

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Talzenna 0,25 mg hörð hylki

Talzenna 1 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Talzenna 0,25 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur talazoparib tosýlat sem jafngildir 0,25 mg talazoparib.

Talzenna 1 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur talazoparib tosýlat sem jafngildir 1 mg talazoparib.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Talzenna 0,25 mg hörð hylki

Ógegnsett, u.þ.b. 14,30 mm x 5,32 mm hart hylki með beinhvítu loki (áprentað með „Pfizer“ í svörtu) og hvítan bol (áprentaður með „TLZ 0.25“ í svörtu).

Talzenna 1 mg hörð hylki

Ógegnsett, u.þ.b. 14,30 mm x 5,32 mm hart hylki með ljósrauðu loki (áprentað með „Pfizer“ í svörtu) og hvítan bol (áprentaður með „TLZ 1“ í svörtu).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Talzenna er ætlað til einlyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með kímlínu BRCA1/2-stökkbreytingar, með HER2-neikvætt, staðbundið brjóstakrabbamein sem er langt gengið eða með meinvörpum. Sjúklingar skulu áður hafa fengið meðferð með antracýklíni og/eða taxani sem for- eða viðbótarmeðferð við krabbameini sem er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, nema slík meðferð hafi ekki hentað þeim (sjá kafla 5.1). Sjúklingar með hormónaviðtaka jákvætt brjóstakrabbamein ættu að hafa fengið meðferð með verkun á innkirtla áður, eða meðferð með verkun á innkirtla talin ekki henta þeim.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Talzenna skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Sjúklingar skulu valdir til að fá meðferð við brjóstakrabbameini með Talzenna byggt á staðfestingu eða grun um skaðlegar kímlínu BRCA stökkbreytingar sem eru ákvarðaðar af rannsóknarstofu þar sem reynsla er fyrir hendi og sem notar gildaðar prófunaraðferðir.

Veita skal sjúklingum með BRCA stökkbreytingar erfðaráðgjöf í samræmi við reglur á hverjum stað fyrir sig, eftir því sem við á.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 1 mg talazoparib einu sinni á dag. Sjúklingar skulu fá meðferð þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanleg eiturverkun kemur fram.

Skammtur sem gleymist

Ef sjúklingur kastar upp eða missir úr skammt skal ekki taka viðbótarskammt. Taka skal næsta ávísaða skammt á venjulegum tíma.

Skammtaaðlögun

Til að hafa stjórn á aukaverkunum skal hafa í huga að stöðva meðferð eða minnka skammta byggt á alvarleika þeirra og klínískum einkennum (sjá töflu 2). Ráðlögð skammtalækkun kemur fram í töflu 1.

Tafla 1. Skammtaaðlögun vegna aukaverkana

	Skammtastærð
Ráðlagður upphafsskammtur	1 mg (eitt 1 mg hylki) einu sinni á dag
Fyrsta skammtaminnkun	0,75 mg (þrjú 0,25 mg hylki) einu sinni á dag
Önnur skammtaminnkun	0,5 mg (tvö 0,25 mg hylki) einu sinni á dag
Þriðja skammtaminnkun	0,25 mg (eitt 0,25 mg hylki) einu sinni á dag

Mæla skal heildarblóðhag áður en Talzenna meðferð er hafin og fylgjast með honum mánaðarlega samkvæmt klínískum leiðbeiningum (sjá töflu 2 og kafla 4.4).

Tafla 2. Skammtabreytingar og stjórnun

	Gera hlé á gjöf Talzenna þar til gildin fara aftur í	Hefja aftur gjöf Talzenna
Hemóglóbín < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Hefja aftur gjöf Talzenna í næsta skammtaþrepi fyrir neðan
Blóðflagnafjöldi < 50.000/μl	≥ 75.000/μl	
Daufkyrningafjöldi < 1.000/μl	≥ 1.500/μl	
3. stigs eða 4. stigs aukaverkanir sem eru ekki í blóði	≤ Stig 1	Íhuga skal að byrja aftur notkun Talzenna í næsta skammtaþrepi fyrir neðan eða hætta notkun þess

Samhliða meðferð með P-glykópróteinheimum (P-gp)

Öflugir P-gp hemlar geta valdið aukinni útsetningu fyrir talazoparibi. Forðast skal samhliða notkun öflugra P-gp hemla meðan á meðferð með talazoparib stendur. Samhliða gjöf skal aðeins íhuga eftir ítarlegt mat á mögulegum ávinningi og áhættu. Ef ekki verður komist hjá samhliða gjöf öflugs P-gp hemils skal minnka Talzenna skammtinn í næsta skammtaþrep fyrir neðan. Þegar notkun öflugs P-gp hemils er hætt skal hækka Talzenna skammtinn (eftir 3–5 helmingunartíma P-gp hemilsins) í skammtinn sem var notaður áður en notkun öfluga P-gp hemilsins hófst (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbílírúbín ≤ 1 × efri eðlileg mörk [ULN] og aspartat amínótransferasi (ASAT) > ULN, eða heildarbílírúbín > 1,0 til 1,5 × ULN og hvaða ASAT gildi sem er), í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (heildarbílírúbín > 1,5 til

3,0 × ULN og hvaða ASAT gildi sem er) eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (heildarbílirúbín > 3,0 × ULN og hvaða ASAT gildi sem er) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (60 ml/mín. ≤ kreatínínúthreinsun [CrCL] < 90 ml/mín.). Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (30 ml/mín. ≤ CrCL < 60 ml/mín.) er ráðlagður upphafsskammtur Talzenna 0,75 mg einu sinni á dag. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (15 ml/mín. ≤ CrCL < 30 ml/mín.) er ráðlagður upphafsskammtur af Talzenna 0,5 mg einu sinni á dag. Talzenna hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með CrCL < 15 ml/mín. eða sjúklingum sem þurfa blóðskilun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum (≥ 65 ára) sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Talzenna hjá börnum og unglíngum < 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Talzenna er ætlað til inntöku. Til að koma í veg fyrir snertingu við innihald hylkisins skal gleypa hylkin í heilu lagi og þau má hvorki opna né leysa upp. Þau má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mergbæling

Greint hefur verið frá mergbælingu sem felst í blóðleysi, hvítfrumnafæð/daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með talazoparíbi (sjá kafla 4.8). Ekki skal hefja meðferð með talazoparíbi fyrr en sjúklingar hafa náð sér eftir eiturverkun á blóð vegna fyrri meðferðar (≤ stig 1).

Gera skal varúðarráðstafanir til að hafa reglulegt eftirlit með blóðgildum og teikum og einkennum sem tengjast blóðleysi, hvítfrumnafæð/daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá talazoparí. Komi slíkt fram er mælt með skammtabreytingum (minnkun eða stöðvun) (sjá kafla 4.2). Beita má stuðningsmeðferð, með eða án blóðgjafar og/eða blóðflagnagjafar og/eða gjöf frumuvaxtarþátta (colony stimulating factors) eftir því sem við á.

Mergrangvaxtarheilkenni/brátt mergfrumuhvítblæði

Greint hefur verið frá mergrangvaxtarheilkenni/bráðu mergfrumuhvítblæði (MDS/AML) hjá sjúklingum sem fengu fjöl-pólýmerasa (adenósín dífosfat-ribósa) (PARP) hemla, þ.m.t. talazoparí. Á heildina litið hefur verið greint frá MDS/AML hjá < 1% sjúklinga með hörð æxli sem fengu meðferð með talazoparíbi í klínískum rannsóknum. Hugsanlegir orsakapættir fyrir MDS/AML voru meðal annars fyrri krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu, önnur lyf skaðleg DNA eða geislameðferð. Staðfesta skal heildarblóðhag við upphaf meðferðar og fylgjast með honum mánaðarlega m.t.t. teikna um eiturverkun á blóð meðan á meðferðinni stendur. Ef MDS/AML er staðfest skal hætta notkun talazoparíbs.

