

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler

Talzenna 1 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder talazoparib-tosylat svarende til 0,25 mg talazoparib.

Talzenna 1 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder talazoparib-tosylat svarende til 1 mg talazoparib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler

Uigennemsigtig ca. 14,30 mm x 5,32 mm hård kapsel med elfenbensfarvet overdel (påtrykt "Pfizer" med sort skrift) og hvid underdel (påtrykt "TLZ 0.25" med sort skrift).

Talzenna 1 mg hårde kapsler

Uigennemsigtig ca. 14,30 mm x 5,32 mm hård kapsel med svagt rød overdel (påtrykt "Pfizer" med sort skrift) og hvid underdel (påtrykt "TLZ 1" med sort skrift).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Talzenna er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med germline BRCA1/2-mutationer, som har lokalt fremskreden eller metastatisk HER2-negativ brystkræft. Patienterne skal have været behandlet tidligere med antracyclin og/eller et taxan som (neo)adjuvant behandling eller behandling mod lokalt fremskreden cancer eller metastaser, medmindre patienterne ikke var egnede til disse behandlinger (se pkt 5.1). Patienter med hormonreceptor (HR)-positiv brystkræft skal tidligere have været behandlet med endokrin terapi eller anses for uegnede til endokrin terapi.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Talzenna skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Patienterne skal udvælges til behandling med Talzenna mod brystkræft ud fra tilstedeværelsen af risikogivende eller formodede risikogivende germline BRCA-mutationer bestemt af et erfarent laboratorium ved hjælp af en valideret testmetode.

Der skal eventuelt ydes genetisk rådgivning til patienter med BRCA-mutationer i henhold til lokale retningslinjer.

Dosering

Den anbefalede dosis er 1 mg talazoparib én gang dagligt. Patienterne skal behandles indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Manglende dosis

Hvis patienten kaster op eller springer en dosis over, må der ikke tages en ekstra dosis. Den næste ordinerede dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt.

Dosisjustering

Til håndtering af bivirkninger skal det overvejes at afbryde behandlingen eller reducere dosis baseret på sværhedsgrad og den kliniske tilstand (se tabel 2). Anbefalede dosisreduktioner fremgår af tabel 1.

Tabel 1. Dosisjustering ved toksicitet

	Dosisniveau
Anbefalet startdosis	1 mg (en 1 mg kapsel) 1 gang dagligt
Første dosisreduktion	0,75 mg (tre 0,25 mg kapsler) 1 gang dagligt
Anden dosisreduktion	0,5 mg (to 0,25 mg kapsler) 1 gang dagligt
Tredje dosisreduktion	0,25 mg (en 0,25 mg kapsel) 1 gang dagligt

Inden behandlingsstart med Talzenna skal der foretages en komplet blodtælling, og der skal monitoreres månedligt og i henhold til den kliniske indikation (se tabel 2 og pkt. 4.4).

Tabel 2. Dosisændring og -håndtering

	Tilbagehold Talzenna, indtil værdierne er	Genoptag Talzenna
Hæmoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Genoptag Talzenna ved næste reducerede dosis
Trombocytælling < 50.000/μl	≥ 75.000/μl	
Neutrofilælling < 1.000/μl	≥ 1.500/μl	
Non-hæmatologiske bivirkninger grad 3 eller 4.	≤ grad 1	Overvej genoptagelse af Talzenna ved næste reducerede dosis eller seponer

Samtidig behandling med P-glykoprotein-hæmmere (P-gp)

Kraftige P-glykoprotein-hæmmere kan føre til øget eksponering for talazoparib. Samtidig brug af kraftige P-glykoprotein-hæmmere under behandling med talazoparib skal undgås. Overvej fordele og risici nøje inden samtidig administration. Hvis samtidig administration med en kraftig P-gp-hæmmer ikke kan undgås, skal dosis af Talzenna reduceres til næste reducerede dosis. Hvis den kraftige P-gp-hæmmer seponeres, skal dosis af Talzenna øges (efter 3-5 af P-gp-hæmmerens halveringstider) til den dosis, der blev anvendt inden start af behandling med den kraftige P-gp-hæmmer (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin ≤ 1 × øvre normalgrænse (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) > ULN eller total bilirubin > 1,0-1,5 × ULN og enhver ASAT), moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1,5-3,0 × ULN og enhver ASAT) eller svært nedsat leverfunktion (total bilirubin > 3,0 × ULN og enhver ASAT) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (60 ml/min ≤ kreatininclearance (CrCl) < 90 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion

($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) er den anbefalede startdosis for Talzenna 0,75 mg 1 gang dagligt. Hos patienter med kraftigt nedsat nyrefunktion ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) er den anbefalede startdosis for Talzenna 0,5 mg 1 gang dagligt. Talzenna er ikke undersøgt hos patienter med $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ eller hos patienter med behov for hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Talzennas sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen < 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Talzenna er til oral anvendelse. Undgå kontakt med kapselindholdet. Kapslerne skal synkes hele og må ikke åbnes eller opløses i noget. De kan tages med eller uden mad og drikke (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myelosuppression

Myelosuppression bestående af anæmi, leukopeni/neutropeni og/eller trombocytopeni er blevet indberettet hos patienter, der er blevet behandlet med talazoparib (se pkt. 4.8). Der må ikke startes med talazoparib, før patienterne er kommet sig over hæmatologisk toksicitet forårsaget af forudgående behandling (\leq grad 1).

Der skal træffes foranstaltninger til rutinemæssig monitorering af hæmatologiske parametre og symptomer forbundet med anæmi, leukopeni/neutropeni og/eller trombocytopeni hos patienter, der får talazoparib. I tilfælde af at disse symptomer opstår anbefales dosisændring (reduktion eller afbrydelse) (se pkt. 4.2). Understøttende behandling med eller uden blod- og/eller trombocyttransfusion og/eller administration af kolonistimulerende faktorer kan anvendes efter behov.

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

Der er indberettet tilfælde af myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi (MDS/AML) hos patienter, der har fået PARP-hæmmere (poly-adenosindifosfat-ribose-polymerase), herunder talazoparib. Der er indberettet MDS/AML hos i alt < 1 % af patienter med solide tumorer, der blev behandlet med talazoparib i kliniske studier. Faktorer, der eventuelt kan bidrage til udviklingen af MDS/AML, omfatter forudgående platinholdig kemoterapi, andre stoffer, der kan skade DNA, eller strålebehandling. Fuldstændige blodtællinger skal indhentes ved baseline og monitoreres månedligt for tegn på hæmatologisk toksicitet under behandlingen. Hvis MDS/AML bekræftes, skal talazoparib seponeres.

Kontraktion til fertile kvinder

Talazoparib var clastogent i en *in vitro*-kromosomskade-analyse af humane, perifere blodlymfocytter og i en *in vivo*-knoglemarvsmikronukleus-analyse af rotter, men ikke mutagent i Ames-test (se pkt. 5.3), og kan medføre fosterskader, hvis det gives til en gravid kvinde. Gravide skal vejledes om den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 4.6). Fertile kvinder må ikke blive gravide, mens de får Talzenna, og må ikke være gravide ved behandlingsstart. Der skal foretages en graviditetstest af alle fertile kvinder forud for behandling.

