

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 0,25 mg capsule rigide
Talzenna 1 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Talzenna 0,25 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene talazoparib tosilato equivalente a 0,25 mg di talazoparib.

Talzenna 1 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene talazoparib tosilato equivalente a 1 mg di talazoparib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Talzenna 0,25 mg capsule rigide

Capsula rigida opaca, di circa 14,30 mm x 5,32 mm con cappuccio color avorio (con impresso "Pfizer" in nero) e corpo bianco (con impresso "TLZ 0.25" in nero).

Talzenna 1 mg capsule rigide

Capsula rigida opaca, di circa 14,30 mm x 5,32 mm con cappuccio rosso chiaro (con impresso "Pfizer" in nero) e corpo bianco (con impresso "TLZ 1" in nero).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Talzenna è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Talzenna deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

I pazienti devono essere selezionati per il trattamento del carcinoma mammario con Talzenna sulla base della presenza di mutazioni germinali BRCA patogene o sospette patogene, riscontrate da un laboratorio qualificato mediante un metodo di analisi validato.

La consulenza genetica per i pazienti con mutazioni BRCA deve essere eseguita secondo la normativa locale, ove applicabile.

Posologia

La dose raccomandata è 1 mg di talazoparib una volta al giorno. I pazienti devono essere trattati fino a progressione di malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.

Dose dimenticata

Se il paziente vomita o salta una dose, non deve assumere una dose supplementare. La successiva dose prescritta deve essere assunta all'orario previsto.

Aggiustamenti della dose

Al fine di gestire eventuali reazioni avverse al farmaco, è necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento o una riduzione della dose sulla base della severità e della presentazione clinica (vedere tabella 2). Le riduzioni della dose raccomandate sono indicate nella tabella 1.

Tabella 1. Aggiustamenti della dose per tossicità

	Livello di dose
Dose iniziale raccomandata	1 mg (una capsula da 1 mg) una volta al giorno
Prima riduzione della dose	0,75 mg (tre capsule da 0,25 mg) una volta al giorno
Seconda riduzione della dose	0,5 mg (due capsule da 0,25 mg) una volta al giorno
Terza riduzione della dose	0,25 mg (una capsula da 0,25 mg) una volta al giorno

Prima di iniziare la terapia con Talzenna è necessario eseguire un emocromo completo e continuare a monitorarlo mensilmente e quando clinicamente indicato (vedere tabella 2 e paragrafo 4.4).

Tabella 2. Modifica e gestione della dose

	Sospendere Talzenna fino al raggiungimento di	Riprendere Talzenna
Emoglobina < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Riprendere Talzenna alla dose inferiore successiva
Conta piastrine < 50.000/μl	≥ 75.000/μl	
Conta neutrofili < 1.000/μl	≥ 1.500/μl	
Reazione avversa non-ematologica di Grado 3 o di Grado 4	≤ Grado 1	Prendere in considerazione la ripresa di Talzenna alla dose inferiore successiva o interrompere il trattamento

Trattamento concomitante con inibitori della P-glicoproteina (P-gp)

Forti inibitori della P-gp possono portare a una maggiore esposizione al talazoparib. Evitare l'utilizzo concomitante di forti inibitori della P-gp durante il trattamento con talazoparib. La somministrazione concomitante deve essere considerata solo dopo attenta valutazione dei benefici e dei rischi potenziali. Se la somministrazione concomitante di un forte inibitore della P-gp non può essere evitata, la dose di Talzenna deve essere ridotta alla dose inferiore successiva. Quando il forte inibitore della P-gp viene interrotto, la dose di Talzenna deve essere aumentata (dopo 3–5 emivite dell'inibitore della P-gp) alla dose usata prima dell'inizio della somministrazione del forte inibitore della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni particolari

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale $\leq 1 \times$ limite superiore di normalità [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST] $> \text{ULN}$, o bilirubina totale da $> 1,0$ a $1,5 \times \text{ULN}$ e AST qualsiasi), compromissione epatica moderata (bilirubina totale da $> 1,5$ a $3,0 \times \text{ULN}$ e AST qualsiasi) o compromissione epatica severa (bilirubina totale $> 3,0 \times \text{ULN}$ e AST qualsiasi) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve ($60 \text{ ml/min} \leq$ clearance della creatinina [CrCl] $< 90 \text{ ml/min}$). Per i pazienti con compromissione renale moderata ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$), la dose iniziale raccomandata di Talzenna è di 0,75 mg una volta al giorno. Per i pazienti con compromissione renale severa ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), la dose iniziale raccomandata di Talzenna è di 0,5 mg una volta al giorno. Talzenna non è stato studiato in pazienti con CrCl $< 15 \text{ ml/min}$ o che necessitino di emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Talzenna nei bambini e negli adolescenti < 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Talzenna è per uso orale. Per evitare il contatto con il contenuto della capsula, le capsule devono essere ingerite intere e non devono essere aperte o disciolte. Possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

Sono stati riportati casi di mielosoppressione inclusa anemia, leucopenia/neutropenia e/o trombocitopenia in pazienti trattati con talazoparib (vedere paragrafo 4.8). La terapia con talazoparib non deve essere iniziata prima che i pazienti abbiano recuperato dalla tossicità ematologica causata dalla precedente terapia (\leq Grado 1).

È necessario adottare le opportune precauzioni per il monitoraggio di routine dei parametri ematologici e dei segni e sintomi associati ad anemia, leucopenia/neutropenia e/o trombocitopenia in pazienti trattati con talazoparib. Se si verifica uno di questi eventi, si raccomanda di apportare modifiche della dose (riduzione o interruzione) (vedere paragrafo 4.2). Trattamenti di supporto con o senza trasfusione di sangue e/o piastrine e/o somministrazione di fattori di crescita delle colonie possono essere usati quando appropriato.

Sindrome mielodisplastica/Leucemia mieloide acuta

Sono stati riportati casi di sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA) in pazienti che hanno ricevuto PARP-inibitori (inibitori della poli [adenosina difosfato-ribosio] polimerasi),

incluso il talazoparib. Complessivamente, sono stati riportati casi di SMD/LMA in < 1% di pazienti con tumori solidi trattati con talazoparib nell'ambito di studi clinici. Potenziali fattori contribuenti allo sviluppo di SMD/LMA includono: precedente chemioterapia a base di platino, altri agenti che danneggiano il DNA o radioterapia. È necessario eseguire un emocromo completo al basale, seguito da monitoraggio su base mensile volto a rilevare eventuali segni di tossicità ematologica durante il trattamento. In caso di diagnosi di SMD/LMA, è necessario interrompere l'assunzione di talazoparib.

Contracezione in donne in età fertile

Talazoparib è risultato clastogenico in un test di aberrazione cromosomica *in vitro* condotto su linfociti del sangue periferico umano e in un test *in vivo* del micronucleo nel midollo osseo di topo, ma non mutageno nel test di Ames (vedere paragrafo 5.3), e può causare danni al feto se somministrato a una donna incinta. Le donne in gravidanza devono essere messe al corrente del rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 4.6). Le donne in età fertile non devono iniziare una gravidanza durante la terapia con Talzenna e non devono essere in stato di gravidanza all'inizio del trattamento. Tutte le donne in età fertile devono sottoporsi a test di gravidanza prima di iniziare il trattamento.