Getnaðarvarnir hjá konum á barneignaraldri

Talazoparib hafði litningasundrandi áhrif í prófum *in vitro* á litningagöllum í eitelfrumum í útæðablóði hjá mönnum og í prófum *in vivo* á smákjarna í beinmerg hjá rottum en engin stökkbreytandi áhrif í Ames prófi (sjá kafla 5.3) og getur valdið fósturskaða þegar það er gefið konu á meðgöngu. Upplýsa skal konur á meðgöngu um hugsanlega áhættu fyrir fóstur (sjá kafla 4.6). Konur á barneignaraldri skulu ekki verða þungaðar meðan þær fá Talzenna og skulu ekki vera þungaðar í upphafi meðferðarinnar. Framkvæma skal þungunarpróf hjá öllum konum á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Mjög örugg getnaðarvörn er nauðsynleg hjá kvenkyns sjúklingum meðan á meðferð með Talzenna stendur og í minnst 7 mánuði eftir að meðferð er lokið. Þar sem sjúklingum með brjóstakrabbamein er ekki ráðlagt að nota hormónagetnaðarvarnir á að nota tvenns konar aðrar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

Ráðleggja skal karlkyns sjúklingum með kvenkyns maka á barneignaraldri eða þunguðum mökum að nota örugga getnaðarvörn (jafnvel eftir sáðrásarúrnám) meðan á meðferð með Talzenna stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammtinn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Talazoparib er hvarfefni lyfjaferju P-gp og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP) og brotthvarf þess er aðallega með útskilnaði í nýrum sem óbreytt sameind.

Lyf sem geta haft áhrif á plasmabéttni talazoparibs

P-gp hemlar

Upplýsingar úr rannsókn á lyfjamilliverkunum hjá sjúklingum með langt gengin hörð æxli hafa bent til þess að samtímis gjöf margra daglegra skammta af P-gp hemli, itraconazól 100 mg tvisvar á dag með stökum 0,5 mg skammti af talazoparibi hækkaði heildarútsetningu fyrir talazoparibi (AUC_{inf}) og hámarksþéttu (C_{max}) um u.þ.b. 56% og 40%, í sömu röð, samanborið við þegar stakur 0,5 mg skammtur af talazoparibi var gefinn einn sér. Þýðisgreining á lyfjahvörfum hefur einnig sýnt að samtímis notkun öflugra P-gp hemla hækkaði útsetningu fyrir talazoparibi um 45%, samanborið við þegar talazoparib var gefið eitt sér.

Forðast skal samhliða notkun öflugra P-gp hemla (þ.m.t. en ekki takmarkað við amíóðarón, carvedilól, claritrómýcín, cobicistat, darúnavír, dronedarón, erytrómýcín, indinavír, itraconazól, ketoconazól, lapatinib, lopinavír, propafenón, quinidín, ranolazín, ritonavír, saquinavír, telaprevír, tipranavír og verapamíl). Ef ekki verður komist hjá samhliða gjöf öflugs P-gp hemils skal minnka Talzenna skammtinn (sjá kafla 4.2).

P-gp virkjar

Upplýsingar úr rannsókn á lyfjamilliverkunum hjá sjúklingum með langt gengin hörð æxli bentu til þess að samtímis gjöf staks 1 mg talazoparib skammts ásamt mörgum daglegum skömmtum af P-gp virkja, rifampín 600 mg, þar sem rifampín var gefið samhliða 30 mínútum á undan talazoparibi daginn sem talazoparib var gefið, hækkaði C_{max} fyrir talazoparib um u.þ.b. 37% en hafði engin áhrif á AUC_{inf} samanborið við stakan 1 mg talazoparib skammt gefinn einn sér. Þetta eru líklega áhrif af bæði virkjun P-gp og hömlun af völdum rifampíns við þær aðstæður sem prófaðar voru í rannsókninni á milliverkunum. Engin skammtaaðlögun talazoparib var nauðsynleg þegar það var gefið samtímis rifampín. Hins vegar hafa áhrif annarra P-gp virkja á útsetningu fyrir talazoparib ekki verið rannsökuð. Aðrir P-gp virkjar (þ.m.t. en ekki takmarkað við carbamazepín, fenýtoín og jóhannesarjurt) kunna að minnka útsetningu fyrir talazoparibi.

BCRP hemlar

Áhrif BCRP hemla á lyfjahvörf talazoparibs hafa ekki verið rannsökuð *in vivo*. Samtímis gjöf BCRP hemla getur hækkað útsetningu fyrir talazoparibi. Forðast skal samhliða notkun öflugra BCRP hemla (þ.m.t. en ekki takmarkað við kúrkúmín og ciclósporín). Ef ekki verður komist hjá samhliða gjöf öflugra BCRP hemla skal hafa eftirlit með sjúklingum m.t.t. hugsanlegra aukinna aukaverkana.

Áhrif lyfja sem draga úr magasýru

Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til þess að samtímis gjöf lyfja sem draga úr magasýru, m.a. prótonpumpuþemla og histamín 2 viðtakablokka (H₂RA) eða annarra lyfja sem draga úr magasýru hafði engin marktæk áhrif á frásög talazoparibs.

Altækar hormónagetnaðarvarnir

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum milli talazoparibs og getnaðarvarnalyfja til inntöku.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri mega ekki verða þungaðar meðan þær fá Talzenna og mega ekki vera þungaðar í upphafi meðferðarinnar. Framkvæma skal þungunarpróf hjá öllum konum á barneignaraldri áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.4) áður en meðferð með talazoparibi hefst, meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð með talazoparibi er hætt. Þar sem sjúklingum með brjóstakrabbamein er ekki ráðlagt að nota hormónagetnaðarvarnir á að nota tvenns konar aðrar getnaðarvarnir. Ráðleggja skal karlkyns sjúklingum með kvenkyns maka á barneignaraldri eða þunguðum mökum að nota örugga getnaðarvörn (jafnvel eftir sáðrásarúrnám) meðan á meðferð með Talzenna stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Talzenna á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á fósturvísi/fóstur (sjá kafla 5.3). Talzenna getur valdið fósturskaða ef það er gefið konu á meðgöngu. Hvorki er mælt með notkun Talzenna á meðgöngu né hjá konum á barneignaraldri sem nota ekki getnaðarvörn (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort talazoparib skilst út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylking og því er ekki mælt með brjóstgjöf á meðan á meðferð með Talzenna stendur og í minnst 1 mánuð eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá sjúklingum. Samkvæmt niðurstöðum úr forklínískum rannsóknum á eistum (sem ganga að hluta til baka) og eggjastökkum (sem ganga til baka) getur Talzenna skert frjósemi hjá körlum á barneignaraldri (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Talzenna getur haft dálítill áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Fram getur komið þreyta/þróttleysi eða sundl eftir gjöf talazoparibs.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi Talzenna á heildina litið er byggt á samanlögðum upplýsingum frá 494 sjúklingum sem fengu daglega 1 mg af talazoparibi í klínískum rannsóknum við hörðum æxlum, þ.m.t. 286 sjúklingum úr slembiráðaðri 3. stigs rannsókn á kímlínu BRCA stökkbreyttu (gBRCAm), HER2 neikvæðu staðbundnu brjóstakrabbameini sem er langt gengið eða með meinvörpum og 83 sjúklingum úr 2. stigs

rannsókn án slembiröðunar hjá sjúklingum með kímlínu BRCA stökkbreyttu, staðbundnu brjóstakrabbameini sem er langt gengið eða með meinvörpum.

Algengustu ($\geq 25\%$) aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu talazoparib í þessum klínísku rannsóknum voru þreyta (57,1%), blóðleysi (49,6%), ógleði (44,3%), daufkyrningafæð (30,2%), blóðflagnafæð (29,6%) og höfuðverkur (26,5%). Algengustu ($\geq 10\%$) aukaverkanirnar á ≥ 3 . stigi með talazoparib voru blóðleysi (35,2%), daufkyrningafæð (17,4%) og blóðflagnafæð (16,8%).