Det er nødvendigt med yderst effektiv kontraktion til kvindelige patienter, mens de behandles med Talzenna og i mindst 7 måneder efter behandlingen. Da brugen af hormonal kontraktion ikke kan anbefales til patienter med brystkræft, skal der anvendes 2 ikke-hormonale svangerskabsforebyggende metoder (se pkt. 4.6).

Mandlige patienter med kvindelige fertile partnere eller gravide partnere skal rådes til at anvende sikker kontraktion (selv efter vaskotomi) under behandlingen med Talzenna og i mindst 4 måneder efter sidste dosis.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Talazoparib er et substrat for transportørerne P-gp og Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), og det udskilles primært uforandret gennem nyrerne.

Stoffer, der kan påvirke plasmakoncentrationerne af talazoparib

P-gp-hæmmere

Data fra et interaktionsstudie af lægemidler hos patienter med fremskredne, solide tumorer indikerede, at samtidig administration af flere daglige doser af P-gp-hæmmeren itraconazol 100 mg 2 gange dagligt med en enkelt dosis 0,5 mg talazoparib, øgede den samlede eksponering af talazoparib (AUC_{inf}) og den maksimale koncentration (C_{max}) med henholdsvis ca. 56 % og 40 % sammenlignet med en enkelt dosis på 0,5 mg talazoparib administreret alene. Farmakokinetisk populationsanalyse har også vist, at samtidig brug af kraftige P-gp-hæmmere øgede eksponeringen for talazoparib med 45 % sammenlignet med talazoparib givet alene.

Samtidig brug af kraftige P-gp-hæmmere (herunder blandt andet amiodaron, carvedilol, clarithromycin, cobicistat, darunavir, dronedaron, erythromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lapatinib, lopinavir, propafenon, quinidin, ranolazin, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir og verapamil) skal undgås. Hvis samtidig administration med en kraftig P-gp-hæmmer ikke kan undgås, skal dosis af Talzenna reduceres (se pkt. 4.2).

P-gp-induktorer

Data fra et interaktionsstudie af lægemidler hos patienter med fremskredne, solide tumorer indikerede, at samtidig administration af 1 enkelt dosis 1 mg talazoparib med flere daglige doser af P-gp-induktoren rifampin 600 mg, hvor rifampin blev administreret 30 minutter før talazoparib på dagen, hvor talazoparib blev doseret, øgede talazoparib C_{max} med ca. 37%, hvorimod AUC_{inf} ikke blev påvirket i forhold til 1 enkelt dosis 1 mg talazoparib administreret alene. Dette er sandsynligvis nettoeffekten af både P-gp induktion og hæmning af rifampicin under de undersøgte forhold i interaktionsstudiet. Det er ikke nødvendigt med justering af talazoparib-dosen ved samtidig administration med rifampin. Virkningen på eksponeringen for talazoparib af andre P-gp-induktorer er dog ikke undersøgt. Andre P-gp-induktorer (herunder blandt andet carbamazepin, phenytoin og prikbladet perikon) kan nedsætte eksponeringen for talazoparib.

BCRP-hæmmere

Virkningen af BCRP-hæmmere på talazoparibs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt *in vivo*. Samtidig administration af talazoparib og BCRP-hæmmere kan øge eksponeringen for talazoparib. Samtidig brug af kraftige BCRP-hæmmere (herunder blandt andet curcumin og cyklosporin) skal undgås. Hvis samtidig administration af kraftige BCRP-hæmmere ikke kan undgås, skal patienten monitoreres med henblik på øgede bivirkninger.

Virkningen af syrenedsættende stoffer

Farmakokinetisk populationsanalyse tyder på, at samtidig brug af syrenedsættende midler, herunder protonpumpehæmmere og H₂-receptor antagonist eller andre syrenedsættende midler, ikke havde en signifikant indvirkning på absorptionen af talazoparib.

Systemisk hormonal kontrception

Der er ikke udført interaktionsstudier med talazoparib og orale kontrceptiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontrception til mænd og kvinder

Fertile kvinder må ikke blive gravide, mens de får Talzenna, og må ikke være gravide ved behandlingsstart. Der skal foretages en graviditetstest af alle fertile kvinder forud for behandling (se pkt. 4.4).

Fertile kvinder skal bruge effektiv kontrception (se pkt. 4. 4) før, de indleder behandling med talazoparib, under behandlingen og 7 måneder efter seponering af behandling med talazoparib. Da brugen af hormonal kontrception ikke kan anbefales til patienter med brystkræft, skal der anvendes 2 ikke-hormonale svangerskabsforebyggende metoder. Mandlige patienter med kvindelige fertile partnere eller gravide partnere skal rådes til at anvende sikker kontrception (selv efter vasketomi) under behandlingen med Talzenna og i mindst 4 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4. 4).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Talzenna hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Talzenna kan medføre fosterskader, hvis det administreres til gravide kvinder. Talzenna bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender kontrception (se pkt. 4. 4).

Amning

Det er ukendt, om talazoparib udskilles i human mælk. En risiko for ammede børn kan ikke udelukkes. Derfor anbefales amning ikke under behandling med Talzenna og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen informationer om fertilitet hos patienterne. Ud fra ikke-kliniske fund i testikler (delvist reversible) og ovarier (reversible) kan Talzenna forringe fertiliteten hos fertile mænd (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Talzenna kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme træthed/asteni eller svimmelhed efter administration af talazoparib.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den generelle sikkerhedsprofil for Talzenna bygger på poolede data fra 494 patienter, der fik talazoparib 1 mg dagligt i kliniske studier af solide tumorer, herunder 286 patienter fra et randomiseret fase 3-studie med germline BRCA-muteret (gBRCAm), lokalt fremskreden eller metastatisk HER2-negativ brystkræft og 83 patienter fra et randomiseret fase 2-studie af patienter med BRCA-muteret, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.

De mest almindelige ($\geq 25\%$) bivirkninger hos patienter, der fik talazoparib i disse kliniske studier, var træthed (57,1%), anæmi (49,6%), kvalme (44,3%), neutropeni (30,2%), thrombocytopeni (29,6%) og hovedpine (26,5%). De mest almindelige ($\geq 10\%$) grad ≥ 3 bivirkninger af talazoparib var anæmi (35,2%), neutropeni (17,4%) og thrombocytopeni (16,8%).

Dosisændringer (reduktion eller afbrydelse af dosis) som følge af bivirkninger forekom hos 62,3% af de patienter, der fik Talzenna. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisændring, var anæmi (33,0%), neutropeni (15,8%) og thrombocytopeni (13,4%).

Permanent seponering som følge af bivirkninger forekom hos 3,6% af de patienter, der fik Talzenna. Middelvarigheden af eksponeringen var 5,4 måneder (interval 0,03-61,1).

