπεύει μεμονωμένα περισσότερο από 10% της χορηγηθείσας δόσης στα ούρα ή τα κόπρανα.

In vitro, η ταλαζοπαρίμπη δεν είναι αναστολέας του κυτοχρώματος (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4/5 ή επαγωγέας του CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4, σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

In vitro, η ταλαζοπαρίμπη δεν ανέστειλε κανέναν από τους κύριους εντερικούς, ηπατικούς ή νεφρικούς μεμβρανικούς μεταφορείς (P-gr, BCRP, πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων [OATP]1B1, OATP1B3, μεταφορέας οργανικών κατιόντων [OCT]1, OCT2, μεταφορέας οργανικών ανιόντων [OAT]1, OAT3, αντλία εξαγωγής χολικών αλάτων [BSEP], μεταφορέας εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών [multidrug and toxin extrusion, MATE]1 και MATE2-K) σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

In vitro, η ταλαζοπαρίμπη δεν ανέστειλε καμία από τις κύριες ισομορφές της ουριδινό-διφωσφορικής γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (uridine-diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 και 2B15), σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Η νεφρική αποβολή του αμετάβλητου φαρμάκου (παθητική διήθηση και ενεργή έκκριση) είναι η κύρια οδός αποβολής της ταλαζοπαρίμπης. Η P-gr είναι πιθανό να συμμετέχει στην ενεργή νεφρική έκκριση της ταλαζοπαρίμπης. Ο διάμεσος (\pm τυπική απόκλιση) τελικός χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της ταλαζοπαρίμπης ήταν 90 (\pm 58) ώρες και η μέση (διακύμανση μεταξύ των ασθενών) φαινόμενη κάθαρση από του στόματος (CL/F) του πληθυσμού ήταν 6,5 (31%) l/h στους καρκινοπαθείς. Σε 6 γυναίκες ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε μία από του στόματος δόση [^{14}C] ταλαζοπαρίμπης, κατά μέσο όρο το 69% (\pm 8,6%) και το 20% (\pm 5,5%) της συνολικής χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκαν στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα. Η απέκκριση αμετάβλητης ταλαζοπαρίμπης στα ούρα ήταν η κύρια οδός αποβολής, στην οποία αντιστοιχούσε το 55% της χορηγηθείσας δόσης, ενώ η αμετάβλητη ταλαζοπαρίμπη που ανακτήθηκε στα κόπρανα αντιστοιχούσε στο 14%.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο και σωματικό βάρος

Πραγματοποιήθηκε ΦΚ ανάλυση πληθυσμού με τη χρήση δεδομένων από 490 ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν 1 mg ταλαζοπαρίμπης ημερησίως ως μονοθεραπεία, για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηλικίας (εύρος από 18 έως 88 ετών), του φύλου (53 άντρες και 437 γυναίκες) και του σωματικού βάρους (εύρος από 35,7 kg έως 162 kg) στη ΦΚ της ταλαζοπαρίμπης. Τα αποτελέσματα έχουν καταδείξει ότι η ηλικία, το φύλο και το σωματικό βάρος δεν είχαν καμία κλινικά σχετική επίδραση στη ΦΚ της ταλαζοπαρίμπης.

Φυλή

Με βάση μια ΦΚ ανάλυση πληθυσμού που συμπεριέλαβε 490 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν 1 mg ταλαζοπαρίμπης ημερησίως ως μονοθεραπεία, όπου 41 ασθενείς ήταν Ασιάτες και 449 ασθενείς ήταν μη Ασιάτες (361 Λευκοί, 16 Μαύροι, 9 Άλλοι και 63 με μη αναφερόμενη φυλή), η CL/F της ταλαζοπαρίμπης ήταν υψηλότερη στους Ασιάτες ασθενείς σε σύγκριση με τους μη Ασιάτες ασθενείς, κάτι που οδήγησε σε 19% χαμηλότερη έκθεση (AUC) στους Ασιάτες ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ταλαζοπαρίμπης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ταλαζοπαρίμπη ως μονοθεραπεία