Le pazienti di sesso femminile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento con Talzenna e per almeno 7 mesi dopo il completamento della terapia. Poiché la contraccezione ormonale non è raccomandata nelle pazienti con carcinoma mammario, devono essere usati 2 metodi contraccettivi non-ormonali e complementari tra di loro (vedere paragrafo 4.6).

È necessario informare gli uomini con partner femminili in età fertile, o in stato di gravidanza, della necessità di usare una misura contraccettiva efficace (persino in seguito a vasectomia), durante il trattamento con Talzenna e per almeno 4 mesi dopo la dose finale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Talazoparib è un substrato delle proteine di trasporto del farmaco P-gp e BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*, proteina di resistenza del carcinoma mammario) e viene eliminato principalmente per escrezione renale come composto immodificato.

Agenti che possono influire sulle concentrazioni di talazoparib nel plasma

Inibitori della P-gp

I dati ottenuti da uno studio di interazione farmaco-farmaco in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato hanno evidenziato che la somministrazione concomitante di dosi giornaliere multiple di un inibitore della P-gp, itraconazolo 100 mg due volte al giorno, e una singola dose di 0,5 mg di talazoparib ha incrementato l'esposizione complessiva a talazoparib (AUC_{inf}) e la concentrazione di picco (C_{max}) rispettivamente del 56% e del 40% circa, rispetto a una singola dose di 0,5 mg di talazoparib somministrata da sola. L'analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione ha inoltre mostrato che l'uso concomitante di forti inibitori della P-gp ha incrementato l'esposizione al talazoparib del 45% rispetto al talazoparib somministrato da solo.

L'uso concomitante di forti inibitori della P-gp (inclusi ma non limitati a amiodarone, carvedilolo, claritromicina, cobicistat, darunavir, dronedarone, eritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lapatinib, lopinavir, propafenone, chinidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir e verapamil) deve essere evitato. Se la somministrazione concomitante di un forte inibitore della P-gp non può essere evitata, la dose di Talzenna deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Induttori della P-gp

I dati ottenuti da uno studio di interazione farmaco-farmaco in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato hanno evidenziato che la somministrazione concomitante di una singola dose di 1 mg di talazoparib e di dosi giornaliere multiple di un induttore della P-gp, rifampina 600 mg, somministrato 30 minuti prima del talazoparib nel giorno della dose del talazoparib, ha incrementato la C_{max} di circa il 37%, lasciando invariata la AUC_{inf} rispetto a una singola dose di 1 mg di talazoparib somministrata da sola. Questo è probabilmente l'effetto combinato di entrambe le azioni di induzione e di inibizione della

P-gp indotte dalla rifampina, osservate nelle condizioni sperimentali durante lo studio di interazione farmaco-farmaco. Non sono necessari aggiustamenti della dose di talazoparib in caso di somministrazione concomitante con rifampina. Tuttavia, gli effetti di altri induttori della P-gp sull'esposizione al talazoparib non sono stati studiati. Altri induttori della P-gp (inclusi ma non limitati a carbamazepina, fenitoina e Erba di San Giovanni, o ivermectina) possono ridurre l'esposizione al talazoparib.

Inibitori della BCRP

L'effetto degli inibitori della BCRP sulla PK di talazoparib non è stato studiato *in vivo*. La somministrazione concomitante di talazoparib e inibitori della BCRP può incrementare l'esposizione a talazoparib. L'uso concomitante di forti inibitori della BCRP (inclusi ma non limitati a curcumina e ciclosporina) deve essere evitato. Se la somministrazione concomitante di forti inibitori della BCRP non può essere evitata, il paziente deve essere monitorato al fine di rilevare eventuali incrementi delle reazioni avverse.

Effetto degli agenti antiacidi

L'analisi di farmacocinetica di popolazione indica che la somministrazione concomitante di agenti antiacidi, inclusi inibitori di pompa protonica e antagonisti dei recettori H₂ dell'istamina (H₂RA) o altri agenti antiacidi, non ha avuto un impatto rilevante sull'assorbimento di talazoparib.

Contracezione ormonale per via sistemica

Non sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco tra talazoparib e contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Le donne in età fertile non devono iniziare una gravidanza durante la terapia con Talzenna e non devono essere in stato di gravidanza all'inizio del trattamento. Tutte le donne in età fertile devono sottoporsi a test di gravidanza prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive altamente efficaci (vedere paragrafo 4.4) prima di iniziare il trattamento con talazoparib, durante il trattamento e per 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento con talazoparib. Poiché la contraccezione ormonale non è raccomandata nelle pazienti con carcinoma mammario, devono essere usati 2 metodi contraccettivi non-ormonali e complementari tra di loro. È necessario informare gli uomini con partner femminili in età fertile o in stato di gravidanza della necessità di usare misure contraccettive efficaci (persino in seguito a vasectomia) durante il trattamento con Talzenna e per almeno 4 mesi dopo la dose finale (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Talzenna in donne in gravidanza non sono disponibili. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). Talzenna può causare danni al feto se somministrato a una donna incinta. Talzenna non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se talazoparib sia escreto nel latte materno umano. Il rischio per i neonati allattati al seno non può essere escluso, pertanto non è raccomandato l'allattamento al seno durante il trattamento con Talzenna e per almeno 1 mese dopo la dose finale.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni sulla fertilità nei pazienti. Sulla base dei risultati preclinici ottenuti su testicoli (parzialmente reversibili) e ovaie (reversibili), Talzenna può compromettere la fertilità negli uomini in età fertile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Talzenna può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In seguito all'assunzione di talazoparib si possono avvertire stanchezza/astenia o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Talzenna è basato sui dati aggregati di 494 pazienti che hanno ricevuto talazoparib ad una dose di 1 mg al giorno in studi clinici sui tumori solidi, inclusi 286 pazienti di uno studio randomizzato di Fase 3 affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo con mutazione germinale BRCA (gBRCAm) e 83 pazienti di uno studio di Fase 2 non randomizzato, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico con mutazione germinale BRCA.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 25\%$) in pazienti trattati con talazoparib in questi studi clinici sono state stanchezza (57,1%), anemia (49,6%), nausea (44,3%), neutropenia (30,2%), trombocitopenia (29,6%) e cefalea (26,5%). Le reazioni avverse di Grado ≥ 3 più comuni ($\geq 10\%$) di talazoparib sono state anemia (35,2%), neutropenia (17,4%) e trombocitopenia (16,8%).

Modifiche della dose (riduzioni o interruzioni della dose) a causa di reazioni avverse si sono verificate nel 62,3% dei pazienti trattati con Talzenna. Le reazioni avverse più comuni, che hanno reso necessarie modifiche della dose, sono state anemia (33,0%), neutropenia (15,8%) e trombocitopenia (13,4%).

L'interruzione definitiva dovuta a una reazione avversa si è verificata nel 3,6% dei pazienti trattati con Talzenna. La durata mediana dell'esposizione è stata di 5,4 mesi (intervallo 0,03-61,1).