Skema over bivirkninger

Tabel 3 giver et overblik over bivirkningerne efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er inddelt i følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$) og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 3. Bivirkninger baseret på poolede datasæt fra 5 studier (N = 494)

Systemorganklasse Hyppighed Foretrukken term	Alle grader* n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Blod og lymfesystem			
<i>Meget almindelig</i>			
Trombocytopeni ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anæmi ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropeni ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopeni ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Almindelig</i>			
Lymfopeni	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Metabolisme og ernæring			
<i>Meget almindelig</i>			
Nedsat appetit	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Nervesystemet			
<i>Meget almindelig</i>			
Svimmelhed	69 (14,0)	1 (0,2)	Ikke relevant
Hovedpine	131 (26,5)	5 (1,0)	Ikke relevant
<i>Almindelig</i>			
Dysgeusi	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mave-tarm-kanalen			
<i>Meget almindelig</i>			
Opkastning	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Diarré	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Kvalme	219 (44,3)	4 (0,8)	Ikke relevant
Abdominal smerter ^f	105 (21,3)	8 (1,6)	Ikke relevant
<i>Almindelig</i>			
Stomatitis	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsi	41 (8,3)	0 (0,0)	Ikke relevant
Hud og subkutane væv			
<i>Meget almindelig</i>			
Alopeci ^g	110 (22,3)	Ikke relevant	Ikke relevant
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
<i>Meget almindelig</i>			
Træthed ^h	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Forkortelser: n=antal patienter.

* Der var ingen grad 5-bivirkninger.

a. Omfatter de foretrukne termer for thrombocytopeni og nedsat trombocytaltal.

b. Omfatter de foretrukne termer for anæmi, nedsat hæmatokrit og nedsat hæmoglobin.

c. Omfatter de foretrukne termer for neutropeni og nedsat neutrofilantal.

d. Omfatter de foretrukne termer for leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.

- e. Omfatter de foretrukne termer for nedsat lymfocytal og lymfopeni.
- f. Omfatter de foretrukne termer for abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag og nedre abdominalsmerter.
- g. For talazoparib er grad 1 21% og grad 2 2%.
- h. Omfatter de foretrukne termer for træthed og asteni.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myelosuppression

Bivirkninger relateret til myelosuppression, anæmi, neutropeni og trombocytopeni blev meget ofte indberettet for patienter, der blev behandlet med talazoparib 1 mg/dag. Bivirkninger relateret til myelosuppression grad 3 og grad 4 blev indberettet for anæmi med 34,8% og 0,4%, for neutropeni med 15,6% og 1,8% og for trombocytopeni med 12,8% og 4,0%. Der blev ikke indberettet dødsfald som følge af bivirkninger relateret til myelosuppression. Bivirkninger relateret til myelosuppression i forbindelse med dosisændringer blev indberettet for op til ca. 30% af patienterne populationen, der fik talazoparib 1 mg/dag, og de bivirkninger, der var forbundet med permanent seponering af studiemedicinen udgjorde mindre end 1% af patienterne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering af talazoparib. Der blev ikke indberettet bivirkninger for en patient, der ved et uheld selvadministrerede 30 x 1 mg kapsler talazoparib på dag 1, og som straks blev behandlet med gastrointestinal dekontaminering. Symptomer på overdosering er ikke fastlagt. I tilfælde af overdosering skal behandlingen med talazoparib straks ophøre, hvorefter gastrointestinal dekontaminering samt symptom- og generel understøttende behandling bør iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XK04

Virkningsmekanisme

Talazoparib er en hæmmer af PARP-enzymene, PARP1 og PARP2. PARP-enzymet er involveret i cellernes DNA-skade signaler såsom DNA-reparation, gen-transkription og celledød. PARP-hæmmere (PARPi) udøver cytotoxiske virkninger på kræftceller i form af 2 mekanismer: Hæmning af PARP's katalytiske aktivitet og ved indfangning af PARP, hvorved PARP-protein, der er bundet til en PARPi, ikke umiddelbart dissocieres fra en DNA-læsion, hvilket hindrer DNA-reparation, replikation og transkription, hvilket medfører apoptose og/eller celledød. Behandling af kræftceller med defekter i de DNA-reparerende gener med talazoparib-enkeltstof fører til øget indhold af γ H2AX, en markør for dobbeltstrengede DNA-brud, og medfører nedsat celleproliferation og øget apoptose. Den tumorhæmmende aktivitet ved talazoparib blev også observeret i en patientafledt xenograft (PDX) BRCA-muterende brystkræftsmodel, hvor patienten tidligere havde været behandlet med et platinbaseret regime. I denne PDX-model nedsatte talazoparib tumorvæksten og øgede γ H2AX-niveauet og apoptosen i tumorerne.

Hjerte-elektrofysiologi

Virkingen af talazoparib på repolarisering af hjertet hos 37 patienter med fremskredne solide tumorer blev undersøgt med tidsbestemte elektrokardiogrammer (EKG'er) for at vurdere forholdet mellem ændringer i QT-intervallet korrigeret for hjertefrekvens (QTc) fra baseline og de tilhørende plasma-

talazoparib-koncentrationer. Talazoparib havde ikke nogen klinisk relevant virkning på QTc-forlængelsen ved den maksimalt klinisk anbefalede dosis på 1 mg én gang dagligt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Randomiseret fase 3-studie EMBRACA

EMBRACA var et open-label, randomiseret, parallelt, 2-armet multicenterstudie af Talzenna sammenlignet med kemoterapi (capecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) hos patienter med germline BRCA-muteret, lokalt fremskreden eller metastatisk HER2-negativ brystkræft, som ikke havde fået mere end 3 forudgående cytotoxiske behandlinger med kemoterapi mod deres metastatiske eller lokalt fremskredne sygdom. Patienterne skulle have modtaget behandling med et antracyklin og/eller et taxan (medmindre det var kontraindiceret) i en neoadjuvant, adjuvant og/eller metastatisk sammenhæng. For patienter, der havde platinbehandling mod fremskreden sygdom i anamnesen, var det et krav, at der ikke måtte være tegn på sygdomsprogression under platinbehandlingen. Tidligere behandling med PARP-hæmmere var ikke tilladt.

Ud af de 431 patienter, der blev randomiseret i EMBRACA-studiet, blev det bekræftet centralt ved klinisk studieanalyse, at 408 (95%) havde risikogivende BRCA, heraf blev 354 (82%) bekræftet ved hjælp af BRCAAnalysis CDx[®]. Status for BRCA-mutationer (gen 1 for forhøjet risiko for brystkræft (BRCA1) eller gen 2 for forhøjet risiko for brystkræft (BRCA2)) var ens i begge behandlingsarme.

I alt 431 patienter blev randomiseret 2:1 til Talzenna 1 mg kapsel én gang dagligt eller kemoterapi i standarddoser indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Af de 431 patienter, der blev randomiseret til EMBRACA, blev 287 randomiseret til Talzenna-armen og 144 til kemoterapi-armen. Randomiseringen blev stratificeret ud fra forudgående brug af kemoterapi mod metastatisk sygdom (0 vs. 1, 2 eller 3), triple negativ sygdomsstatus (triple negativ brystkræft (TNBC) sammenlignet med ikke-TNBC) samt metastaser i centralnervesystemet i anamnesen (ja vs. nej).