Skammtabreyting (minnkun skammta eða skammtagjöf hætt) vegna hvaða aukaverkunar sem er var gerð hjá 62,3% sjúklinga sem fengu Talzenna. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til skammtabreytinga voru blóðleysi (33,0%), daufkyrningafæð (15,8%) og blóðflagnafæð (13,4%).

Meðferð var hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 3,6% sjúklinga sem fengu Talzenna. Miðgildi tímalengdar útsetningar var 5,4 mánuðir (bil 0,03-61,1).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 3 eru aukaverkanirnar teknar saman byggt á samarlögðum gögnum eftir líffærum og tíðniflokkum. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$) og algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð minnkandi alvarleika.

Tafla 3. Aukaverkanir byggt á samarlögðum gögnum úr 5 rannsóknum (N=494)

Líffæraflokkur Tíðni Kjörheiti	Öll stig* n (%)	Stig 3 n (%)	Stig 4 n (%)
Blóð og eitlar			
<i>Mjög algengar</i>			
Blóðflagnafæð ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Blóðleysi ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Daufkyrningafæð ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Hvítfrumnafæð ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Algengar</i>			
Eitilfrumnafæð ^e	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Efnaskipti og næring			
<i>Mjög algengar</i>			
Minnkuð matarlyst	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Taugakerfi			
<i>Mjög algengar</i>			
Sundl	69 (14,0)	1 (0,2)	N/A
Höfuðverkur	131 (26,5)	5 (1,0)	N/A
<i>Algengar</i>			
Breytingar á bragðskyni	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meltingarfæri			
<i>Mjög algengar</i>			
Uppköst	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Niðurgangur	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Ógleði	219 (44,3)	4 (0,8)	N/A
Kviðverkur ^f	105 (21,3)	8 (1,6)	N/A
<i>Algengar</i>			
Munnbólga	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meltingartruflanir	41 (8,3)	0 (0,0)	N/A
Húð og undirhúð			
<i>Mjög algengar</i>			
Hármissir ^g	110 (22,3)	N/A	N/A

Líffæraflokkur Tíðni Kjörheiti	Öll stig* n (%)	Stig 3 n (%)	Stig 4 n (%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar Þreyta ^h	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Skammstafanir: n=fjöldi sjúklinga; N/A=á ekki við (not applicable).

* Engar stig 5 aukaverkanir komu fram.

- a. Nær yfir kjörheitin blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna.
- b. Nær yfir kjörheitin blóðleysi, minnkuð blóðkornaskil og minnkaður blóðrauði.
- c. Nær yfir kjörheitin daufkyrningafæð og fækkun daufkyrninga.
- d. Nær yfir kjörheitin hvítfrumnafæð og fækkun hvíttra blóðfrumna.
- e. Nær yfir kjörheitin fækkun eitilfrumna og eitilfrumnafæð.
- f. Nær yfir kjörheitin kviðverkur, verkur í efra kviðarholi, óþægindi í kvið og verkur í neðra kviðarholi.
- g. Fyrir talazoparib er stig 1 21% og stig 2 er 2%.
- h. Nær yfir kjörheitin þreyta og þróttleysi.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mergbæling

Mjög algengt var að greint var frá aukaverkunum tengdum mergbælingu svo sem blóðleysi, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með talazoparib 1 mg/dag. Greint var frá stig 3 og stig 4 aukaverkunum tengdum mergbælingu fyrir blóðleysi 34,8% og 0,4%, daufkyrningafæð 15,6% og 1,8% og blóðflagnafæð 12,8% og 4,0%. Ekki var greint frá neinum dauðsföllum vegna aukaverkana tengdum mergbælingu. Greint var frá aukaverkunum tengdum mergbælingu í tengslum við skammtabreytingar hjá allt að 30% sjúklinga í þýðinu sem fékk talazoparib 1 mg/dag og greint var frá aukaverkunum í tengslum við að notkun rannsóknarlyfsins var hætt fyrir fullt og allt hjá færri en 1% sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun talazoparibs. Ekki var greint frá aukaverkunum hjá einum sjúklingi sem fyrir slysi tók sjálfur þrjátíu 1 mg talazoparib hylki á degi 1 og fékk tafarlaust meðferð með magaskolun. Einkenni ofskömmunar eru ekki þekkt. Ef til ofskömmunar kemur skal stöðva meðferð með talazoparibi og lækna skulu íhuga magaskolun, fylgja almennum stuðningsaðgerðum og meðhöndla sjúklinginn samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: önnur æxlishejmjandi lyf, ATC-flokkur: L01XK04

Verkunarháttur

Talazoparib er hemill á PARP ensím, PARP1 og PARP2. PARP ensím taka þátt í viðbrögðum við DNA skemmdum í frumuboðskiptaferlum svo sem DNA viðgerð, genaumritun og frumudauða. PARP hemlar (PARPi) hafa frumuskemmandi áhrif á krabbameinsfrumur með 2 verkunarháttum, hemlun PARP hvatavirkni og PARP bindingu, þar sem PARP prótein sem er bundið PARPi losnar ekki auðveldlega frá DNA skemmd og kemur þar með í veg fyrir DNA viðgerð, afritun og umritun, sem

leiðir af sér stýrðan frumudauða og/eða frumudauða. Meðferð æxlisfrumulína sem bera skemmdir í DNA viðgerðargenum með talazoparibi einlyfjameðferð leiðir til hækkunar γ H2AX gilda sem er merkiefni fyrir tvíþátta DNA brot (double stranded DNA breaks) og veldur minnkaðri frumufjölgun og auknum stýrðum frumudauða. Æxlishefjandi virkni talazoparibs sást einnig í líkani fyrir ósamgena ágræðslu hjá sjúklingum (PDX) á BRCA stökkbreyttu brjóstakrabbameini þar sem sjúklingarnir höfðu áður fengið meðferð byggða á plátínu. Í þessu PDX líkani dró talazoparib úr æxlisvexti og hækkaði gildi γ H2AX og stýrðan frumudauða í æxlunum.

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif talazoparibs á endurskautun hjartans voru metin með tímastilltum (time-matched) hjartalínurítum við mat á sambandi á milli breytingar á QT bili leiðrétt fyrir hjartsláttartíðni (QTc) frá grunnildi og samsvarandi plasmáþéttni talazoparibs hjá 37 sjúklingum með langt gengin hörð æxli. Talazoparib hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á QTc lengingu við hámarks klínískt ráðlagðan 1 mg skammt einu sinni á dag.

Verkun og öryggi

Slembiröðuð stig 3 rannsóknin EMBRACA

EMBRACA var opin, slembiröðuð, samhlíða, fjölsetra rannsókn með 2 meðferðarhópum með Talzenna samanborið við krabbameinslyfjameðferð (capecitabín, eribulín, gemcitabín, vinorelbín) hjá sjúklingum með kímlínu BRCA-stökkbreytt HER2-neikvætt brjóstakrabbamein sem er staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum sem fengu áður að hámarki 3 frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðir við staðbundnum langt gengnum sjúkdómi eða með meinvörpum. Sjúklingar þurftu að hafa áður fengið meðferð með antracyklíni og/eða taxani (nema það sér ekki ráðlegt) sem for- eða viðbótarmeðferð við krabbameini sem er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð byggða á plátínu við langt gengnum sjúkdómi þurftu að vera lausir við merki um framgang sjúkdómsins meðan á meðferðinni byggðri á plátínu stóð. Engin fyrri meðferð með PARP hemli var leyfð.