Tabella con elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riepilogate nella tabella 3 sulla base di un set di dati aggregati ed elencate per sistemi e organi e categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100, < 1/10$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Reazioni avverse sulla base del set di dati aggregati da 5 studi (N=494)

Classificazione per sistemi e organi Frequenza Termine preferito	Tutti i gradi* n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Patologie del sistema emolinfopoietico			
<i>Molto comune</i>			
Trombocitopenia ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anemia ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropenia ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leucopenia ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Comune</i>			
Linfopenia ^e	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
<i>Molto comune</i>			
Appetito ridotto	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)

Classificazione per sistemi e organi Frequenza Termine preferito	Tutti i gradi* n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Patologie del sistema nervoso			
<i>Molto comune</i>			
Capogiri	69 (14,0)	1 (0,2)	N.A.
Cefalea	131 (26,5)	5 (1,0)	N.A.
<i>Comune</i>			
Disgeusia	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patologie gastrointestinali			
<i>Molto comune</i>			
Vomito	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Diarrea	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Nausea	219 (44,3)	4 (0,8)	N.A.
Dolore addominale ^f	105 (21,3)	8 (1,6)	N.A.
<i>Comune</i>			
Stomatite	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dispepsia	41 (8,3)	0 (0,0)	N.A.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
<i>Molto comune</i>			
Alopecia ^g	110 (22,3)	N.A.	N.A.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
<i>Molto comune</i>			
Stanchezza ^h	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Abbreviazioni: n = numero di pazienti; N.A. = non applicabile.

* Non si sono verificate reazioni avverse al farmaco di Grado 5.

a. Include i termini preferiti trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.

b. Include i termini preferiti anemia, ematocrito diminuito ed emoglobina diminuita.

c. Include i termini preferiti neutropenia e conta dei neutrofilo diminuita.

d. Include i termini preferiti leucopenia e conta dei leucociti diminuita.

e. Include i termini preferiti conta linfocitaria diminuita e linfopenia.

f. Include i termini preferiti dolore addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale e dolore addominale inferiore.

^g. Per talazoparib, il Grado 1 è pari al 21% e il Grado 2 al 2%.

^h. Include i termini preferiti stanchezza e astenia.

Descrizione di reazioni avverse specifiche

Mielosoppressione

Sono stati riportati casi molto frequenti di reazioni avverse correlate alla mielosoppressione quali anemia, neutropenia e trombocitopenia in pazienti trattati con talazoparib 1 mg/giorno. Sono stati riportati eventi di Grado 3 e Grado 4 correlati alla mielosoppressione: anemia 34,8% e 0,4%, neutropenia 15,6% e 1,8% e trombocitopenia 12,8% e 4,0%. Non sono stati riportati decessi dovuti a reazioni avverse correlate alla mielosoppressione. Sono stati riportati eventi avversi correlati alla mielosoppressione associati alle modifiche della dose in circa il 30% dei pazienti nella popolazione trattata con talazoparib 1 mg/giorno, mentre quelli associati all'interruzione definitiva del farmaco in studio sono stati riportati in meno dell'1% dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni note sul sovradosaggio di talazoparib sono limitate. Non sono state riportate reazioni avverse in un paziente che ha accidentalmente assunto trenta capsule da 1 mg di talazoparib il giorno 1 e che è stato immediatamente trattato con decontaminazione gastrica. I sintomi del sovradosaggio non sono stati determinati. In caso di sovradosaggio, è necessario interrompere il trattamento con talazoparib e il medico deve prendere in considerazione la decontaminazione gastrica, adottare misure di supporto generali e trattare il paziente in base ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XK04

Meccanismo d'azione

Talazoparib è un inibitore degli enzimi PARP (PARP1 e PARP2). Gli enzimi PARP sono coinvolti nelle vie di segnalazione della risposta cellulare al danno del DNA quali la riparazione del DNA, la trascrizione genica e la morte cellulare. I PARP-inibitori (PARPi) esercitano effetti citotossici sulle cellule tumorali mediante 2 meccanismi, inibizione dell'attività catalitica di PARP e cattura di PARP, laddove il legame delle proteine PARP a un PARPi non si dissocia rapidamente dal DNA danneggiato, impedendo quindi la riparazione, la replicazione e la trascrizione del DNA, determinando quindi l'apoptosi e/o la morte cellulare. Il trattamento di linee cellulari tumorali che presentano difetti nei geni di riparazione del DNA con l'agente singolo talazoparib porta a un incremento dei livelli di γ H2AX, un marker delle rotture del doppio filamento del DNA, con conseguente riduzione della proliferazione cellulare e incremento dell'apoptosi. L'attività antitumorale del talazoparib è stata osservata anche in un modello di xenotrapianto di carcinoma mammario con mutazione BRCA paziente derivato (PDX), in cui il paziente era stato precedentemente trattato con regime a base di platino. In questo modello di PDX il talazoparib ha ridotto la crescita tumorale e incrementato i livelli di γ H2AX e l'apoptosi nei tumori.

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto del talazoparib sulla ripolarizzazione cardiaca è stato analizzato mediante ECG programmati volti a valutare il rapporto tra la variazione dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) al basale e le concentrazioni corrispondenti di talazoparib nel plasma in 37 pazienti con tumori solidi in stadio avanzato. Non sono stati riscontrati effetti clinicamente rilevanti del talazoparib sul prolungamento del QTc alla dose massima clinicamente raccomandata di 1 mg una volta al giorno.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio di fase 3 randomizzato EMBRACA

EMBRACA è uno studio multicentrico, a 2 bracci, in parallelo, randomizzato, in aperto con Talzenna verso la chemioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina, vinorelbina) condotto su pazienti affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HER2-negativo con mutazione germinale BRCA, precedentemente sottoposti a non più di 3 regimi chemioterapici citotossici per il trattamento del carcinoma metastatico o localmente avanzato. I pazienti dovevano aver ricevuto un trattamento con antracicline e/o un taxano (ad eccezione dei casi in cui tale trattamento era controindicato) nel contesto neoadiuvante, adiuvante e/o metastatico. I pazienti precedentemente sottoposti a terapia a base di platino per il trattamento di tumori in stadio avanzato non dovevano aver mostrato segni di progressione della malattia durante la terapia a base di platino. Non erano ammessi trattamenti precedenti con PARP-inibitori.

Dei 431 pazienti randomizzati nello studio EMBRACA, per 408 (95%) è stato confermato in un laboratorio centrale il riscontro di una gBRCAm patogena o sospetta patogena mediante un test del

trial clinico; di questi, 354 (82%) sono stati confermati mediante l'uso di BRCAAnalysis CDx®. Lo stato della mutazione BRCA (positivo al gene di suscettibilità al carcinoma mammario 1 [BRCA1] o positivo al gene di suscettibilità al carcinoma mammario 2 [BRCA2]) è risultato simile nei due bracci di trattamento.

Un totale di 431 pazienti è stato randomizzato 2:1 a ricevere capsule di Talzenna 1 mg una volta al giorno o dosi standard di chemioterapia fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Dei 431 pazienti randomizzati in EMBRACA, 287 sono stati randomizzati al braccio di trattamento con Talzenna e 144 al braccio di trattamento con chemioterapia. La randomizzazione è stata stratificata in base al precedente utilizzo di chemioterapia per il trattamento di tumori metastatici (0 rispetto a 1, 2 o 3), allo stato della malattia triplo-negativo (carcinoma mammario triplo-negativo [TNBC] rispetto a non-TNBC) e alla storia di metastasi nel sistema nervoso centrale (presente rispetto ad assente).