Patientdemografien, baseline og sygdomskarakteristika var generelt ens i begge behandlingsarme (se tabel 4).

Tabel 4. Karakteristika for demografi, baseline og sygdom – EMBRACA-studiet

	Talazoparib (N=287)	Kemoterapi (N=144)
Middel alder (år (interval))	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Alderskategori (år), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
50 til < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Køn, n (%)		
Kvinder	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Mænd	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Race, n (%)		
Asiatisk	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Sort eller afroamerikansk	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Hvid	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Andet	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Ikke indberettet	47 (16,4%)	18 (12,5%)
ECOG-performance-status, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Mangler	1 (0,3%)	1 (0,7%)

Tabel 4. Karakteristika for demografi, baseline og sygdom – EMBRACA-studiet

	Talazoparib (N=287)	Kemoterapi (N=144)
Hormonreceptorstatus, n (%)		
HER2-positiv	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Triple-negative	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Hormonreceptorpositiv (ER-positiv eller PgR-positiv)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
BRCA-status ud fra vurdering af centralt eller lokalt laboratorium, n (%)		
BRCA1-positiv	133 (46,3%)	63 (43,8%)
BRCA2-positiv	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Tid fra første diagnose med brystkræft til diagnose med fremskreden brystkræft (år)		
n	286	144
Median	1,9	2,7
Minimum, maksimum	0, 22	0, 24
Kategorier for tid fra første diagnose med brystkræft til diagnose med fremskreden brystkræft		
< 12 måneder	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 måneder	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Antal forudgående cytotoksiske behandlinger mod lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom		
Middel (std. afv.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Median	1	1
Minimum, maksimum	0, 4	0, 3
Antal patienter, der fik forudgående cytotoksiske behandlinger mod lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom, 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%)
Antal patienter, der tidligere havde fået følgende behandlinger, n (%)		
Taxan	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antracyclin	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Platin	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Forkortelser: BRCA=gen for forhøjet risiko for brystkræft; ER=østrogenreceptor; HER2=human epidermal vækstfaktor receptor 2; N=antal patienter; n=antal patienter i kategorien; PgR=progesteronreceptor.

Studiets primære endepunkt for virkningen var progressionsfri overlevelse (PFS) iht. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1,1, som vurderet af blindet uafhængig central gennemgang (BICR). De sekundære formål var objektiv responsrate (ORR), samlet overlevelse (OS), sikkerhed og farmokinetisk analyse.

Studiet viste signifikant forbedring af PFS (det primære effektendepunkt) for Talzenna sammenlignet med kemoterapi. Der var ingen statistisk signifikant virkning på OS på tidspunktet for den endelige OS-analyse. Virkningsdata for EMBRACA er opsummeret i tabel 5. Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS er vist på henholdsvis figur 1 og figur 3.

Tabel 5. Opsummering af virkningsresultater – EMBRACA-studiet*

	Talazoparib	Kemoterapi
PFS ifølge BICR	N=287	N=144
Hændelser, antal (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Median (95 % CI), måneder	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Hazard ratio ^a (95 % CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
2-sidet p-værdi ^b	p < 0,0001	
OS (endelig analyse) ^c	N=287	N=144
Hændelser, antal (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Median (95 % CI), måneder	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Hazard ratio ^a (95 % CI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
2-sidet p-værdi ^b	p = 0,1693	
Objektivt respons ifølge investigator ^{d,e}	N=219	N=114
ORR, % (95 % CI)	62,6 (55,8;69,0)	27,2 (19,3;36,3)
Odds ratio (95 % CI)	4,99 (2,93; 8,83)	
2-sidet p-værdi ^f	p < 0,0001	
Varighed af respons ifølge investigator ^d	N=137	N=31
Median (IQR), måneder	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Forkortelser: BICR=blindet uafhængig central gennemgang; CI=konfidensinterval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CR=klomplet respons; IQR=interkvartil interval; ITT=intent-to-treat; ORR=objektiv responsrate; OS=samlet overlevelse; PARP=poly-(adenosindifosfat-ribose)-polymerase; PFS=progressionsfri overlevelse; PR=partielt respons; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

* PFS, ORR og responsvarighed er baseret på *cut off* 15. september 2017 og en median PFS-opfølgning på 13,0 måneder (95 % CI: 11,1; 18,4) i talazoparib-armen og 7,2 måneder (95 % CI: 4,6; 11,1) i kemoterapi-armen. OS er baseret på *cut off* 30. september 2019 og en median opfølgning på 44,9 måneder (95 % CI: 37,9; 47,0) i talazoparib-armen og 36,8 måneder (95 % CI: 34,3; 43,0) i kemoterapiarmen.

^a Hazard ratio var baseret på en stratificeret Cox-regressionsmodel med behandling som eneste kovariant (stratificeringsfaktorer: antal forudgående behandlinger med cytotoxisk kemoterapi, triple-negative-status, CNS metastaser i anamnesen) og var i forhold til samlet kemoterapi med < 1 til fordel for talazoparib.

^b Stratificeret log-rank test.

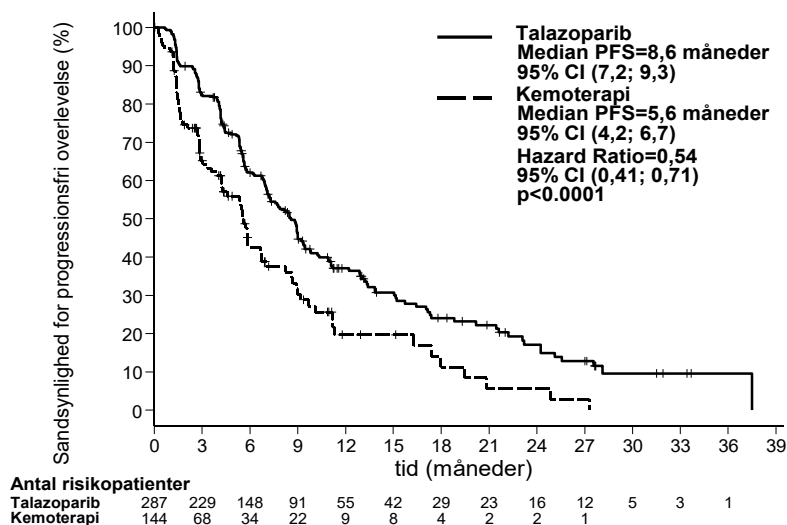
^c På tidspunktet for den endelige OS-analyse fik 46,3 % versus 41,7 % af patienterne, der var randomiseret til henholdsvis talazoparib- og kemoterapi-armen, efterfølgende platinbehandling, og 4,5 % versus 32,6 % fik efterfølgende PARP-hæmmerbehandling.

^d Udført i ITT med målbar sygdomspopulation med en objektiv reaktion. Den samlede responsrate var 5,5 % for talazoparib sammenlignet med 0 % for kemoterapiarmen.

^e I henhold til RECIST 1.1, bekræftelse af CR/PR var ikke påkrævet.

^f Stratificeret CMH-test.