Af þeim 431 sjúklingi sem var slembiraðað í EMBRACA rannsókninni, var staðfest miðlægt að 408 (95%) voru með skaðlegt eða grun um skaðlegt gBRCAm með klínísku rannsóknarprófi; þar af voru 354 (82%) staðfest með BRCAAnalysis CDx[®] greiningunni. Staða BRCA stökkbreytinga (jákvætt fyrir brjóstakrabbameinsgeni 1 [BRCA1] eða jákvætt fyrir brjóstakrabbameinsgeni 2 [BRCA2]) var svipuð í báðum meðferðarhópunum.

Samtals var 431 sjúklingi slembiraðað 2:1 til að fá Talzenna 1 mg hylki einu sinni á dag eða krabbameinslyfjameðferð í hefðbundnum skömmtum þar til sjúkdómurinn versnaði eða eiturvekun var óásættanleg. Af þeim 431 sjúklingi sem var slembiraðað í EMBRACA rannsókninni, var 287 slembiraðað í Talzenna hópinn og 144 í hópinn sem fékk krabbameinslyf. Slembiröðun var lagskipt eftir fyrri krabbameinslyfjameðferð vegna meinvarpa (0 á móti 1, 2 eða 3), eftir þrefalt neikvæðri sjúkdómsstöðu (þrefalt neikvætt brjóstakrabbamein [TNBC] á móti ekki-TNBC) og sögu um meinvörp í miðtaugakerfi (já eða nei).

Lýðfræðilegar upplýsingar sjúklinga, grunnildi og sjúkdómseinkenni voru yfirleitt svipuð hjá báðum meðferðarhópunum í rannsókninni (sjá töflu 4).

Tafla 4. Lýðfræðilegar upplýsingar, grunnildi og einkenni sjúkdóms – EMBRACA rannsóknin

	Talazoparib (N=287)	Krabbameinslyf (N=144)
Miðgildi aldurs (y [bil])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Aldurshópur (y), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
50 til < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Kyn, n (%)		
Kona	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Karl	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Kynþáttur, n (%)		
Asískir	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Þeldökkir eða af afrískum uppruna	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Hvítir	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Annað	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Ekki tilkynnt	47 (16,4%)	18 (12,5%)
ECOG frammistöðugildi, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Vantar	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Hormónaviðtakagildi, n (%)		
HER2-jákvætt	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Þrefalt neikvætt	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Hormónaviðtaka jákvætt (ER jákvætt eða PgR jákvætt)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
BRCA gildi samkvæmt mati miðlægrar eða staðbundinnar rannsóknarstofu, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
BRCA1-stökkbreytinga jákvætt	133 (46,3%)	63 (43,8%)
BRCA2-stökkbreytinga jákvætt	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Tími frá fyrstu greiningu brjóstakrabbameins til greiningar langt gengins brjóstakrabbameins (ár)		
n	286	144
Miðgildi	1,9	2,7
Lágmark, hámark	0; 22	0; 24
Flokkar fyrir tíma frá fyrstu greiningu brjóstakrabbameins til greiningar langt gengins brjóstakrabbameins		
< 12 mánuðir	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 mánuðir	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Fjöldi fyrri frumuskemmandi meðferða við krabbameini sem er staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum		
Miðgildi (staðalfrávik)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Miðgildi	1	1
Lágmark, hámark	0; 4	0; 3
Fjöldi sjúklinga sem höfðu áður fengið frumueyðandi meðferðir við krabbameini sem er staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, 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%)

Tafla 4. Lýðfræðilegar upplýsingar, grunnildi og einkenni sjúkdóms – EMBRACA rannsóknin

	Talazoparib (N=287)	Krabbameinslyf (N=144)
Fjöldi sjúklinga sem höfðu áður fengið eftirfarandi meðferðir, n (%)		
Taxan	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antracýklín	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Platína	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Skammstafanir: BRCA=brjóstakrabbameinsgen; ER=estrógen viðtaki; HER2=vaxtarþáttarviðtaki þekjufruma í mönnum af tegund 2; N=fjöldi sjúklinga; n=fjöldi sjúklinga í flokknum; PgR=prógesterón viðtaki.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) sem var metin samkvæmt RECIST viðmiði útgáfu 1.1, metið í blinduðu óháðu mati (BICR). Aukaendapunktur voru hlutlægt svörunarhlutföll (ORR), heildarlifun (OS), öryggi og lyfjahlíf.

Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktæka bætingu í aðalendapunktinum lifun án versnunar sjúkdóms fyrir Talzenna samanborið við krabbameinslyfjameðferð. Engin tölfræðileg marktæk áhrif á heildarlifun komu fram við lokagreiningu á heildarlifun. Upplýsingar um verkun í EMBRACA rannsókninni eru teknar saman í töflu 5. Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun koma fram á mynd 1 og mynd 3, í sömu röð.

Tafla 5. Samantekt upplýsinga um verkun – EMBRACA rannsóknin*

	Talazoparib (N=287)	Krabbameinslyf (N=144)
PFS skv. BICR	N=287	N=144
Tilvik, fjöldi (%)	186 (65%)	83 (58%)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Áhættuhlutfall ^a (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
tvíhliða p-gildi ^b	p<0,0001	
OS (lokagreining) ^c	N=287	N=144
Tilvik, fjöldi (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Áhættuhlutfall ^a (95% CI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
tvíhliða p-gildi ^b	p=0,1693	
Hlutlægt svörun eftir rannsóknaraðila ^{d,e}	N=219	N=114
ORR, % (95% CI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Hlutfallslíkur (95% CI)	4,99 (2,93; 8,83)	
tvíhliða p-gildi ^f	p<0,0001	
Tímalengd svörunar eftir rannsóknaraðila ^d	N=137	N=31
Miðgildi (IQR), mánuðir	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Skammstafanir: BICR=blindað óháð miðlægt mat; CI=öryggisbil; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CR=full svörun; IQR=fjórðungsbil úrtaks (interquartile range); ITT=meðferðarhópur; ORR=hlutlægt svörunarhlutfall; OS=heildarlifun; PARP=fjöl-pólýmerasi (adenósín dífosfat-ribósi); PFS=lifun án versnunar sjúkdóms; PR=svörun að hluta; RECIST 1.1=viðmið fyrir mat á svörun í hörðum æxlum útgáfa 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1).

* PFS, ORR og tímalengd svörunar voru byggð á dagsetningunni þegar gagnasöfnun var hætt 15. september 2017 og 13,0 mánaða (95% CI: 11,1; 18,4) miðgildi eftirfylgni fyrir PFS hjá talazoparib hópnum og 7,2 mánaða (95% CI: 4,6; 11,1) hjá hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð. OS var byggt á dagsetningunni þegar gagnasöfnun var hætt 30. september 2019 og 44,9 mánaða (95% CI: 37,9; 47,0) miðgildi eftirfylgni hjá talazoparib hópnum og 36,8 mánaða (95% CI: 34,3; 43,0) hjá hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð.

a. Áhættuhlutfall var byggt á lagskiptu Cox líkani þar sem meðferð var eina stýribreytan (lagskiptingarþættir: fjöldi fyrri frumueyðandi krabbameinslyfjameðferða, þrefalt neikvætt gildi, saga um meinvörp í miðtaugakerfi) og var miðað við heildarmeðferð með krabbameinslyfi með < 1 talazoparib í vil.