Le caratteristiche demografiche dei pazienti, quelle relative al basale e alla malattia sono state generalmente simili nei due bracci di trattamento (vedere tabella 4).

Tabella 4. Caratteristiche demografiche, al basale e della malattia - Studio EMBRACA

	Talazoparib (N=287)	Chemioterapia (N=144)
Età mediana (y [intervallo])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Categoria anagrafica (y), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
Da 50 a < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Sesso, n (%)		
Donna	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Uomo	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Etnia, n (%)		
Asiatica	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Nera o afro-americana	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Bianca	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Altro	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Non indicata	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%)
Assente	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Stato del recettore ormonale, n (%)		
HER2-positivo	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Triplo-negativo	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Positivo al recettore ormonale (ER-positivo o PgR-positivo)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
Stato BRCA secondo valutazione del laboratorio centrale o locale, n (%)		
Positivo alla mutazione BRCA1	133 (46,3%)	63 (43,8%)
Positivo alla mutazione BRCA2	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Tempo trascorso dalla diagnosi iniziale di carcinoma mammario alla diagnosi di carcinoma mammario avanzato (anni)		
n	286	144
Mediana	1,9	2,7
Minimo, massimo	0, 22	0, 24
Categorie per il tempo trascorso dalla diagnosi iniziale di carcinoma mammario alla diagnosi di carcinoma mammario avanzato		
< 12 mesi	108 (37,6%)	42 (29,2%)

Tabella 4. Caratteristiche demografiche, al basale e della malattia - Studio EMBRACA

	Talazoparib (N=287)	Chemioterapia (N=144)
≥ 12 mesi	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Numero di regimi citotossici precedenti per il trattamento di tumore localmente avanzato o metastatico		
Media (dev. std.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Mediana	1	1
Minimo, massimo	0, 4	0, 3
Numero di pazienti precedentemente sottoposti a regimi citotossici per il trattamento di tumore localmente avanzato o metastatico, 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%)
Numero di pazienti sottoposti a precedenti terapie, n (%)		
Taxani	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antracicline	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Platino	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Abbreviazioni: BRCA = gene di suscettibilità al carcinoma mammario; ER = recettore estrogenico; HER2=recettore del fattore di crescita epidermico umano 2; N=numero di pazienti; n=numero di pazienti nella categoria; PgR = recettore per il progesterone.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata in accordo ai Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) v1.1, da una Revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR). Gli obiettivi secondari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la sopravvivenza complessiva (OS), la sicurezza e la PK.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS, outcome primario di efficacia, con Talzenna rispetto alla chemioterapia. Non è stato rilevato alcun effetto statisticamente significativo sull'OS al momento dell'analisi finale dell'OS. I dati sull'efficacia per EMBRACA sono riepilogati nella tabella 5. Le curve di Kaplan-Meier per la PFS e l'OS sono rappresentate rispettivamente nella figura 1 e nella figura 3.

Tabella 5. Riepilogo dei risultati sull'efficacia - Studio EMBRACA*

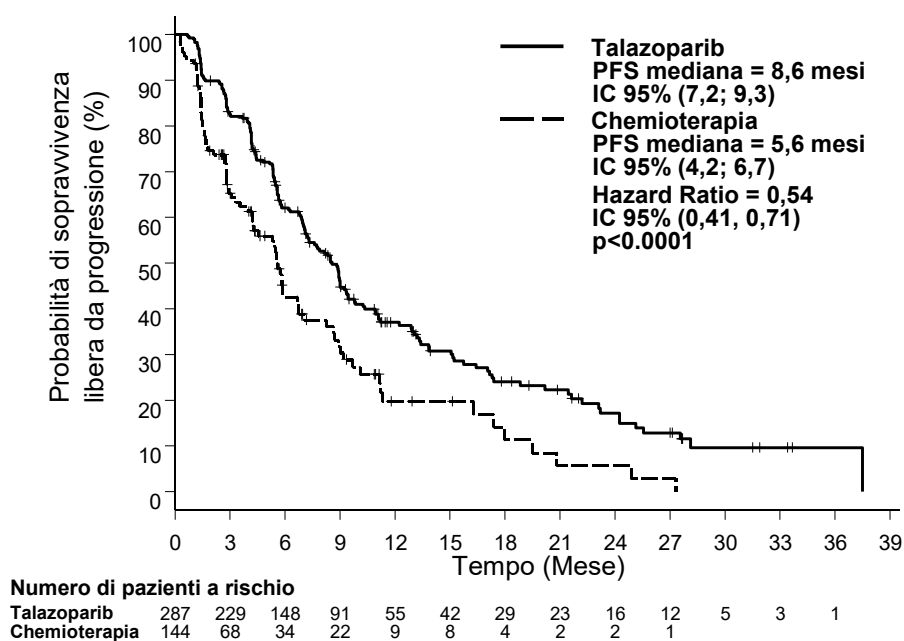
	Talazoparib	Chemioterapia
PFS secondo BICR	N=287	N=144
Eventi, numero (%)	186 (65%)	83 (58%)
Mediana (IC 95%), mesi	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Hazard ratio ^a (IC 95%)	0,54 (0,41; 0,71)	
Valore p a 2 code ^b	p<0,0001	
OS (analisi finale) ^c	N=287	N=144
Eventi, numero (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Mediana (IC 95%), mesi	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Hazard ratio ^a (IC 95%)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
Valore p a 2 code ^b	p=0,1693	
Risposta obiettiva secondo lo sperimentatore ^{d,e}	N=219	N=114
ORR, % (IC 95%)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Odds ratio (IC 95%)	4,99 (2,93; 8,83)	
Valore p a 2 code ^f	p<0,0001	
Durata della risposta secondo lo sperimentatore ^d	N=137	N=31
Mediana (IQR), mesi	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Abbreviazioni: BICR=Revisione centralizzata indipendente in cieco; IC=intervallo di confidenza; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CR=risposta completa; IQR=intervallo interquartile; ITT=intent-to-treat; ORR=tasso di risposta obiettiva; OS=sopravvivenza globale; PARP=poli [adenosina difosfato-ribosio] polimerasi; PFS=sopravvivenza libera da progressione; PR=risposta parziale; RECIST 1.1=Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1.

* PFS, ORR e durata della risposta si basano sulla data di cutoff dei dati del 15 settembre 2017 e su un follow-up mediano per la PFS di 13,0 mesi (IC 95%: 11,1; 18,4) nel braccio di trattamento con talazoparib e 7,2 mesi (IC 95%: 4,6; 11,1) nel braccio di trattamento con chemioterapia. La OS si basa sulla data di cutoff dei dati del 30 settembre 2019 e su un follow-up mediano di 44,9 mesi (IC 95%: 37,9; 47,0) nel braccio di trattamento con talazoparib e 36,8 mesi (IC 95%: 34,3; 43,0) nel braccio di trattamento con chemioterapia.