Δεδομένα από μια ΦΚ μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας υπέδειξαν ότι η ολική έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη (AUC₀₋₂₄) μετά από πολλαπλές δόσεις ταλαζοπαρίμπης μία φορά ημερησίως αυξήθηκε κατά 92% και 169% σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μέτριας μορφής (eGFR 30 – < 60 ml/min) και βαριάς μορφής (eGFR < 30 ml/min), αντίστοιχα, σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 ml/min). Η C_{max} της ταλαζοπαρίμπης αυξήθηκε κατά 90% και 107% σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μέτριας και βαριάς μορφής, αντίστοιχα, σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η έκθεση στην ταλαζοπαρίμπη ήταν παρόμοια για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 – < 90 ml/min) και για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, με βάση μια ΦΚ ανάλυση πληθυσμού που συμπεριέλαβε 490 ασθενείς, όπου 132 ασθενείς είχαν νεφρική δυσλειτουργία ήπιας μορφής (60 ml/min ≤ CrCL < 90 ml/min), 33 ασθενείς είχαν νεφρική δυσλειτουργία μέτριας μορφής (30 ml/min ≤ CrCL < 60 ml/min) και 1 ασθενής είχε νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής (CrCL < 30 ml/min), η CL/F της ταλαζοπαρίμπης ήταν μειωμένη κατά 14% και 37% σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήπιας ή μέτριας μορφής, που αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 17% και 59% στην AUC, αντίστοιχα, κατά τη σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCL ≥ 90 ml/min). Η ΦΚ της ταλαζοπαρίμπης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ταλαζοπαρίμπη συγχωρηγούμενη με ενζαλουταμίδη

Με βάση μια ΦΚ ανάλυση πληθυσμού που συμπεριέλαβε 412 ασθενείς με mCRPC οι οποίοι έλαβαν ταλαζοπαρίμπη συγχωρηγούμενη με ενζαλουταμίδη, όπου 152 ασθενείς είχαν νεφρική δυσλειτουργία ήπιας μορφής (60 ml/min ≤ CL_{cr} < 90 ml/min), 72 ασθενείς είχαν νεφρική δυσλειτουργία μέτριας μορφής (30 ml/min ≤ CL_{cr} < 60 ml/min) και 2 ασθενείς είχαν νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής (CL_{cr} < 30 ml/min), η προβλεπόμενη CL/F της ταλαζοπαρίμπης ήταν μειωμένη κατά 8% και 27%, που αντιστοιχεί σε αυξήσεις κατά 9% και 37% στην AUC, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήπιας και μέτριας μορφής αντίστοιχα, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η ΦΚ της ταλαζοπαρίμπης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Ταλαζοπαρίμπη ως μονοθεραπεία

Με βάση μια ΦΚ ανάλυση πληθυσμού που συμπεριέλαβε 490 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν 1 mg ταλαζοπαρίμπης ημερησίως ως μονοθεραπεία, όπου 118 ασθενείς είχαν ηπατική δυσλειτουργία ήπιας μορφής (ολική χολερυθρίνη ≤ 1,0 × ULN και AST > ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1,0 έως 1,5 × ULN και οποιαδήποτε τιμή AST), η ηπατική δυσλειτουργία ήπιας μορφής δεν είχε καμία επίδραση στη ΦΚ της ταλαζοπαρίμπης. Η ΦΚ της ταλαζοπαρίμπης μελετήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία ήπιας μορφής, ηπατική δυσλειτουργία μέτριας (ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3,0 × ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ή βαριάς μορφής (ολική χολερυθρίνη > 3,0 × ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) σε μια ΦΚ μελέτη. Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού με χρήση των δεδομένων από αυτήν τη ΦΚ μελέτη υπέδειξε ότι η ηπατική δυσλειτουργία ήπιας, μέτριας ή βαριάς μορφής δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στη ΦΚ της ταλαζοπαρίμπης (βλ. παράγραφο 4.2).

Ταλαζοπαρίμπη συγχωρηγούμενη με ενζαλουταμίδη

Η ΦΚ της ταλαζοπαρίμπης σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την ταλαζοπαρίμπη.