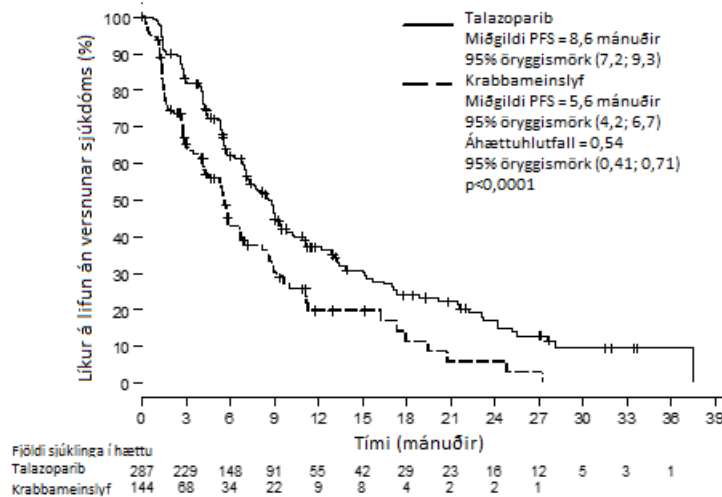
b. Lagskipt log-rank próf.

c. Við lokagreiningu OS fengu 46,3% á móti 41,7% sjúklinga sem var slembiraðað í hóp sem fékk talazoparib og hóp sem fékk krabbameinslyfjameðferð, í sömu röð, síðar meðferð byggða á platínu og 4,5% á móti 32,6% fengu síðar meðferð með PARP hemli.

d. Framkvæmt á meðferðarþýði með mælanlegan fjölda sjúkdóma með hlutlæga svörun. Tíðni fullrar svörunar

- var 5,5% fyrir talazoparib samanborið við 0% í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð.
- e. Skv. RECIST 1.1, var ekki þörf á staðfestingu á CR/PR.
- f. Lagsskipt CMH próf.

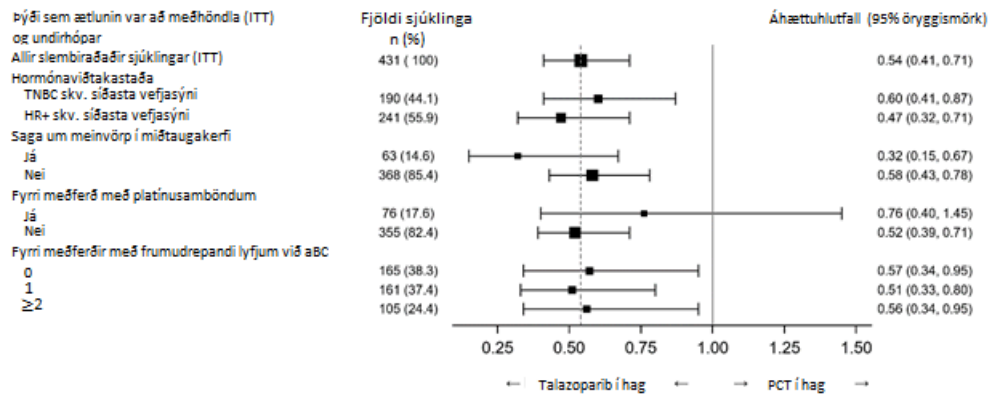
Mynd 1. Kaplan-Meier ferlar PFS – EMBRACA rannsóknin



Skammstöfun: CI=öryggisbil; PFS=lifun án versnunar sjúkdóms.

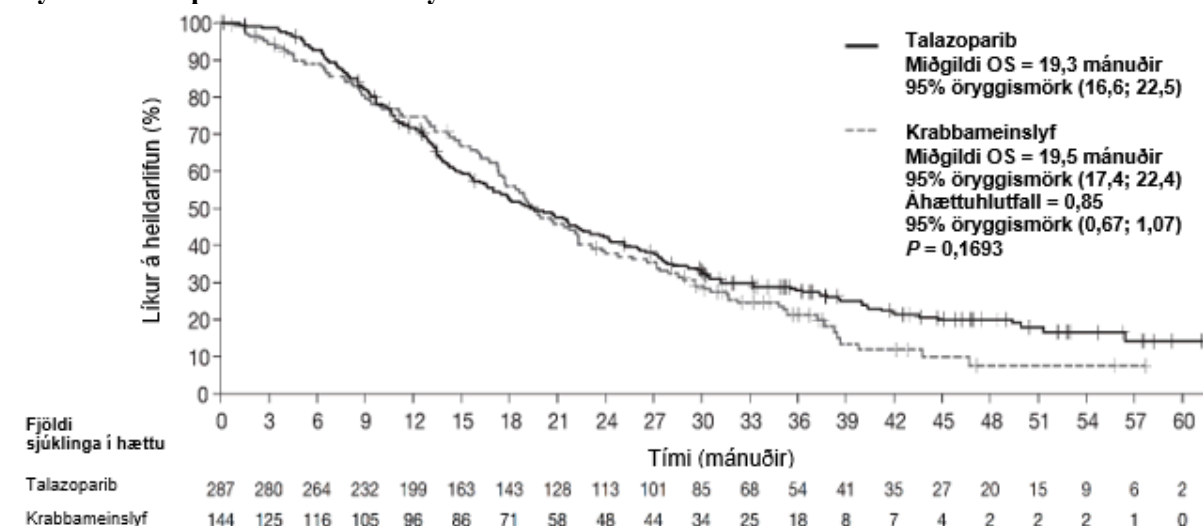
Fram fór röð af fyrirfram skilgreindum greiningum á lifun án versnunar sjúkdóms, hjá undirhópum sjúklinga, byggt á þáttum tengdum batahorfum og einkennum við grunnildi, til að kanna innra samræmi meðferðaráhrifa. Í samræmi við heildarniðurstöðurnar koma fram minnkun áhættu á versnun sjúkdóms eða dauða talazoparib hópnum í vil hjá öllum undirhópum sjúklinga (mynd 2).

Mynd 2. Ferli PFS greininga fyrir mikilvæga undirhópa – EMBRACA rannsóknin



Skammstafanir: aBC=langt gengið brjóstakrabbamein; CI=öryggisbil; CNS=miðtaugakerfi; HR+=hormónaviðtaka jákvætt; ITT=meðferðarþýði; PCT=meðferðarval læknis (krabbameinslyfjameðferð); PFS=lifun án versnunar sjúkdóms; TNBC=þrefalt neikvætt brjóstakrabbamein.

Mynd 3 Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlifun – EMBRACA rannsóknin



Skammstafanir: CI=öryggisbil; OS=heildarlifun.
p-gildi frumgreiningar var byggt á lagskiptu log-rank prófi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á talazoparibi hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Útsetning fyrir talazoparibi jókst almennt í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 0,025 mg til 2 mg eftir daglega fjölskammtagjöf. Í framhaldi af endurteknum daglegum 1 mg talazoparib skömmtum hjá sjúklingum, var margfeldis meðaltal (% breytileikastuðull [CV%]) flatarmáls undir plasmabéttni-tíma ferlinu (AUC) og hámarks plasmabéttni sem fram kom (C_{max}) fyrir talazoparib við stöðugt ástand á bilinu 126 (107) ng•klst./ml til 208 (37) ng•klst./ml og 11 (90) ng/ml til 19 (27) ng/ml, í sömu röð. Í framhaldi af endurteknum skömmtum náði plasmabéttni talazoparibs stöðugu ástandi innan 2 til 3 vikna. Miðgildi uppsöfnunarhlutfalls talazoparibs í framhaldi af endurtekinni lyfjagjöf til inntöku með 1 mg einu sinni á dag var á bilinu 2,3 til 5,2. Talazoparib er hvarfefni P-gp og BCRP flutningspróteina.

Frásög

Í framhaldi af gjöf talazoparib til inntöku, var miðgildi tíma til C_{max} (T_{max}) almennt á bilinu 1 til 2 klukkustundir eftir skammtagjöf. Rannsókn á nýtingu hjá mönnum hefur ekki farið fram. Hins vegar, samkvæmt upplýsingum um útskilnað með þvagi er nýting a.m.k. 41% þar sem a.m.k. 69% hluti frásogast (sjá Brotthvarf). Ekki er búist við neinum marktækum áhrifum magasýrulyfja á útsetningu fyrir talazoparibi, með tilliti til nægilegs leysanleika talazoparibs við öll sýrustig á bilinu 1 til 6,8. Tuttugu og átta prósent (28%) sjúklinga í þessari lykilrannsókn notuðu magasýrulyf, aðallega prótonpumpuhemla.