- a. L'hazard ratio era basato sul modello di regressione di Cox stratificato con il trattamento come unica covariata (fattori di stratificazione: numero di regimi di chemioterapia citotossica precedente, stato triplo-negativo, storia di metastasi nel sistema nervoso centrale) ed era relativo alla chemioterapia complessiva con < 1 a favore del talazoparib.
- b. Test log-rank stratificato.
- c. Al momento dell'analisi finale dell'OS, il 46,3% e il 41,7% dei pazienti randomizzati rispettivamente nei bracci di trattamento con talazoparib e chemioterapia è stato successivamente sottoposto a una terapia a base di platino e il 4,5% e il 32,6% è stato successivamente sottoposto a un trattamento con un inibitore di PARP.
- d. Condotta sull'ITT con popolazione con malattia misurabile che aveva mostrato una risposta obiettiva. Il tasso di risposta completa è stato del 5,5% con talazoparib rispetto allo 0% del braccio di trattamento con chemioterapia.
- e. Secondo RECIST 1.1, la conferma di CR/PR non era necessaria.
- f. Test CMH stratificato.

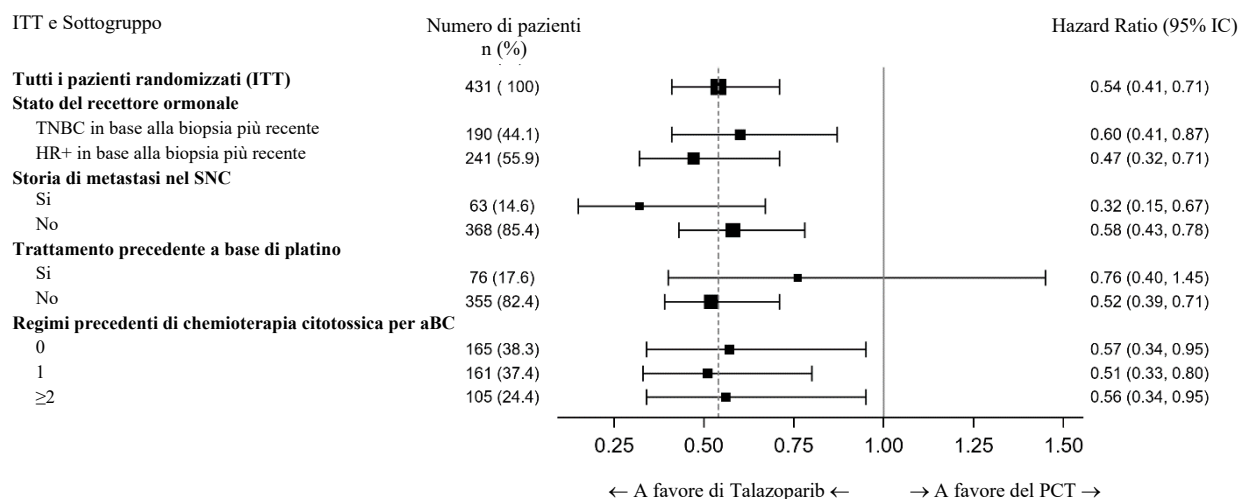
Figura 1. Curve di Kaplan-Meier della PFS - Studio EMBRACA



Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; PFS = sopravvivenza libera da progressione.

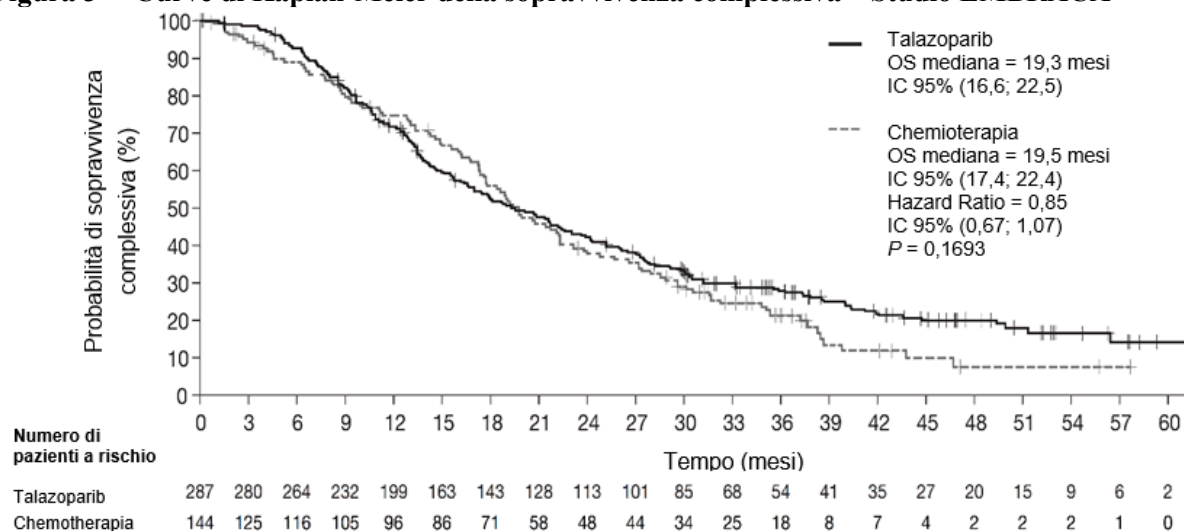
È stata effettuata una serie di analisi per sottogruppi pre-specificati sulla PFS sulla base dei fattori prognostici e delle caratteristiche al basale per studiare la coerenza interna dell'effetto del trattamento. Coerentemente con i risultati complessivi, è stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia e di decesso a favore del braccio trattato con talazoparib in tutti i sottogruppi di pazienti (Figura 2).

Figura 2. Forest plot delle analisi sulla PFS per i sottogruppi chiave - Studio EMBRACA



Abbreviazioni: aBC=carcinoma mammario avanzato; IC=intervallo di confidenza; SNC=sistema nervoso centrale; HR+=positivo al recettore ormonale; ITT=intent-to-treat; PCT=trattamento scelto dal medico (chemioterapia); PFS=sopravvivenza libera da progressione; TNBC=carcinoma mammario triplo-negativo.

Figura 3 Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza complessiva – Studio EMBRACA



Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; OS = sopravvivenza complessiva. Il valore p dell'analisi primaria è stato basato su un test log-rank stratificato.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con talazoparib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione al talazoparib è generalmente aumentata in modo proporzionale alla dose nell'intervallo da 0,025 mg a 2 mg in seguito alla somministrazione giornaliera di dosi multiple. Successivamente all'assunzione giornaliera ripetuta di 1 mg di talazoparib ai pazienti, l'area media geometrica (coefficiente di variazione % [CV%]) sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) del plasma e la concentrazione di talazoparib nel plasma massima (C_{max}) osservate allo stato stazionario rientravano nell'intervallo da 126 (107) ng•ora/mL a 208 (37) ng•ora/mL e da 11 (90) ng/mL a 19 (27) ng/mL, rispettivamente. Successivamente all'assunzione giornaliera ripetuta, le concentrazioni di talazoparib nel plasma hanno raggiunto lo stato stazionario entro 2-3 settimane. Il rapporto di accumulo medio

del talazoparib successivamente all'assunzione orale ripetuta di 1 mg una volta al giorno rientrava nell'intervallo da 2,3 a 5,2. Talazoparib è un substrato dei trasportatori P-gp e BCRP.