Γονοτοξικότητα

Η ταλαζοπαρίμπη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε δοκιμασία αντίστροφης βακτηριακής μετάλλαξης (Ames). Η ταλαζοπαρίμπη ήταν κλαστογόνος σε έναν *in vitro* προσδιορισμό χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε λεμφοκύτταρα του ανθρώπινου περιφερικού αίματος και σε έναν *in vivo* προσδιορισμό μικροπυρήνων σε αρουραίους, σε εκθέσεις παρόμοιες με κλινικά σχετικές δόσεις. Αυτή η κλαστογόνος δράση είναι σύμφωνη με την αστάθεια του γονιδιώματος που προκαλείται από την κύρια φαρμακολογία της ταλαζοπαρίμπης, υποδεικνύοντας το ενδεχόμενο γονοτοξικότητας στους ανθρώπους.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, τα κύρια ευρήματα σε υποθεραπευτικές εκθέσεις συμπεριλάμβαναν την υποκυτταρικότητα του μυελού των οστών με δοσοεξαρτώμενη μείωση των αιμοποιητικών κυττάρων, τη μείωση του λεμφοειδούς ιστού σε πολλά όργανα και την ατροφία ή/και εκφυλιστικές αλλαγές στους όρχεις, την επιδιδυμίδα και τα σπερματοφόρα σωληνάκια. Στα πρόσθετα ευρήματα σε υψηλότερες εκθέσεις συγκαταλέγονταν η δοσοεξαρτώμενη αύξηση της απόπτωσης/νέκρωσης στη γαστρεντερική οδό (gastrointestinal, GI), το ήπαρ και τις ωθήκες. Τα περισσότερα ιστοπαθολογικά ευρήματα ήταν γενικά αναστρέψιμα, ενώ τα ευρήματα από τους όρχεις ήταν εν μέρει αναστρέψιμα μετά από 4 εβδομάδες από τη διακοπή της χορήγησης της δόσης. Αυτά τα ευρήματα που αφορούν την τοξικότητα είναι σύμφωνα με τη φαρμακολογία της ταλαζοπαρίμπης και το πρότυπο κατανομής της στους ιστούς.

Τοξικολογία της ανάπτυξης

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, η ταλαζοπαρίμπη προκάλεσε εμβρυϊκό θάνατο, εμβρυϊκή δυσπλασία (μείωση του όγκου του οφθαλμού, μικροφθαλμία, σχισμή του στέρνου, συνένωση αυχενικών σπονδυλικών τόξων) και δομικές μεταβολές στα οστά σε συστηματική, μητρική έκθεση AUC₂₄ περίπου 0,09 φορές τη σχετική έκθεση στους ανθρώπους, στη συνιστώμενη δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και διοξείδιο του πυριτίου)

Κέλυφος καψακίου 0,1 mg

Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Κέλυφος καψακίου 0,25 mg

Υπρομελλόζη
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Κέλυφος καψακίου 1 mg

Υπρομελλόζη
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Υδροξείδιο του αμμωνίου (E527)
Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)
Υδροξείδιο του καλίου (E525)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Talzenna 0,1 mg σκληρά καψάκια

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (High-density polyethylene, HDPE) και πώμα από πολυπροπυλένιο (polypropylene, PP), με επένδυση σφράγισης επαγωγικής θέρμανσης. Μέγεθος συσκευασίας: κουτιά των 30 καψακίων σε φιάλη από HDPE.

Talzenna 0,25 mg σκληρά καψάκια

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (High-density polyethylene, HDPE) και πώμα από πολυπροπυλένιο (polypropylene, PP), με επένδυση σφράγισης επαγωγικής θέρμανσης. Μέγεθος συσκευασίας: κουτιά των 30 καψακίων σε φιάλη από HDPE.

Διάτρητη κυψέλη (blister), μονάδων δόσης από πολυβινυλοχλωρίδιο/χλωριούχο πολυβινυλιδένιο (PVC/PVdC) με αποκολλούμενο καλυπτικό φύλλο από αλουμίνιο. Μεγέθη συσκευασίας: κουτιά των 30 × 1 καψακίων ή των 60 × 1 καψακίων, ή 90 × 1 καψάκια σε κυψέλες μονάδων δόσης.

Talzenna 1 mg σκληρά καψάκια

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (High-density polyethylene, HDPE) και πώμα από πολυπροπυλένιο (polypropylene, PP), με επένδυση σφράγισης επαγωγικής θέρμανσης. Μέγεθος συσκευασίας: κουτιά των 30 καψακίων σε φιάλη από HDPE.

Διάρτητη κυψέλη (blister), μονάδων δόσης από πολυβινυλοχλωρίδιο/χλωριούχο πολυβινυλιδένιο (PVC/PVdC) με αποκολλούμενο καλυπτικό φύλλο από αλουμίνιο. Μέγεθος συσκευασίας: κουτιά των 30 × 1 καψακίων σε κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Talzenna 0,1 mg σκληρά καψάκια

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg σκληρά καψάκια

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg σκληρά καψάκια

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουνίου 2019

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Απριλίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μελέτη αποτελεσματικότητας κατόπιν έγκρισης (PAES): Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της ταλαζοπαρίμπης σε συνδυασμό με την ενζαλουταμίδη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο	

του προστάτη (mCRPC) στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται κλινικά, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης C3441021 (TALAPRO-2), συμπεριλαμβανομένων των τελικών αναλύσεων των δεδομένων OS στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών και σε όλες τις υποομάδες βιοδεικτών (ανάλογα με την κατάσταση BRCAm και HRRm), συμπεριλαμβανομένων των καμπυλών rPFS και OS KM για όλες τις υποομάδες.