Áhrif matar

Neysla matar lækkaði þetta hlutfall en ekki umfang frásogs talazoparibs. Í framhaldi af inntöku á stökum skammti af talazoparibi með fitu- og hitaeiningaríkkum mat (u.þ.b. 827 hitaeiningar, 57% fita), var meðaltal C_{max} talazoparibs lækkað um u.þ.b. 46%, miðgildi T_{max} var seinkað um 1 til 4 klukkustundir, meðan það hafði engin áhrif á AUC_{inf} . Byggt á þessum niðurstöðum, má gefa Talzenna með eða án matar (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Meðaltal dreifingarrúmmáls (apparent volume of distribution) (V_{ss}/F) talazoparibs hjá þýðinu var 420 l. *In vitro*, var talazoparib bundið u.þ.b. 74% við plasmaprótein óháð þéttni á þéttibilinu 0,01 μM til 1 μM . Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi virðist ekki hafa áhrif á próteinbindingu talazoparibs þar sem ekki kom fram nein skýr leitni (trend) að því er varðar meðalhlutfall óbundins talazoparibs (f_u) *in vivo* í plasma hjá mönnum með versnandi nýrnastarfsemi eða lifrarstarfsemi.

Umbrot

Talazoparib verður fyrir mjög litlu umbroti í lifur manna. Í framhaldi af gjöf staks 1 mg skammts af [^{14}C]talazoparib til inntöku hjá mönnum, sáust engin mikilvæg umbrotsefni í plasma og talazoparib var eina lyfjatengda efnið sem fannst. Ekkert umbrotsefni sem samsvaraði eitt sér meira en 10% af gefnum skammti kom fram í þvagi eða hægðum.

In vitro, var talazoparib ekki hemill á cytókróm (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4/5 eða virkir á CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4 við klínískt mikilvæga þéttni.

In vitro, hamlaði talazoparib í engu helstu flutningspróteinunum í þörmum, lifur eða nýrum (P-gp, BCRP, lífrænt anjónísk-flutningspólýpeptíð [OATP]1B1, OATP1B3, lífrænt katjónísk-flutningsprótein [OCT]1, OCT2, lífrænt anjónísk-flutningsprótein [OAT]1, OAT3, útlæðisdælu gallsalta [BSEP], fjöllyfja- og eiturefnaútpressun [MATE]1 og MATE2-K) við klínískt mikilvægan styrk.

In vitro, hamlaði talazoparib ekki neinn þeirra mikilvægu úridín-dífosfat glúkúrónósýltransferasa (UGT) ísóforma (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 og 2B15) við klínískt mikilvæga þéttni.

Brotthvarf

Brotthvarf óbreytts lyfs um nýru (óvirk síun og virk seyting) er megin brotthvarfsleið talazoparibs. P-gp tekur líklega þátt í virkri seytingu talazoparibs í nýrum. Miðgildi (\pm staðalfrávik) lokahelmingunartíma talazoparibs í plasma var 90 (± 58) klukkustundir og miðgildi sýnilegrar úthreinsunar við inntöku (CL/F) hjá þýðinu (breytileiki milli einstaklinga) var 6,5 (31%) l/klst. hjá krabbameinssjúklingum. Hjá 6 kvenkyns sjúklingum sem fengu stakan skammt af [^{14}C]talazoparibi til inntöku, var að meðaltali 69% ($\pm 8,6\%$) og 20% ($\pm 5,5\%$) af gefnum geislavirkum heildarskammti endurheimtur í þvagi og hægðum, í sömu röð. Útskilnaður óbreytts talazoparibs í þvagi var meginbrotthvarfsleið fyrir 55% af gefnum skammti, meðan óbreytt talazoparib sem var endurheimt í hægðum var 14%.

Aldur, kyn og líkamsþyngd

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð með upplýsingar frá 490 sjúklingum með krabbamein til að meta áhrif aldurs (á bilinu frá 18 til 88 ára), kyns (53 karlar og 437 konur) og líkamsþyngd (á bilinu frá 35,7 kg til 162 kg) á lyfjahvörf talazoparibs. Niðurstöðurnar sýndu að aldur, kyn og líkamsþyngd höfðu engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf talazoparibs.

Kynþáttur

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 490 sjúklingum, þar sem 41 sjúklingur var asískur og 449 sjúklingar voru ekki asískir (361 hvítir, 16 þeldökkir, 9 annað og 63 ótilgreint), var CL/F fyrir talazoparib hærra hjá asískum sjúklingum samanborið við sjúklinga sem voru ekki asískir, sem leiðir til 19% minni útsetningar (AUC) hjá asískum sjúklingum.

Börn

Lyfjahvörf talazoparibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum < 18 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar úr rannsókn á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein með mismikið skerta nýrnastarfsemi benda til þess að heildarútsetning (AUC_{0-24}) fyrir talazoparibi eftir endurtekna skammta af talazoparibi einu sinni á dag hækkaði um 92% hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30 – < 60 ml/mín.) og 169% hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín.), samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR \geq 90 ml/mín.). Hámarksþéttni (C_{max}) talazoparibs hækkaði um 90% hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 107% hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir talazoparibi var svipuð hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR 60 – < 90 ml/mín.) og þeim sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi. Auk þess, byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 490 sjúklingum, voru 132 sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi (60 ml/mín. \leq CrCL < 90 ml/mín.), 33 sjúklingar voru með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (30 ml/mín. \leq CrCL < 60 ml/mín.) og 1 sjúklingur var með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín.), CL/F fyrir talazoparib var minnkað um 14% og 37% hjá sjúklingum með vægt og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi, sem samsvarar 17% og 59% hækkingu AUC, í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCL \geq 90 ml/mín.). Lyfjahlvörf talazoparibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem þurfa á blóðskilun að halda (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 490 sjúklingum voru 118 sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilíróbin \leq 1,0 \times ULN og ASAT > ULN, eða heildarbilíróbin > 1,0 til 1,5 \times ULN og hvaða ASAT gildi sem er), vægt skert lifrarstarfsemi hafði engin áhrif á lyfjahlvörf talazoparibs. Lyfjahlvörf talazoparibs hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, vægt skerta lifrarstarfsemi, í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (heildarbilíróbin > 1,5 til 3,0 \times ULN og hvaða ASAT gildi sem er) eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (heildarbilíróbin > 3,0 \times ULN og hvaða ASAT gildi sem er) voru rannsökuð í lyfjahlvarfarannsókn. Þýðisgreining á lyfjahlvörfum með upplýsingum úr þessari lyfjahlvarfarannsókn bendir til þess að vægt, í meðallagi eða alvarlega skert lifrarstarfsemi hafi engin marktæk áhrif á lyfjahlvörf talazoparibs (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum talazoparibs hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkun á erfðaefni

Talazoparib hafði engin stökkbreytandi áhrif í bakteríuprófi fyrir víxlaða stökkbreytingu (Ames). Talazoparib hafði litningasundrandi áhrif í *in vitro* prófunum á litningagöllum í eítílfrumum úr útæðablóði manna og í *in vivo* prófun á smákjörnum hjá rottum við útsetningu sem var svipuð og við klínískt mikilvæga skammta. Litningasundrandi áhrifin eru í samræmi við óstöðugleika genamengis af völdum meginlyfjavirkni talazoparibs, sem bendir til mögulegrar eiturverkunar á erfðaefni hjá mönnum.

Eiturverkun vegna endurtekinna skammta

Í rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum, voru helstu niðurstöðurnar við útsetningu sem var minni en til meðferðar meðal annars frumufæð í beinmerg með skammtaháðri fækkun blóðmyndandi frumna, tæming í eítílvef í mörgum líffærum og visnun og/eða hrörnarbreytingar í eistum, eistnalyppum og sáðpíplum. Fleiri niðurstöður við meiri útsetningu voru meðal annars skammtaháð aukning á stýrðum frumdauða/drepi í meltingarvegi, lifur og eggjastokkum. Flestar vefjameinafræðilegu niðurstöðurnar gengu almennt til baka en niðurstöður í eistum gengu að hluta til baka þegar 4 vikur voru liðnar frá því að notkun var hætt. Þessar niðurstöður um eiturverkun voru í samræmi við lyfjafræði talazoparibs og dreifingarmynstur þess í vefjum.