Assorbimento

Successivamente all'assunzione orale del talazoparib, il tempo mediano a C_{max} (T_{max}) rientrava generalmente tra 1 e 2 ore dopo l'assunzione della dose. Lo studio sulla biodisponibilità assoluta non è stato condotto nell'essere umano. Tuttavia, sulla base dei dati sull'escrezione urinaria, la biodisponibilità assoluta è pari almeno al 41% con una frazione assorbita di almeno il 69% (vedere Eliminazione). Non è atteso alcun effetto significativo degli agenti antiacidi sull'esposizione al talazoparib, considerata la solubilità sufficiente del talazoparib a tutti i livelli di pH tra 1 e 6,8. Il ventotto per cento (28%) dei pazienti nello studio pivotal assumeva agenti antiacidi, principalmente inibitori della pompa protonica.

Effetto del cibo

L'assunzione di cibo ha ridotto il tasso ma non il grado di assorbimento del talazoparib. In seguito all'assunzione orale di una singola dose di talazoparib con cibo altamente calorico ad alto contenuto di grassi (circa 827 calorie, 57% di grasso), la C_{max} media del talazoparib è diminuita di circa il 46% e il T_{max} mediano è stato dilazionato da 1 a 4 ore, mentre la AUC_{inf} è rimasta invariata. Sulla base di questi risultati, Talzenna può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio apparente (V_{ss}/F) di talazoparib della popolazione era di 420 L. *In vitro*, talazoparib si lega per il 74% circa alle proteine del plasma senza dipendenza della concentrazione dall'intervallo di concentrazione compreso tra 0,01 μ M e 1 μ M. La compromissione renale o epatica non sembra influire sul legame di talazoparib alle proteine in quanto non è stata individuata alcuna evidenza di associazione tra la frazione media di talazoparib del farmaco non legato (f_u) nel plasma umano *in vivo* e il peggioramento della funzionalità renale o epatica.

Biotrasformazione

Il talazoparib viene metabolizzato a livello epatico in misura minima nelle persone. In seguito alla somministrazione orale di una singola dose da 1 mg di [14 C]talazoparib nelle persone, non è stato rilevato alcun metabolita principale circolante nel plasma e il talazoparib era l'unica entità derivata da farmaci circolante rilevata. Nessun metabolita che singolarmente rappresentasse oltre il 10% della dose somministrata è stato individuato nelle urine o nelle feci.

In vitro, talazoparib non è risultato essere un inibitore dei citocromi (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5 né un induttore di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

In vitro, talazoparib non ha inibito nessuno dei principali trasportatori di membrana intestinale, epatica e renale (P-gp, BCRP, polipeptidi trasportatori di anioni organici [OATP]1B1, OATP1B3, trasportatori di cationi organici [OCT]1, OCT2, trasportatori di anioni organici [OAT]1, OAT3, pompa di esportazione dei sali biliari [BSEP], proteine di estrusione di farmaci e tossine [MATE]1 e MATE2-K) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

In vitro, talazoparib non ha inibito nessuna delle principali isoforme UGT (uridin difosfato glucuronosiltransferasi) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 e 2B15) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

L'eliminazione renale del farmaco immodificato (filtrazione passiva e secrezione attiva) è la principale via di eliminazione del talazoparib. P-gp è probabilmente coinvolta nella secrezione renale attiva del talazoparib. L'emivita (\pm la deviazione standard) del talazoparib nel plasma era di 90 (\pm 58) ore, mentre la clearance orale apparente (variabilità interindividuale) media della popolazione (CL/F) era di 6,5

(31%) L/ora in pazienti con carcinoma. In 6 pazienti donne a cui è stata somministrata oralmente una singola dose di [¹⁴C]talazoparib, è stata rilevata, rispettivamente nelle urine e nelle feci, una media del 69% (±8,6%) e del 20% (±5,5%) della dose radioattiva totale assunta. L'escrezione urinaria del talazoparib immodificato era la via di eliminazione del 55% della dose somministrata, mentre il talazoparib immodificato rilevato nelle feci era pari al 14%.

Età, sesso e peso corporeo

È stata condotta un'analisi di farmacocinetica di popolazione usando dati di 490 pazienti con carcinoma al fine di valutare l'impatto dell'età (dai 18 agli 88 anni), del sesso (53 uomini e 437 donne) e del peso corporeo (dai 35,7 kg ai 162 kg) sulla farmacocinetica di talazoparib. I risultati hanno evidenziato che età, sesso e peso corporeo non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di talazoparib.

Appartenenza etnica

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 490 pazienti, di cui 41 pazienti asiatici e 449 non asiatici (361 bianchi, 16 neri, 9 di altra etnia e 63 di etnia non indicata), la CL/F del talazoparib era maggiore nei pazienti asiatici rispetto ai non asiatici, con una riduzione del 19% dell'esposizione (AUC) nei pazienti asiatici.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di talazoparib non è stata valutata in pazienti < 18 anni di età.

Compromissione renale

I dati provenienti da uno studio di farmacocinetica, in pazienti con cancro in stadio avanzato e vari gradi di compromissione renale, hanno indicato che l'esposizione totale a talazoparib (AUC₀₋₂₄) dopo dosi multiple di talazoparib somministrate una volta al giorno è aumentata, rispettivamente, del 92% e del 169% nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR 30 – < 60 ml/min) e severa (eGFR < 30 ml/min), rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale (eGFR ≥ 90 ml/min). La C_{max} di talazoparib è aumentata, rispettivamente, del 90% e del 107% nei pazienti con compromissione renale moderata e severa rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. L'esposizione a talazoparib è risultata simile nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR 60 – < 90 ml/min) e con funzionalità renale normale. Inoltre, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 490 pazienti, di cui 132 pazienti con compromissione renale lieve (60 ml/min ≤ CrCl < 90 ml/min), 33 pazienti con compromissione renale moderata (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min) e 1 paziente con compromissione renale severa (CrCl < 30 ml/min), la CL/F del talazoparib era diminuita rispettivamente del 14% e del 37% nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata, corrispondente a un aumento del 17% e del 59% nell'AUC, rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale (CrCl ≥ 90 ml/min). La farmacocinetica del talazoparib nei pazienti con necessità di emodialisi non è stata studiata (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 490 pazienti, di cui 118 pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale ≤ 1,0 × ULN e AST > ULN o bilirubina totale da > 1,0 a 1,5 × ULN e AST qualsiasi), la compromissione epatica lieve non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di talazoparib. La farmacocinetica di talazoparib in pazienti con funzione epatica normale, compromissione epatica lieve, compromissione epatica moderata (bilirubina totale da > 1,5 a 3,0 × ULN e AST qualsiasi) o compromissione epatica severa (bilirubina totale > 3,0 × ULN e AST qualsiasi) è stata studiata in uno studio di farmacocinetica. L'analisi di farmacocinetica di popolazione che è stata condotta utilizzando i dati di questo studio di farmacocinetica, ha indicato che la compromissione epatica lieve, moderata o severa non ha avuto alcun impatto significativo sulla farmacocinetica di talazoparib (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con talazoparib.

Genotossicità

Talazoparib non è risultato mutageno in un test condotto sulla mutazione batterica inversa (test di Ames). Talazoparib è risultato clastogenico in un test di aberrazione cromosomica *in vitro* condotto su linfociti di sangue periferico umano e in un test *in vivo* del micronucleo di ratto a esposizioni simili a dosi clinicamente rilevanti. Questa clastogenicità è coerente con l'instabilità genomica derivante dalla farmacologia primaria del talazoparib, a indicare il potenziale di genotossicità nell'uomo.