Η αναφορά της κλινικής μελέτης θα πρέπει να υποβληθεί έως:

Νοέμβριος 2024

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talzenna 0,1 mg σκληρά καψάκια
ταλαζοπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει τοσυλική ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 0,1 mg ταλαζοπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
30 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Να τα καταπίνετε ολόκληρα. Μην ανοίγετε, μη θρυμματίζετε και μη μασάτε τα καψάκια.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1377/007 (30 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Talzenna 0,1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talzenna 0,1 mg σκληρά καψάκια
ταλαζοπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει τοσυλική ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 0,1 mg ταλαζοπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
30 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση. Να τα καταπίνετε ολόκληρα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1377/007 (30 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talzenna 0,25 mg σκληρά καψάκια
ταλαζοπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει τοσυλική ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 0,25 mg ταλαζοπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
30 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Να τα καταπίνετε ολόκληρα. Μην ανοίγετε, μη θρυμματίζετε και μη μασάτε τα καψάκια.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1377/001 (30 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Talzenna 0,25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talzenna 0,25 mg σκληρά καψάκια
ταλαζοπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει τοσυλική ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 0,25 mg ταλαζοπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
30 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση. Να τα καταπίνετε ολόκληρα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1377/001 (30 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talzenna 0,25 mg σκληρά καψάκια
ταλαζοπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει τοσυλική ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 0,25 mg ταλαζοπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
30 × 1 καψάκια
60 × 1 καψάκια
90 × 1 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Να τα καταπίνετε ολόκληρα. Μην ανοίγετε, μη θρυμματίζετε και μη μασάτε τα καψάκια.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1377/002 (30 σκληρά καψάκια)
EU/1/19/1377/003 (60 σκληρά καψάκια)
EU/1/19/1377/004 (90 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Talzenna 0,25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talzenna 0,25 mg καψάκια
ταλαζοπαρίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talzenna 1 mg σκληρά καψάκια
ταλαζοπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει τοσυλική ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 1 mg ταλαζοπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
30 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Να τα καταπίνετε ολόκληρα. Μην ανοίγετε, μη θρυμματίζετε και μη μασάτε τα καψάκια.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1377/005 (30 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Talzenna 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talzenna 1 mg σκληρά καψάκια
ταλαζοπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει τοσυλική ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 1 mg ταλαζοπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
30 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Να τα καταπίνετε ολόκληρα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1377/005 (30 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talzenna 1 mg σκληρά καψάκια
ταλαζοπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει τοσυλική ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 1 mg ταλαζοπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
30 × 1 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Να τα καταπίνετε ολόκληρα. Μην ανοίγετε, μη θρυμματίζετε και μη μασάτε τα καψάκια.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1377/006 (30 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Talzenna 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talzenna 1 mg καψάκια
ταλαζοπαρίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Talzenna 0,1 mg σκληρά καψάκια

Talzenna 0,25 mg σκληρά καψάκια

Talzenna 1 mg σκληρά καψάκια
ταλαζοπαρίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Talzenna και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Talzenna
3. Πώς να πάρετε το Talzenna
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Talzenna
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Talzenna και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Talzenna και πώς δρα

Το Talzenna περιέχει τη δραστική ουσία ταλαζοπαρίμπη. Είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, της κατηγορίας των «αναστολέων PARP (πολυμεράσης της πολυ-ADP ριβόζης)».

Το Talzenna δρα αποκλείοντας το PARP, ένα ένζυμο που επιδιορθώνει το DNA σε όποια καρκινικά κύτταρα έχουν υποστεί βλάβη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα καρκινικά κύτταρα να μην μπορούν πλέον να επιδιορθώσουν τις βλάβες και πεθαίνουν.