Eiturverkun á þroska

Í rannsókn á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum olli talazoparib dauða fósturvísis og fósturs, vansköpun fósturs (minnkuð augnbunga, smágerð augu, klofinn bringubeinsbolur, samgróinn háls hryggjarliðbogi) og formgerðarfrávik í beinum við altæka AUC₂₄ útsetningu móður sem var u.þ.b. 0,09 sinnum útsetning fyrir menn við ráðlagða skammta.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður silíkon sellulósi (sMCC) (örkristallaður sellulósi og silíkondíoxíð)

0,25 mg hylkisskel

Hýprómellósi (HPMC)

Gult járnoxíð (E172)

Títandíoxíð (E171)

1 mg hylkisskel

Hýprómellósi (HPMC)

Rautt járnoxíð (E172)

Gult járnoxíð (E172)

Títandíoxíð (E171)

Prentblek

Shellak (E904)

Própýlenglýkól (E1520)

Ammóníumhýdroxíð (E527)

Svart járnoxíð (E172)

Kalíumhýdroxíð (E525)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Talzenna 0,25 mg hörð hylki

Glas úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) og loki úr pólýprópýleni (PP) með hitameðhöndluðu innsigliðfóðri. Pakkningastærð: öskjur með 30 hylkjum í HDPE glasi.

Pólývínýlklóríð/pólývínýlidenklóríð (PVC/PVdC) götuð stakskammtaþynna sem er lokað með álþynnu. Pakkningastærðir: öskjur með 30 × 1 hylki eða 60 × 1 hylki eða 90 × 1 hylki í stakskammtaþynnum.

Talzenna 1 mg hörð hylki

Glas úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) og loki úr pólýprópýleni (PP) með hitameðhöndluðu innsigliðsfóðri. Pakkningastærð: öskjur með 30 hylkjum í HDPE glasi.

Pólývínýlklóríð/pólývínýlidenklóríð (PVC/PVdC) götuð stakskammtaþynna sem er lokað með álþynnu. Pakkningastærð: öskjur með 30 × 1 hylki í stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Talzenna 0,25 mg hörð hylki

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

Talzenna 1 mg hörð hylki

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. júní 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR GLAS

1. HEITI LYFS

Talzenna 0,25 mg hörð hylki
talazoparib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur talazoparib tosýlat sem jafngildir 0,25 mg talazoparib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki
30 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Gleypið í heilu lagi. Hvorki má opna, mylja né tyggja hylkin.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1377/001 (30 hörð hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Talzenna 0,25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Talzenna 0,25 mg hörð hylki
talazoparib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur talazoparib tosýlat sem jafngildir 0,25 mg talazoparib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki
30 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku. Gleypið í heilu lagi.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1377/001 (30 hörð hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Talzenna 0,25 mg hörð hylki
talazoparib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur talazoparib tosýlat sem jafngildir 0,25 mg talazoparib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki
30 × 1 hylki
60 × 1 hylki
90 × 1 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Gleypið í heilu lagi. Hvorki má opna, mylja né tyggja hylkin.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1377/002 (30 hörð hylki)
EU/1/19/1377/003 (60 hörð hylki)
EU/1/19/1377/004 (90 hörð hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Talzenna 0,25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Talzenna 0,25 mg hylki
talazoparib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR GLAS

1. HEITI LYFS

Talzenna 1 mg hörð hylki
talazoparib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur talazoparib tosýlat sem jafngildir 1 mg talazoparib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki
30 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Gleypið í heilu lagi. Hvorki má opna, mylja né tyggja hylkin.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1377/005 (30 hörð hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Talzenna 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Talzenna 1 mg hörð hylki
talazoparib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur talazoparib tosýlat sem jafngildir 1 mg talazoparib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki
30 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku. Gleypið í heilu lagi.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1377/005 (30 hörð hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Talzenna 1 mg hörð hylki
talazoparib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur talazoparib tosýlat sem jafngildir 1 mg talazoparib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki
30 × 1 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Gleypið í heilu lagi. Hvorki má opna, mylja né tyggja hylkin.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/7/19/1377/006 (30 hörð hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Talzenna 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Talzenna 1 mg hylki
talazoparib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Talzenna 0,25 mg hörð hylki
Talzenna 1 mg hörð hylki
talazoparib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Talzenna og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Talzenna
3. Hvernig nota á Talzenna
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Talzenna
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Talzenna og við hverju það er notað

Upplýsingar um Talzenna og verkun þess

Talzenna inniheldur virka efnið talazoparib. Það er tegund af krabbameinslyfi sem kallað er PARP (fjöl-ADP ríbósa pólýmerasa) hemill.

Sjúklingar með breytingar (stökkbreytingar) í genum sem kallast BRCA eru í hættu á að fá sumar tegundir af krabbameini. Talzenna virkar sem blokki á PARP sem er ensím sem gerir við DNA skemmdir í ákveðnum krabbameinsfrumum. Það veldur því að krabbameinsfrumurnar geta ekki lengur gert við skemmdir og þær deyja.

Notkun Talzenna

Talzenna er notað til meðferðar fullorðinna með brjóstakrabbamein af tegund sem kallast HER2-neikvætt brjóstakrabbamein sem eru með arfgengt óeðlilegt BRCA gen.

Talzenna er notað þegar krabbameinið hefur dreifst út fyrir upphaflega æxlið eða til annarra hluta líkamans.

Heilbrigðisstarfsmaður mun gera próf til að tryggja að Talzenna sé rétta lyfið fyrir þig.

Ef þú vilt vita meira um hvernig Talzenna verkar eða hvers vegna þú færð þetta lyf skaltu leita til læknisins.

2. Áður en byrjað er að nota Talzenna

Ekki má nota Talzenna

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir talazoparibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í

- kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en eða á meðan Talzenna er notað ef fram koma merki eða einkenni sem lýst er í þessum kafla.

Lítill fjöldi blóðfrumna

Talzenna lækkar fjölda blóðfrumna, s.s. fjölda rauðra blóðkorna (blóðleysi), fjölda hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) eða fjölda blóðflagna (blóðflagnafæð). Merki og einkenni sem þarf að hafa í huga eru meðal annars:

- **Blóðleysi:** Ef þú ert andstutt(ur), finnur fyrir mikilli þreytu, með föla húð eða hraðan hjartslátt – þetta geta verið merki um lítinn fjölda rauðra blóðkorna
- **Daufkyrningafæð:** Sýking, færð kuldahroll eða skjálfta, eða hita – þetta geta verið merki um lítinn fjölda hvítra blóðkorna
- **Blóðflagnafæð:** Ef þú ert með mar eða blæðingu lengur en vanalega við meiðsli – þetta geta verið merki um lítinn fjölda blóðflagna

Þú munt fara reglulega í blóðprufur meðan á meðferð með Talzenna stendur til að athuga blóðfrumur (hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur).

Alvarleg vandamál tengd beinmerg

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur lítill fjöldi blóðfrumna verið merki um alvarleg vandamál tengd beinmerg svo sem mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndrome, MDS) eða brátt mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukaemia, AML). Verið getur að lækningin vilji gera próf á beinmerg til að athuga þetta.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri og karlar með kvenkyns maka sem er eða gæti orðið barnshafandi skulu nota öruggar getnaðarvarnir.

Sjá kaflann „Getnaðarvarnir karla og kvenna“ hér fyrir neðan.

Börn og unglingar

Talzenna er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða Talzenna

Látið lækning, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtaf. Þetta er vegna þess að Talzenna getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Sum lyf geta einnig haft áhrif á verkun Talzenna.