Tossicità a dosi ripetute

In alcuni studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti e cani, i risultati principali a esposizioni subterapeutiche includevano l'ipocellularità del midollo osseo con riduzione dose-dipendente delle cellule ematopoietiche, deplezione del tessuto linfonodale in più organi e atrofia e/o alterazioni degenerative in testicoli, epididimi e tubuli seminiferi. Ulteriori risultati a esposizioni maggiori includevano l'incremento dose-dipendente di apoptosi/necrosi di tratto gastrointestinale (GI), fegato e ovaie. La maggior parte dei risultati istopatologici erano generalmente reversibili, mentre i risultati relativi ai testicoli erano parzialmente reversibili dopo 4 settimane dalla cessazione della dose. Questi risultati sulla tossicità sono coerenti con la farmacologia di talazoparib e la relativa distribuzione tissutale.

Tossicità dello sviluppo

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale condotto sui ratti, il talazoparib ha portato a morte embrio-fetale, malformazione fetale (microftalmia, dimensioni oculari ridotte, separazione delle sternebre, fusione dell'arco vertebrale cervicale) e alterazioni strutturali ossee a un'esposizione AUC₂₄ sistemica materna di circa 0,09 volte l'esposizione umana rilevante alla dose raccomandata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina silicizzata (sMCC) (cellulosa microcristallina e diossido di silicene)

Rivestimento capsula da 0,25 mg

Ipromellosa (HPMC)
Ferro ossido giallo (E172)
Titanio diossido (E171)

Rivestimento capsula da 1 mg

Ipromellosa (HPMC)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Titanio diossido (E171)

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Idrossido di ammonio (E527)
Ferro ossido nero (E172)
Idrossido di potassio (E525)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Talzenna 0,25 mg capsule rigide

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) e chiusura in polipropilene (PP) con rivestimento termico. Dimensioni confezione: scatole da 30 capsule in un flacone in HDPE.

Blister monodose perforato in cloruro di polivinile/polivinildencloruro (PVC/PVdC) con lamina adesiva in alluminio. Dimensioni confezione: scatole da 30 × 1, 60 × 1 o 90 × 1 capsule in blister monodose.

Talzenna 1 mg capsule rigide

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) e chiusura in polipropilene (PP) con rivestimento termico. Dimensioni confezione: scatole da 30 capsule in un flacone in HDPE.

Blister monodose perforato in cloruro di polivinile/polivinildencloruro (PVC/PVdC) con lamina adesiva in alluminio. Dimensioni confezione: scatole da 30 × 1 capsule in blister monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Talzenna 0,25 mg capsule rigide

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

Talzenna 1 mg capsule rigide

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**

- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**

- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 0,25 mg capsule rigide
talazoparib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene talazoparib tosilato equivalente a 0,25 mg di talazoparib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1377/001 (30 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Talzenna 0,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 0,25 mg capsule rigide
talazoparib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene talazoparib tosilato equivalente a 0,25 mg di talazoparib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale. Ingoiare intero.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1377/001 (30 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Talzenna 0,25 mg capsule rigide
talazoparib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene talazoparib tosilato equivalente a 0,25 mg di talazoparib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida

30 × 1 capsule

60 × 1 capsule

90 × 1 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1377/002 (30 capsule rigide)
EU/1/19/1377/003 (60 capsule rigide)
EU/1/19/1377/004 (90 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Talzenna 0,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 0,25 mg capsule
talazoparib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Talzenna 1 mg capsule rigide
talazoparib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene talazoparib tosilato equivalente a 1 mg di talazoparib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida
30 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1377/005 (30 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Talzenna 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 1 mg capsule rigide
talazoparib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene talazoparib tosilato equivalente a 1 mg di talazoparib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale. Ingoiare intero.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1377/005 (30 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 1 mg capsule rigide
talazoparib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene talazoparib tosilato equivalente a 1 mg di talazoparib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 × 1 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Non aprire, rompere o masticare le capsule, ingoiarle intere.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1377/006 (30 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Talzenna 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 1 mg capsule
talazoparib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Talzenna 0,25 mg capsule rigide Talzenna 1 mg capsule rigide talazoparib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Talzenna e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Talzenna
3. Come prendere Talzenna
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Talzenna
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Talzenna e a cosa serve

Cos'è Talzenna e come funziona

Talzenna contiene il principio attivo talazoparib. È un tipo di medicinale antitumorale, anche noto come PARP (poli-ADP ribosio polimerasi) inibitore.

I pazienti con alterazioni (mutazioni) dei geni detti BRCA sono a rischio di sviluppare alcune forme di carcinoma. Talzenna funziona bloccando il PARP, un enzima che ripara il DNA danneggiato in alcune cellule tumorali. Di conseguenza, le cellule tumorali non riescono più a ripararsi e muoiono.

A cosa serve Talzenna

Talzenna è impiegato per il trattamento di adulti con un tipo di carcinoma mammario noto come carcinoma mammario HER2-negativo, che hanno un gene BRCA ereditato anomalo.

Talzenna è utilizzato quando il carcinoma si è diffuso oltre il tumore originario ad altre parti del corpo.

L'operatore sanitario eseguirà un test per accertarsi che Talzenna sia la scelta migliore per lei.

Se ha qualsiasi domanda su come funziona Talzenna o perché le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Talzenna

Non prenda Talzenna

- se è allergico a talazoparib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- se sta allattando al seno.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Talzenna e durante il trattamento se manifesta segni o sintomi descritti in questo paragrafo.

Conta bassa delle cellule del sangue

Talzenna abbassa il conteggio delle sue cellule del sangue: la conta dei globuli rossi (anemia), la conta dei globuli bianchi (neutropenia), la conta delle piastrine (trombocitopenia). I segni e i sintomi ai quali è necessario prestare attenzione includono:

- **anemia:** fiato corto, forte stanchezza, pallore o battiti cardiaci accelerati (questi possono essere segni di una bassa conta dei globuli rossi)
- **neutropenia:** infezione, avvertire brividi o tremori, o febbre (questi possono essere segni di una bassa conta dei globuli bianchi)
- **trombocitopenia:** lividi o sanguinamenti più prolungati del normale in caso di lesioni (questi possono essere segni di una bassa conta delle piastrine)

Verrà sottoposto a regolari esami del sangue durante il trattamento con Talzenna per controllare le cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine).

Condizioni gravi correlate al midollo osseo

In rari casi, il basso valore delle cellule del sangue può essere un segno di condizioni più gravi correlate al midollo osseo quali la sindrome mielodisplastica (SMD) o la leucemia mieloide acuta (LMA). Il medico può decidere di sottoporla a un esame del midollo osseo per confermare o escludere la presenza di tali condizioni.

Contracezione in uomini e donne

Le donne in età fertile e gli uomini con partner in età fertile devono usare una misura contraccettiva efficace.

Consultare il paragrafo "Contracezione in uomini e donne" di seguito.

Bambini e adolescenti

Talzenna non deve essere usato in bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni).