Ποια είναι η χρήση του Talzenna

Το Talzenna είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται

- μεμονωμένα για τη θεραπεία ενηλίκων με ενός τύπου καρκίνου του μαστού γνωστού ως HER2 αρνητικού που έχουν παθολογικό, κληρονομημένο γονίδιο BRCA. Ο επαγγελματίας υγείας που σας παρακολουθεί θα κάνει μια εξέταση για να βεβαιωθεί ότι το Talzenna είναι κατάλληλο για εσάς.
- σε συνδυασμό με ένα φάρμακο που ονομάζεται ενζαλουταμίδη, για τη θεραπεία ενηλίκων με καρκίνο του προστάτη που δεν ανταποκρίνονται πλέον σε ορμονοθεραπεία ή χειρουργική θεραπεία για τη μείωση της τεστοστερόνης.

Το Talzenna χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πέρα από τον αρχικό όγκο ή σε άλλα μέρη του σώματος.

Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Talzenna ή γιατί έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο σε εσάς, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Talzenna

Μην πάρετε το Talzenna

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην ταλαζοπαρίμητη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Talzenna και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, εάν παρουσιάσετε τα σημεία ή τα συμπτώματα που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο.

Χαμηλοί αριθμοί κυττάρων του αίματος

Το Talzenna μειώνει τον αριθμό κάποιων κυττάρων του αίματός σας, όπως τον αριθμό των ερυθροκυττάρων (αναιμία), τον αριθμό των λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) ή τον αριθμό των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία). Στα σημεία και συμπτώματα που πρέπει να δίνετε προσοχή συγκαταλέγονται τα εξής:

- **Αναιμία:** Δύσπνοια, αίσθημα μεγάλης κόυρασης, χλωμάδα του δέρματος ή ταχυκαρδία – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού ερυθροκυττάρων.
- **Ουδετεροπενία:** Λοίμωξη, παρουσιάζετε ρίγη ή τρέμουλο, ή πυρετό – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού λευκοκυττάρων.
- **Θρομβοπενία:** Μωλωπισμός (μελανιές) ή αιμορραγία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το συνηθισμένο μετά από χτυπήματα – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων.

Θα υποβάλλεστε σε τακτικές αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Talzenna, ώστε να ελέγχεται τα κύτταρα του αίματός σας (λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια).

Σοβαρά προβλήματα με τον μυελό των οστών

Σπάνια, οι χαμηλοί αριθμοί κυττάρων αίματος μπορεί να είναι σημείο πιο σοβαρών προβλημάτων με τον μυελό των οστών, όπως το «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» (ΜΔΣ) ή η «οξεία μυελογενής λευχαιμία» (ΟΜΑ). Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να εξετάσει τον μυελό των οστών σας για να ελέγξει για αυτά τα προβλήματα.

Θρόμβοι αίματος

Το Talzenna μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία θρόμβων αίματος στις φλέβες. Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσηλευτή σας εάν εμφανίσετε σημεία ή συμπτώματα θρόμβων αίματος στις φλέβες, όπως πόνο ή ακαμψία, πρήξιμο και ερυθρότητα στο προσβεβλημένο πόδι (ή χέρι), πόνο στο στήθος, δύσπνοια ή ζάλη.

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες ασθενείς που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία καθώς και άνδρες με συντρόφους που είναι ή πρόκειται να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Ανατρέξτε στην παράγραφο «Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες» παρακάτω.

Παιδιά και έφηβοι

Το Talzenna δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών).

Άλλα φάρμακα και Talzenna

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν και φάρμακα τα οποία λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, καθώς και φάρμακα φυτικής προέλευσης. Αυτό οφείλεται στο ότι το Talzenna μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Talzenna.

Συγκεκριμένα, τα παρακάτω ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το Talzenna:

- Αμιοδαρόνη, καρβεδιλόλη, δρονεδαρόνη, προπαφαινόνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη και βεραπαμίλη – χρησιμοποιούνται γενικά για την αντιμετώπιση καρδιακών προβλημάτων.
- Τα αντιβιοτικά κλαριθρομυκίνη και ερυθρομυκίνη – χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων.
- Ιτρακοναζόλη και κετοκοναζόλη – χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μυκητιάσεων.
- Κομπισιστάτη, δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη και τιπραναβίρη – χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από HIV/AIDS.
- Κυκλοσπορίνη – χρησιμοποιείται στις μεταμοσχεύσεις οργάνων για την αποτροπή της απόρριψης.
- Λαπατινίμπη – χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ασθενών με ορισμένους τύπους καρκίνου του μαστού.
- Κουρκουμίνη (π.χ. βρίσκεται στη ρίζα κουρκουμά) σε κάποια φάρμακα (βλέπε παράγραφο «Το Talzenna με τροφή και ποτό» που βρίσκεται παρακάτω).