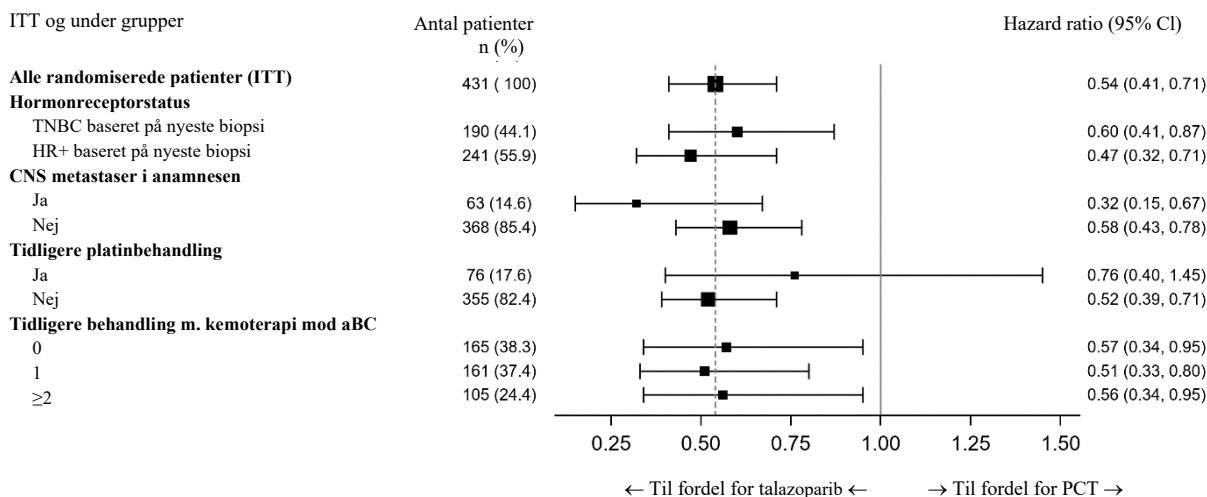
Figur 1. Kaplan-Meier-kurver for PFS – EMBRACA-studiet



Forkortelser: CI=konfidensinterval; PFS=progressionsfri overlevelse.

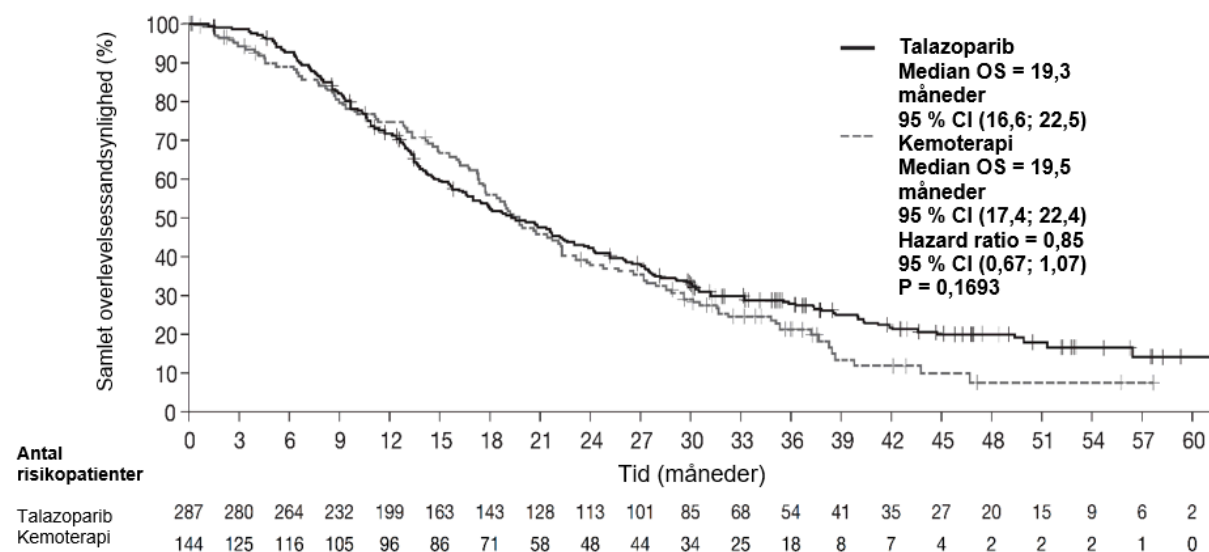
Der blev udført en række præspecificerede PFS-analyser i undergruppen baseret på prognostiske faktorer og baseline-egenskaber for at undersøge intern overensstemmelse af behandlingseffekten. I overensstemmelse med det samlede resultat blev der observeret en reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller dødsfald til fordel for talazoparib-armen hos alle individuelle patientundergrupper (figur 2).

Figur 2. Forest-diagram over PFS-analyser for primære undergrupper – EMBRACA-studiet



Forkortelser: aBC=fremskreden brystkræft; CI=konfidensinterval; CNS=centralnervesystemet; HR+=hormonreceptor-positiv; ITT=intent-to-treat; PCT=behandling valgt af lægen (kemoterapi); PFS=progressionsfri overlevelse; TNBC=triple-negativ brystkræft.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse – EMBRACA-studiet



Forkortelser: CI=konfidensinterval; OS=samlet overlevelse.

P-værdien i den primære analyse var baseret på en stratificeret log-rank-test.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med talazoparib i alle undergrupper af den pædiatriske population for brystkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelt steg eksponering for talazoparib proportionalt med dosis i intervallet 0,025 mg til 2 mg efter daglig administration af flere doser. Efter gentagen daglig dosering med talazoparib 1 mg til patienterne lå det geometriske gennemsnitsareal (% koefficient af variationen (CV%)) under plasmakoncentration-tidskurven (AUC) og den maksimalt observerede plasmakoncentration (C_{max}) for talazoparib ved steady-state i intervallet henholdsvis 126 (107) ng x t/ml til 208 (37) ng x t/ml og 11 (90) ng/ml til 19 (27) ng/ml. Efter gentagen daglig dosering nåede plasma-talazoparib-koncentrationerne steady-state i løbet af 2-3 uger. Middel akkumuleringsraten for talazoparib efter gentagne oral administration af 1 mg én gang dagligt var mellem 2,3 og 5,2. Talazoparib er et substrat af P-gp- og BCRP-transportproteiner.

Absorption

Efter oral administration af talazoparib var mediantid til C_{max} (T_{max}) generelt mellem 1 og 2 timer efter dosering. Der er ikke udført human-studier af fuldstændig biotilgængelighed. Ud fra data om udskillelse i urinen er fuldstændig biotilgængelighed mindst 41 % med en absorberet fraktion på mindst 69 % (se Udskillelse). Der forventes ingen signifikant effekt af syrenenutraliserende midler på eksponering for talazoparib, da talazoparib er opløseligt ved alle pH-værdier mellem 1 og 6,8. 28 % af patienterne i det pivotale studie tog syrenneutraliserende midler, hovedsageligt protonpump hæmmere.