Altri medicinali e Talzenna

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Sono compresi medicinali senza prescrizione medica e a base di erbe. Questo perché Talzenna può influenzare il modo in cui agiscono alcuni altri medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono influenzare il modo in cui agisce Talzenna.

In particolare, i seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati quando assunti con Talzenna:

- amiodarone, carvedilolo, dronedarone, propafenone, chinidina, ranolazina e verapamil - generalmente usati per trattare malattie cardiache.
- antibiotici a base di claritromicina ed eritromicina - usati per trattare le infezioni batteriche.
- itraconazolo e ketoconazolo - usati per trattare infezioni fungine.
- cobicistat, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir e tipranavir - usati per trattare infezioni da HIV/AIDS.
- ciclosporina - usata nel trapianto di organi per prevenire il rigetto.
- lapatinib - usato per trattare pazienti con determinati tipi di carcinoma mammario.
- curcumina (ad es., trovata nella radice della curcuma) in alcuni medicinali (vedere anche la sezione *Talzenna con cibi e bevande*, di seguito).

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di Talzenna:

- carbamazepina e fenitoina - antiepilettici usati per trattare crisi o attacchi.
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) - un rimedio a base di erbe usato per trattare disturbi lievi di depressione e ansia.

Talzenna con cibi e bevande

Non usi integratori alimentari contenenti curcumina quando assume Talzenna, in quanto possono aumentare gli effetti indesiderati di Talzenna. La curcumina si trova nella radice di curcuma, pertanto non deve usare grandi quantità di radice di curcuma, sebbene l'uso delle spezie nel cibo non sia una potenziale causa di problemi.

Gravidanza

Talzenna può causare danni al feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando al seno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Il medico la sottoporrà a un test di gravidanza prima di iniziare ad assumere Talzenna.

- non deve usare Talzenna se è in corso una gravidanza.
- deve evitare di iniziare una gravidanza durante l'assunzione di Talzenna.
- chiedi consiglio al medico nel caso in cui vi sia la possibilità che lei o la sua partner rimanga incinta.

Contracezione in uomini e donne

Le **donne** in età fertile devono usare una misura contraccettiva (anticoncezionale) efficace durante il trattamento con Talzenna e per almeno 7 mesi dopo l'ultima dose di Talzenna. Poiché la contraccezione ormonale non è raccomandata se ha un carcinoma mammario, deve usare 2 metodi contraccettivi non-ormonali.

Si rivolga al suo operatore sanitario per ricevere indicazioni sul metodo contraccettivo più adatto a lei.

Gli **uomini** con partner femminili in gravidanza o in età fertile devono usare una misura contraccettiva (anticoncezionale), anche in seguito a vasectomia, durante il trattamento con Talzenna e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Allattamento

Deve evitare di allattare al seno durante l'assunzione di Talzenna e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose. Non è noto se Talzenna possa passare nel latte materno.

Fertilità

Talazoparib può ridurre la fertilità nell'uomo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Talzenna può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se avverte capogiri, debolezza o stanchezza (effetti indesiderati molto comuni di Talzenna) non deve guidare o utilizzare macchinari.

3. Come prendere Talzenna

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose da assumere

La dose raccomandata è una capsula da 1 mg assunta per via orale una volta al giorno.

Se si verificano alcuni effetti indesiderati durante l'assunzione di Talzenna (vedere paragrafo 4), il medico può ridurre la dose o interrompere il trattamento, temporaneamente o definitivamente. La dose potrà essere ridotta a 0,75 mg (presa sotto forma di tre capsule da 0,25 mg) una volta al giorno, oppure a 0,5 mg (presa sotto forma di due capsule da 0,25 mg) una volta al giorno o a 0,25 mg (presa sotto forma di una capsula da 0,25 mg) una volta al giorno.

Inghi la capsula intera con un bicchiere d'acqua. Non mastichi e non frantumi le capsule. Può prendere

Talzenna con del cibo o tra un pasto e un altro. Non apra le capsule. Evitare il contatto con il contenuto della capsula.

Se prende più Talzenna di quanto deve

Se ha preso più Talzenna della sua dose normale, si rivolga immediatamente al medico o all'ospedale più vicino. Può essere necessario un trattamento urgente.

Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo, in modo che il medico sappia che cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Talzenna

Se dimentica una dose o vomita, prenda la dose successiva come programmato. Non prenda una dose doppia per compensare le capsule dimenticate o vomitate.

Se interrompe il trattamento con Talzenna

Non interrompa il trattamento con Talzenna se non indicato dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se accusa uno qualsiasi dei seguenti sintomi, che possono essere indice di una grave malattia del sangue:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- fiato corto, forte stanchezza, pallore o battiti cardiaci accelerati - questi possono essere segni di una conta dei globuli rossi bassa (anemia).
- infezione, avvertire brividi o tremori, avere febbre o sentire caldo - questi possono essere segni di una conta dei globuli bianchi bassa (neutropenia).
- lividi o sanguinamenti più prolungati del normale in caso di lesioni - questi possono essere segni di una conta delle piastrine bassa (trombocitopenia).

Si rivolga al medico se avverte qualsiasi altro effetto indesiderato, che può includere:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- conta bassa di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine
- appetito ridotto
- capogiri
- mal di testa
- sensazione di malessere (nausea)
- malessere (vomito)
- diarrea
- dolore addominale
- perdita di capelli

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- alterazione del gusto (disgeusia)
- indigestione
- infiammazione della bocca

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga

al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Talzenna

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone o sul blister dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Talzenna

- Il principio attivo è talazoparib. Talzenna capsule rigide è disponibile in diversi dosaggi.
- Talzenna 0,25 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene talazoparib tosilato equivalente a 0,25 mg di talazoparib.
- Talzenna 1 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene talazoparib tosilato equivalente a 1 mg di talazoparib.

Gli altri componenti sono:

- Contenuto della capsula: cellulosa microcristallina silicizzata (sMCC) (cellulosa microcristallina e diossido di silicene).
- Rivestimento capsule da 0,25 mg: ipromellosa (HPMC), ferro ossido giallo (E172) e titanio diossido (E171).
- Rivestimento capsule da 1 mg: ipromellosa (HPMC), ferro ossido giallo (E172), titanio diossido (E171) e ferro ossido rosso (E172).

Inchiostro di stampa: gommalacca (E904), glicole propilenico (E1520), idrossido di ammonio (E527), ferro ossido nero (E172) e idrossido di potassio (E525).

Descrizione dell'aspetto di Talzenna e contenuto della confezione

Talzenna 0,25 mg viene fornito sotto forma di capsula rigida opaca, di circa 14,30 mm x 5,32 mm, con cappuccio color avorio (con impresso "Pfizer" in nero) e corpo bianco (con impresso "TLZ 0.25" in nero).

Talzenna 1 mg viene fornito sotto forma di capsula rigida opaca, di circa 14,30 mm x 5,32 mm, con cappuccio rosso chiaro (con impresso "Pfizer" in nero) e corpo bianco (con impresso "TLZ 1" in nero).

Talzenna 0,25 mg è disponibile in confezioni di blister monodose perforati da 30, 60 o 90 capsule rigide e in flaconi di plastica da 30 capsule rigide.

Talzenna 1 mg è disponibile in confezioni di blister monodose perforati da 30 capsule rigide e in flaconi di plastica da 30 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.