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να μειώνουν το αποτέλεσμα του Talzenna:

- Καρβαμαζεπίνη και φαινοτοΐνη – αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση σπασμών ή επιληπτικών κρίσεων.
- Βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*) – μία φυτική θεραπεία που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ήπιας κατάθλιψης και του άγχους.

Το Talzenna με τροφή και ποτό

Μη χρησιμοποιείται την κουρκουμίνη σε συμπληρώματα διατροφής όσο παίρνετε το Talzenna, καθώς μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Talzenna. Η κουρκουμίνη βρίσκεται στη ρίζα του κουρκουμά και δε θα πρέπει να καταναλώνετε μεγάλες ποσότητες ρίζας κουρκουμά, αλλά η χρήση μπαχαρικών στο φαγητό δεν είναι πιθανό να δημιουργήσει πρόβλημα.

Κύηση

Το Talzenna θα μπορούσε να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη του Talzenna.

- Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Talzenna εάν είστε έγκυος, παρά μόνο εάν ο γιατρός σας το θεωρήσει απαραίτητο.
- Δε θα πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Talzenna.
- Συζητήστε την αντισύλληψη με τον γιατρό σας εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος ή να μείνει η σύντροφός σας έγκυος.

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Talzenna και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση του Talzenna. Καθώς η χρήση ορμονικής αντισύλληψης δεν συνιστάται εάν έχετε καρκίνο του μαστού, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε δύο μη ορμονικές μεθόδους αντισύλληψης. Μιλήστε με τον επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί σχετικά με τις μεθόδους αντισύλληψης που μπορεί να είναι κατάλληλες για εσάς.

Οι άντρες με γυναίκες συντρόφους που είναι έγκυες ή που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, ακόμη και μετά από εκτομή του σπερματικού πόρου, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Talzenna και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάσετε ενώ παίρνετε το Talzenna και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση. Δεν είναι γνωστό εάν το Talzenna περνάει στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Η ταλαζοπαρίμπη μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα των ανδρών.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Talzenna έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν αισθάνεστε ζάλη, αδυναμία ή κούραση (αυτές είναι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Talzenna), δε θα πρέπει να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Talzenna

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόση δόση να πάρετε

Το Talzenna λαμβάνεται από το στόμα, μία φορά την ημέρα. Η συνιστώμενη δόση είναι:

- για καρκίνο του μαστού: ένα καψάκιο Talzenna του 1 mg.
- για καρκίνο του προστάτη: το Talzenna λαμβάνεται μαζί με ένα φάρμακο που ονομάζεται ενζαλουταμίδη. Η συνήθης δόση του Talzenna είναι 0,5 mg (δύο καψάκια των 0,25 mg).

Εάν εμφανίσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε το Talzenna μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με ενζαλουταμίδη (βλ. παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή να σταματήσει τη θεραπεία, είτε προσωρινά είτε οριστικά. Πρέπει να παίρνετε το Talzenna και την ενζαλουταμίδη ακριβώς όπως σας έχει πει ο γιατρός σας.

Μπορείτε να λάβετε το Talzenna με φαγητό ή ανάμεσα στα γεύματα. Καταπιείτε το καψάκιο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Μη μασάτε ή θρυμματίζετε τα καψάκια. Μην ανοίγετε τα καψάκια. Θα πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με το περιεχόμενο του καψακίου.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Talzenna από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Talzenna από την κανονική σας δόση, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο. Ενδέχεται να χρειαστεί επείγουσα θεραπεία.

Πάρτε μαζί το κουτί και αυτό το φύλλο οδηγιών, ώστε ο γιατρός να γνωρίζει τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Talzenna

Εάν παραλείψετε μια δόση ή κάνετε εμετό, πάρτε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το πρόγραμμα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα καψάκια που ξεχάσατε ή κάνατε εμετό.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Talzenna

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Talzenna, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα που θα μπορούσε να είναι σημείο σοβαρής αιματολογικής διαταραχής:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Δύσπνοια, αίσθημα μεγάλης κούρασης, χλωμάδα του δέρματος ή ταχυκαρδία – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού ερυθροκυττάρων (αναιμία).
- Λοίμωξη, παρουσιάζετε ρίγη ή τρέμουλο, ή πυρετό ή αισθάνεστε ζεστοί – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία).