Virkning af fødeindtagelse

Fødeindtagelse nedsatte hastigheden, men ikke omfanget af talazoparibabsorption. Efter en enkelt oral dosis talazoparib samtidig med fedtholdig, kalorierholdig føde (ca. 827 kalorier, 57 % fedt) faldt den gennemsnitlige C_{max} for talazoparib med ca. 46 %, median T_{max} blev forsinket fra 1 til 4 timer, hvorimod AUC_{inf} ikke blev påvirket. Baseret på disse resultater kan Talzenna tages med og uden mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

Talazoparibs mediane tilsyneladende fordelingsvolumen (V_{ss}/F) var 420 l. *In vitro* er ca. 74 % af talazoparib bundet til plasmaproteiner uden koncentrationsafhængighed over koncentrationsintervallet 0,01 mikroM til 1 mikroM. Nedsat nyre- eller leverfunktion har tilsyneladende ingen indvirkning på proteinbindingen af talazoparib, eftersom der ikke var nogen tydelig tendens i den gennemsnitlige talazoparib-fraktion af ubundet lægemiddel (f_u) i humant plasma *in vivo* ved forværring af nyre- eller leverfunktionen.

Biotransformation

Talazoparib undergår minimal hepatiske metabolisme hos mennesker. Efter oral administration af en enkelt dosis 1 mg (^{14}C)talazoparib til mennesker blev der ikke fundet større cirkulerende metabolitter i plasmaet, og talazoparib var eneste cirkulerende lægemiddelrelaterede stof. Der blev ikke fundet metabolitter, som udgjorde mere end 10 % af den administrerede dosis i urin eller fæces.

Talazoparib hæmmer ikke cytokrom (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 eller CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer.

Talazoparib hæmmer ikke nogen af de større intestinale, hepatiske eller renale membrantransport-proteiner (P-gp, BCRP, organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organisk kationtransportør (OCT)1, OCT2, organisk aniontransportør (OAT)1, OAT3, galde-salt-eksportpumpe (BSEP), multidrug og toksinekstrudering (MATE)1 og MATE2-K) *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer.

Talazoparib hæmmer ikke nogen af de større uridindiphosphat-glukuronosyltransferase (UGT) isoformer (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 og 2B15) *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer.

Udskillelse

Den vigtigste udskillelsesvej for talazoparib er renal udskillelse af uomdannet lægemiddel (passiv filtrering og aktiv udskillelse). P-gp er sandsynligvis involveret i aktiv udskillelse af talazoparib via nyrerne. Talazoparibs gennemsnitlige plasmahalveringstid (\pm standardafvigelse) var 90 timer (± 58), og populationens gennemsnitlige (variationen mellem forsøgspersonerne), tilsyneladende orale clearance (CL/F) var 6,5 (31%) l/t for cancerpatienterne. For 6 kvindelige patienter, der fik en enkelt oral dosis (^{14}C)talazoparib, blev i gennemsnit 69 % ($\pm 8,6\%$) og 20% ($\pm 5,5\%$) af den samlede radioaktive dosis, der blev administreret, fundet i henholdsvis urin og fæces. Talazoparib udskilles overvejende uændret via urinen med 55 % af den administrerede dosis, hvorimod uændret talazoparib fundet i fæces udgjorde 14 %.

Alder, køn og kropsvægt

Der blev gennemført en farmakokinetisk analyse af populationen med data fra 490 patienter med cancer for at vurdere betydning af alder (18-88 år), køn (53 mænd og 437 kvinder) samt kropsvægt (35,7-162 kg) på for talazoparibs farmakokinetik. Resultaterne har vist, at alder, køn og kropsvægt ikke havde nogen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken for talazoparib.

Race

Ud fra en farmakokinetisk analyse af populationen, der omfattede 490 patienter, hvoraf 41 patienter var asiater og 449 patienter var ikke-asiater (361 hvide, 16 sorte, 9 andre og 63 ikke angivet), var talazoparib CL/F højere hos asiatiske patienter sammenlignet patienter, der ikke var asiatiske, førende til 19,2 % lavere eksponering (AUC) for asiatiske patienter.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for talazoparib er ikke blevet vurderet for patienter < 18 år.

Nedsat nyrefunktion

Data fra et farmakokinetisk studie hos patienter med fremskreden cancer, der havde varierende grader af nedsat nyrefunktion, viste, at den totale eksponering (AUC_{0-24}) for talazoparib efter gentagne doser talazoparib én gang dagligt steg med henholdsvis 92 % og 169 % hos patienter med moderat ($eGFR 30 - < 60$ ml/min) og svært ($eGFR < 30$ ml/min) nedsat nyrefunktion i forhold til patienter med normal nyrefunktion ($eGFR \geq 90$ ml/min). C_{max} af talazoparib steg med henholdsvis 90 % og 107 % hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion i forhold til patienter med normal nyrefunktion. Eksponeringen for talazoparib var ensartet hos patienter med let nedsat nyrefunktion ($eGFR 60 - < 90$ ml/min) og patienter med normal nyrefunktion. Ud fra en farmakokinetisk analyse, der omfattede 490 patienter, hvoraf 132 patienter havde let nedsat nyrefunktion (60 ml/min \leq CrCl < 90 ml/min), 33 patienter havde moderat nedsat nyrefunktion (30 ml/min \leq CrCl < 60 ml/min), og 1 patient havde svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min), faldt CL/F for talazoparib desuden med henholdsvis 14 % og 37 % hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, svarende til en stigning i AUC på henholdsvis 17 % og 59 %, sammenlignet med patienter med normalt nyrefunktion (CrCl ≥ 90 ml/min). Farmakokinetikken for talazoparib er ikke undersøgt for patienter, der har brug for hæmodialyse (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Baseret på en farmakokinetisk analyse, der omfattede 490 patienter, hvoraf 118 patienter havde let nedsat leverfunktion (total bilirubin $\leq 1,0 \times$ ULN og ASAT $>$ ULN, eller total bilirubin $> 1,0-1,5 \times$ ULN og enhver ASAT), havde en let nedsat leverfunktion ingen virkning på farmakokinetikken for talazoparib. Farmakokinetikken for talazoparib hos patienter med normal leverfunktion, let nedsat leverfunktion, moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin $> 1,5-3,0 \times$ ULN og enhver ASAT) eller svært nedsat leverfunktion (total bilirubin $> 3,0 \times$ ULN og enhver ASAT) blev undersøgt i et farmakokinetisk studie. Farmakokinetisk populationsanalyse med data fra dette farmakokinetiske studie viste, at let, moderat eller svært nedsat leverfunktion ikke havde nogen signifikant indvirkning på talazoparibs farmakokinetik (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med talazoparib.

Genotoksicitet

Talazoparib var ikke mutagent i en bakteriel reversemutationstest (Ames). Talazoparib var clastogent i en *in vitro*-kromosomaberrationsanalyse i humane, perifere blodlymfocytter og i en *in vivo*-mikronukleusanalyse af rotter ved en eksponering svarende til klinisk relevante doser. Denne clastogenicitet stemmer overens med genomets manglende stabilitet som følge af den primære farmakologi for talazoparib, hvilket tyder på risikoen for genotoksicitet hos mennesker.