Einkum geta eftirtalin lyf aukið hættu á aukaverkunum með Talzenna:

- Amíódarón, carvedilól, dronedarón, propafenón, quinidín, ranolazín og verapamíl - almennt notuð til að meðhöndla hjartakvilla.
- Claritrómycín og erytrómycín sýklalyf - notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar.
- Itraconazól og ketoconazól - notuð til að meðhöndla sveppasýkingar.
- Cobicistat, darúnávír, indinávír, lopinávír, ritonávír, saquinávír, telaprevír og tipranávír - notuð til að meðhöndla HIV smit/alnæmi.
- Ciclósporín - notað við líffæraígræðslu til að koma í veg fyrir höfnun.
- Lapatinib - notað til að meðhöndla sjúklinga með ákveðnar tegundir af brjóstakrabbameini.
- Kúrkúmín (sem finnst meðal annars í túrmerik rötinni) í sumum lyfjum (sjá einnig kafla um notkun Talzenna með mat og drykk hér að neðan).

Eftirtalin lyf geta minnkað verkun Talzenna:

- Carbamazepín og fenýtóín, flogaveikilyf - notuð til að meðhöndla flog eða köst.
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), jurtaf - notað til að meðhöndla vægt þunglyndi og kvíða.

Notkun Talzenna með mat og drykk

Ekki skal nota kúrkúmín í fæðubótarefnum meðan þú notar Talzenna því það getur aukið aukaverkanir Talzenna. Kúrkúmín er að finna í túrmerik rótinni og ekki skal nota mikið magn af túrmerik rót, en notkun krydds í mat er ekki talin líkleg til að valda vandræðum.

Meðganga

Talzenna getur skaðað ófætt barn. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn gerir þungunarpróf áður en þú byrjar að nota Talzenna.

- Þú skalt ekki nota Talzenna ef þú ert þunguð.
- Þú skalt ekki verða þunguð meðan á meðferð með Talzenna stendur.
- Þú skalt ræða um getnaðarvarnir við læknum ef einhver möguleiki er á því að þú eða maki þinn verði þunguð.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Talzenna stendur og í minnst 7 mánuði eftir síðasta Talzenna skammtinn. Þar sem sjúklingum með brjóstakrabbamein er ráðlagt að nota ekki hormónagetnaðarvarnir þarftu að nota tvenns konar aðrar getnaðarvarnir.

Þú skalt ræða við heilbrigðisstarfsmann um hvaða getnaðarvarnir geti hentað þér.

Karlar sem eiga kvenkyns maka sem er þunguð eða getur orðið þunguð skulu nota örugga getnaðarvörn jafnvel eftir sáðrásarúrnám meðan á meðferð með Talzenna stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt.

Brjóstgjöf

Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan þú notar Talzenna og ekki í að minnsta kosti 1 mánuð frá síðasta skammti. Ekki er þekkt hvort Talzenna skilst út í brjóstamjól.

Frjósemi

Talazoparib getur minnkað frjósemi karla.

Akstur og notkun véla

Talzenna getur haft dálítill áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir sundli, máttleysi eða þreytu (þetta eru mjög algengar aukaverkanir Talzenna) skaltu ekki aka eða nota vélar.

3. Hvernig nota á Talzenna

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtastærð

Ráðlagður skammtur er eitt 1 mg hylki til inntöku um munn einu sinni á dag.

Ef þú færð ákveðnar aukaverkanir meðan þú tekur Talzenna (sjá kafla 4) mun læknirinn hugsanlega minnka skammtinn eða stöðva meðferðina, annaðhvort tímabundið eða fyrir fullt og allt. Hægt er að minnka skammtinn í 0,75 mg (tekinn í þremur 0,25 mg hylkjum) einu sinni á dag eða í 0,5 mg (í tveimur 0,25 mg hylkjum) einu sinni á dag eða í 0,25 mg (í einu 0,25 mg hylki) einu sinni á dag.

Hylkin á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni. Hvorki má tyggja né mylja hylkin. Taka má Talzenna með mat eða milli máltíða. Ekki má opna hylkin. Forðast skal snertingu við innihald hylkisins.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Talzenna en venjulegur skammtur skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn eða næsta sjúkrahús. Bráð lækni meðferð kann að vera nauðsynleg.

Taktu umbúðirnar og þennan fylgiseðil með svo lækirinn viti hvaða lyf þú hefur verið að taka.

Ef gleymist að taka Talzenna

Ef skammtur af Talzenna gleymist eða þú kastar honum upp á að taka næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp hylki sem gleymst hefur að taka eða hefur verið kastað upp.

Ef hætt er að nota Talzenna

Ekki hætta að nota Talzenna nema lækirinn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef eitthvert af eftirfarandi einkennum kemur fram sem gæti verið merki um alvarlegan blóðsjúkdóm:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ef þú ert andstutt(ur), finnur fyrir mikilli þreytu, ert með föla húð eða hraðan hjartslátt – þetta geta verið merki um lítinn fjölda rauðra blóðkorna (blóðleysi).
- Sýking, kuldahrollur eða skjálfti, eða hiti eða hitatilfinning – þetta geta verið merki um lítinn fjölda hvíttra blóðkorna (daufkyrningafæð).
- Ef þú ert með mar eða blæðingu lengur en vanalega við meiðsli – þetta geta verið merki um lítinn fjölda blóðflagna (blóðflagnafæð).

Láttu lækinn vita ef fram koma aðrar aukaverkanir. Þær geta meðal annars verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lítill fjöldi hvíttra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna
- Minnkuð matarlyst
- Sundl
- Höfuðverkur
- Ógleði
- Uppköst
- Niðurgangur
- Kviðverkur
- Hármisssir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Breyting á bragðskyni (bragðskynstruflanir)
- Meltingartruflanir
- Bólga í munni

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt því fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Talzenna

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu eða þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Talzenna inniheldur

- Virka innihaldsefnið er talazoparib. Talzenna hörð hylki fást í mismunandi styrkleikum.
- Talzenna 0,25 mg hörð hylki: hvert hylki inniheldur talazoparib tosýlat sem jafngildir 0,25 mg talazoparib.
- Talzenna 1 mg hörð hylki: hvert hylki inniheldur talazoparib tosýlat sem jafngildir 1 mg talazoparib.

Önnur innihaldsefni eru:

- Innihald hylkis: örkristallaður silíkon sellulósi (sMCC) (örkristallaður sellulósi og silíkondíoxíð).
- 0,25 mg hylkisskel: hýprómellósi (HPMC), gult járnnoxíð (E172) og titandíoxíð (E171)
- 1 mg hylkisskel: hýprómellósi (HPMC), gult járnnoxíð (E172), titandíoxíð (E171) og rautt járnnoxíð (E172)

Prentblek: shellak (E904), própýlenglýkól (E1520), ammóníumhýdroxíð (E527), svart járnnoxíð (E172) og kalíumhýdroxíð (E525).

Lýsing á útliti Talzenna og pakkningastærðir

Talzenna 0,25 mg er fáanlegt í ógegnisæju, u.þ.b. 14,30 mm x 5,32 mm hörðu hylki með beinhvítu loki (áprentað með „Pfizer“ í svörtu) og hvítan bol (áprentaður með „TLZ 0.25“ í svörtu).

Talzenna 1 mg er fáanlegt í ógegnisæju, u.þ.b. 14,30 mm x 5,32 mm hörðu hylki með ljósrauðu loki (áprentað með „Pfizer“ í svörtu) og hvítan bol (áprentaður með „TLZ 1“ í svörtu).

Talzenna 0,25 mg er fáanlegt í götuðum stakskammtaþynnupakkningum með 30 eða 60 eða 90 hörðum hylkjum og í plastglösum með 30 hörðum hylkjum.

Talzenna 1 mg er fáanlegt í götuðum stakskammtaþynnupakkningum með 30 hörðum hylkjum og í plastglösum með 30 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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
farmacevtske 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 A.E. (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 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.