- Μωλωπισμός (μελανιές) ή αιμορραγία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το συνηθισμένο μετά από χτυπήματα – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (θρομβοπενία).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε αυτές μπορεί να συγκαταλέγονται οι εξής:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Χαμηλός αριθμός των λευκοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων
- Μειωμένη όρεξη
- Αίσθημα ζάλης
- Πονοκέφαλος
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Αδιαθεσία (έμετος)
- Διάρροια
- Πόνος στην κοιλιά
- Τριχόπτωση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Αλλαγή στη γεύση (δυσγευσία)
- Πρησμένο πόδι που πονά, πόνος στο στήθος, δύσπνοια, λαχάνιασμα ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία θρόμβων αίματος στη φλέβα
- Δυσπεψία
- Φλεγμονή του στόματος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Μη φυσιολογικοί αριθμοί κυττάρων του αίματος, λόγω σοβαρών προβλημάτων με τον μυελό των οστών (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή οξεία μυελογενής λευχαιμία). Βλ. Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις στην παράγραφο 2

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Talzenna

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τη φιάλη ή την κυψέλη (blister) μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή εάν υπάρχουν σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Talzenna

Η δραστική ουσία είναι η ταλαζοπαρίμπη. Τα σκληρά καψάκια Talzenna διατίθενται σε διαφορετικές περιεκτικότητες.

- Talzenna 0,1 mg σκληρά καψάκια: κάθε καψάκιο περιέχει τοσουλκή ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 0,1 mg ταλαζοπαρίμπης.
- Talzenna 0,25 mg σκληρά καψάκια: κάθε καψάκιο περιέχει τοσουλκή ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 0,25 mg ταλαζοπαρίμπης.
- Talzenna 1 mg σκληρά καψάκια: κάθε καψάκιο περιέχει τοσουλκή ταλαζοπαρίμπη, ισοδύναμη με 1 mg ταλαζοπαρίμπης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Περιεχόμενο καψακίου: πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και διοξείδιο του πυριτίου).
- Κέλυφος καψακίου 0,1 mg: υπρομελλόζη και διοξείδιο του τιτανίου (E171).
- Κέλυφος καψακίου 0,25 mg: υπρομελλόζη, κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172) και διοξείδιο του τιτανίου (E171).
- Κέλυφος καψακίου 1 mg: υπρομελλόζη, κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171) και ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172).
- Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας (E904), προπυλενογλυκόλη (E1520), υδροξείδιο του αμμωνίου (E527), μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172) και υδροξείδιο του καλίου (E525).

Εμφάνιση του Talzenna και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Talzenna 0,1 mg παρέχεται ως αδιαφανές, περίπου 14 mm × 5 mm σκληρό καψάκιο με λευκό κάλυμμα (με τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» με μαύρο χρώμα) και λευκό σώμα (με τυπωμένη την ένδειξη «TLZ 0.1» με μαύρο χρώμα).

Το Talzenna 0,25 mg παρέχεται ως αδιαφανές, περίπου 14 mm × 5 mm σκληρό καψάκιο με ιβουάρ κάλυμμα (με τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» με μαύρο χρώμα) και λευκό σώμα (με τυπωμένη την ένδειξη «TLZ 0.25» με μαύρο χρώμα).

Το Talzenna 1 mg παρέχεται ως αδιαφανές, περίπου 14 mm × 5 mm σκληρό καψάκιο με ανοικτό κόκκινο κάλυμμα (με τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» με μαύρο χρώμα) και λευκό σώμα (με τυπωμένη την ένδειξη «TLZ 1» με μαύρο χρώμα).

Το Talzenna 0,1 mg διατίθεται σε πλαστικές φιάλες με 30 σκληρά καψάκια.

Το Talzenna 0,25 mg διατίθεται σε διάτρητες συσκευασίες κυψέλης (blister), μονάδων δόσης με 30 x 1, 60 x 1 ή 90 x 1 σκληρά καψάκια και σε πλαστικές φιάλες με 30 σκληρά καψάκια.

Το Talzenna 1 mg διατίθεται σε διάτρητες συσκευασίες κυψέλης (blister), μονάδων δόσης με 30 x 1 σκληρά καψάκια και σε πλαστικές φιάλες με 30 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής
Excella GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
90537 Feucht
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.