Toksicitetsstudier

I toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter og hunde har de primære fund ved subterapeutisk eksponering omfattet knoglemarvs-hypocellularitet med dosisafhængig reduktion af de hæmatopoietiske celler, svind af lymfevæv i flere organer samt atrofi og/eller degenerative ændringer af testikler, epididymis og tubuli seminiferi. Yderligere fund ved højere eksponeringer omfattede dosisafhængig forøgelse af apoptose/nekrose i mave-tarm-kanal, lever og ovarier. De fleste af de histopatologiske fund var generelt reversible, hvorimod fundene i testiklerne var delvist reversible efter 4 ugers ophør med dosering. Disse toksikologiske fund stemmer overens med farmakologien for talazoparib og det vævsfordelingsmønster.

Udviklingsmæssig toksikologi

I et studie omfattende undersøgelse af embryo-føtal udvikling hos rotter førte talazoparib til embryo-føtal død, fostermisdannelse (indsunkne øjne, små øjne, delt stjernebra, sammenvokset arcus vertebrae cervicalis) og strukturelle variationer i knoglerne ved systemisk AUC₂₄ eksponering af moderen med ca. 0,09 gange den relevante humane eksponering ved den anbefalede dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Silicificeret mikrokrytalinsk cellulose (sMCC) (mikrokrytalinsk cellulose og siliciumdioxid)

0,25 mg kapselskal

Hypromellose (HPMC)
Gul jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

1 mg kapselskal

Hypromellose (HPMC)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Printblæk

Shellak (E904)
Propylenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxid (E527)
Sort jernoxid (E172)
Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler

Beholder i højdensitets polyethylen (HDPE) og lukning i polypropylen (PP) med varmeinduceret forsegling. Pakningsstørrelse: Kartoner med 30 kapsler i en HDPE-beholder.

Enkelt doser i perforeret blister i polyvinylklorid/polyvinylidenklorid (PVC/PVdC) med aluminiumsfolie til at trække af. Pakningsstørrelser: Karton med 30 × 1 kapsler eller 60 × 1 kapsler eller 90 × 1 kapsler i blister med enkelt doser.

Talzenna 1 mg hårde kapsler

Beholder i højdensitets polyethylen (HDPE) og lukning i polypropylen (PP) med varmeinduceret forsegling. Pakningsstørrelse: Æske med 30 kapsler i en HDPE-beholder.

Enkelt doser i perforeret blister i polyvinylklorid/polyvinylidenklorid (PVC/PVdC) med aluminiumsfolie til at trække af. Pakningsstørrelse: Karton med 30 × 1 kapsler i blister med enhedsdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke-anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler

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

Talzenna 1 mg hårde kapsler

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. <FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG> FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler
talazoparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder talazoparib-tosylat svarende til 0,25 mg talazoparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
30 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synkes hele. Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1377/001 30 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Talzenna 0,25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler
talazoparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder talazoparib-tosylat svarende til 0,25 mg talazoparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
30 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse. Synkes hele.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1377/001 30 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTER YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler
talazoparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder talazoparib-tosylat svarende til 0,25 mg talazoparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
30 × 1 kapsel
60 × 1 kapsel
90 × 1 kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synkes hele. Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1377/002 (30 hårde kapsler)
EU/1/19/1377/003 (60 hårde kapsler)
EU/1/19/1377/004 (90 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Talzenna 0,25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Talzenna 0,25 mg kapsler
talazoparib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Talzenna 1 mg hårde kapsler
talazoparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver enkelt kapsel indeholder talazoparib-tosylat svarende til 1 mg talazoparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
30 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synkes hele. Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1377/005 (30 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Talzenna 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Talzenna 1 mg hårde kapsler
talazoparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver enkelt kapsel indeholder talazoparib-tosylat svarende til 1 mg talazoparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel
30 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synkes hele.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1377/005 (30 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTER YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Talzenna 1 mg hårde kapsler
talazoparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver enkelt kapsel indeholder talazoparib-tosylat svarende til 1 mg talazoparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel
30 × 1 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synkes hele. Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1377/006 (30 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Talzenna 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Talzenna 1 mg kapsler
talazoparib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler

Talzenna 1 mg hårde kapsler

talazoparib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Talzenna
3. Sådan skal du tage Talzenna
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Talzenna, og hvordan virker det

Talzenna indeholder det aktive stof talazoparib. Det er lægemiddel mod kræft, der også kaldes ”PARP-hæmmer” (poly-adenosindifosfat-ribose-polymerase-PARP).

Patienter med ændringer (mutationer) i generne, der kaldes BRCA (brystkræftgen), kan udvikle visse former for kræft. Talzenna blokerer et enzym, der reparerer beskadiget DNA i kræftcellerne, så kræftcellerne ikke kan reparere sig selv og dermed dør.

Hvad bruges Talzenna til

Talzenna bruges til behandling af voksne med en type brystkræft, der kaldes HER2-negativ brystkræft, som har et unormalt arveligt BRCA-gen.

Talzenna bruges når kræften har spredt sig ud over den oprindelige tumor eller til andre dele af kroppen.

Sundhedspersonalet vil foretage en test for at sikre sig, at Talzenna er det rigtige for dig.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Talzenna virker, eller hvorfor denne medicin er ordineret til dig, skal du spørge din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Talzenna

Tag ikke Talzenna

- Hvis du er allergisk over for talazoparib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Talzenna (angivet i afsnit 6).

- Hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet før du tager Talzenna og under behandlingen, hvis du oplever nogen af de symptomer, der er beskrevet i dette afsnit.

Lavt antal blodlegemer

Talzenna nedsætter antallet af blodlegemer som f.eks. antallet af røde blodlegemer (blodmangel eller anæmi), antallet af hvide blodlegemer (neutropeni) eller antallet af blodplader (trombocytopeni). Du skal være opmærksom på følgende symptomer:

- **Blodmangel (anæmi):** være forpustet, føle sig træt, bleg hud eller hurtig hjerterytme – det kan være tegn på et lavt antal røde blodlegemer.
- **Neutropeni:** infektion, får kuldegysninger eller rysten eller feber – det kan være tegn på et lavt antal hvide blodlegemer.
- **Trombocytopeni:** blå mærker eller at du bløder længere tid end normalt, hvis du får et sår – det kan være tegn på et lavt antal blodplader.

Du vil få taget regelmæssige blodprøver under behandlingen med Talzenna for at kontrollere dine blodlegemer (hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader).

Alvorlige problemer med knoglemarven

Et lavt blodtal kan i sjældne tilfælde være tegn på mere alvorlige problemer med knoglemarven som f.eks. myelodysplastisk syndrom (MDS) eller akut myeloid leukæmi (AML). Det kan være, at lægen vil undersøge din knoglemarv for at se, om det kunne være tilfældet for dig.

Prævention for mænd og kvinder

Fertile kvinder og mænd med gravide eller fertile partnere skal bruge en sikker form for prævention. Se afsnittet ”Prævention for mænd og kvinder” herunder.

Børn og unge

Talzenna må ikke bruge til børn eller unge (under 18 år).

Brug af anden medicin sammen med Talzenna

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også håndkøbsmedicin og naturlægemidler. Det er fordi, Talzenna kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Noget medicin kan påvirke måden, Talzenna virker på.

Det er navnlig følgende, som kan øge risikoen for bivirkninger med Talzenna:

- Amiodaron, carvedilol, dronedaron, propafenon, kinidin, ranolazin og verapamil, der almindeligvis bruges til behandling af problemer med hjertet.
- Antibiotika: clarithromycin og erythromycin, som anvendes til behandling af infektioner med bakterier.
- Itraconazol og ketoconazol bruges til behandling af svampeinfektioner.
- cobicistat, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir og tipranavir bruges til behandling af hiv-infektioner/aids.
- Cyklosporin bruges ved organtransplantation for at forhindre afstødning af det nye organ.
- Lapatinib bruges til behandling af patienter med visse former for brystkræft.
- Kumarin (findes f.eks. i gurkemeje) i lægemidler (se også afsnit Brug af Talzenna sammen med mad og drikke herunder.)

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Talzenna:

- Carbamazepin og phenytoin, epilepsimidler til behandling af anfald.
- Johannesurt/perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der bruges til nedtrykthed, modløshed og tristhed.

Brug af Talzenna sammen med mad og drikke

Anvend ikke kurkumin kosttilskud, mens du tager Talzenna, da det kan øge bivirkninger af Talzenna. Kurkumin findes i gurkemeje, og du må ikke bruge gurkemeje i større mængder; brug af krydderier i maden anses dog ikke for at udgøre en risiko.

Graviditet

Talzenna kan skade et ufødt barn. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil foretage en graviditetstest, før du starter på Talzenna.

- du må ikke bruge Talzenna, hvis du er gravid.
- du skal må ikke blive gravid, mens du tager Talzenna.
- tal med din læge om prævention, hvis der er mulighed for, at du eller din partner kan blive gravid.

Prævention for mænd og kvinder

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge en sikker form for prævention, mens de bliver behandlet med Talzenna og i mindst 7 måneder efter sidste dosis Talzenna. Da prævention, der indeholder hormoner ikke kan anbefales, hvis du har brystkræft, skal du anvende to ikke-hormonholdige præventionsmåder.

Tal med din læge om, hvilken prævention der kan være den rigtige for dig.

Mænd med en kvindelig partner, der er gravid eller kan blive det, skal bruge en sikker form for prævention, også efter sterilisering af manden, mens de bliver behandlet med Talzenna og i mindst 4 måneder efter sidste dosis.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Talzenna og i mindst 1 måned efter sidste dosis. Det vides ikke, om Talzenna går over i modermælken.

Fertilitet

Talazoparib kan nedsætte mænds fertilitet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Talzenna kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du føler dig svimmel, svag eller træt (meget almindelige bivirkninger ved Talzenna), skal du undgå at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Talzenna

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal man tage

Den anbefalede dosis er 1 kapsel af 1 mg dagligt.

Hvis du får bivirkninger, mens du tager Talzenna (se afsnit 4), vil din læge muligvis nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen, enten midlertidigt eller permanent. Dosis kan nedsættes til 0,75 mg (tages som 3 kapsler af 0,25 mg 1 gang dagligt) eller til 0,5 mg (2 kapsler af 0,25 mg 1 gang dagligt) eller til 0,25 mg (1 kapsel af 0,25 mg 1 gang dagligt).

Synk kapslen hel med et glas vand. Undgå at tygge eller knuse kapslerne. Du kan tage Talzenna med eller uden mad. Undlad at åbne kapslerne. Undgå at komme i kontakt med kapslens indhold.

Hvis du har taget for meget Talzenna

Hvis du har taget mere Talzenna end din normale dosis, skal du straks kontakte din læge eller nærmeste hospital. Det kan være nødvendigt at du får akut behandling.

Tag æsken og denne indlægsseddel med dig, så lægen ved, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Talzenna

Hvis du glemmer en dosis eller kaster op, skal du tage din næste dosis som planlagt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for de glemte kapsler eller kapsler, du har kastet op.

Hvis du holder op med at tage Talzenna

Du må ikke stoppe med at tage Talzenna, medmindre din læge fortæller dig det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks til din læge, hvis du bemærker nogen af følgende symptomer, som kan være tegn på en alvorlig blodsygdom:

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- være forpustet, føle sig træt, bleg hud eller hurtigt hjerterytme – det kan være tegn på et lavt antal røde blodlegemer (anæmi).
- infektion, kuldegysninger eller rysten, feber eller føle sig varm – det kan være tegn på et lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni).
- blå mærker eller du bløder længere end normalt, hvis du får et sår – det kan være tegn på et lavt antal blodplader (trombocytopeni).

Tal med din læge, hvis du får andre bivirkninger. De kan omfatte:

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader
- nedsat appetit
- svimmelhed
- hovedpine
- kvalme
- kaste op
- diarré
- smerter i mave/underliv
- hårtab

Almindelig (kan påvirke 1 ud af 10 personer)

- smagsforstyrrelser (dysgeusi)
- dårlig fordøjelse
- mundbetændelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Tag ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på at den har været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Talzenna indeholder

Aktivt stof: talazoparib. Talzenna hårde kapsler fås i forskellige styrker.

- Talzenna 0,25 mg hårde kapsler: hver kapsel indeholder talazoparibtosylat svarende til 0,25 mg talazoparib.
- Talzenna 1 mg hårde kapsler: hver kapsel indeholder talazoparibtosylat svarende til 1 mg talazoparib.

Øvrige indholdsstoffer:

- Kapselindhold: silikonificeret mikrokrystalinsk cellulose (sMCC) (mikrokrystalinsk cellulose og siliciumdioxid).
- 0,25 mg kapselskal: Hypromellose (HPMC), gul jernoxid (E172) og titandioxid (E171)
- 1 mg kapselskal: Hypromellose (HPMC), gul jernoxid (E172), titandioxid (E171) og rød jernoxid (E172)

Printblæk: Shellak (E904), propylenglycol (E1520), ammoniumhydroxid (E527), sort jernoxid (E172) og kaliumhydroxid (E525).

Udseende og pakningsstørrelser

Talzenna 0,25 mg leveres som uigennemsigtig ca. 14,30 mm x 5,32 mm hård kapsel med elfenbensfarvet overdel (påtrykt "Pfizer" med sort skrift) og hvid underdel (påtrykt "TLZ 0.25" med sorte skrift).

Talzenna 1 mg leveres som uigennemsigtig ca. 14,30 mm x 5,32 mm hård kapsel med svagt rød overdel (påtrykt "Pfizer" med sort skrift) og hvid underdel (påtrykt "TLZ 1" med sorte skrift).

Talzenna 0,25 mg fås i perforerede blisterpakninger med 30, 60 eller 90 hårde kapsler og i plastbeholdere med 30 hårde kapsler.

Talzenna 1 mg fås i perforerede blisterpakninger med 30 hårde kapsler og plastbeholdere med 30 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

Irland
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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.